

Démarche clinique de prévention de la sédation excessive chez les patients de réanimation traités par ventilation mécanique invasive : étude AWARE. Présentation du protocole d'étude*

A clinical approach to the prevention of excessive sedation in intensive care patients receiving invasive mechanical ventilation: the AWARE Study. Introduction of the study protocol

SRLF Trial Group

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé En réanimation, les patients sous ventilation mécanique (VM) invasive reçoivent une sédation dans le but de contrôler l'inconfort, l'anxiété et les phénomènes douloureux, mais aussi d'optimiser la prise en charge de la défaillance d'organe, en particulier respiratoire. Plusieurs études ont démontré la faisabilité et la sécurité de l'utilisation de stratégies allégeant la sédation. Ces stratégies ont été associées à une réduction significative de la durée de la VM invasive, sans démontrer de réduction de mortalité. Au travers d'une démarche clinique de prévention de la sédation excessive, l'étude AWARE met à disposition des réanimateurs un algorithme permettant de lutter contre la sédation excessive en proposant des alternatives aux agents hypnotiques, une graduation de la réponse médicamenteuse en fonction de la situation clinique et une réévaluation régulière des besoins réels au travers d'interruptions régulières des agents hypnotiques.

Matériel et méthode : AWARE est une étude randomisée, contrôlée, en groupes parallèles, ouverte et multicentrique. Les critères d'inclusion à réunir seront l'âge supérieur à 18 ans, une admission en réanimation avec nécessité d'une VM invasive prévisible d'au moins 48 heures et l'inclusion avant les 12 premières heures d'intubation et de ventilation. Les patients seront randomisés en deux groupes de même effectif. Le bras témoin recevra la sédation habituellement prescrite dans le service alors que le bras intervention recevra une sédation selon une démarche clinique de prévention de la sédation excessive. Cette dernière repose sur l'identification de différentes situations cliniques de gravité crois-

sante (niveau 0 à 3) auxquelles sont attribuées des réponses thérapeutiques spécifiques (de type 0 à 3). L'objectif principal est de diminuer la mortalité à j90. Pour démontrer une diminution de la mortalité à j90 de 22 à 17 %, le nombre de sujets à inclure est de 2 720 (1 360 par bras), en prenant un risque d'erreur alpha de 5 % et une puissance de 90 %. Le nombre de centres attendus est de 140 à 150. La durée de la période d'inclusion sera de 24 mois. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

Mots clés Sédation · Essai clinique contrôlé randomisé · Mortalité · Réanimation · Ventilation mécanique

Abstract In the intensive care unit (ICU), mechanically ventilated patients receive sedation in order to control any discomfort, anxiety, and pain they may have, as well as to optimise the management of organ and especially respiratory failure. Several studies have shown the feasibility and the safety of strategies aiming to decrease sedation. These strategies have been associated with a significant reduction in the duration of invasive mechanical ventilation, without showing a reduction in mortality. Based on such a clinical approach to prevent excessive sedation, the AWARE study is proposing an algorithm to control excessive sedation by offering an alternative to the traditional sedation protocols with a gradual sedation in relation to the clinical situation with regular re-assessments of the exact needs using regular interruptions in the administration of sedative drugs.

Material and method: AWARE is a randomized, controlled, open, multicentre trial performed in parallel groups. Patients will be included if over 18 years old and admitted to the ICU with the need for invasive mechanical ventilation for a pre-visible duration of >48 hours. Inclusion should be performed before the first 12 hours of intubation and ventilation. Patients will be randomly split into two groups of equal patients. The control group will receive the usual level of

SRLF Trial Group (✉)
SRLF, 48, avenue Claude-Vellefaux, F-75010 Paris, France
e-mail : srlf.trialgroup@srlf.org

* L'étude Aware est en cours de soumission au comité de protection des personnes (CPP). Le protocole est donc susceptible d'être modifié pour tenir compte de l'avis du CPP.

sedation in the department, while the treatment group will receive sedation according to the reduced sedation approach. The tested strategy relies the identification of different clinical situations of increasing severity (level 0 to 3), to which specific therapeutic responses will be assigned (type 0 to 3). The main objective is to reduce mortality at D90. In order to show a reduction in mortality at D90 of 22 to 17%, the number of patients to be included is 2,720 (1,360 per arm), with an alpha risk of 5% and a power of 90%. The number of centres will be about 140 to 150. The inclusion duration is for 24 months. **To cite this journal: *Réanimation* 20 (2011).**

Keywords Sedation · Controlled · Randomized clinical trial · Mortality · Intensive care · Mechanical ventilation

La sédation-analgésie est utilisée chez la plupart des patients recevant une ventilation mécanique (VM) invasive en réanimation pour réduire leur inconfort et leur anxiété, soulager leur douleur et favoriser l'adaptation au ventilateur [1,2]. Elle permet également de limiter les risques auxquels s'expose le patient durant les éventuelles périodes d'agitation (auto-extubations, ablations intempestives de cathéters...).

