

Sédation-analgésie en réanimation : arrêt quotidien par les médecins ou gestion continue par les infirmières

Sedation-analgesia in intensive care unit patients: Daily interruption by physicians versus continuous management by nurses

G. Chanques · M. Conseil · Y. Coisel · J. Carr · B. Jung · S. Jaber

Reçu le 27 mai 2012 ; accepté le 21 juillet 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Le changement des pratiques de sédation-analgésie en réanimation au cours de la dernière décennie s'est illustré à la fois par l'utilisation de nouveaux médicaments mais aussi par de nouvelles stratégies d'administration de la sédation, comme l'administration protocolisée par l'équipe infirmière et l'épreuve d'arrêt quotidien. La mise en place de l'une ou l'autre de ces deux stratégies a démontré son efficacité pour réduire non seulement la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation mais aussi la mortalité à six mois pour l'une des études. Si l'arrêt quotidien de la sédation est une stratégie aisée à mettre en œuvre au niveau individuel de chaque médecin, la mise en place d'un protocole de sédation requiert au contraire la formation de l'ensemble de l'équipe infirmière. Cette formation a pour objectif de maîtriser d'une part les outils cliniques permettant de standardiser la mesure subjective du niveau de sédation et de douleur, et d'autre part le protocole proprement dit dont la complexité peut être variable. Le protocole de sédation et son épreuve d'arrêt quotidien ont été évalués dans la littérature, le plus souvent de façon intriquée, et il n'est pas possible de déterminer précisément si l'une ou l'autre de ces stratégies est plus efficace ou plus faisable. Ces stratégies devraient être considérées comme complémentaires et ne devraient pas être opposées l'une à l'autre. En effet, si la sédation-analgésie doit être protocolisée au sein de l'équipe afin d'en éviter le surdosage au moment de

son administration, l'équipe médicale devrait aussi rechercher quotidiennement les critères indiquant son arrêt afin d'éviter sa prolongation inutile. Des études cliniques sont encore nécessaires pour mieux préciser les critères précis d'arrêt de la sédation. L'impact de la prise en charge de la douleur et des troubles neuropsychologiques à l'arrêt de la sédation devrait également être déterminé plus précisément. La formation de l'équipe infirmière tant à la gestion de la sédation que de son arrêt paraît fondamentale.

Mots clés Sédation · Analgésie · Protocole de sédation · Épreuve de réveil quotidien · Réanimation

Abstract During the past decade, practice in sedation and analgesia has progressed with the use of new drugs and administration strategies including algorithm-based protocols of drug administration by nurses and daily interruption of sedatives and analgesics. Implementation of each of these strategies has been demonstrated to reduce duration of mechanical ventilation and length of stay in the intensive care unit as well as 6-month mortality rate in one study. In contrast to the daily interruption of sedation which seems easy to implement at the individual level of the primary care physician, implementation of a sedation protocol requires a large education and training of the whole nurse team. This training aims at managing not only the clinical tools used to standardize the subjective assessment of sedation and pain levels but also the sedation protocols of variable complexity. Published trials comparing sedation protocol implementation versus daily interruption of sedation are limited, making difficult any definitive conclusion regarding the feasibility and effectiveness of each of these strategies. Both strategies should not be opposed but considered as complementary. Protocols should be used to avoid overdose in sedation-analgesia and criteria allowing for the daily interruption of sedation-analgesia checked to avoid futile administration. Clinical studies are mandatory to determine which sedation

G. Chanques (✉) · M. Conseil · Y. Coisel · J. Carr · B. Jung · S. Jaber

Unité de réanimation et transplantation,
département d'anesthésie et réanimation,
hôpital Saint Éloi, CHRU Montpellier,
80, avenue Augustin Fliche,
F-34295 Montpellier cedex 5, France
e-mail : g-chanques@chu-montpellier.fr

G. Chanques
Department of Medicine,
section of pulmonary and critical care,
University of Chicago, Chicago, IL, États-Unis

interruption criteria are the most feasible, effective and safe. The impact of pain and neuropsychological disorders after sedation interruption should be also clearly evaluated. Education of nursing staff should be one of the top priority in regards to sedation management and interruption.

Keywords Sedation · Analgesia · Sedation algorithm · Daily awakening trial · Intensive care

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 mises en œuvre (ventilation mécanique sur tube endotrachéal, immobilisation stricte imposée au lit, mise en place et maintien de sondes et cathéters...) sont sources d'inconfort et de douleurs nécessitant fréquemment que l'on sédate (*sedare* = apaiser) les patients. Cette sédation inclut des techniques diverses allant des « thérapeutiques non médicamenteuses » à l'anxiolyse et/ou l'analgésie ponctuelle, ainsi que l'utilisation de médicaments et de techniques proches de l'anesthésie générale (sédation-analgésie continue) chez les patients intubés-ventilés. Cependant, la sédation doit être considérée comme une arme thérapeutique à double tranchant qui comporte de nombreux effets secondaires, tels que l'hypotension artérielle, la dépression respiratoire et l'immobilisation au lit entraînant la mise au repos et l'atrophie des muscles respiratoires et locomoteurs, ou encore les dysfonctions cognitives (delirium ou confusion mentale, hallucinations et cauchemars). La Société de réanimation en langue française (SRLF) et la Société française d'anesthésie réanimation (SFAR) communiquent depuis plus de dix ans sur l'intérêt d'une gestion plus rationalisée de la sédation [1,2]. La conférence de consensus commune SFAR-SRLF de 2007 sur la sédation-analgésie en réanimation [1] insistait pour n'administrer la sédation qu'en quantité et en durée minimales suffisantes pour en limiter les effets secondaires. Pour un niveau de sédation prescrit, il a été démontré que l'utilisation d'algorithmes de modification des posologies par l'équipe infirmière ainsi que l'épreuve d'arrêt quotidien de la sédation était associée à un meilleur pronostic en réanimation (durée de ventilation mécanique, durée de séjour en réanimation, complications nosocomiales) [3-8]. Une étude ayant évalué l'arrêt quotidien de la sédation couplé à l'épreuve de ventilation spontanée a même montré une diminution de la mortalité à six mois [9]. Si l'arrêt quotidien de la sédation est une stratégie qui semble aisée à mettre en œuvre à l'échelle individuelle du médecin, le protocole de sédation pourrait constituer une stratégie plus difficile à mettre en place au sein d'une équipe de réanima-

tion. La mise en place d'un protocole de sédation requiert un effort de formation de l'ensemble de l'équipe à l'utilisation des outils cliniques qui permettent de standardiser la mesure subjective du niveau de sédation et de douleur. D'autre part, l'équipe doit se familiariser avec l'algorithme proprement dit dont la complexité peut être variable. Le risque d'implémenter un protocole de sédation est qu'il ne soit pas réalisé et donc qu'il s'avère inefficace. Dans certains pays anglo-saxons, des auteurs ont mis en doute la nécessité de se conformer à un protocole formalisé au regard des capacités professionnelles des infirmiers/ères spécialisés en réanimation [10,11]. De la même manière qu'un anesthésiste ou qu'un infirmier/anesthésiste n'utilise pas de protocole formalisé pour modifier l'administration des anesthésiques et analgésiques au cours d'une intervention chirurgicale, la formation des soignants spécialisés en réanimation permettrait d'administrer la sédation-analgésie de manière autonome avec autant de succès qu'un protocole [10,11].

