

Delirium en réanimation chez l'adulte : le choix des molécules a-t-il un rôle ?*

Delirium in the adult intensive care unit: does the chosen drug play a significant role?

J. Mantz · M.-P. Dilly · S. Sigaut

Reçu le 2 décembre 2013 ; accepté le 17 décembre 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Résumé Les bonnes pratiques de la sédation et de l'analgésie chez les patients de réanimation ont évolué de la sédation profonde, souvent excessive, vers un niveau cible allégé, le contrôle de la douleur et du delirium. Les agents de sédation modulent profondément les circuits neuronaux du système nerveux central pour produire leurs effets. La conséquence en est l'induction de delirium et des risques à long terme incluant l'augmentation de la mortalité et la survenue de séquelles cognitives à distance du séjour en réanimation. Les agents de sédation classiques (propofol, benzodiazépines) et les morphiniques sont des causes de delirium. Récemment, la dexmédétomidine, un agoniste sélectif des récepteurs alpha2-adrénergiques d'action rapide et courte a été mis sur le marché européen de la sédation en réanimation. Les propriétés neuropharmacologiques de cet agent sont uniques et favorables au concept de sédation coopérative. Il préserve la possibilité de tester instantanément le réveil et préserve la structure du sommeil lent. Cet agent réduit la durée du delirium et la durée de la ventilation mécanique par rapport aux comparateurs benzodiazépiniques. Ses mécanismes d'action lui procurent un effet préservateur du sommeil lent, ce qui pourrait participer à la réduction de la prévalence du delirium en réanimation. Les risques et bénéfices de la poursuite ou non d'une sédation pharmacologique en réanimation doivent être évalués de façon quotidienne au lit du patient.

Mots clés Sédation · Delirium · Dexmédétomidine · Benzodiazépine · Propofol · Opioïde

J. Mantz (✉) · M.-P. Dilly · S. Sigaut
Département d'anesthésie-réanimation Bichat-Beaujon-Louis
Mourier, hôpitaux universitaires Paris Val de Seine,
Université Paris Diderot, 100 boulevard du général Leclerc,
F-92110 Clichy
e-mail : jean.mantz@bjn.aphp.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2014 dans la session : *Vers la sédation idéale ?*

Abstract Characteristics of sedation and analgesia have moved from deep toward lightened and cooperative sedation and analgesia with control of delirium. Although sedative drugs potently modulate neurotransmission in the central nervous system (CNS) to provide their sedative effects, a body of recent work suggests that some of these properties may contribute to delirium and in turn to the long-term impairment of cognitive recovery after intensive care unit (ICU) stay. Delirium has been shown to predict both long-term mortality and severe cognitive sequelae after ICU stay. Classical sedatives (propofol, benzodiazepines) and analgesics are causative factors for delirium. Recently, dexmedetomidine, a potent, and short acting agonist of the alpha2-adrenergic receptors, has been developed as a primary sedative for ICU mechanically ventilated patients. This agent exerts its effects via a unique mechanism (agonist of the alpha2-adrenoceptors) which confers some favorable properties with respect to the goals to be achieved in a sedated, mechanically ventilated patient (cooperative sedation). This agent has been shown to reduce the prevalence of delirium and days with coma in comparison with a benzodiazepine-based sedation regimen. Its sedation profile preserves arousability and its mechanism of action preserves non rapid eye movement sleep, which may contribute to its delirium-sparing effects as well. The need for CNS acting drugs, such as sedatives and analgesics, has to be carefully evaluated on a daily basis at the bedside to limit the potential detrimental effects associated with oversedation in critically ill.

Keywords Sedation · Delirium · Dexmedetomidine · Benzodiazepine · Propofol · Opioid

Introduction

La sédation en réanimation regroupe l'ensemble des moyens pharmacologiques ou non, mis en œuvre pour assurer le confort et la sécurité de la prise en charge du patient dans