Cependant, plusieurs études observationnelles ont établi le lien fort qui existe, indépendamment du rôle de nombreux facteurs confondants, entre l'administration à doses élevées d'hypnotiques et la durée de VM invasive [3], le risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) [4] ou la durée de séjour en réanimation et le coût total de la prise en charge [2]. Le développement et l'implémentation de stratégies visant à limiter la sédation excessive sont ainsi devenus une véritable préoccupation au sein des services de réanimation au cours de cette dernière décennie.

Une stratégie de titration de la sédation est une stratégie de gestion de l'administration des agents hypnotiques (et souvent analgésiques) reposant sur un arbre décisionnel prévoyant la croissance et la décroissance des posologies des substances administrées par voie intraveineuse continue en fonction de différentes situations d'intolérance ou, à l'inverse, de sédation excessive, identifiées sur des évaluations à la demande et systématiques à intervalles réguliers.

L'étude princeps en matière de titration de la sédation intraveineuse en réanimation est l'étude de Brook et al., essai monocentrique randomisé, dans lequel une titration de la sédation selon un algorithme écrit précis, avec notamment la détection systématique d'une sédation excessive (définie par un score de Ramsay ≤ 4 , correspondant à un patient incapable d'ouvrir les yeux sur ordre) sur l'échelle de Ramsay évaluée toutes les quatre heures ($n = 162$) a été comparée à une sédation « empirique » ($n = 159$) [5]. Les résultats sont particulièrement probants avec une diminution de la durée de VM invasive de plus de 50 % dans le groupe des patients sédatisés selon l'algorithme (56 vs 117 heures, $p = 0,004$) associée à une diminution significative de la durée de séjour

en réanimation et à l'hôpital. D'autres études sont venues confirmer l'effet bénéfique de la titration de la sédation intraveineuse continue [6,7]. Hormis quelques cas très particuliers, une stratégie de titration dans les services de réanimation, visant à contrôler l'inconfort tout en maintenant autant que possible un niveau de conscience normal ou peu altéré, est réalisable et a un impact réel sur la durée de VM invasive ainsi que d'ailleurs sur l'incidence des PAVM.

Pour limiter le surdosage des agents hypnotiques, Kress et al. ont proposé d'interrompre une fois par jour la sédation qui est réinstituée à demi-dose en cas de réapparition de symptômes d'intolérance ou de réveil trop franc [8]. Récemment, une autre équipe a évalué le couplage de l'interruption quotidienne des hypnotiques avec la détection systématique des critères de sevrabilité du respirateur et la réalisation, en cas de positivité, d'une épreuve de ventilation spontanée, suivie en cas de nouvelle positivité, de l'extubation du patient [9]. L'hypothèse était que le couplage des deux stratégies permettrait non seulement un réveil précoce mais aussi une identification presque immédiate, une fois le patient réveillé, des candidats à l'extubation et ainsi de raccourcir de façon encore plus importante la durée de VM. L'étude était randomisée et cette fois-ci multicentrique portant sur plus de 300 patients. Dans le groupe témoin, la recherche de critères de sevrabilité était réalisée quotidiennement comme à l'habitude mais sans être précédée d'une interruption systématique des hypnotiques. Les patients du groupe intervention ont passé significativement moins de jours avec assistance ventilatoire invasive pendant les 28 premiers jours (14,7 vs 11,6 jours, $p = 0,02$), avec des durées de séjour en réanimation et à l'hôpital significativement réduites. Dans cette étude, la mortalité à un an était significativement plus faible dans le groupe intervention (44 vs 58 %, $p = 0,01$).

