



SÉDATION ET DÉSÉDATION EN RÉANIMATION

Jean-François Payen

Pôle d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Michallon. 38043 Grenoble.

E.mail : jfpayen@ujf-grenoble.fr

INTRODUCTION

L'importance d'une sédation-analgésie bien conduite pour les patients de réanimation en ventilation mécanique ne fait plus aucun doute [1]. La récente conférence de consensus SFAR-SRLF a permis d'actualiser les connaissances dans ce domaine [2]. Il est désormais établi qu'un emploi excessif d'agents hypnotiques et morphiniques expose le patient au risque de prolongation de la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, ainsi qu'au syndrome de sevrage. Une insuffisance d'analgésie expose le patient au risque d'agitation et d'ablation accidentelle de cathéters et d'auto-extubation. Ce chapitre souligne quelques points particuliers autour de la question générale de la sédation-analgésie et de son arrêt (ou « désédation »).

1. LA SÉDATION-ANALGÉSIE A DES OBJECTIFS DIFFÉRENTS SELON LA PRÉSENCE OU NON D'UNE ATTEINTE CÉRÉBRALE GRAVE

Pour le patient admis en réanimation polyvalente sans lésion cérébrale grave, le recours à la sédation et à l'analgésie en réanimation répond à des objectifs précis : lutter contre la douleur et l'inconfort lié à la ventilation mécanique, améliorer l'oxygénation tissulaire en diminuant la consommation tissulaire en oxygène (par exemple, SDRA, état de choc), éventuellement prévenir et traiter les désordres neuropsychiques. La douleur en réanimation est fréquente, souvent intense, issue de nombreuses causes parmi lesquelles des procédures quotidiennes (aspiration trachéale, mobilisation, pansements pour soins complexes) [3]. L'idéal est d'obtenir un patient calme et coopérant ou légèrement endormi, sans douleur au moment des soins douloureux.

Pour le patient cérébro-lésé, ces objectifs sont sensiblement différents puisque la sédation pharmacologique interfère avec l'atteinte primaire de l'effecteur (cerveau) et le contrôle ventilatoire [4]. Quelle que soit la pathologie initiale (accident vasculaire, traumatisme, tumeur, infection), la résultante de cette atteinte primaire est l'ischémie cérébrale. Or, la meilleure évaluation des

conséquences potentielles de cette ischémie cérébrale reste l'examen clinique effectué en l'absence de tout autre facteur pouvant altérer l'état de vigilance du patient. Cette interférence entre sédation pharmacologique et lésion cérébrale sous-jacente a été récemment illustrée chez des patients ayant un score de Glasgow inférieur à 9 persistant 36 h après l'arrêt d'une sédation par midazolam. Des dosages sanguins du midazolam et de son métabolite actif, le 1-hydroxy-midazolam glucuronide (1-OHMG), ont permis d'identifier, pour la moitié de la cohorte, des patients ayant un simple retard de réveil, et pour l'autre moitié, des patients ayant une lésion cérébrale passée inaperçue [5]. Ainsi, les objectifs de la sédation-analgésie sont différents chez le patient cérébro-lésé :

- Soit permettre une évaluation neurologique précise le plus tôt possible après l'agression cérébrale initiale. Cet objectif nécessite une fenêtre de sédation.
- Soit lutter contre des facteurs pouvant aggraver la perfusion cérébrale déjà compromise par la lésion primaire (hypertension intracrânienne, convulsions). Cet objectif nécessite une sédation et analgésie profonde.

2. CHEZ LE PATIENT SANS LÉSION CÉRÉBRALE GRAVE, L'ÉVALUATION DU NIVEAU DE SÉDATION ET DE DOULEUR EST UNE NÉCESSITÉ

La sédation (ou vigilance) n'est pas l'analgésie, en réanimation comme en anesthésie. Il est donc impératif de distinguer douleur et vigilance et pour cela, d'utiliser des outils d'évaluation pour apprécier séparément l'état d'analgésie (réponse à un stimulus douloureux) et de sédation (réponse à un stimulus d'éveil).