un milieu source d'agressions physiques et/ou psychologiques [1]. Il est important de distinguer ces deux notions : la sédation comporte de nombreux paramètres, au premier rang desquels on trouve la perte de conscience, mais aussi l'amnésie et le contrôle des réactions végétatives. L'analgésie comprend la mesure et le traitement de la douleur en réanimation. Jusqu'aux années 2000, on considérait que chez la plupart des patients sous ventilation mécanique, le contrôle de l'inconfort, de l'adaptation au respirateur, de l'agitation et la douleur nécessitaient de recourir à des moyens pharmacologiques avec une perfusion continue systématique d'hypnotiques et de morphiniques dont la prescription s'est progressivement banalisée [2,3]. D'importants changements de concept sont survenus ces dix dernières années dans ce domaine. L'étude fondatrice à l'origine de cette évolution a été celle de Kress et al. qui ont montré dans un essai randomisé contrôlé que l'arrêt quotidien de la sédation et de l'analgésie couplé au test de réveil permettait de diminuer considérablement les doses de sédation et de réduire de façon très importante la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation [4]. Entre 2000 et 2008, de nombreux travaux ont confirmé ces données, en montrant qu'une sédation protocolisée, où l'on mesure régulièrement le niveau de sédation et de douleur de façon régulière grâce à des échelles cliniques validées [*Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS), *Behavioral Pain Scale* (BPS)] et l'on titre l'administration d'agents pharmacologiques en fonction de ces mesures permettait d'obtenir l'équivalent d'un arrêt quotidien de la sédation [5-10]. Plus récemment, la participation active du patient à ses soins (« sédation coopérative ») sous forme de kinésithérapie ou de modalités favorisant l'éveil a montré son efficacité sur la réduction de la durée de ventilation mécanique et la survenue d'un delirium [11,12]. Il est maintenant unanimement reconnu que le niveau de sédation d'un patient non cérébro-lésé sous ventilation mécanique doit être modéré à léger en dehors de cas particuliers comme le traumatisme crânien grave ou certains syndromes de détresse respiratoire aiguë sévères. Les nouvelles recommandations américaines ont même supprimé de leur intitulé le mot « sédation » pour le remplacer par « contrôle de la douleur, de l'agitation et du delirium » [13].

La nature des molécules utilisées pour assurer ces objectifs est moins importante que la façon de les administrer. Cependant, l'intérêt potentiel de certains agents pharmacologiques émerge actuellement à la lumière des nouvelles recommandations, alors que les effets secondaires importants à court et moyen termes d'autres molécules rendent celles-ci moins attractives. Dans cette revue, nous aborderons successivement les effets secondaires des agents de sédation et d'analgésie à court et moyen termes, puis examinerons l'intérêt de quelques agents prometteurs pour le contrôle de la douleur, de l'agitation et du delirium en réani-

mation (rémifentanyl, dexmédétomidine, anesthésiques volatils, neuroleptiques). Le patient neuro-lésé ne sera pas abordé ici en raison de l'absence quasi complète de données tirées de la médecine factuelle.

Effets secondaires des agents de sédation et d'analgésie

Il est bien établi que le séjour en réanimation s'accompagne d'une série d'effets secondaires dont les conséquences peuvent être immédiates, mais aussi s'exercer des semaines, voire des mois ou des années après la phase aiguë [14]. Les neuromyopathies de réanimation représentent une pathologie sévère dont les conséquences en termes de récupération fonctionnelle sont majeures [15]. De véritables syndromes de stress post-traumatique avec phobie des blouses blanches ont été rapportés. Ces patients peuvent rester en arrêt de travail plusieurs années après leur séjour en réanimation rien que pour cette raison. Ce syndrome nécessite une prise en charge psychiatrique spécifique [16]. L'altération des fonctions cognitives à distance d'un séjour en réanimation survient aussi bien chez les sujets jeunes qu'âgés, avec une sévérité particulière dans cette dernière sous-population. Il a été montré récemment que le delirium (prédicteur de mortalité à six mois chez les patients sous ventilation mécanique) était également un prédicteur de survenue de ces séquelles cognitives [17,18]. La combinaison de ces séquelles physiques et cognitives contribue à l'altération de la qualité de vie après la réanimation. Les agents de sédation ont été longtemps considérés à tort comme neuroprotecteurs, avant tout du fait de leur capacité à diminuer la consommation cérébrale en oxygène. De nombreuses données récentes suggèrent au contraire que certains peuvent être à l'origine de delirium et donc possiblement de séquelles cognitives à plus long terme [19,20]. Ainsi, les benzodiazépines sont un prédicteur de survenue de delirium [21-23].