L'utilisation exclusive de bolus répétés d'hypnotiques a été proposée. Dans une étude randomisée monocentrique [10], un groupe dit « sédation légère » ($n = 65$, injections intermittentes de midazolam) était comparé à un groupe témoin ($n = 64$, perfusion continue). Le groupe « sédation légère » recevait cinq à dix fois moins de sédation que le groupe témoin et sa durée de VM invasive était significativement diminuée (2,9 vs 5,5 jours, $p = 0,02$), de même que la durée de séjour en réanimation, sans augmentation à distance des symptômes de SSPT, de dépression et d'anxiété. Ainsi, une sédation administrée avec le but de traiter l'inconfort sans rechercher particulièrement une altération de la conscience est faisable en réanimation. Des bolus répétés d'hypnotiques permettent d'atteindre cet objectif de sédation légère.

La mortalité ne constitue habituellement pas le critère de jugement principal, ce dernier étant le plus souvent la durée de VM invasive. Cependant, la mortalité à la sortie de réanimation ou de l'hôpital n'était diminuée, dans les groupes

intervention, que dans l'étude de Girard et al. [9], dont la portée des résultats est néanmoins limitée par des faiblesses méthodologiques. Néanmoins, les études n'ayant pas été dimensionnées pour tester un impact sur la mortalité, il est donc difficile de conclure quant à l'effet réel d'un allègement de la sédation sur ce critère de jugement. L'effet bénéfique, sur la mortalité, de stratégies limitant la sursédation est concevable puisqu'un lien a été établi entre une sédation allégée et la réduction d'événements associés à une surmortalité en réanimation, tels que les PAVM [7], la confusion [11] ou les neuromyopathies de réanimation [12,13].

L'étude AWARE, essai randomisé, prospectif, contrôlé, multicentrique a pour objectif de démontrer pour la première fois qu'une stratégie de sédation minimale basée sur un algorithme clinique simplifié permet de réduire le taux de mortalité d'une population de patients adultes recevant une VM de plus de 48 heures en réanimation.

Objectifs

Objectif principal

L'étude AWARE a pour objectif de déterminer si l'administration de la sédation selon une démarche clinique de prévention de la sédation excessive chez les patients traités par VM invasive de plus de 48 heures en réanimation permet de diminuer la mortalité à j90 par comparaison à l'administration de la sédation selon des modalités habituelles.

Objectifs secondaires

Déterminer si l'administration de la sédation selon une démarche clinique de prévention de la sédation excessive chez les patients traités par VM invasive de plus de 48 heures en réanimation permet de :

- diminuer la mortalité à j28, la mortalité hospitalière et la mortalité à un an ;
- diminuer la durée de VM invasive, le délai entre le début de la VM invasive et la première épreuve de ventilation spontanée, l'incidence des PAVM, la durée de VNI au décours de l'extubation et le taux de trachéotomie ;
- diminuer la quantité d'hypnotiques intraveineux administrés ;
- diminuer les délais entre le début de la VM invasive d'une part et la première mise au fauteuil et la première station debout au pied du lit d'autre part, l'incidence de syndrome confusionnel (« delirium ») et de neuromyopathie de réanimation et la durée de séjour en réanimation ;
- augmenter le nombre de patients ayant pu regagner à j28, M3 et M12 un lieu de vie d'un niveau au moins égal à celui à l'état de base ;

- augmenter la qualité de vie ressentie par le patient et l'autonomie fonctionnelle à M3 et M12, et diminuer l'incidence de SSPT et de syndrome dépressif à M3 et M12.

Conception de la recherche

Type d'étude

Il s'agit d'une étude clinique, randomisée, contrôlée, en deux groupes parallèles (stratégie de sédation habituelle versus stratégie guidée par une démarche clinique de prévention de la sédation excessive), ouverte et multicentrique.

Randomisation

La randomisation sera stratifiée sur le centre investigateur. En effet, les patients peuvent avoir un profil moyen différent d'un service de réanimation à l'autre, avec des taux de mortalité très hétérogènes entre les centres.

Population de l'étude

Critères d'inclusion

- Âge \geq 18 ans ;
- intubation et VM invasive depuis moins de 12 heures ;
- durée prévisible de la VM invasive supérieure à 48 heures.