Il est pertinent par conséquent de savoir, entre l'arrêt quotidien ou le protocole de sédation, quelle stratégie est fondamentale ou prioritaire à mettre en place en réanimation. Les objectifs de cet article sont : 1) de rappeler comment et pourquoi ont été imaginés les protocoles et l'épreuve d'arrêt quotidien de la sédation ; 2) de décrire les limites et difficultés respectives de ces deux stratégies ; 3) de déterminer leur impact respectif selon les données de la littérature.

Genèse des stratégies d'administration de la sédation en réanimation

La sédation a été utilisée en réanimation en premier lieu pour améliorer la synchronie du patient avec le ventilateur [12] et pour éviter que les patients ne se souviennent de la ventilation mécanique et de leur séjour [13]. Les premiers protocoles d'administration de la sédation ont été construits au milieu des années 1990. Certains ont été conçus pour diminuer les incidents associés à une sédation trop légère : asynchronie avec le ventilateur [12], auto-extubations et auto-ablations de cathéters par le patient [14,15]. D'autres ont été imaginés au contraire afin d'éviter le surdosage en sédation et en analgésie et leurs conséquences délétères sur le pronostic des patients : durée prolongée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, complications nosocomiales associées d'une part à la ventilation mécanique (pneumonies acquises sous ventilateur) et d'autre part à l'immobilisation prolongée (neuromyopathie acquise en réanimation, escarres, maladie thromboembolique). Aux États-Unis, l'équipe de Marin Kollef à Saint-Louis a publié à la fin des années 1990 deux études fondamentales [4,16]. La première était une étude rétrospective ayant comparé 93 patients ayant reçu une sédation continue à 149 patients traités par administration des sédatifs et analgésiques par bolus « à la demande » [16].

Les auteurs montraient, après ajustement multivarié, que la sédation continue était associée à une durée de ventilation mécanique deux fois plus longue que la sédation intermittente (trois vs six jours). Cette première étude a initié une réflexion sur les effets secondaires d'une sédation continue non maîtrisée. La seconde étude, prospective contrôlée randomisée, menée chez des patients nécessitant une administration continue de la sédation, avait pour objectif de comparer la gestion habituelle de la sédation-analgésie par l'équipe médicale à un protocole piloté par l'équipe infirmière [4]. Le niveau de sédation était évalué par l'échelle de Ramsay et la douleur de manière empirique. L'utilisation d'un protocole de sédation-analgésie était associée à des durées plus courtes de sédation, de ventilation mécanique, de séjour en réanimation et à l'hôpital. Ce protocole comportait deux types d'instructions. Premièrement, le protocole comprenait des instructions pour augmenter la posologie des médicaments en cas d'agitation, de niveau de sédation trop léger ou de douleur. Le protocole allait ainsi dans le sens des premiers protocoles de sédation publiés qui avaient pour objectif d'éviter l'auto-extubation du patient (sédation trop légère). Deuxièmement, pour la première fois, le protocole comportait des instructions pour diminuer systématiquement la posologie des sédatifs et analgésiques à la fois en cas de surdosage mais aussi en cas de niveau de sédation situé dans la fenêtre prescrite. Il s'agissait donc d'une diminution « préventive » de la sédation-analgésie et non pas d'une diminution en cas de surdosage établi [4]. Lorsque l'on compare différentes stratégies d'administration de la sédation et différents protocoles ou algorithmes de sédation, il est indispensable d'évaluer attentivement si le protocole inclut explicitement cette caractéristique majeure permettant la « recherche systématique de la posologie minimale efficace ». Dans le cas contraire, le protocole de sédation exposerait le patient à un risque de surdosage de la sédation.

Toujours, à la fin des années 1990, l'équipe de John P. Kress et Jesse Hall à l'Université de Chicago a imaginé une procédure théoriquement très simple pour éviter le surdosage en sédation : l'épreuve d'arrêt quotidien. Il s'agissait de l'application dans le domaine de la sédation, d'un concept déjà existant dans le domaine de la ventilation mécanique : l'épreuve d'arrêt quotidien de la ventilation mécanique ou « épreuve de ventilation spontanée ». Ce concept avait été développé avec succès quelques années auparavant par l'équipe de Wesley Ely (Nashville) [17]. L'épreuve d'arrêt quotidien de la sédation, tout comme l'épreuve de ventilation spontanée, sont basées sur le fait que l'indication du maintien de la sédation ou de l'assistance ventilatoire sont empiriques et subjectives. Il est ainsi nécessaire de standardiser une procédure pour dépister une sédation, ou une assistance ventilatoire, devenues inutiles. L'intérêt d'un arrêt quotidien de la sédation est double. Il permet, d'une part, de diminuer le risque de surdosage ponctuel des médicaments par la réalisation d'une « fenêtre de sédation », assu-

rant l'élimination des drogues, et d'autre part, de diminuer le risque de surdosage dans le temps, raccourcissant la durée d'une sédation inutile. Si le premier point s'apparente à une alternative théorique au protocole de sédation géré par l'infirmière, le second point est une avancée supplémentaire par rapport au protocole et ne devrait pas « logiquement » être mise en concurrence avec le protocole mais associée de manière complémentaire.

