

La sédation et l'analgésie en réanimation

J. Mantz, B. Mercadier, A. Lafanechère

Service d'anesthésie et de réanimation chirurgicale, hôpital Bichat,
46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France
SFAR 2001

POINTS ESSENTIELS

- Des Recommandations pour la Pratique Clinique sur la sédation, l'analgésie et la curarisation en réanimation ont été élaborées en 1999 par la Sfar et la SRLF. Ce référentiel est disponible et doit être consulté très largement.
- La définition du terme « sédation » est difficile. Il est plus clair de parler des différents moyens à notre disposition pour assurer le confort et la sécurité du patient : l'hypnose, l'anxiolyse, l'analgésie, la myorelaxation, l'amnésie. L'analgésie est un objectif prioritaire qui peut et doit toujours être atteint.
- Le niveau de sédation idéal est celui qui permet d'éviter en permanence une sédation trop profonde et une sédation trop légère, toutes deux induisant une surmorbidity. Cet objectif est difficile à atteindre, car il varie en fonction de nombreux paramètres.
- Les moyens non pharmacologiques de la sédation et la qualité de vie du patient en réanimation sont trop souvent négligés. Tous les efforts en matière de communication entre le patient, son entourage et le personnel soignant doivent être encouragés.
- Aucun agent pharmacologique ne dispose à lui seul de toutes les propriétés de l'agent de sédation idéal. Les médicaments les plus utilisées à visée sédative et analgésique sont l'association de midazolam ou de propofol et d'un morphinique. Il n'y a pas d'avantage pronostique déterminant à l'utilisation d'une de ces molécules plutôt qu'une autre. Il en est de même pour le mode d'administration de ces agents (continu ou discontinu, informatisé à objectif de concentration ou manuel).
- Le niveau de sédation et de douleur est insuffisamment mesuré en réanimation. Parmi les nombreuses échelles de mesure de la sédation, le score de Ramsay est la plus simple, la plus robuste et la plus utilisée dans le monde depuis 30 ans.
- L'indication de la curarisation doit rester exceptionnelle. Elle est réservée à certains patients atteints de traumatisme crânien sévère ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- La prévention du syndrome de sevrage aux agents de la sédation repose, en l'absence de données de la médecine factuelle, sur un arrêt progressif de leur administration associé ou non à d'autres médicaments.
- Les enjeux de la sédation et de l'analgésie en réanimation sont l'élaboration de stratégies de mesure et d'interventions thérapeutiques développées en commun par le personnel médical et soignant (procédures écrites). L'évaluation du rapport coût/bénéfice de ces stratégies permettra sans doute d'améliorer au minimum la durée de ventilation et de séjour des patients

QUELS SONT LES PROBLÈMES POSÉS PAR LA SÉDATION EN RÉANIMATION EN 2001 ?

L'environnement de la réanimation ne constitue pas une atmosphère propice au confort physique et psychique du patient. Celui-ci est exposé à de multiples stimulations douloureuses, auditives ou psychiques traumatisantes dont les conséquences sur la morbidité commencent à être évaluées. La sédation est l'ensemble des moyens destinés à assurer le confort du patient en réanimation, notamment au moment des soins ou des procédures les plus déplaisantes. Ce terme un peu vague comprend lui-même plusieurs éléments à prendre en compte individuellement dans le cadre d'une approche thérapeutique rationnelle : l'analgésie, l'anxiolyse, l'hypnose et l'amnésie en sont les principaux. L'importance du rapport coût/bénéfice de la sédation en réanimation est considérable : aux États-Unis, l'administration d'agents pharmacologiques (hypnotiques et analgésiques) à visée sédatrice est réalisée chez 92 % des patients en réanimation [1].