Critères de non-inclusion

- Admission après arrêt cardiaque ;
- maladie neuromusculaire aiguë ou chronique ;
- trachéotomie à l'admission en réanimation ;
- lésion cérébrale aiguë nécessitant une sédation intraveineuse continue, voire une curarisation dans le cadre de la prise en charge d'une hypertension intracrânienne ;
- état de mal épileptique ;
- décision de limitation des traitements ;
- grossesse, allaitement ;
- inclusion dans un autre essai thérapeutique impliquant une modification des pratiques habituelles de sédation ou de VM invasive ;
- patient déjà inclus dans AWARE ;
- absence d'affiliation à la Sécurité sociale ;
- patient sous tutelle ou curatelle ;
- patient moribond ;
- refus de participation du patient.

Les patients nécessitant une curarisation, quelle qu'en soit la raison, pourront être inclus.

Description de la méthodologie de la recherche

Schéma de l'étude

L'étude se déroulera en trois étapes.

Période de prétraitement

Cette période débute dès que le patient est intubé et s'étend jusqu'à la randomisation. La randomisation et la mise en route de la stratégie de sédation attribuée doivent avoir lieu soit dans les 12 heures qui suivent l'admission en réanimation, pour les patients intubés avant l'admission en réanimation, soit dans les 12 heures qui suivent l'intubation, pour les patients intubés après l'admission en réanimation.

Période de traitement

Cette période débute une fois que le patient est randomisé et prend fin lorsqu'une période de 48 heures sans VM invasive est réalisée.

Période de suivi

Cette période débute après la période de 48 heures sans VM invasive et se poursuit jusqu'à un an. La survie et la qualité de vie seront évaluées à j28, trois mois et un an.

Groupe témoin

Les patients randomisés dans le groupe témoin seront pris en charge pour la sédation et l'analgésie selon les habitudes de chaque service en termes d'agents pharmacologiques utilisés, de mode d'administration, de posologies et de monitoring éventuel. Ces modalités devront cependant être renseignées avec précision. En particulier, la mesure du niveau de sédation sur une échelle, dont le choix est laissé libre à chaque service, sera effectuée toutes les deux à quatre heures (selon les habitudes du service).

Groupe Démarche clinique de prévention de la sédation excessive

Démarche clinique de prévention de la sédation excessive

Les patients randomisés dans ce groupe seront traités en incitant le médecin à suivre une démarche clinique de prévention de la sédation excessive reposant sur trois principes (Fig. 1) :

- identification de situations cliniques rencontrées communément par les réanimateurs dans leur pratique quotidienne, de sévérité croissante et décrivant le niveau d'inconfort, de douleur, d'agitation ou de désadaptation du respirateur que

peut présenter un patient ; la réponse thérapeutique est fonction de la sévérité de la situation rencontrée.

- réponse graduelle reposant sur éventail thérapeutique bien maîtrisé par les réanimateurs, allant de l'administration de substances les moins puissantes (par exemple des anxiolytiques ou des neuroleptiques) à faibles doses jusqu'à celle de substances plus puissantes (hypnotiques) à fortes doses.
- incitations régulières à privilégier des administrations sous forme de bolus répétés ou de perfusions courtes permettant des réévaluations fréquentes des besoins du patient. Ainsi, quatre types de réponses thérapeutiques sont définis :
 - dans la réponse thérapeutique de type 0, aucune substance n'est administrée ;
 - dans la réponse thérapeutique de type 1, seules des alternatives aux hypnotiques (anxiolytiques non hypnotiques, neuroleptiques, antalgiques morphiniques ou non) sont utilisées seules ou en association, selon la préférence du médecin prescripteur ;
 - dans la réponse thérapeutique de type 2, des substances hypnotiques sont utilisées mais seulement de façon intraveineuse discontinue, c'est-à-dire sous forme de bolus ou de perfusions courtes de six heures ;
 - dans la réponse thérapeutique de type 3, la sédation et l'analgésie sont administrées selon les modalités habituelles du service, qui peuvent inclure l'administration intraveineuse continue d'hypnotiques pendant plus de six heures. Dans ce cas, cependant, le clinicien est incité à décroître de 25 % toutes les six heures les posologies d'hypnotiques et de morphiniques administrés par voie intraveineuse continue.