Le choix d'un agent doit être guidé par certains critères classiques : cinétique d'action rapide et fugace, possibilité de titrer l'administration en fonction de l'effet recherché, absence d'accumulation, bonne tolérance hémodynamique, absence de toxicité d'organe. Des données récentes ont permis d'affiner encore ces critères : les agents devraient permettre une sédation coopérative, être utilisables pour des patients non intubés (par exemple en ventilation non invasive), ou faciliter le sevrage de la ventilation, ne doivent pas induire de delirium, ne doivent pas être pourvoyeurs d'altération des fonctions cognitives, doivent respecter le sommeil physiologique. Aucune de ces molécules ne rassemble à elle seule l'ensemble de ces critères.

Les barbituriques, les benzodiazépines et le propofol modulent sélectivement le récepteur de type acide γ -aminobutyrique (GABA)-A en potentialisant et en prolongeant la liaison du

GABA à son récepteur [24,25]. Ils prolongent donc la durée d'ouverture du canal chlore inhibiteur couplé au récepteur. À des concentrations plus élevées, les barbituriques peuvent augmenter l'ouverture du canal chlore indépendamment de la présence du ligand naturel. Le propofol retarde la désensibilisation du récepteur GABA-A. Ce mécanisme joue un rôle important quand les synapses sont activées de façon rapide et répétitive. La sous-unité α_1 du récepteur joue un rôle important dans les effets hypnotiques et amnésiants des benzodiazépines [25]. Le thiopental, le midazolam et le propofol sont tous des vasodilatateurs artériels qui peuvent induire une baisse significative de la pression artérielle. Cet effet peut également être marqué avec la clonidine (agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques de longue durée d'action) qui est utilisé pour des patients agités chez qui l'extubation et le sevrage ventilatoire représentent une phase particulièrement délicate.

Les benzodiazépines, le propofol et les morphiniques sont de puissants dépresseurs respiratoires dont les effets se potentialisent. La titration en fonction de l'effet recherché, l'emploi de co-analgésiques permettant l'épargne morphinique, sont les meilleurs garants de la limitation de ces effets secondaires. Il est à noter que les co-analgésiques (kétamine, néfopam, propacétamol) sont peu prescrits en réanimation. Lorsqu'ils le sont, ce sont chez les patients les moins sévères [26]. Des données récentes suggèrent, au moins expérimentalement, que les morphiniques ont un effet potentiellement immunosuppresseur et pourraient donc fragiliser les patients vis-à-vis de l'infection [27-29].

Les benzodiazépines sont certainement des molécules dont la place va se réduire dans les années à venir en matière de sédation. Administrés en perfusion continue, ces agents ou leurs métabolites actifs (comme le 3- α -hydroxy-midazolam) s'accumulent et accroissent la morbidité induite par la prolongation de ventilation mécanique et la durée de séjour. Ils doivent impérativement être stoppés avant d'envisager une extubation car ce sont de puissants dépresseurs de la commande ventilatoire. Plusieurs données récentes indiquent que les benzodiazépines pourraient être, au moins indirectement, à l'origine d'une surmortalité chez les patients de réanimation même lorsque ces agents sont utilisés au cours des 24 premières heures à la phase d'instabilité du patient [30,31]. En outre, les benzodiazépines exposent particulièrement au risque de delirium par syndrome de sevrage à l'arrêt de leur administration dès que des posologies élevées ont été utilisées pendant une durée significative en perfusion continue [32]. Des données suggèrent également que l'administration de benzodiazépines comme agent de sédation en réanimation expose au risque de syndrome de stress post-traumatique [33]. Il convient de relativiser l'ensemble de ces résultats à la lumière d'une méta-analyse récente comparant la sédation par benzodiazépines versus autres

agents et qui montre une différence en termes de durée de séjour et de ventilation mécanique en faveur du comparateur des benzodiazépines, mais une absence de différence en termes de mortalité et de prévalence du delirium [34]. L'ensemble des agents de sédation et d'analgésie en dehors de la clonidine, ou d'autres agents de la même classe pharmacologique, comme la dexmédétomidine, contribuent, avec de nombreux autres facteurs environnementaux, à la perturbation du sommeil physiologique des patients de réanimation. Les recommandations américaines récentes n'hésitent pas à proposer la dexmédétomidine ou le propofol, et non plus une benzodiazépine, comme agent de première intention quand une sédation est jugée nécessaire [13].