En France et aux États-Unis, les sociétés savantes ont tenté récemment de définir des recommandations précises en termes d'objectifs et de moyens de sédation [2] [3]. Une des difficultés majeures rencontrées par ces groupes de travail a été la pauvreté des études de niveau de preuve suffisant permettant d'étayer des recommandations en termes d'objectifs et de choix de molécules. Par ailleurs, peu de données sont disponibles sur l'impact de véritables stratégies de sédation sur le devenir des patients [4]. Ceci explique probablement en partie qu'un grand nombre de patients ont un niveau de sédation jugé inapproprié, par défaut ou par excès [4]. D'autres difficultés méthodologiques ont été rencontrées : définir un niveau idéal de sédation pour chaque patient n'est pas chose simple car les conséquences de ce choix en termes de rapport coût/bénéfice ne sont pas connues. Le niveau de sédation à atteindre chez un patient donné évolue généralement au cours du temps. Enfin, la plupart des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques des agents sédatifs, analgésiques ou myorelaxants ont été obtenues par extrapolation d'études sur le court terme chez des patients en bonne santé subissant une anesthésie générale. Ceci explique que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des agents sédatifs et analgésiques administrés en perfusion continue pendant des jours voire des semaines sont peu prédictibles chez des patients atteints de défaillances hémodynamique, rénale ou hépatique.

Dans cette revue, nous tenterons de préciser les objectifs de la sédation, les méthodes de mesure et les moyens actuellement disponibles pour les atteindre. Nous terminerons en plaidant pour le développement de stratégies de sédation contrôlée en fonction des besoins du patient et proposerons un exemple d'algorithme décisionnel.

OBJECTIFS DE LA SÉDATION EN RÉANIMATION

Ils ont été définis par les experts dans les RPC de la façon suivante [2] : a) améliorer le confort et la sécurité du patient et de son entourage ; b) permettre la réalisation d'actes thérapeutiques ou d'investigations diagnostiques dans des conditions optimales de confort et de sécurité pour le patient ; c) améliorer certaines perturbations ou conséquences physiopathologiques liées à des pathologies spécifiques ; d) assurer une myorelaxation.

Il est certain que des éléments fondamentaux apparaissent dans ces objectifs. Ainsi, la sécurité du patient est une priorité absolue en réanimation et l'un des rôles essentiels de la sédation est de prévenir l'auto-extubation ou l'arrachement de tuyaux ou drains ayant une importance vitale chez un patient agité pour une cause organique (hypoxémie, hypotension, hypoglycémie, sepsis, médicaments...) ou psychique. A contrario, ils peuvent induire des effets indésirables s'ils ne s'accompagnent pas d'une évaluation répétée du niveau de sédation et d'analgésie atteints. En effet, il est souvent tentant d'induire une sédation extrêmement profonde prévenant tout mouvement du patient plutôt que de réévaluer périodiquement les besoins en sédatifs et de réajuster les doses de médicaments délivrés. L'objectif est donc d'éviter le double écueil d'une sédation plus profonde que le nécessiterait l'état du patient ou au contraire de laisser le patient insuffisamment sédaté dans un état d'anxiété ou pire encore, de douleurs intolérables.

La sédation excessive possède en elle-même des effets adverses dont certains sont bien documentés par la littérature récente : le maintien d'un niveau de sédation conférant au patient un état calme, préservant la possibilité de coopérer et de communiquer ses besoins réduit la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation [5] [6]. De même, la possibilité de tester l'état neurologique des patients au quotidien, fût ce au prix d'une interruption temporaire de l'administration des sédatifs et des analgésiques, permet d'obtenir les mêmes effets [7]. L'amnésie provoquée par un régime de sédation profonde est probablement utile. Cependant, des données récentes suggèrent que des réactions extrêmement négatives peuvent survenir chez des patients s'ils n'ont aucun souvenir de leur séjour en réanimation [8]. La sédation trop profonde prodiguée pendant des périodes trop longues possède également d'autres effets délétères : l'augmentation des doses de sédatifs induit une dépression respiratoire susceptible de prolonger la durée du sevrage, une dépression du système sympathique induisant une hypotension artérielle, une immunosuppression dont la réalité, tout au moins expérimentale, existe avec certains morphiniques [9] [10], une impossibilité de détecter à temps un accident neurologique lié à une hypotension sévère ou le développement de dysfonctions cognitives à distance du séjour en réanimation, comme suggéré par des données récentes [11]. Enfin, après une période prolongée d'administration de benzodiazépines et de morphiniques, un syndrome de sevrage peut survenir et ralentir le processus d'extubation [12].