De nombreuses échelles du niveau de sédation existent, la plus connue étant l'échelle de Ramsay. Celle-ci a l'inconvénient de quantifier grossièrement l'état d'agitation et de ne pas prendre en compte la réaction du patient à la ventilation mécanique. D'autres échelles de sédation existent, basées sur l'observation du degré de sédation (éveil à un stimuli verbal ou tactile) ou d'agitation du patient (comportement, mouvements spontanés). Trois échelles de sédation sont validées en réanimation :

- L'échelle de sédation-agitation (SAS) [6].
- L'échelle de Richmond, qui quantifie de façon précise le temps d'ouverture des yeux à une stimulation non douloureuse [7].
- L'échelle ATICE, qui combine l'évaluation de la tolérance du patient à son environnement (ou degré d'analgésie) et son degré de vigilance [8].

La mesure de l'index bispectral (BIS) serait à réserver au patient curarisé chez qui les échelles cliniques de sédation sont impossibles à utiliser.

L'évaluation de la douleur en réanimation est difficile. Chez le patient coopérant et communicant, l'auto-évaluation de sa douleur est évidemment la méthode la plus fiable (échelle visuelle analogique, échelle numérique). La possibilité d'y avoir recours nécessite un allègement voire un arrêt de l'administration des hypnotiques, ce qui n'est pas toujours possible. L'évaluation de la douleur du patient non communicant par une tierce personne (soignant, famille) selon son propre jugement est une source d'erreur. Trois échelles validées pour l'hétéro-évaluation de la douleur sont disponibles, basées sur l'expression corporelle à l'état de repos ou en réponse à un stimulus douloureux : l'échelle de Comfort en

réanimation pédiatrique, l'échelle BPS (Behavioral Pain Scale) [9], l'échelle CPOT (Critical Care Pain Observation Tool) [10]. Les caractéristiques métrologiques de ces 2 dernières échelles ont été récemment analysées [11].

Malgré ces outils mis à la disposition des cliniciens, l'évaluation du niveau de sédation et de vigilance reste faible. Dans les enquêtes de pratiques médicales, l'évaluation de la sédation est réalisée chez environ 40 % des patients [12, 13]. Dans l'enquête Dolorea réalisée dans 44 services français de réanimation (1 381 patients ventilés), nous avons montré qu'environ 50 % des patients recevaient en administration continue un agent hypnotique et un morphinique sans aucune évaluation des effets de ces médicaments sur le niveau de sédation et d'analgésie [14]. Pourtant, la mise en place de protocoles écrits et d'algorithmes dans lesquels l'administration des hypnotiques et des morphiniques dépend de l'évaluation systématique du niveau de sédation et de douleur a permis une réduction sensible des durées de ventilation et de séjour [15, 16].

3. CHEZ LE PATIENT SANS LÉSION CÉRÉBRALE GRAVE, LE CHOIX DES MÉDICAMENTS POUR LA SÉDATION-ANALGÉSIE N'EST PAS DÉTERMINANT

En France, le midazolam, le sufentanil et le fentanyl sont les produits les plus prescrits en réanimation [14]. Mais une très large variabilité existe, avec des insuffisances de prescriptions et des excès. Ainsi, dans une enquête italienne, 49 % des patients n'ont pas reçu de morphinique durant leurs 48 premières heures postopératoires après chirurgie majeure [17]. Une vaste enquête nord-américaine a montré que la douleur liée à des procédures douloureuses (mobilisation, pose de cathéters centraux, ablation de drains, aspiration trachéale) n'avait pas donné lieu à une prescription spécifique d'antalgique pour 63 % des patients, et pour le reste, les doses administrées en équivalent-morphine étaient très faibles [18]. Inversement, le recours aux médicaments hypnotiques et analgésiques en administration intraveineuse continue est devenu la règle en réanimation, avec des posologies déterminées de manière empirique, sans évaluation préalable, à la demande du personnel soignant. Une telle attitude expose le patient à un risque de surdosage. Ceci a été clairement montré avec l'emploi de midazolam en administration continue chez 60 patients (groupe standard), dont la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation a été allongée de 2 jours par rapport à un groupe de 68 patients ayant reçu de manière intermittente le midazolam (groupe protocole) [19].