L'étude princeps publiée en 2000 [3] a montré qu'une épreuve d'arrêt quotidien de la sédation, débutée 48 heures après l'inclusion du patient, permettait de diminuer la durée de la ventilation mécanique (cinq vs sept jours), de même que la durée d'hospitalisation en réanimation. Cette étude menée chez 128 patients médicaux démontrait qu'à un « jour donné », la sédation continue était ainsi inutile une fois sur deux. Ce résultat obtenu pour la sédation est d'une certaine manière comparable aux résultats de certaines études qui ont évalué l'impact des auto-extubations en réanimation [18,19]. Ces études montraient qu'un patient sur deux qui s'auto-extubait ne nécessitait pas de réintubation. En d'autres termes, le maintien de la sonde d'intubation dans ces études [18,19] était inutile une fois sur deux. La publication princeps [3], qui était accompagnée d'un éditorial appelant les réanimateurs à « réveiller » les patients, avait suscité de nombreuses interrogations de la part de plusieurs réanimateurs craignant que l'arrêt brutal et précoce de la sédation ne puisse provoquer un stress psychologique et/ou une épreuve physique délétère chez les patients les plus critiques. Des analyses post hoc ont montré que l'arrêt quotidien de la sédation était associé au contraire à une tendance à la diminution de l'incidence du syndrome de stress post-traumatique (SSPT) [20]. Ceci pourrait être expliqué en partie par une incidence moindre des complications potentiellement liées à la sédation prolongée (infections nosocomiales, événements thromboemboliques) [21]. En d'autres termes, un patient qui est moins longtemps sédaté aurait un séjour en réanimation raccourci et développerait moins souvent des complications de réanimation. D'autres hypothèses expliquant une incidence moindre de SSPT lorsque la sédation est arrêtée quotidiennement incluraient une incidence moindre d'effets secondaires neuropsychologiques associés à la sédation comme le delirium, les hallucinations ou encore une architecture du sommeil qui resterait mieux préservée que sous sédation nocturne continue [22].

Plus récemment, l'équipe de Chicago s'est associée à l'équipe de Wesley Ely pour évaluer l'intérêt d'associer l'épreuve d'arrêt quotidien de la sédation à l'épreuve quotidienne de ventilation spontanée (Étude ABC, pour *Awakening and Breathing Controlled Trial*) [9]. Dans cette étude, 336 patients de réanimation médicale ont été randomisés en deux groupes : un groupe « interventionnel » dans lequel une épreuve d'arrêt quotidien de la sédation était associée à une épreuve de ventilation spontanée, et un groupe « témoin »

dans lequel seule l'épreuve de ventilation spontanée était réalisée. L'arrêt quotidien de la sédation permettait une diminution de la durée de ventilation mécanique, de la durée de séjour en réanimation, de la durée d'hospitalisation et de la mortalité à six mois. Si le taux d'auto-extubation était plus élevé dans le groupe dont la sédation était arrêtée quotidiennement (10 vs 4 %), le taux de réintubation (36 %) n'était pas différent, suggérant encore une fois que la ventilation mécanique n'était pas indispensable chez plus de la moitié de ces patients. Une évaluation cognitive et psychologique à trois et douze mois chez 180 patients inclus dans l'étude ABC a été publiée récemment [23]. Les patients inclus dans le groupe intervention avaient significativement moins de dysfonction cognitive à trois mois [23]. L'incidence de dépression et de SSPT était similaire au cours du suivi jusqu'à 12 mois. Les auteurs concluaient que l'arrêt quotidien de la sédation n'était pas associé à des effets secondaires psychologiques à long terme [23].

L'une des critiques faite à l'étude ABC portait sur le taux d'échec attendu lors de l'épreuve de ventilation spontanée en l'absence d'un arrêt préalable de la sédation, associé à un risque potentiel de désaturation, d'acidose et de dérecrutement alvéolaire inhérent à l'épreuve de ventilation spontanée en l'absence d'arrêt de la sédation [24]. Pour comprendre la justification de cette étude, il est nécessaire de rappeler que l'épreuve de ventilation spontanée, qui est une pratique recommandée également en France depuis plus de dix ans [25], est réalisée aux États-Unis par les « *respiratory therapists* » [26], professionnels paramédicaux ayant un cursus de durée équivalente aux infirmier/ères avec des possibilités d'évolution de carrière similaire (master, doctorat). Comme beaucoup de procédures de soins aux États-Unis, l'épreuve de ventilation spontanée est réalisée quotidiennement par ces professionnels de manière standardisée, autonome et indépendamment de l'examen médical ou des soins infirmiers. On comprend mieux l'intérêt de l'étude ABC dont l'objectif était de comparer le standard de soins actuel (épreuve de ventilation spontanée systématique et indépendante) à la réalisation préalable et concertée de l'arrêt de la sédation. La transposition des bénéfices démontrés par l'étude ABC, notamment sur la mortalité, dans d'autres contextes culturels et organisationnels reste encore à être évaluée ainsi que sur des patients chirurgicaux. Les avantages et limites respectifs des stratégies d'administration de la sédation sont résumés dans le Tableau 1.

Limites et difficultés de mise en place des stratégies d'administration de la sédation en réanimation

En 2006-2007, l'application de l'épreuve d'arrêt de la sédation était réalisée par 78 % des réanimateurs interrogés au

Royaume-Uni [27], 34 % des services interrogés en Allemagne [28], et seulement 16 % en France [29]. L'utilisation d'un protocole de sédation ou de recommandations écrites était faite respectivement dans 80, 46 et 29 % des réponses. Un audit externe réalisé en 2010, deux ans après la publication de la conférence de consensus SFAR-SRLF, montrait une implémentation du protocole de sédation dans 21 % des 66 réanimations du réseau AZUREA [30]. De plus, cet audit montrait que 42 % des patients seulement étaient sédatisés conformément aux recommandations de la conférence de consensus, et que le niveau de sédation n'avait été évalué par l'équipe soignante que dans 58 % des cas. L'application des stratégies recommandées dans le domaine de la sédation-analgésie ne paraît pas plus aboutie aux États-Unis. Ainsi, une enquête réalisée en 2007 auprès de 1300 professionnels exerçant en réanimation montrait que si 76 % des répondants rapportaient une procédure écrite d'arrêt quotidien de la sédation dans leur service, celle-ci n'était appliquée que dans 40 % des cas [31]. Dans cette enquête, 71 % des répondants déclaraient avoir un protocole de sédation. Son taux d'utilisation était inconnu car il est difficile de savoir si un protocole de sédation a été correctement appliqué ou non. En effet, peu d'études ont évalué en détail l'adéquation des actions infirmières effectuées en rapport avec un niveau de sédation donné [32]. Le taux d'implémentation variable et non universel des stratégies d'administration de la sédation-analgésie illustrent ainsi leurs limites et difficultés respectives (Tableau 1).