L'étomidate et la kétamine ne sont pas utilisés comme agents de sédation en réanimation, en dehors de l'induction pour intubation en urgence, ou comme agent anti-hyperalgésique et d'épargne morphinique pour la kétamine à faible dose. Tous les morphiniques ont des propriétés pharmacodynamiques similaires et diffèrent exclusivement par leur cinétique. Le risque d'accumulation est réel mais à relativiser avec la durée de la perfusion avec le fentanyl et le sufentanil. Le remifentanyl et l'alfentanil sont des agents d'action rapides et fugaces. Les neuroleptiques ne sont pas à proprement parler des agents de sédation. Ils ne sont ni analgésiques, ni anxiolytiques, ni amnésiants. Ils sont à réserver au traitement des états d'agitation aiguë dangereux pour les patients ou le personnel.

Relations entre delirium et agents de sédation

La survenue d'un delirium en réanimation doit faire rechercher avant tout une cause organique. Celles-ci sont bien répertoriées [35]. Les médicaments de sédation et d'analgésie font partie des facteurs à l'origine d'un delirium [36]. Le rôle des benzodiazépines dans la survenue d'un delirium a été suggéré : le lorazépam induit la survenue de ce syndrome de façon dose-dépendante [22]. Par ailleurs, une notion intéressante à prendre en compte est la forte perturbation du sommeil chez les patients de réanimation : on assiste très rapidement à une fragmentation des stades avec la suppression du sommeil paradoxal [37]. Il est intéressant de noter que seul un tiers des réveils, cliniques ou électroencéphalographiques, sont expliqués par des nuisances de l'environnement. Les conséquences somatiques de ces troubles sont de plus en plus considérées comme sévères, ne serait-ce que parce que ces troubles du sommeil peuvent favoriser la survenue d'un delirium [38,39]. Les agents agonistes des récepteurs GABA-A (benzodiazépines, propofol) ne restaurent en rien la qualité du sommeil chez les patients de réanimation. Il a été montré qu'après une anesthésie générale pure au propofol sur des patients ASA I (score de l'*American Society of*

Anesthesiologists) bénéficiant d'une colonoscopie, le sommeil était significativement perturbé pendant les deux premiers jours postopératoires avec un effet de décalage horaire et augmentation de la période de repos diurne [40]. Les morphiniques altèrent également profondément le sommeil paradoxal par le biais d'une diminution de la libération d'adénosine, un puissant pro-hypnogène, des noyaux hypothalamiques antérieurs [41].

Le traitement pharmacologique du delirium constitué en réanimation n'a pas fait la preuve de son efficacité, alors que des mesures préventives dont les lignes de force sont axées autour de programmes de réhabilitation [36]. L'utilisation de neuroleptiques systématiques s'est heurtée à un échec. Ceci peut s'expliquer au moins par deux éléments : le premier est que le delirium est un syndrome dont les causes sont multiples et la physiopathologie complexe [42]. Certains syndromes s'accompagnent de séquelles neurocognitives irréversibles à long terme, alors que d'autres le sont dans un délai court [19]. Le second est la capacité des antipsychotiques, comme les neuroleptiques, d'être eux-mêmes à l'origine de delirium [36]. L'intérêt des neuroleptiques dans le traitement et/ou la prévention du delirium en réanimation reste donc non établi. Dans un essai randomisé contrôlé, Girard et al. n'ont pas mis en évidence l'efficacité de l'halopéridol et de la ziprasidone pour diminuer l'incidence du delirium chez les patients de réanimation intubés ventilés [43]. Dans un autre essai randomisé contrôlé à faibles effectifs, Devlin et al. ont montré l'efficacité de la quétiapine pour réduire le temps de delirium des patients de réanimation sous ventilation mécanique [44]. Plus récemment, la rispéridone administrée après chirurgie cardiaque devant un delirium débutant a été associée à une réduction de la durée du delirium dans cette sous-population de patients [45]. Ces données suggèrent que la place des neuroleptiques en matière de prévention et de traitement du delirium doit être évaluée.