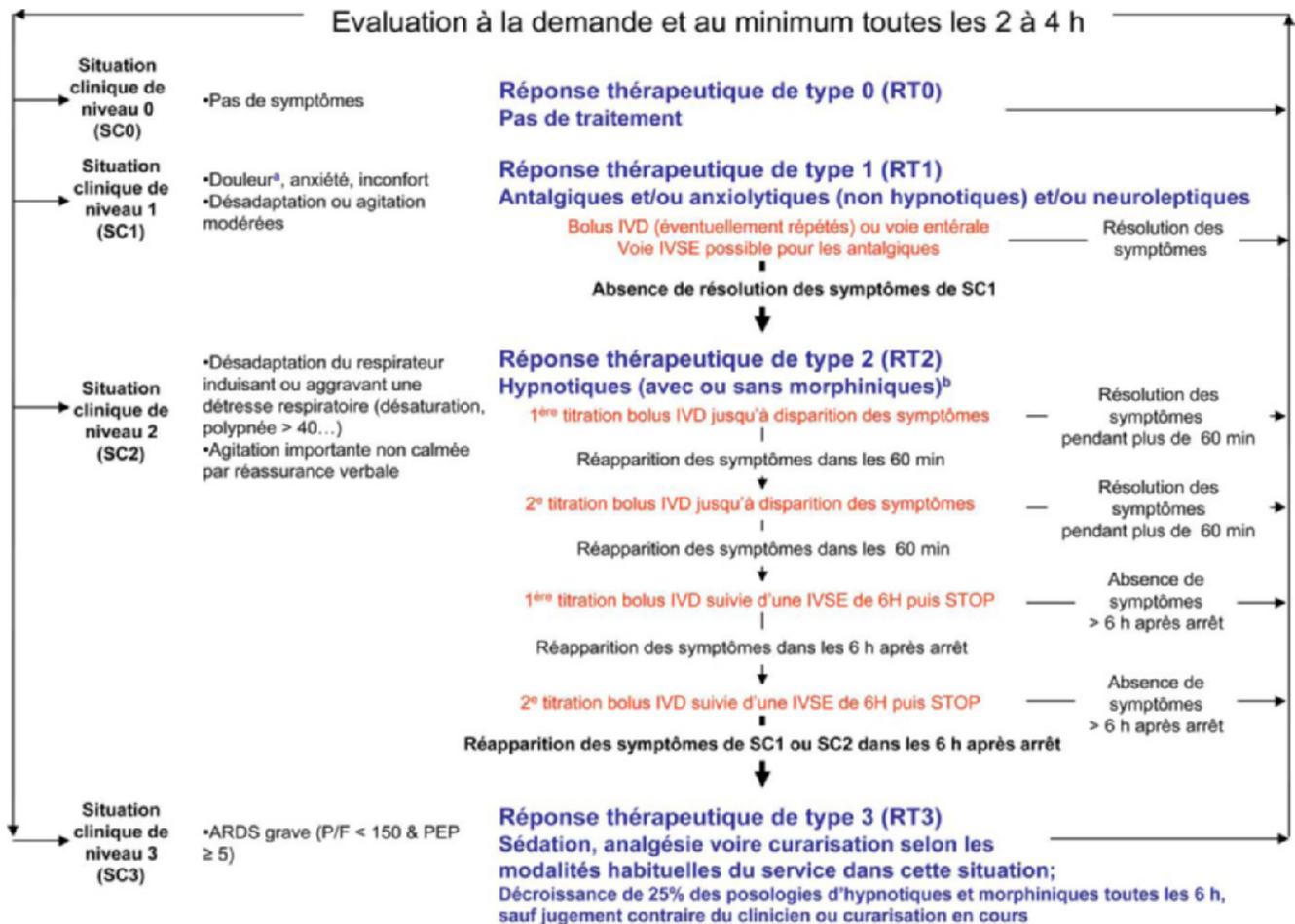
L'intervention prend fin une fois qu'une période de déventilation (VM invasive) ininterrompue de 48 heures aura été réalisée ou en cas de survenue d'un des événements suivants : décès, décision de limitation des traitements, lésion cérébrale aiguë avec hypertension intracrânienne ou état de mal épileptique.

Traitements employés

Au sein de chaque classe thérapeutique (hypnotiques, morphiniques, analgésiques non morphiniques, anxiolytiques non hypnotiques, neuroleptiques), le choix de la molécule est libre et se fera selon les préférences et les habitudes de chaque service parmi les agents ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

Interruption ponctuelle de la démarche clinique de prévention de la sédation excessive

La sédation selon la démarche clinique de prévention de la sédation excessive peut être ponctuellement interrompue en



a. douleur présente ou anticipation d'une douleur ponctuelle provoquée par un soin potentiellement douloureux.
b. en cas d'échec des drogues du niveau 1, celles-ci peuvent être maintenues ou interrompues lors du passage au niveau 2.