Comme pour l'évaluation de la sédation et l'analgésie, il faut administrer de manière séparée les agents de la sédation et les agents analgésiques. Pour chaque classe (hypnotiques, analgésiques), il semble que le choix du produit ne soit pas un élément déterminant. Selon des études randomisées, le rémifentanyl est soit identique à d'autres morphiniques, soit permet un gain dans le délai d'extubation de 2 à 3 heures seulement [20, 21]. De même, l'emploi du propofol n'a d'intérêt que pour des durées courtes de sédation (≤ 36 heures), permettant un gain de 2 heures par rapport au midazolam lors de l'extubation trachéale [22]. Il faut certainement privilégier l'adaptation permanente de la sédation et de l'analgésie aux besoins du patient : évaluation régulière du niveau de sédation et d'analgésie au repos et au cours de stimulus (par exemple, aspiration trachéale), titration de l'analgésie au moment des soins douloureux, emploi d'algorithmes de prescription thérapeutique. Le concept de sédation basée sur l'analgésie

met l'accent sur le contrôle de la douleur sans rechercher une altération de la vigilance : un morphinique (le plus souvent, rémifentanil) est prescrit en première intention et, si besoin, un hypnotique est ajouté ; ce concept permet une réduction significative de la durée de ventilation [23]. De même, la sédation intermittente est une autre modalité d'emploi des sédatifs et analgésiques, mais elle ne peut pas s'appliquer pour tous les patients. Enfin, il faut insister sur l'intérêt souvent négligé en réanimation des analgésiques non morphiniques (néfopam, paracétamol, kétamine, gabapentine), qui pourraient avoir un effet d'épargne morphinique comparable à ce qui a été rapporté en postopératoire.

4. CHEZ LE PATIENT CÉRÉBRO-LÉSÉ, LA SÉDATION-ANALGÉSIE EST UNE COMPOSANTE DU TRAITEMENT DE LA SOUFFRANCE CÉRÉBRALE

4.1. FENÊTRE DE SÉDATION

Réaliser un arrêt transitoire de la neurosédation est une modalité très spécifique chez le patient cérébro-lésé. Il s'agit de tester cliniquement le statut neurologique du patient, le plus tôt possible après la phase aiguë de l'agression cérébrale, en l'absence de signes d'hypertension intracrânienne (HIC) ou de déplacement majeur des structures cérébrales : qualité de l'éveil, réponse aux ordres, perception de l'environnement, fonctions cognitives, motricité spontanée ou provoquée. Ni l'imagerie cérébrale ni les paramètres paracliniques de surveillance (pression intracrânienne, Doppler transcrânien...) ne peuvent remplacer cette évaluation clinique. De cette évaluation dépend la stratégie diagnostique et thérapeutique à mettre en place : arrêt définitif ou poursuite de la neurosédation, poursuite ou non du support hémodynamique et de la ventilation mécanique, indication d'explorations paracliniques (IRM, potentiels évoqués, mesure de la pression tissulaire en oxygène...).

De nombreux exemples de fenêtre de sédation sont rencontrés en pratique quotidienne. C'est le cas du patient ayant un traumatisme crânien chez qui le score de Glasgow initial n'a pas été effectué de manière fiable, par exemple en raison d'une intoxication alcoolique, d'une hypothermie, d'un état de choc associé. D'une manière générale, une discordance entre l'absence de lésions visibles en imagerie et l'état neurologique initial après traumatisme crânien doit conduire à tester la fonction neurologique du patient. Par ailleurs, dès que la cause supposée de l'aggravation neurologique est corrigée, il faut stopper la sédation pour analyser le degré de souffrance cérébrale initiale. Faute de cette expertise clinique, le risque d'emploi excessif de la neurosédation n'est pas nul. Ainsi, dans une série de 675 patients ayant un traumatisme crânien sévère, sédatisés et ventilés mécaniquement, 13 % de ces patients ont été surévalués dans leur degré de sévérité neurologique à l'admission ; les principaux facteurs à l'admission associés à cette surévaluation ont été un âge inférieur à 40 ans, une TDM normale ou peu pathologique (classification TCDB I ou II), et un score moteur de Glasgow supérieur à 4 [24].