Limites du protocole de sédation infirmier

Depuis les études princeps, plusieurs études contrôlées randomisées ou contrôlées de type séquentiel « avant-après » ont montré que les protocoles infirmiers de sédation-analgésie étaient associés à une durée moindre de ventilation mécanique, de séjour en réanimation, et à une incidence moindre de pneumonies acquises sous ventilateur [5-8]. Ces études ont montré une diminution de la durée de ventilation ou de séjour en réanimation de deux jours en moyenne par rapport au groupe sans protocole. D'autre part, ces études ont été réalisées dans différents pays, incluant la France et l'Europe, démontrant la faisabilité et l'intérêt de ce protocole dans un autre contexte culturel et organisationnel, avec des ratios infirmiers-patients plus élevés. À l'inverse, deux études australiennes, l'une rétrospective, l'autre contrôlée randomisée, n'ont pas montré de bénéfice à l'utilisation d'un protocole infirmier dans l'objectif de réduire la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation [10,11]. La conclusion des auteurs était que les infirmiers australiens qui travaillent en outre avec un ratio infirmier-patient de 1:1, avaient une formation spécialisée de haut niveau en soins intensifs, rendant l'utilisation d'un algorithme formalisé inutile. Ceci peut être comparé aux

Tableau 1 Avantages et limites respectifs des principales stratégies d'administration de la sédation en réanimation		
	Protocole de sédation-analgésie infirmier	Épreuve d'arrêt quotidien de la sédation-analgésie
Avantages	Diminue le risque de surdosage ponctuel en sédatifs et analgésiques	Diminue le risque de poursuite d'une sédation-analgésie devenue inutile (surdosage dans le temps)
Limites et difficultés de la mise en place		
Paramètres intrinsèques	<i>Échelles cliniques d'évaluation du niveau de sédation et d'intensité de la douleur chez le patient non communiquant</i> Limites : échelles comportementales reposant sur l'évaluation subjective du patient par le soignant	<i>Critères pré-requis à l'arrêt de la sédation</i> Limites : critères établis de manière empirique et variable selon les études et les consensus
Formation de l'équipe	Effort proportionnel à l'effectif de l'équipe infirmière et à son turn-over	Effort centré sur l'équipe médicale ¹
Évaluation de la formation	Obligatoire compte tenu du caractère subjectif des échelles cliniques et de la complexité de l'algorithme Effort proportionnel à l'effectif	Souhaitable dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles, faisable à l'échelle médicale individuelle ou collective
Pluridisciplinarité médicale et paramédicale	Nécessaire et continue dans le temps <i>Nécessité d'une prescription médicale ciblée (niveaux requis de sédation et de douleur). Maîtrise par conséquent indispensable des échelles cliniques par l'équipe médicale aussi bien que par l'équipe infirmière. Suivi indispensable de la réalisation du protocole, au regard de la littérature qui montre l'inadéquation fréquente de son application.</i>	Moins étendue et davantage focalisée dans le temps
1. Aux États-Unis, l'épreuve d'arrêt quotidien de la sédation relève le plus souvent d'une prescription médicale initiale mais est appliquée de manière quotidienne par l'équipe infirmière [26]. L'épreuve de ventilation spontanée relève de la compétence des <i>respiratory therapists</i> [26].		

médecins et/ou aux infirmier/ères anesthésistes qui n'utilisent pas de protocole formalisé pour gérer l'anesthésie au bloc opératoire mais utilisent leurs connaissances en pharmacologie et pharmacocinétique. Il s'agit d'un point important soulignant que l'algorithme devrait être compris comme un « minimum qualité », d'autant plus utile qu'un service fonctionnerait avec des infirmier/ères peu spécialisées et/ou peu expérimentées et/ou en sous-effectif, et/ou avec un turn-over important de l'équipe, etc.

D'autre part, pour l'étude randomisée [11], les deux groupes de patients (avec et sans protocole de sédation) avaient chacun des durées de sédation et de ventilation très courtes (moins de trois jours). Il n'est donc pas possible de généraliser les résultats de cette étude [11] à des populations de patients ventilés plus longtemps, chez lesquels l'intérêt d'un protocole évitant le surdosage en sédatifs serait peut-

être encore plus pertinent. Enfin, ces études négatives [10,11] ont surtout la faiblesse méthodologique de ne pas avoir objectivé que les échelles de sédation et le protocole aient bien été utilisées, contrairement à d'autres études ayant évalué rigoureusement le niveau de sédation et de douleur par des observateurs indépendants de l'équipe de soin [6]. En d'autres termes, les études négatives [10,11] n'ont pas apporté la preuve que l'algorithme était réellement utilisé. Il a été montré que la mise en place d'un algorithme de sédation-analgésie n'était pas obligatoirement suivi de son application [33]. Dans cette étude, sans que l'algorithme précédemment mis en place ne soit changé, la visite quotidienne d'un pharmacien en réanimation permettait de s'assurer de la bonne réalisation de l'algorithme et de diminuer significativement la durée de ventilation et de séjour en réanimation et à l'hôpital [33]. Dans le même sens, nous avons comparé les

pratiques de sédation dans notre réanimation française organisée selon un ratio infirmier:patient de 1:2,5 et une présence médicale séniorisée 24 heures sur 24, à une réanimation nord-américaine (Vancouver, Canada) organisée selon un ratio infirmier patient de 1:1 et une présence médicale séniorisée uniquement diurne [32]. L'équipe infirmière française n'avait pas de formation spécialisée diplômante en réanimation contrairement à l'équipe nord-américaine. Les deux équipes utilisaient un protocole de sédation similaire dans les principes, basé sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS) [34,35]. Malgré ces différences en faveur de l'équipe infirmière nord-américaine, la posologie des sédatifs était significativement plus fréquemment ajustée dans le bon sens par l'équipe française. En cas de surdosage en sédation indiqué par l'échelle RASS, l'équipe nord-américaine diminuait la sédation dans seulement 10 % des cas, et l'équipe française dans 50 % des cas.

Ces résultats suggèrent que la mise en place d'un protocole de sédation est inconstamment suivi de manière adéquate. Un protocole infirmier ne devrait probablement pas dédouaner l'équipe médicale d'un examen répété du niveau de sédation et de la certitude que l'algorithme et les échelles cliniques de sédation et de douleur soient correctement intégrés par l'ensemble des intervenants. La mise en place d'un protocole de sédation-analgésie implique l'éducation initiale et le maintien de l'entraînement de l'équipe de réanimation à l'utilisation à la fois de l'algorithme, dont la complexité est variable, mais aussi des outils cliniques de mesure du niveau de sédation (RASS [34], SAS (*sedation-agitation scale*) [36], Ramsay [37]...), de douleur (BPS (*behavioral pain scale*) [38,39], CPOT (*Critical Care Pain Observation Tool*) [40]...) ou mixtes (ATICE [41]). Ces outils standardisent de manière la plus objective possible l'observation du patient et de son comportement afin de limiter l'interprétation subjective du soignant. Ces outils cliniques sont simples à comprendre, ils peuvent être utilisés en moins d'une à deux minutes et ont démontré d'excellentes propriétés psychométriques lors d'études ayant testé leur validité et leur reproductibilité inter-observateurs. Néanmoins, les propriétés psychométriques de ces études pourraient être moins importantes en dehors des études princeps de validation. Une étude a montré que la reproductibilité du RASS pouvait être améliorée au sein de deux équipes de réanimation par des sessions pédagogiques de 20 minutes, associées à des supports visuels (affiche, pocket-card) et des rappels mensuels [42]. Pour l'une des deux équipes, le coefficient Kappa avait progressé de 0,7 à 0,9 (pour une valeur maximale de 1) après des efforts soutenus d'amélioration de la réalisation du RASS. Cette équipe avait été pourtant préalablement rodée à l'utilisation du RASS depuis plusieurs années, ayant réalisé différentes études de validation psychométrique, dont le RASS proprement dit [43]. Ces résultats suggèrent que l'implémentation d'un protocole de sédation et des échelles