Perspectives en matière d'agents de sédation et d'analgésie

Trois agents se distinguent actuellement parmi les agents de sédation et d'analgésie par des propriétés particulièrement favorables pour le patient de réanimation sous ventilation mécanique: la dexmédétomidine, le rémifentanil et les anesthésiques volatils halogénés (sévoflurane). Le rémifentanil est un morphinique d'action ultrarapide et fugace, très attractif sur le plan pharmacocinétique, mais dont l'efficacité en termes de réduction de durée de ventilation mécanique ou de la prévalence du delirium n'a jamais été démontrée par rapport à un comparateur. Certaines études pilotes ont suggéré son intérêt comme médicament de confort dans la ventilation non invasive [46]. La sédation par les anesthésiques volatils

halogénés est prometteuse. Un essai randomisé contrôlé portant sur de faibles effectifs a suggéré sa titrabilité, son efficacité à faible concentration et son innocuité chez les patients de réanimation [47]. Dans cette étude, les patients sédatisés par sévoflurane avaient un délai de réveil et d'extubation significativement plus court que les comparateurs (propofol et midazolam), une durée de séjour en réanimation diminuée et l'absence de survenue de delirium. L'intérêt de ces agents au moment où les objectifs de sédation sont revus à la baisse, nécessite néanmoins d'être confirmé. L'utilisation de molécules antalgiques mineures ou d'épargne morphinique (kétamine, néfopam) a été suggérée dans des études pilotes. Ces médicaments sont peu prescrits dans les unités de réanimation françaises [48]. Leur place reste également à définir, notamment dans le processus de sevrage de la sédation et de la ventilation mécanique. Seule la dexmédétomidine a fait l'objet d'études randomisées contrôlées portant sur des effectifs significatifs.

Il existe un regain d'intérêt pour les alpha2-agonistes pour l'anesthésie et la sédation en réanimation. Ils possèdent en effet un vaste champ de propriétés sédatives, anxiolytiques, analgésiques et sympatholytiques qui en font un candidat très sérieux à l'agent de sédation de première intention chez les patients de réanimation [49,50]. La clonidine a été utilisée avec succès dans le contrôle des syndromes de sevrage aux opiacés ou à l'alcool. Cependant, c'est un médicament de longue durée d'action, peu sélectif des récepteurs alpha2-adrénrgiques et dont l'efficacité en termes de pratiques de sédation en réanimation n'a jamais fait l'objet d'études comparatives. L'arrêt de son administration est fréquemment suivi d'un rebond hypertensif. La dexmédétomidine est un agoniste sélectif des récepteurs alpha2-adrénrgiques de courte durée d'action. Elle agit sur le système nerveux central en inhibant l'activité des neurones noradrénrgiques localisés dans le *locus ceruleus*, provoquant par ce mécanisme la perte de conscience. C'est un médicament sédatif à la fois sédatif et analgésique, qui préserve la commande ventilatoire. A contrario, elle exerce des effets sympatholytiques puissants avec une diminution obligatoire de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Ces effets hémodynamiques restent modérés pour des posologies habituelles (0,2-0,7 µg/kg/h). Cet agent a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe en octobre 2001 pour la sédation de plus de 24h en réanimation.

Les effets de la dexmédétomidine sur le système nerveux central sont uniques et remarquables au sein de tous les agents de sédation. Sur le plan expérimental, c'est un neuroprotecteur très puissant vis-à-vis de l'agression dans des modèles d'excitotoxicité cérébrale [51]. C'est le seul agent anesthésique avec le xenon pour lequel aucune neurotoxicité (apoptose) in vitro n'a été mise en évidence. Un avantage majeur de la dexmédétomidine sur les autres agents de sédation (benzodiazépines et propofol) est la possibilité d'un

réveil immédiat à la stimulation verbale, avec communication du patient et même réalisation d'une épreuve cognitive sophistiquée. Il existe donc là un avantage majeur potentiel pour cet agent en matière de sédation coopérative, par rapport aux autres agents de sédation pour lesquels l'administration doit impérativement être interrompue pour être certain d'obtenir les conditions d'un test de réveil, alors que ceci est possible à tout instant sous perfusion continue de dexmédétomidine. On voit également les bénéfices possibles de cet agent pour faciliter le sevrage de la ventilation mécanique chez certains patients, mais les études appropriées restent à faire dans ce domaine.

Plusieurs essais prospectifs multicentriques randomisés ont montré que la durée de sédation passée à un niveau cible (score RASS entre -2 et +1) était équivalente avec la dexmédétomidine par rapport à un comparateur (midazolam, lorazépam, propofol) [52-54]. Dans deux de ces essais, un bénéfice en termes de réduction de la durée des jours de coma et de delirium en objectifs secondaires a été mis en évidence [52,53]. Une méta-analyse récente portant sur cinq essais randomisés a confirmé l'effet bénéfique de la dexmédétomidine sur la durée du delirium chez les patients intubés ventilés. Aucune différence de mortalité n'a été détectée entre les groupes de patients. Cependant, une analyse post-hoc de l'essai MENDS comparant les patients septiques dans les deux groupes (lorazépam vs dexmédétomidine) a montré une réduction de mortalité significative dans le groupe dexmédétomidine [55]. Ces données alimentent la réflexion sur le rôle potentiellement bénéfique des bloqueurs du système adrénergique dans le pronostic du choc septique [56].