Puisqu'il s'agit de supprimer toute interférence avec les agents de la neurosédation, la fenêtre de sédation est effectuée avec des agents pharmacologiques de durée d'action la plus courte possible, en l'absence de toute administration de curare. Parmi ces agents, le rémifentanil a une place de choix ici, et peut être utilisé comme seul agent de neurosédation. Dans un essai randomisé en

neuro-réanimation chez des patients cérébro-lésés sans HIC, nécessitant une sédation de moins de 5 jours, la sédation basée sur l'analgésie (rémidfentanil avec adjonction à la demande de propofol et de midazolam) a permis une évaluation neurologique quotidienne plus rapide qu'une sédation/analgésie selon un schéma classique (fentanyl ou morphine, associé de façon systématique au propofol ou au midazolam) [25].

4.2. NEUROSEDATION POUR HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE

La neurosédation pour un patient ayant une hypertension intracrânienne (HIC), ou à risque d'en développer, représente une option thérapeutique à part entière, ayant plusieurs objectifs : lutter contre tout stimulus nociceptif pouvant aggraver l'HIC, adapter la ventilation mécanique (PaCO_2) pour optimiser le débit sanguin cérébral, réduire la consommation cérébrale en oxygène pour rétablir une balance optimale entre apports et besoins, prévenir ou traiter les convulsions. Cette situation supprime la possibilité d'évaluer cliniquement l'état neurologique sous-jacent du patient, et justifie un monitoring multimodal (pression intracrânienne, Doppler transcârien, imagerie, ...). L'obtention d'une sédation profonde pendant plusieurs jours est ici une nécessité.

Les agents utilisés dans cette indication n'ont pas de spécificité par rapport à la réanimation polyvalente. Pour les hypnotiques, l'emploi du midazolam ou du propofol est habituel. Dans une stratégie de sédation profonde et de longue durée, l'association de ces 2 agents est intéressante car leurs effets hypnotiques peuvent s'additionner tout en permettant une réduction des posologies de chacun. Il est clairement établi une relation entre la posologie de propofol ($> 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ pendant plus de 48 h) et le risque de Propofol-Related Infusion Syndrome (PRIS), en particulier chez les traumatisés crâniens recevant des amines vasoactives [26]. De plus, une posologie journalière excessive de midazolam prédispose le patient à l'apparition d'un syndrome de sevrage aux benzodiazépines (cf. ci-après).

Pour les morphiniques, l'emploi de produits de longue durée d'action (sufentanil, fentanyl) est justifié ici ; le rémidfentanil n'offre que peu d'intérêt pharmacologique dans cette situation, et pourrait exposer les patients à un rebond plus marqué d'hyperalgésie à l'arrêt du traitement. Les effets des morphiniques sur l'hémodynamique intracérébrale restent marginaux à condition d'éviter les injections par bolus [27].

L'emploi des analgésiques non morphiniques en neuro-réanimation doit être également encouragé, y compris en cas de sédation profonde. L'emploi des α_2 agonistes adrénergiques, en particulier la dexmedetomidine, nécessite des études complémentaires en neuro-réanimation. Cet agent possède des propriétés à la fois sédatives et analgésiques, sans effet déprimeur respiratoire [28]. Cela étant, la puissance hypnotique de ce produit reste faible aux doses préconisées, et des effets indésirables ont été décrits chez des patients de neuro-réanimation : agitation au réveil, bradycardie, hypotension ou hypertension artérielle [29]. Enfin, la kétamine n'est plus une contre-indication chez le patient cérébro-lésé, même aux doses anesthésiques ($1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) [30]. A faible dose ($< 0,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$), la kétamine est dotée d'une action antihyperalgésique, intéressante dans un contexte d'utilisation de fortes doses de morphiniques.