À l'inverse, une sédation trop légère fait courir un risque d'auto-extubation majeur. L'état hyperadrénergique qui en résulte peut avoir des conséquences délétères sur le myocarde chez le patient coronarien. Des données récentes indiquent que des patients admis en réanimation pour syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte peuvent avoir des souvenirs terrifiants de périodes où ils sont probablement trop légèrement sédatés pour des raisons hémodynamiques, et de surcroît curarisés [13]. Enfin, le manque de sommeil est indiscutable chez le patient de réanimation et fait probablement le lit de troubles psychiques sévères et d'agitation sévères [14].

L'ajustement du niveau idéal de sédation doit donc être défini pour chaque patient et adapté au cours du temps en fonction de son état par une réévaluation périodique des besoins. Il est des situations où une sédation profonde constitue un élément important de la thérapeutique. C'est le cas du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte où la réduction maximale de la consommation d'oxygène est indispensable ou du traumatisme crânien sévère pour lequel toute élévation intempestive de la pression intracrânienne induite par des réactions végétatives non-contrôlées peut compromettre la vie du patient à court terme. Ces situations sont les seules qui peuvent justifier le recours à une curarisation [2]. À l'inverse, ces mêmes patients

ne nécessiteront que peu, voire plus aucun agent sédatif durant les jours qui précèdent leur autonomisation ventilatoire, mais exigeront une attention particulièrement soutenue au respect de leur sommeil nocturne et une approche psychologique rassurante de la part de l'équipe médicale et soignante.

MESURES DES BESOINS EN SÉDATION ET ANALGÉSIE

La détermination des besoins en analgésiques, en anxiolytiques et/ou en hypnotiques et sa réévaluation permanente permettant une titration en fonction de l'effet recherché est un objectif idéal. La mesure du niveau des différentes composantes du confort du patient (analgésie, anxiolyse, amnésie ou hypnose) représente une difficulté majeure dans la mesure où elle repose sur des échelles non validées pour les patients de réanimation.

La douleur est un phénomène subjectif par excellence, éminemment variable d'un patient à un autre, pouvant induire de l'anxiété. En réanimation, les éléments de mesure de la douleur reposent sur le contact avec le patient, dès lors que celui-ci est capable d'exprimer sa douleur, ou sur les manifestations végétatives (tachycardie, hypertension, désadaptation du ventilateur) occasionnées par une réaction nociceptive. Quelle que soit l'échelle de mesure de la douleur choisie (verbale simple, visuelle analogique ou plus complexe [2]), l'important est de répéter la mesure des besoins en analgésiques au cours du temps. Le problème est identique pour la mesure de la sédation ou de l'anxiolyse. L'échelle de sédation la plus utilisée aujourd'hui reste l'échelle de Ramsay (*tableau I*). Ce score a été décrit initialement pour l'utilisation de l'alfatésine en sédation post-opératoire [15]. Il décrit la façon dont un patient est réveillable en 6 stades cotés de 1 (patient agité) à 6 (patient non réveillable). Certes, ce score possède des limites : il n'est pas un score de douleur, il ne tient pas forcément compte du confort du patient et repose sur la capacité de ce dernier à répondre à un stimulus auditif ou tactile. Cependant, il a résisté au temps et à près de 30 nouvelles échelles de sédation [2] [16] [17] [18] [19], car il est simple et permet de définir des objectifs chiffrés : ainsi, le maintien d'un score de Ramsay à 2 chez un patient non ventilé et à 3 chez un patient ventilé paraît raisonnable dans une stratégie de sédation et d'analgésie. L'échelle de sédation de Bruxelles a pour inconvénient d'utiliser un stimulus nociceptif pour éveiller le patient [16].