cliniques qui lui sont associées nécessite une formation exhaustive et répétée (turn-over de l'équipe). Cette formation devrait également être évaluée de manière répétée dans une démarche d'amélioration continue de la qualité [32,42].

Limites de l'arrêt quotidien de la sédation

Si l'on prend en considération les limites et les difficultés de mise en place d'un protocole de sédation-analgésie évoquées ci-dessus, l'épreuve d'arrêt quotidien de la sédation semble une alternative plus aisée à mettre en œuvre. Néanmoins, cette pratique est encore peu développée. Cela suggère qu'il existerait un certain nombre de barrières à l'introduction de cette pratique, comme la crainte que le patient ne se porte préjudice en arrachant son monitoring ou ses systèmes d'assistance, ou ne soit dans une situation d'inconfort physique et psychologique, ou encore ne se désadapte de l'assistance ventilatoire, ce qui pourrait être préjudiciable, notamment en cas de syndrome de détresse respiratoire aigu [44]. L'implémentation de cet arrêt quotidien devrait impliquer une définition précise du prérequis à l'épreuve d'arrêt, en fonction de chaque équipe et selon ses moyens humains (ratio infirmier/patient), ainsi qu'une prise en charge formalisée de la sédation et de la ventilation qui sont nécessairement combinées. Les critères prérequis d'arrêt de la sédation recommandés par la dernière conférence de consensus française sont [1] : pression artérielle en oxygène ≥ 60 mmHg avec une fraction inspirée ≤ 50 % et une pression expiratoire positive ≤ 8 cm H₂O, état hémodynamique « stable », absence d'hypertension intracrânienne ou de curarisation, « guérison de la maladie sous-jacente ». Bien qu'il n'existe pas de données solides, la conférence de consensus recommande de diminuer progressivement la sédation plutôt que de l'interrompre brutalement, notamment lorsqu'elle a été prolongée (≥ 7 jours) à des doses dépassant 4 mg/h équivalent de midazolam et 200 μ g/h équivalent de fentanyl [1]. À notre connaissance, il n'existe pas d'étude publiée ayant comparé l'impact de l'arrêt brutal ou progressif de la sédation sur l'incidence de l'agitation et de la douleur dans un sens, et la morbidité associée à une sédation résiduelle excessive dans l'autre sens. D'autre part, la réalisation quotidienne de fenêtre de sédation pourrait limiter théoriquement le risque de tachyphylaxie, mais cela reste encore une fois à démontrer.

La principale difficulté liée à l'implémentation de l'arrêt quotidien de la sédation est le choix des critères pré-requis. Dans l'étude princeps de Kress et al. [3], ces critères étaient très larges puisque seule la curarisation était un critère de non-arrêt de la sédation. Dans l'étude ABC [9], les critères pré-requis à l'arrêt de la sédation étaient plus restrictifs, la sédation n'étant arrêtée qu'en l'absence de : curarisation, état de mal épileptique, syndrome de sevrage alcoolique, état d'agitation, hypertension intracrânienne, ischémie

myocardique datant de moins de 24 h. Le choix de ces critères était encore très empirique. Peu d'études permettent de supporter le choix de ces critères, qu'ils soient établis selon les recommandations consensuelles ou selon les études princeps. En ce qui concerne le risque d'ischémie myocardique, une étude menée chez 74 patients coronariens n'avait pas montré d'élévation du risque d'ischémie myocardique, diagnostiqué systématiquement par holter-électrocardiogramme et dosage enzymatique, avant et après arrêt quotidien de la sédation, et ce malgré une élévation significative de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et respiratoire et des catécholamines plasmatiques [45].

Littérature comparative ayant évalué l'arrêt quotidien de la sédation au protocole de sédation géré par l'infirmier/ère

Depuis les deux études princeps [3,9] en faveur de l'arrêt quotidien de la sédation, plusieurs études ont été publiées dont l'objectif était de comparer l'utilisation d'un protocole de sédation infirmier à l'arrêt quotidien de la sédation. Une méta-analyse publiée en 2011 [46] et incluant cinq études [3,9,47-49] ne retrouvait pas d'impact positif associé à l'arrêt quotidien de la sédation en ce qui concernait la durée de ventilation mécanique ou la mortalité. Seul le taux de trachéotomie était significativement plus bas dans le groupe arrêt quotidien (Odds ratio : 0,57, intervalle de confiance-95 % : [0,35-0,92], $p=0,02$). D'autre part, le taux d'auto-extubation et de réintubation n'étaient pas non plus significativement différents, que la sédation soit arrêtée quotidiennement ou non, suggérant que l'épreuve d'arrêt quotidien systématique est une procédure sans danger [46]. Depuis cette méta-analyse, deux autres études ont été publiées dont une étude de faible effectif ($n=50$) en faveur de l'arrêt quotidien [50], et une autre ne montrant pas d'impact de l'arrêt quotidien lorsqu'il est associé à un protocole de sédation. Cette dernière étude constitue l'essai d'ampleur le plus important réalisé sur le sujet (16 centres, $n=423$ patients analysés) et dont les résultats ont été présentés au congrès de l'*American Thoracic Society* cette année [51]. Les sept études réalisées sur le sujet sont résumées dans le Tableau 2.