5. L'ARRÊT DÉFINITIF DE LA SÉDATION EST INDISSOCIABLE DU SEVRAGE VENTILATOIRE

Le sevrage de la sédation correspond au moment où l'état du patient autorise la décroissance puis l'arrêt de l'administration continue d'agents hypnotiques et morphiniques pour lui permettre de retrouver une autonomie respiratoire (sevrage ventilatoire), éventuellement conclue par l'extubation trachéale. Un état de vigilance permettant l'autonomie respiratoire peut être altéré par la sédation pharmacologique résiduelle et/ou par des lésions cérébrales sous-jacentes. Quelle que soit la pathologie sous-jacente du patient, l'arrêt de la sédation doit répondre à 3 objectifs qui peuvent s'opposer : la maîtrise des phénomènes douloureux à une période où les besoins du patient en antalgiques sont encore importants, l'absence de prolongation de la ventilation mécanique (VM), la prévention des phénomènes d'agitation et de sevrage. La gestion de l'arrêt de la sédation commence avec de bonnes modalités d'administration de la sédation-analgésie au cours du séjour en réanimation. Une revue récente sur ce thème a été proposée au congrès de la SFAR 2008 [31].

5.1. SITUATIONS AU MOMENT DE L'ARRÊT DE LA SÉDATION

La prolongation inexpliquée de troubles de vigilance à l'arrêt de la sédation est de loin la situation la plus fréquente. Les causes de ce retard de réveil peuvent être pharmacologiques (accumulation excessive des agents hypnotiques et/ou morphiniques en raison d'une défaillance viscérale, large variabilité de la pharmacologie de ces agents en réanimation) ou correspondre à des lésions neurologiques passées inaperçues. Les facteurs favorisant un retard de réveil sont multiples : âge, existence de lésions cérébrales sous-jacentes, gravité initiale du patient, défaillances viscérales, durée de sédation, hypo-albuminémie, emploi de curares. Le choix des agents hypnotiques et morphiniques n'est pas un élément ayant un impact direct sur la durée du sevrage ventilatoire, à condition que le patient soit maintenu à un niveau optimal de vigilance, mesuré par des échelles cliniques (Ramsay, SAS, RASS, ATICE). C'est plutôt l'absence de mesure du niveau de vigilance au cours de l'administration des agents hypnotiques qui est le facteur le plus déterminant pour expliquer une prolongation du sevrage ventilatoire [32].

Inversement, le patient peut avoir un état d'agitation et/ou un syndrome de sevrage à l'arrêt de la sédation-analgésie. Cet état est responsable d'auto-extubations trachéales, d'une augmentation des posologies d'hypnotiques et de morphiniques et, par conséquent, d'un allongement de la durée de VM et de séjour en réanimation [33]. Les causes d'une agitation sont variées : douleur, troubles métaboliques, sepsis, hypoxémie, défaillance cardio-vasculaire, lésion intracrânienne et, par élimination, syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage est caractérisé par un cortège de symptômes (agitation aiguë, douleurs diffuses, nausées, crampes musculaires, myoclonies, insomnie, anxiété) et des signes cliniques (tachycardie, hypertension artérielle, vomissements, polypnée ou désadaptation du ventilateur, sueurs, fièvre, mydriase bilatérale réactive) [34]. L'administration de fortes posologies de benzodiazépines ($> 4 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$ de midazolam) et/ou de morphiniques ($> 200 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ de fentanyl) pendant une durée supérieure à 7 jours est un des facteurs clairement identifiés favorisant la survenue d'un syndrome de sevrage [35].

5.2. MODALITÉS AU MOMENT DU SEVRAGE (TABLEAU I)

Puisqu'elle vise à tester l'autonomie respiratoire, la décision d'arrêter la sédation doit s'appuyer sur un préalable combinant une analyse de la vigilance et de la fonction respiratoire. Les modalités de l'arrêt de la sédation sont variées mais pas toujours validées : arrêt progressif des sédatifs et des analgésiques, relais médicamenteux par un agent à demi-vie plus courte, usage de protocoles écrits ou pilotés par ordinateur, emploi des alpha2 agonistes adrénergiques, emploi des analgésiques non morphiniques (néfopam, paracétamol, kétamine).