Niveau	Réponse
1	Malade anxieux, agité
2	Malade coopérant, orienté et calme
3	Malade répondant aux ordres
4	Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabelle ou à un bruit intense
5	Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus
6	Pas de réponse aux stimulations ci-dessus

La recherche d'un moniteur plus objectif de la sédation fait l'objet d'une activité de recherche intense. L'indice bispectral de l'EEG (BIS) ou les potentiels évoqués auditifs pourraient être ceux-là, mais à l'heure actuelle, les données sur les BIS dans le contexte de la réanimation sont encore trop préliminaires pour pouvoir établir quelque recommandation que ce soit [20] [21] [22] [23]. Les limites du BIS comme méthode de mesure de la profondeur de

l'anesthésie ont été largement discutées ces derniers mois, l'une des plus importantes étant une sensibilité qui n'est pas de 100 % [24]. Dès lors, certains patients peuvent être parfaitement réveillés avec des valeurs de BIS affichées basses.

MOYENS DE SÉDATION ET D'ANALGÉSIE

Le recours systématique à des agents pharmacologiques est une solution de facilité qui ne doit en aucun cas être un automatisme. L'évaluation itérative de l'état de conscience, de la douleur et de l'anxiété du patient doit conduire à une démarche thérapeutique qui prend en compte l'ensemble de ces paramètres à confronter avec l'état clinique. La communication avec le patient doit être recommandée chaque fois que cela est possible. Incontestablement, cette étape est trop souvent shuntée par les équipes médicales. De nombreux travaux sur le vécu du séjour en réanimation identifient plusieurs facteurs de stress présents dans l'environnement du patient et pouvant accroître l'anxiété de celui-ci [2]. Une meilleure prise en compte de ces facteurs permettrait de réduire, même si c'est quantitativement peu important, les besoins en agents pharmacologiques.

Aucun agent pharmacologique ne possède à l'heure actuelle les propriétés de l'agent idéal qui devrait être à la fois anxiolytique, amnésiant, analgésique, n'induisant pas de dépression respiratoire ou cardiovasculaire, ne s'accumulant pas dans l'organisme, de demi-vie et de durée d'action courtes permettant une titration adaptable à un objectif [25]. Dans l'immense majorité des cas, le recours à une combinaison d'agents pharmacologiques hypnotiques et/ou anxiolytiques et analgésiques morphiniques est malgré tout nécessaire. Les critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de choix d'un agent hypnotique ou d'un morphinique ont été exposés en détail dans les RPC de 1999 [2]. Les posologies et concentrations plasmatiques efficaces pharmacologiques de ces agents sont exposées dans le [tableau II](#), leur coût horaire moyen dans le [tableau III](#). Du point de vue pharmacocinétique, le midazolam et le propofol sont les mieux adaptés pour la sédation en réanimation. Du point de vue pharmacodynamique, les études comparatives réalisées chez des patients de réanimation montrent un délai de réveil identique ou plus court et moins variable avec le propofol [2]. Les retards de réveil sont exceptionnels avec cet agent, alors qu'ils peuvent être importants avec le midazolam. Les inconvénients du propofol sont un effet hypotenseur lors de l'injection en bolus, l'apport important de lipides, la possibilité de croissance bactérienne dans le produit et son coût élevé. Le midazolam, à faibles doses, a des effets anxiolytiques et amnésiants sans effet hypnotique marqué, ce qui peut être intéressant chez certains patients non ventilés. Des données récentes suggèrent que le propofol a une capacité plus importante à réduire le stress oxydatif que le midazolam [26]. En fait, l'argument d'une moindre dépression respiratoire en faveur d'un agent de sédation particulier par rapport aux autres semble sans réalité scientifique lorsqu'il est administré au long cours [27]. Une méta-analyse récente confirme qu'aucun avantage décisif ne peut être mis au crédit du midazolam par rapport au propofol ou l'inverse [28].