Des données expérimentales et cliniques (enregistrements électroencéphalographiques) indiquent que le mécanisme d'action de la dexmédétomidine au niveau du système nerveux central emprunte les voies du sommeil lent [57,58]. Certaines données préliminaires suggèrent que la dexmédétomidine améliore la qualité et la quantité de sommeil des patients de réanimation [59]. Les effets neuroprotecteurs expérimentaux, anti-inflammatoires, et la relative préservation du sommeil pourraient fournir des éléments d'explication à la réduction de la prévalence du delirium induite par la dexmédétomidine. Les propriétés favorables de la dexmédétomidine en matière de réduction du risque de delirium pourraient lui conférer un avantage unique en influençant favorablement le pronostic cognitif à distance du séjour en réanimation [22,60].

Conclusion

Les pratiques de la sédation et de l'analgésie ont considérablement évolué ces dix dernières années. La tendance à l'allègement continu du niveau de sédation optimal est recher-

chée chez la plupart des patients non neurolésés, car cet objectif est associé directement ou indirectement à une amélioration de la survie et de la qualité de vie après réanimation. Le delirium représente un facteur pronostique fréquent et sévère en réanimation. Il peut être directement induit par les agents de sédation. Les données encourageantes dans ce domaine, obtenues avec la dexmédétomidine, doivent être consolidées, car elles permettront peut-être de se rapprocher du niveau optimal et personnalisé de sédation coopérative recherché chez les patients de réanimation. L'intérêt de cette molécule dans de nouveaux domaines comme le sevrage de la ventilation mécanique, la ventilation non invasive, ou certaines sous-populations de patients (après chirurgie cardiaque) reste à évaluer.

Conflit d'intérêt : J Mantz est membre de l'Advisory Board d'Orionpharma depuis 2011. M. Dilly et S. Sigaut déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Conférence de consensus sur la sédation et l'analgésie en réanimation, SFAR-SRLF, 2007
- 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
- Payen JF, Bosson JL, Chanques G, et al (2009) Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a postHOC analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 111:1308-16
- 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
- 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 Resp Crit Care Med* 166:1338-44
- Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al (2001) Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioural pain scale. *Crit Care Med* 29:2258-63
- 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
- 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
- Strom T, Martinussen T, Tift P (2010) A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 375:475-80
- Mehta S, Burry L, Cook D, et al (2012) Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 307:1151-60
- Schweickert WD, Pohlman M, Pohlman AS, et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill, patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 373:1874-82
- Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al (2008) Efficacy and safety of paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically

- ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 371:126–34
13. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al (2013) Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 41:263–306
 14. Angus DC, Carlet J (2003) Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels roundtable. *Intensive Care Med* 29:368–77
 15. 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
 16. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirow PM (2001) Memory, delusions, and the development of acute post-traumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med* 29:573–80
 17. Ely WE, 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
 18. Pandharipande P, Girard TD, Jackson JC, et al (2013) Long term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 369:1306–16
 19. Mantz J, Dahmani S (2013) Neuromodulatory and neurotoxic effects of sedative agents. In: Sharshar T, Stevens RD, Ely EW eds. *The brain in critical care*. Cambridge University press, UK
 20. Hughes CG, Pandharipande PP (2011) Review articles: the effect of perioperative and intensive care unit sedation and brain organ dysfunction. *Anesth Analg* 112:1212–7
 21. Sanders RD, Pandharipande PP, Davidson AJ, et al (2011) Anticipating and managing delirium and cognitive decline in adults. *BMJ* 343: d4331
 22. Pandharipande PP, Shintani A, Peterson J, et al (2006) Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 104:21–6
 23. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, et al (2009) Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 37:177–83
 24. Jurd R, Arras M, Lambert S, et al (2003) General anaesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *Faseb J* 17:250–2
 25. Rudolph UR, Crestani D, Benke D, et al (1999) Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. *Nature* 401:796–800
 26. Payen JF, Mimoz O, Genty C, et al (2013) Prescribing nonopioids in mechanically ventilated critically ill patients. *J Crit Care* 28:534.e7-12
 27. Hutchison MR, Bland ST, Johnson KW, et al (2007) Opioid induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence and reward. *ScientificWorldJournal* 7:98–111
 28. Eisenstein TK (2011) Opioids and the immune system: what is their mechanism of action? *Br J Pharmacol* 164:126–8
 29. Zhang EI, Xiong J, Parker BJ, et al (2011) Depletion and recovery of lymphoid subsets following morphine administration. *Br J Pharmacol* 164: 1829–44
 30. Shehabi Y, Bellomo R, Read MC, et al (2012) Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am Rev Resp Crit Care Med* 186:724–31
 31. Shehabi Y, Chan L, Kadian S, et al (2013) Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 39:910–8
 32. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, et al (2000) Acute withdrawal syndrome related to administration of sedative and analgesic medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 26:676–84
 33. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, et al (2008) Post-traumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 30:421–34
 34. Fraser G, Devlin JW, Worby CP, et al (2013) Benzodiazepine versus non-benzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41:S30–8
 35. Mantz J, Hemmings HC, Boddart J (2010) Postoperative delirium in elderly surgical patients. *Anesthesiology* 112:189–95
 36. Peitz GJ, Balas MC, Olsen KM, et al (2013) Top 10 myths regarding sedation and delirium in the ICU. *Crit Care Med* 41: S46–56
 37. Beecroft JM, Ward M, Younes M, et al (2008) Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med* 34:2076–83
 38. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al (2003) Contribution on the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am Rev Resp Crit Care Med* 167:708–15
 39. Gallicchio L, Kalesan B (2009) Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 18:148–58
 40. Dispersyn G, Touitou Y, Coste L, et al (2009) Desynchronization of daily rest-activity rhythm in the days following light propofol anesthesia for colonoscopy. *Clin Pharmacol Ther* 85:51–5
 41. Moore T, Kelz M (2009) Opiates, sleep, and pain: the adenosinergic link. *Anesthesiology* 111:1175–6
 42. Adam N, Kandelman S, Mantz J, et al (2013) Sepsis – induced brain dysfunction. *Expert Rev Anti Infect Ther* 11:211–21
 43. Girard TD, Pandharipande P, Carson S, et al (2010) Feasibility, efficacy and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND, randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 38:428–37
 44. Devlin J, Roberts R, Fong J, et al (2010) Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 38:419–27
 45. Hakim S, Othman S, Naoum D (2012) Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 116:987–97
 46. Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S, et al (2007) Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 33:82–7
 47. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, et al (2011) Long term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 37:933–41
 48. Payen JF, Genty C, Mimoz O, et al (2013) Prescribing nonopioids in mechanically ventilated critically ill patients. *J Crit Care* 28:534.e7-12
 49. Mantz J, Josserand J, Hamada S (2011) Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol* 28:3–6
 50. Dahmani S, Rouelle D, Gressens P, Mantz J (2010) Characterization of the postconditioning effect of dexmedetomidine in mouse organotypic hippocampal slice cultures exposed to oxygen and glucose deprivation. *Anesthesiology* 112:373–83
 51. Degos V, Charpentier TL, Chhor V, et al (2013) Neuroprotective Effects of Dexmedetomidine against Glutamate Agonist-induced Neuronal Cell Death Are Related to Increased Astrocyte Brain-derived Neurotrophic Factor Expression. *Anesthesiology* 118:1123–32
 52. Pandharipande P, Bun BT, Herr D, et al (2007) Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 298:2644–53

53. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch P, et al (2009) Dexmedetomidine vs midazolam for sedation in critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 301:489–99
54. Jakob S, Rukuonen E, Grounds M, et al (2012) Dexmedetomidine versus midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation two randomized controlled trials. *JAMA* 307:1151–60
55. Sanders R, Hussen T, Maze M (2009) Sedation and immunomodulation. *Crit Care Clin* 25:551–70
56. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al (2013) Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock. A randomized clinical trial *JAMA* 310:1683–91
57. Huuponen F, Maksimow A, Lapinlampi P, et al (2008) Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand* 52:289–94
58. Franks NP (2008) General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 9:370–86
59. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al (2012) Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med* 38:1982–9
60. Mirski MM, Lewin JJ, Ledroux S, et al (2010) Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake, and responsive patients: the acute neurological ICU sedation trial (ANIST). *Intensive Care Med* 36:1505–13