Chez le patient cérébro-lésé, l'arrêt définitif de la neuro-sédation doit s'envisager dès que le patient remplit certaines conditions spécifiques : absence d'hypertension intracrânienne depuis plus de 48 h, absence d'hypoperfusion cérébrale estimée par le Doppler transcrânien, absence d'aggravation des lésions cérébrales (TDM cérébrale), absence de défaillance sévère respiratoire et hémodynamique, arrêt d'une éventuelle administration de curares depuis plus de 24 h, pas de convulsion. Une augmentation de la pression intracrânienne ne doit pas conduire à réintroduire systématiquement la neuro-sédation.

Tableau I

Procédure de sevrage de la sédation chez le patient sans lésions cérébrales sous-jacentes.

1) Pendant la phase de sédation-analgésie
• mesure régulière de la vigilance (Ramsay, SAS, RASS, ATICE)
• mesure régulière de la douleur (EVA, EN, BPS)
• protocoles écrits pour ajuster la sédation-analgésie
• si possible, épreuve quotidienne de mise en ventilation spontanée
2) Au moment de l'arrêt de la sédation
• Pré-requis :
- Vigilance normale ou peu altérée (Ramsay 3 ou 4 ; RASS -1 à +1)
- Pas ou peu de douleur (EVA < 40 mm ; BPS < 5)
- FiO2 <50%, PEP <5 cmH2O
- Absence (ou faibles doses) d'agents vaso-actifs
• Modalités possibles :
- Arrêt progressif de la sédation-analgésie
- Relais médicamenteux
- Alpha2 agonistes
- Analgésiques non morphiniques
• Si échec :
- Retard de réveil : TDM cérébrale
- Agitation/sevrage :
. éliminer cause organique
. bolus neuroleptiques
. réintroduction morphiniques
. agonistes morphiniques partiels
. trachéotomie

5.3. QUE FAIRE EN CAS D'ÉCHEC ?

En cas de retard de réveil, la réalisation d'une imagerie cérébrale doit éliminer une lésion cérébrale passée inaperçue [5]. En cas d'agitation et/ou de syndrome de sevrage, plusieurs solutions thérapeutiques existent, mais non validées par des essais cliniques. L'emploi des neuroleptiques (halopéridol, 2 à 5 mg bolus IV) se justifie en cas d'agitation [35]. En présence d'un syndrome de sevrage aux opiacés, la réintroduction du morphinique en cause est parfois la seule solution efficace. L'emploi de méthadone a été proposé en réanimation pédiatrique. La buprénorphine est une alternative dotée d'un effet antihyperalgésique limitant les réactions neurovégétatives au sevrage de l'agoniste morphinique [36]. Enfin, la trachéotomie est une modalité admise pour accélérer le sevrage ventilatoire chez les patients ayant des séquelles importantes neurologiques ou respiratoires, mais aussi en échec de sevrage de sédation [37].