Tableau II. Posologies et concentrations plasmatiques efficaces des principaux agents hypnotiques et morphiniques.

	Posologies	Concentration plasmatique efficace (ng.mL ⁻¹)	Adaptation des posologies			
			Enfant	Nouveau-né hépatique	Sujet âgé	Insuffisance rénale
Midazolam	B : 0,03 à 0,1	100 à 300	-NN	-	-	-

	mg·kg ⁻¹ P : 2 à 5 mg·h ⁻¹		+ enfant			
Propofol	B : 0,05 à 0,2 mg·kg ⁻¹ P : 1 à 5 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	1 000 à 4 000	+	-	0	0
Étomidate	B : 0,2 à 0,3 mg·kg ⁻¹ P : 0,25 à 1,5 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	100 à 300		-	0	0
Kétamine	B : 1 à 2 mg·kg ⁻¹ P : 0,15 à 3,5 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	100 à 1 000	0	-		
Morphine	B : 0,03 à 0,1 mg·kg ⁻¹ P : 1 à 5 mg·h ⁻¹		-NN	-	-	-
Fentanyl	B : 1 à 3 µg·kg ⁻¹ P : 1 à 5 µg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	1 à 2	-NN	-	0	0
Sufentanil	B : 0,1 à 0,3 µg·kg ⁻¹ P : 0,1 à 0,5 µg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	0,05 à 0,2	-NN	-	0	0
Alfentanil	B : 3 à 10 µg·kg ⁻¹ P : 20 à 50 µg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	25-75	-NN	-	0	-
B : bolus ; P : perfusion ; 0 : posologie inchangée ; - : diminution de la posologie ; + augmentation de la posologie						

Tableau III. Posologies usuelles et coût horaire approximatif des principaux agents de la sédation.

Agent	Posologie horaire (mg·h ⁻¹)	Coût estimé horaire (FF)
Midazolam	2 à 6	2 à 6
Propofol	150 à 400	25 à 80
Alfentanil	1 à 4	4 à 16
Sufentanil	0,01 à 0,06	2 à 12
Fentanyl	0,1 à 0,5	1 à 5

Morphine	1 à 5	0,1 à 0,5
Pancuronium	1 à 4	4 à 15
Vécuronium	2 à 6	10 à 30
Atracurium	20 à 50	12 à 30
Cisatracurium	12 à 25	30 à 60

En matière d'analgésie, les techniques d'analgésie locorégionale sont théoriquement séduisantes, mais elles posent de multiples problèmes en réanimation, notamment du fait de la prescription concomitante d'anticoagulants. En ce qui concerne les morphiniques, aucune étude de niveau de preuve suffisant ne permet d'en recommander un plutôt qu'un autre pour l'analgésie. Il est intéressant de noter qu'en Grande-Bretagne, la morphine reste le premier opioïde utilisé en réanimation, et que le sufentanil n'est jamais utilisé dans ce pays [29]. La place du rémifentanil, opioïde d'administration par perfusion continue de durée d'action ultracourte et ne provoquant aucune accumulation, reste à évaluer. Des travaux préliminaires comparatifs semblent montrer qu'une fraction plus importante de patients de réanimation chirurgicale sous rémifentanil ont des scores de sédation jugés plus adaptés qu'avec le fentanyl [30]. Cependant, ce produit n'a pas encore l'autorisation de mise sur le marché en réanimation, et son maniement peut poser problème, notamment en raison de phénomènes de tolérance aiguë et d'hyperalgésie à l'arrêt de la perfusion [31].

L'association d'un hypnotique et d'un morphinique est justifiée en raison de leur synergie d'effet sur le système nerveux central, ce qui permet une diminution des posologies de chacun d'entre eux. Cependant, les effets hypotenseurs et déprimeurs respiratoires sont eux aussi synergiques.