Au total, il est difficile de comparer l'arrêt quotidien de la sédation au protocole de sédation proprement dit, du fait de la mixité des différentes stratégies selon les études (Tableau 2). En effet, les deux études canadiennes, qui ne montrent pas d'impact positif de l'arrêt quotidien et qui sont similaires dans le design, l'une étant l'essai pilote [47] préfigurant l'essai multicentrique de grande ampleur [51], ont comparé toutes deux un groupe de patients sédatisés selon un protocole infirmier à un groupe patients sédatisés exactement de la même façon mais chez qui était pratiquée, en plus, une épreuve d'arrêt quotidien de la sédation. Dans l'essai multi-

centrique, l'arrêt quotidien était arrêté par l'infirmier/ère en charge du patient et restauré en cas de douleur et/ou d'agitation persistante. Cet essai ne montre pas de différence significative en termes de durée de ventilation mécanique (critère de jugement principal), de durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, d'auto-ablation de matériel ou de delirium. Cependant, si les caractéristiques des patients à l'inclusion n'étaient significativement pas différents entre les deux groupes, les patients du groupe « arrêt quotidien » recevaient des sédatifs et analgésiques à des posologies significativement plus élevées que les patients sans arrêt quotidien, avec des niveaux de sédation plus profonds. Ce surcroît de sédation pourrait être expliqué par l'utilisation de bolus en association à la reprise de la sédation par les infirmier/ères en cas d'échec de l'épreuve d'arrêt. D'autre part, les infirmier/ères jugeaient la prise en charge des patients dans le groupe « arrêt quotidien » significativement plus difficile, ce qui était lié à une charge de travail plus élevée. Enfin, l'absence de résultats en faveur de l'arrêt quotidien dans cette étude comme dans d'autres études « négatives » pourrait être expliqué par une absence d'arrêt effectif de la sédation dans 20 à 25 % des cas [47,49,51], ce qui est élevé en comparaison des deux études princeps où la sédation était arrêtée dans 90 à 100 % des cas [3,9].

Si l'étude multicentrique récente [51] ne montre pas de différence significative en termes de pronostic mais aussi en termes de complications associées à l'arrêt quotidien de la sédation, une étude américaine randomisée [48] a été interrompue précocement par le comité de vigilance en raison d'une surmortalité observée dans le groupe avec arrêt quotidien (28 vs 18 %, $p=0,04$). Cette étude a comparé un groupe de 36 patients médicaux dont la sédation n'était absolument pas protocolisée et arrêtée quotidiennement, à un groupe de 38 patients dont la sédation était administrée selon un protocole infirmier. Le groupe avec arrêt quotidien/absence de protocole avait en outre des durées plus élevées de ventilation mécanique (sept vs quatre jours, $p<0,001$), de séjour en réanimation (15 vs 8 jours, $p<0,001$) et de séjour à l'hôpital (23 vs 12 jours, $p=0,01$). Les caractéristiques des deux groupes n'étaient significativement pas différentes à l'inclusion. Il existe de nombreuses différences entre cette étude [48] et les études princeps de Kress et al. [3] ou l'étude ABC [9] ainsi que les études canadiennes ne montrant pas de différence ni en termes de pronostic, ni en termes de complications liées à l'arrêt quotidien [47,51]. Dans l'étude en défaveur de l'arrêt quotidien [48], la sédation n'était pas protocolisée dans le groupe « arrêt quotidien » contrairement aux études princeps où la sédation était au minimum titrée en fonction de l'échelle de Ramsay [3] ou du RASS [9] ou aux études canadiennes qui utilisaient un algorithme de sédation piloté par l'infirmier/ère chez tous les patients, y compris les patients du groupe « arrêt quotidien ». Néanmoins, les niveaux de RASS dans l'étude en défaveur de l'arrêt quotidien étaient significativement plus élevés (moins sédatisés) dans le groupe « avec arrêt

Tableau 2 Principales différences caractérisant les études contrôlées randomisées ayant évalué l'impact d'un arrêt quotidien de la sédation

Auteur (Pays et année de publication)	Nombre de centres	Type de population	Plan de l'étude	Type de sédatifs/analgésiques	Titration de la sédation (TS)	Pré-requis à la procédure d'arrêt quotidien de la sédation	Intervenant réalisant la procédure d'arrêt quotidien de la sédation	Proportion d'arrêt de la sédation (groupearrêt)	Résultat
Kress et al. (États-Unis, 2000) [3]	1	Médicale n= 118	TS vs TS + AQ	Mdz, ppf/ morphine	Procédure formalisée d'escalade des sédatifs par l'IDE. <i>Désescalade non formalisée.</i>	Non	Équipe d'investigateurs experts en sédation. Décision de reprise de la sédation par le médecin investigateur.	100 %	En faveur de l'AQ
Girard et al. (États-Unis, 2008) [9]	2	Médicale n= 335	TS (+ EVS) vs TS + AQ (+EVS)	Diverses molécules	Titration par l'IDE ou le médecin. Pas de protocole clairement défini.	Absence de : mal épileptique, delirium tremens, escalade des sédatifs en raison d'un état d'agitation, ischémie myocardique < 24h, HTIC	Équipé d'investigateurs experts en sédation.	90 %	En faveur de l'AQ
de Wit et al. (États-Unis, 2008) [48]	1	Médicale n= 74	TS vs AQ (sans TS)	Mdz, lrz, ppf/ morphine, fentanyl	Algorithme géré par l'IDE. <i>Désescalade des sédatifs/analgésiques systématique, y compris en cas de sédation dans la fenêtre prescrite.</i>	Non	Équipe d'investigateurs non-experts ¹ en sédation.	Non renseigné	En faveur du PS
Mehta et al. (Canada, 2008) [47]	3	Médicale (91%) n= 65	TS vs TS + AQ	Mdz/ morphine	Algorithme géré par l'IDE. <i>Désescalade des sédatifs et des analgésiques, en cas de surdosage uniquement.</i>	Non	Arrêt par les investigateurs ou les médecins en charge du patient. Décision de reprise par les médecins en charge du patient.	82 %	Pas de différence

(Suite page suivante)

Tableau 2 (suite)