Fig. 1 Démarche clinique de prévention de la sédation excessive

ARDS : syndrome de détresse respiratoire aigu ; P/F : rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; PEP : pression positive en fin d'expiration.

cas de nécessité brève d'une anesthésie générale (examen invasif, intervention chirurgicale, transport intrahospitalier...) ou pendant la période de réchauffement en post-opératoire immédiat.

Prise en charge de la douleur liée aux soins

Certains services ont l'habitude de prendre en charge de façon spécifique une douleur présente ou attendue provoquée par les soins (latéralisation pour nursing, pansement complexe, etc.) sous la forme de bolus d'un antalgique (morphinique ou non) ou d'une augmentation brève de la posologie d'antalgique (le plus souvent morphinique) administrée par voie intraveineuse à la seringue électrique. Cette pratique correspond à une réponse thérapeutique RT1 à une situation clinique SC1. Comme précisé en astérisque dans la démarche clinique de prévention de la sédation excessive, les interventions de type RT1 (incluant donc la prise en charge de la douleur liée aux soins) peuvent être maintenues

dans les situations cliniques SC2. Dans une situation clinique SC3, le clinicien applique la sédation et l'analgésie selon les habitudes du service, cela s'appliquant donc aussi à la prise en charge de la douleur liée aux soins.

Gestion des données – Analyses statistiques

Cette étude a pour objectif de déterminer si l'application d'une stratégie de sédation selon une démarche clinique de prévention de la sédation excessive permet de réduire le taux de mortalité à j90 par rapport à une stratégie de sédation habituelle.

Après analyse de la littérature, le taux de mortalité à j90 attendu dans le groupe témoin est de 22 %. Le nombre de malades à inclure est donc de 2 720 pour démontrer une réduction de la mortalité de 22 à 17 %, avec un risque alpha de 5 % et une puissance de 90 %.

Les données seront saisies sur un *Case Report Form* (CRF) électronique par le binôme médical-paramédical au sein de chaque service.

L'analyse statistique sera réalisée selon un plan d'analyse préétabli. L'analyse sera conduite selon le principe de l'intention de traiter : tous les patients randomisés seront pris en compte dans le bras dans lequel ils auront été randomisés.

Le début de l'étude est fixé pour le premier trimestre 2012. La fin de la période d'inclusion est prévue pour la fin de l'année 2013.

Sécurité

Le *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) se réunira tous les 100 décès. Lui seront notifiés tous les décès et tous les événements indésirables graves.

La comparaison entre les deux groupes à intervalles réguliers par le DSMB du nombre et de la nature des événements indésirables graves pourra, en cas de différence jugée cliniquement significative, amener à la décision d'arrêter l'étude.

Aspects administratifs et réglementaires

Le responsable de la recherche et les personnes qui dirigent et surveillent la recherche s'engagent à ce que celle-ci soit réalisée en conformité avec la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 ainsi qu'en accord avec les bonnes pratiques cliniques (ICH version 4 du 1^{er} mai 1996) et la déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Tokyo 2004).

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au centre d'investigation clinique (CIC) de Tours dans le respect de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004. L'avis favorable a été obtenu auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Le promoteur de l'étude AWARE est la SRLF. Le projet d'étude est en cours de soumission à l'autorisation préalable du comité de protection des personnes (CPP) de Clermont-Ferrand en accord avec l'article L.1123-1 du Code de la santé publique.

Règles de publication

L'auteur de la publication est le SRLF Trial Group. Le correspondant avec l'éditeur et les reviewers est le président de la SRLF.

Références

1. Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al (2007) Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 106:687–95
2. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, et al (2005) Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 128:496–506
3. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al (1998) The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114:541–8
4. Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J (1999) Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1742–6
5. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al (1999) Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 27:2609–15
6. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, et al (2005) Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* 33: 120–7
7. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al (2007) Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 35:2031–6
8. Kress J, Pohlman A, O'Connor M, Hall J (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342: 1471–7
9. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al (2008) 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* 371: 126–34
10. Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, et al (2009) Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 37: 2527–34
11. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama* 291:1753–62
12. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, et al (2008) Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 178:261–8
13. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, et al (2009) Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med* 37:3047–53