Deux agents pourraient avoir un intérêt : la kétamine est à la fois un analgésique et un hypnotique. Cet agent a des propriétés analgésiques sans effets psychodysléptiques majeurs à des doses de $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. La dexmédétomidine, agent agoniste très sélectif et très puissant des récepteurs α_2 -adrénergiques, est douée de propriétés sédatives et analgésiques et ne provoque pas de dépression respiratoire. Il procure un mode de sédation tout à fait particulier qui permet d'obtenir un état calme avec maintien de la réveillabilité du patient. Il a été utilisé pour la sédation de moins de 24 heures en réanimation chirurgicale et pourrait être particulièrement utile en cas de syndrome de sevrage [32]. La place de ces deux agents dans la sédation en réanimation est donc à évaluer.

Pour une sédation de moins de 24 heures, le propofol ou le midazolam peuvent donc être utilisés. Le propofol n'est pas recommandé chez le petit enfant. Il n'y a pas d'argument pour recommander une perfusion continue plutôt qu'une administration discontinue. Le mode d'administration des agents comme le propofol pourrait bénéficier du mode AIVOC, sans qu'aucun argument ne démontre actuellement de bénéfice sur la durée de ventilation ou de séjour ou d'économies en faveur de ce mode.

Pour une sédation de plus longue durée, le coût du propofol et l'accumulation de lipides qu'il induit font préférer le midazolam. La morphine et le fentanyl sont les deux opioïdes recommandés en première intention. La morphine doit être évitée chez les insuffisants rénaux en raison de l'accumulation de ses métabolites actifs [2]. Le sufentanil et le rémifentanil sont deux alternatives, mais leur intérêt n'est pas démontré. Chez les patients âgés, une réduction de posologie des agents de la sédation est indispensable pour limiter le risque de retard de

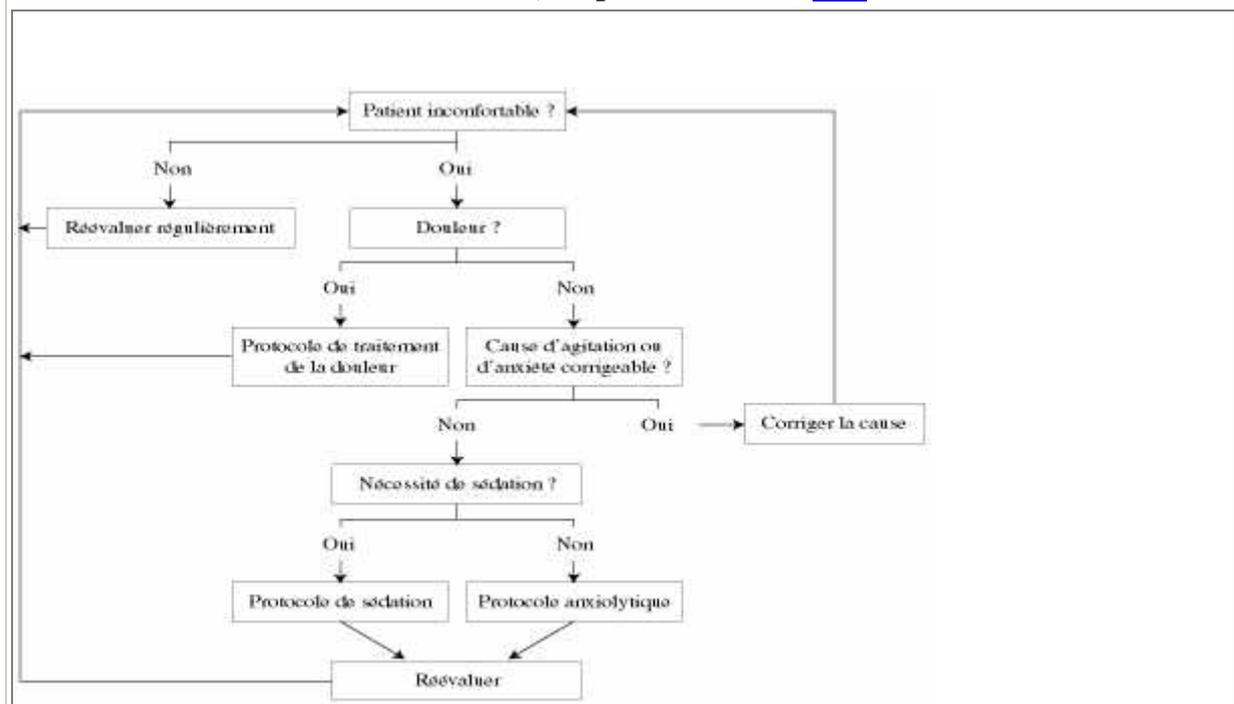
réveil dû à une sédation excessive. Certains patients extrêmement difficiles à séder ou dont l'état pathologique justifie une sédation extrêmement profonde, voire une curarisation, peuvent bénéficier de l'adjonction de faibles doses de neuroleptiques (halopéridol intraveineux, 2 mg en bolus et 2 à 5 mg·h⁻¹ en perfusion continue). Si une curarisation est décidée, le cis-atracurium paraît être un agent de choix, car il est facilement titrable, ne possède pas d'effets hémodynamiques délétères et ne s'accumule pas en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est impératif toutefois de monitorer la curarisation.