CONCLUSION

La sédation et l'analgésie en réanimation doivent trouver un juste équilibre, ni insuffisante (douleur, agitation), ni excessive (allongement de la durée de ventilation et de séjour, surcoût). L'effort actuel doit porter sur l'emploi répété des échelles de sédation et d'analgésie, le maintien à un niveau le plus faible possible de la sédation pharmacologique, sur l'évaluation et le traitement de la douleur au moment des soins douloureux, et sur l'utilisation de protocoles écrits pour la gestion quotidienne de la sédation et de l'analgésie. L'arrêt de la sédation est une période indissociable du sevrage ventilatoire. Un retard inexplicé de réveil et un état d'agitation avec ou sans syndrome de sevrage sont deux situations fréquemment rencontrées au moment du sevrage. Des mesures de prévention existent, en particulier le maintien d'un niveau optimal de vigilance et d'analgésie pendant la phase de sédation-analgésie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Sessler CN, Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest* 2008;133:552-65.
- [2] Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, et al. Sedation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27: 541-51
- [3] Payen JF, Chanques G. Prise en charge de la douleur. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:633-40
- [4] Flogel CM, Ward DS, Wada DR, Ritter JW. The effects of large-dose flumazenil on midazolam-induced ventilatory depression. *Anesth Analg* 1993;77:1207-14
- [5] McKenzie CA, McKinnon W, Naughton DP, Treacher D, Davies G, Phillips GJ, et al. Differentiating midazolam over-sedation from neurological damage in the intensive care unit. *Crit Care* 2005;9:R32-6
- [6] Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-9
- [7] Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338-44
- [8] De Jonghe B, Cook D, Griffith L, Appere-de-Vecchi C, Guyatt G, Theron V, et al. Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med* 2003;31:2344-54
- [9] Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001;29:2258-63
- [10] Gelinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care* 2006;15:420-7

- [11] Li D, Puntillo K, Miaskowski C. A review of objective pain measures for use with critical care adult patients unable to self-report. *J Pain* 2008;9:2-10
- [12] Mehta S, Burry L, Fischer S, Martinez-Motta JC, Hallett D, Bowman D, et al. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:374-380
- [13] Martin J, Franck M, Fischer M, Spies C. Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med* 2006;32:1137-42
- [14] Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current Practices in Sedation and Analgesia for Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: A Prospective Multicenter Patient-based Study. *Anesthesiology* 2007;106:687-695
- [15] Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:1691-1699
- [16] De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade JC, Jabot J, Appéré-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* 2005;33:120-7
- [17] Bertolini G, Minelli C, Latronico N, Cattaneo A, Mura G, Melotti RM, et al. The use of analgesic drugs in postoperative patients: the neglected problem of pain control in intensive care units. An observational, prospective, multicenter study in 128 Italian intensive care units. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:73-7
- [18] Puntillo KA, Wild LR, Morris AB, Stanik-Hutt J, Thompson CL, White C. Practices and predictors of analgesic interventions for adults undergoing painful procedures. *Am J Crit Care* 2002;11:415-29
- [19] Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7
- [20] Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care* 2006;10:R91
- [21] Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, List WF, Metzler H. Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study. *Anesthesiology* 2004;101:640-6
- [22] Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramer MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2001;92:975-83
- [23] Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial. *Crit Care* 2005;9:R200-10
- [24] Stocchetti N, Pagan F, Calappi E, Canavesi K, Beretta L, Citerio G, et al. Inaccurate early assessment of neurological severity in head injury. *J Neurotrauma* 2004;21:1131-40
- [25] Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B, et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial. *Crit Care* 2004;8:R268-80
- [26] Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117-8
- [27] Albanese J, Viviani X, Potie F, Rey M, Alliez B, Martin C. Sufentanyl, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics. *Crit Care Med* 1999;27:407-11
- [28] Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001;87:684-90
- [29] Erkonen G, Lamb F, Tobias JD. High-dose Dexmedetomidine-induced hypertension in a child with traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2008;9:366-369
- [30] Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg* 2005;101:524-34
- [31] Payen J-F, Mantz J, De Jonghe B, Arrêt de la sédation, in Conférences d'actualisation. 50e congrès national d'anesthésie et de réanimation, L.C.d.I. SFAR, Editor. 2008, Elsevier: Paris. p.247-259
- [32] Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 2006;34:2541-6

- [33] Mion LC, Minnick AF, Leipzig R, Catrambone CD, Johnson ME. Patient-initiated device removal in intensive care units: a national prevalence study. *Crit Care Med* 2007;35:2714-20
- [34] Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:676-84
- [35] Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41
- [36] Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, et al. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005;118:15-22
- [37] Nieszkowska A, Combes A, Luyt CE, Ksibi H, Trouillet JL, Gibert C, et al. Impact of tracheotomy on sedative administration, sedation level, and comfort of mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2005;33:2527-33