Auteur (Pays et année de publication)	Nombre de centres	Type de population	Plan de l'étude	Type de sédatifs/ analgésiques	Titration de la sédation (TS)	Pré-requis à la procédure d'arrêt quotidien de la sédation	Intervenant réalisant la procédure d'arrêt quotidien de la sédation	Proportion d'arrêt de la sédation (groupe arrêt)	Résultat
Amifantaki et al. (Grèce, 2009) [49]	1	Mixte (39% de trauma crâniens) <i>n</i> = 97	TS vs TS + AQ	Mdz, ppf/ rémifentanyl	Procédure formalisée d'escalade des sédatifs/ analgésiques par l'IDE. <i>Désescalade non formalisée.</i>	Absence de : instabilité hémodynamique sévère, HTIC, œdème ou hémorragie cérébral en aggravation, PEP ≥ 15 cmH ₂ O	Arrêt par un IDE investigateur. Reprise par le médecin en charge du patient.	75 %	Pas de diffère- ence
Yilmaz et al. (Turquie, 2010) [50]	1	Mixte <i>n</i> = 50	TS vs AQ (sans TS)	Mdz/fentanyl	Algorithme géré par l'IDE. <i>Désescalade des sédatifs (pas les analgésiques), en cas de surdosage uniquement.</i>	Non	Arrêt par les médecins en charge du patient selon les résultats des gaz du sang et la stabilité hémodynamique	Non renseigné	En faveur de l'AQ
Mehta et al. (Canada, 2012) [51]	16	Mixte (80 % médical) <i>n</i> = 423	TS vs TS + AQ	Mdz, lrz/ morphine, fentanyl, hydromorphone	Algorithme géré par l'IDE. <i>Désescalade des sédatifs et des analgésiques, en cas de surdosage uniquement.</i>	Non	Arrêt par l'IDE, reprise par l'IDE	72 %	Pas de diffère- ence

¹ selon les auteurs de cette étude.

TS= titration de la sédation ; AQ = arrêt quotidien de la sédation ; EVS = épreuve de ventilation spontanée ; mdz = midazolam ; lrz = lorazepam ; ppf = propofol ; IDE = Infirmier/ère diplômé(e) d'état ; HTIC = hypertension intracrânienne ; PEEP = pression expiratoire positive

quotidien/absence de protocole » que dans le groupe protocolisé. Ce résultat suggère que la surmorbimortalité observée dans le groupe « avec arrêt quotidien/absence de protocole » pourrait ne pas être expliquée par un excès de sédation, au contraire. Plusieurs incidents ont été décrits à l'arrêt de la sédation dans ce groupe, ce qui a justifié une modification de la procédure d'arrêt quotidien. De plus, un nombre significativement plus élevé de patients a été exclu secondairement dans le groupe « avec arrêt quotidien/sans protocole » (24 vs 12, $p < 0,01$), dont un nombre plus important de retrait de consentement (6 vs 1, $p = 0,03$).

La différence la plus importante entre cette étude négative [48] et l'étude princeps [3] est que l'étude princeps bénéficiait d'une équipe recherche « experte » qui assurait l'arrêt quotidien de la sédation, et sa reprise éventuelle était décidée par un médecin investigateur. Dans l'étude négative, les procédures d'arrêt de la sédation et la décision de la reprendre étaient assurées par l'équipe en charge du patient [48]. Ces différences dans l'implémentation de l'arrêt quotidien et de reprise de la sédation entre les différentes études pourraient représenter des différences de biais méthodologiques. Les auteurs de l'étude négative évoquaient des problèmes de faisabilité et concluaient que la mise en place de l'épreuve d'arrêt quotidien pouvait être délétère au sein d'équipes non entraînées à l'arrêt quotidien de la sédation et/ou sans aucune pratique de sédation protocolisée au sein du service. La formation de l'équipe infirmière à l'arrêt quotidien de la sédation incluant l'établissement de protocoles de prise en charge de la douleur, de l'agitation et de l'asynchronie ventilatoire paraît nécessaire afin de diminuer tout risque d'incident.

Enfin, une autre étude menée chez 95 patients ne montrait pas de différence en faveur de l'une ou l'autre des stratégies [49]. Dans cette étude, les drogues utilisées étaient toutes à demi-vie rapide (propofol ou midazolam, remifentanyl). Des études ont montré que l'utilisation du remifentanyl pouvait être associée à une diminution de la durée de ventilation mécanique en l'absence de protocole de sédation-analgésie [52] alors que son intérêt reste controversé lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'un algorithme précis utilisant des outils d'évaluation de la sédation et de la douleur validés en réanimation [53]. De plus, l'utilisation du remifentanyl a été associée dans la littérature à des cas de syndrome de sevrage sévère à son arrêt [54], ainsi qu'à une incidence accrue de douleur après son interruption [55].

L'ensemble de ces résultats suggère que la prise en charge de la douleur et des troubles neuropsychologiques devrait être optimisée à l'arrêt ou en dehors de la sédation. Plusieurs études ont montré que l'implémentation de stratégies alternatives de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques de la douleur, de l'agitation et du delirium étaient associés à une diminution de la durée de sédation continue et de ventilation mécanique en réanimation médicale [56], médico-chirurgicale [57] et traumatologique [58]. L'étude « no seda-

tion » de Strom et al. a même montré que l'implémentation d'une stratégie évitant la sédation continue était faisable en réanimation médicale [59], confirmant l'intérêt des premiers travaux [16] illustrant l'intérêt d'une sédation « intermittente » au regard des dangers potentiels de la sédation « continue ». Celle-ci devrait vraisemblablement être réservée à certains patients de réanimation mais des études ultérieures sont nécessaires afin de valider ces concepts au sein de populations variées (patients chirurgicaux, patients traumatiques, syndrome de détresse respiratoire aiguë).

Conclusion

L'excès de sédation-analgésie est associé à une durée prolongée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation et à l'hôpital. Les protocoles de sédation infirmiers qui ont été publiés ont démontré leur efficacité à diminuer la morbidité associée à la sédation-analgésie continue. Le bénéfice semble moins évident pour les durées de sédation/ventilation mécanique courtes et/ou lorsque la sédation est gérée par une équipe infirmière expérimentée et spécialisée en réanimation/soins intensifs. Néanmoins, la caractéristique commune et indispensable à une prise en charge de qualité est le dépistage systématique d'un excès de sédation induit par les sédatifs et analgésiques. La recherche d'une sédation devenue inutile par la réalisation d'une épreuve d'arrêt quotidien a montré son efficacité au sein d'équipes entraînées. Une étude a montré un excès de morbidité associée à l'arrêt quotidien de la sédation en comparaison à un protocole de sédation, suggérant des difficultés de prise en charge du patient à l'arrêt de la sédation. Une étude multicentrique de grande ampleur, publiée sous forme d'abstract, n'a montré ni bénéfices, ni complications à l'arrêt quotidien de la sédation lorsque celui-ci était associé à un algorithme de sédation. L'arrêt quotidien de la sédation pourrait être reformulé par ailleurs en une recherche quotidienne systématique des critères pré-requis à l'arrêt de la sédation. L'établissement de critères précis, de même que des stratégies de prise en charge de la douleur et des troubles neuropsychologiques en dehors de la sédation continue sont à développer pour optimiser son arrêt et probablement la réserver à un groupe plus restreint de patients.

Conflit d'intérêt : Le Dr Chanques est visiting researcher à l'University of Chicago.

Références

1. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, et al (2008) Sédation et analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Reanim* 27:541-51

2. 2009) 6e Conférence de Consensus SFAR-SRLF. Mieux vivre la Réanimation. <http://www.sfar.org/article/180/mieux-vivre-la-reanimation-cc-2009>
3. Kress JP, Pohlman AS, O Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471–7
4. 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
5. Brattebø G, Hofoss D, Flaatten H, et al (2002) Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 324:1386–9
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. Arias-Rivera S, Sánchez-Sánchez MM, Santos-Díaz R, et al (2008) Effect of a nursing-implemented sedation protocol on weaning outcome. *Crit Care Med* 36:2054–60
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. Elliott R, McKinley S, Aitken L, Hendrikz J (2006) The effect of an algorithm-based sedation guideline on the duration of mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Intensive Care Med* 32:1506–14
11. Bucknall TK, Manias E, Presneil JJ (2008) A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 36:1444–50
12. Watling SM, Johnson M, Yanos J (1996) A method to produce sedation in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 30:1227–31
13. Wagner B, O'Hara D, Hammond J (1997) Drugs for amnesia in the ICU. *Am J Crit Care* 6:192–201
14. Powers J (1999) A sedation protocol for preventing patient self-extubation. *Dimens Crit Care Nurs* 18:30–4
15. Wagner IJ (1998) A sedation protocol to prevent self-extubation. *Chest* 113:1429–30
16. Kollef M, Levy N, Ahrens T, et al (1998) The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114:541–8
17. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al (1996) Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 335:1864–9
18. Coppola D, May J (1990) Self-extubations. A 12-month experience. *Chest* 98:165–9
19. Boulain T (1998) Unplanned extubations in the adult intensive care unit: a prospective multicenter study. *Association des Réanimateurs du Centre-Ouest. Am J Respir Crit Care Med* 157:1131–7
20. Kress J, Gehlbach B, Lacy M, et al (2003) The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1457–61
21. Schweickert W, Gehlbach B, Pohlman A, et al (2004) Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 32:1272–6
22. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al (2011) Effect of daily sedative interruption on sleep stages of mechanically ventilated patients receiving midazolam by infusion. *Anaesth Intensive Care* 39:392–400
23. Jackson JC, Girard TD, Gordon SM, et al (2010) Long-term Cognitive and Psychological Outcomes in the Awakening and Breathing Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:183–91
24. Brochard L (2008) Sedation in the intensive-care unit: good and bad? *Lancet* 371:95–7
25. 2001) Conférence de consensus (2001) Sevrage de la ventilation mécanique. *Réanimation* 10:697–705
26. Prasad M, Christie JD, Bellamy SL, et al (2010) The availability of clinical protocols in US teaching intensive care units. *J Crit Care* 25:610–9
27. Reschreiter H, Maiden M, Kapila A (2008) Sedation practice in the intensive care unit: a UK national survey. *Crit Care* 12:R152
28. Martin J, Franck M, Sigel S, et al (2007) Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care* 11:R124
29. Constantin JM, Chanques G, De Jonghe B, et al (2010) Current use of sedation and analgesia: 218 resuscitations in France services practices survey. *Ann Fr Anesth Reanim* 29:339–46
30. Chanques G, Zoric L, Bonnal A, et al (2010) Which level of sedation for patients in 66 icus? a one-day study. *Intensive Care Med* 36
31. Patel RP, Gambrell M, Speroff T, et al (2009) Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med* 37:825–32
32. Dodek P, Chanques G, Brown G, et al (2011) Role of organisational structure in implementation of sedation protocols: a comparison of Canadian and French ICUs. *BMJ Qual Saf* [E-pub ahead of print]
33. Marshall J, Finn CA, Theodore AC (2008) Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med* 36:427–33
34. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1338–44
35. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al (2006) Validation de l'échelle de vigilance-agitation de Richmond traduite en langue française. *Ann Fr Anesth Reanim* 25:696–701
36. Riker R, Picard J, Fraser G (1999) Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 27:1325–9
37. Ramsay M, Savege T, Simpson B (1974) Controlled sedation with alphaxalone/alphadolone. *BMJ* 2:656–9
38. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al (2001) Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 29:2258–63
39. Chanques G, Payen JF, Mercier G, et al (2009) Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med* 35:2060–7
40. Gélinas C, Fillion L, Puntillo K, et al (2006) Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care* 15:420–7
41. De Jonghe B, Cook D, Griffith L, et al (2003) Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med* 31:2344–54
42. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, et al (2005) Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med* 33:1199–205
43. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al (2003) Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients: Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 289:2983–91
44. Papazian L, Forel J, Gacouin A, et al (2010) Two-day neuromuscular-blocking-agent therapy in early acute respiratory

- distress syndrome - A French multicenter randomized placebo-controlled trial. *N Engl J Med* [in press]
45. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al (2007) Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 35:365–71
 46. Augustes R, Ho KM (2011) Meta-analysis of randomised controlled trials on daily sedation interruption for critically ill adult patients. *Anaesth Intensive Care* 39:401–9
 47. Mehta S, Burry L, Martinez-Motta JC, et al (2008) A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit Care Med* 36:2092–9
 48. de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, Epstein SK (2008) Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care* 12:R70
 49. Anifantaki S, Prinianakis G, Vitsaksaki E, et al (2009) Daily interruption of sedative infusions in an adult medical-surgical intensive care unit: randomized controlled trial. *J Adv Nurs* 65:1054–60
 50. Yiliaz C, Kelebek Girgin N, Ozdemir N, Kutlay O (2010) The effect of nursing-implemented sedation on the duration of mechanical ventilation in the ICU. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 16:521–6
 51. Mehta S, Burry D, Cook D, et al (2012) SLEAP: A Multicenter Randomized Trial Of Daily Awakening In Critically Ill Patients Being Managed With A Sedation Protocol. *Am J Crit Care Med* 185:A3882
 52. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al (2009) 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* 35:291–8
 53. Spies C, Macguill M, Heymann A, et al (2011) A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 37:469–76
 54. Delvaux B, Ryckwaert Y, Van Boven M, et al (2005) Remifentanyl in the intensive care unit: tolerance and acute withdrawal syndrome after prolonged sedation. *Anesthesiology* 102:1281–2
 55. Muellejans B, López A, Cross MH, et al (2004) Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial. *Crit Care* 8:R1–R11
 56. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, et al (2010) Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg* 111:451–63
 57. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al (2006) Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 34:1691–9
 58. Robinson BR, Mueller EW, Henson K, et al (2008) An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma* 65:517–26
 59. Strøm T, Martinussen T, Toft P (2010) A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 375:475–80