Il n'existe pas de recommandation de niveau de preuve suffisant pour les modalités de l'arrêt de la sédation. Intuitivement, il paraît raisonnable de procéder à une diminution progressive des posologies d'agents susceptibles d'occasionner un syndrome de sevrage (benzodiazépines et morphiniques). Les agents de type dexmédétomidine pourraient avoir là un intérêt majeur.

PROPOSITIONS DE STRATÉGIES

Le véritable enjeu de la sédation est bien plus dans le choix de stratégies dynamiques de sédation et d'analgésie dans chaque unité de réanimation permettant d'adapter au mieux l'administration des agents aux besoins du patient, plutôt que dans le choix des agents eux-mêmes. La perfusion continue d'agents de sédation en dehors de tout protocole prolonge la durée de ventilation mécanique et le séjour en réanimation et augmente les coûts [33]. Des protocoles clairs ménageant une réévaluation itérative des besoins en sédatifs, anxiolytiques et analgésiques, tels que celui proposé dans la [figure 1](#) [34], sont à même de susciter l'adhésion des équipes médicales et soignantes au sein de chaque unité où elle sera appliquée en tenant compte des spécificités des patients [35]. Le développement de stratégies pour la sédation a déjà permis d'obtenir des résultats encourageants [7]. Il permettra d'améliorer le confort des patients en réanimation, et surtout de diminuer la durée de séjour en réanimation et le coût de celle-ci en évitant la sédation trop profonde ou insuffisante.

Figure 1. Exemple de stratégie de sédation et d'analgésie au sein d'une unité de réanimation, d'après Park et al. [34].



RÉFÉRENCES

- 1 Dasta JF, Fuhrman TM, McCandles C. Patterns of prescribing and administering drugs for agitation and pain in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1994 ; 22 : 974-80.
- 2 Société française d'anesthésie et de réanimation. Sédation, analgésie et curarisation en réanimation. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : Elsevier ; 2000.
- 3 Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1596-600.
- 4 Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbad WJ. Sedation in the intensive care unit. A systematic review. *JAMA* 2000 ; 283 : 1451-9.
- 5 Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 2609-15.
- 6 Saich C, Manji M, Dyer I, Rosser D. Effect of introducing a sedation guideline on sedative costs per bed day. *Br J Anaesth* 1999 ; 82 : 792-3.
- 7 Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JM. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1471-7.
- 8 Griffiths RD, Jones C. Recovery from intensive care. *Br Med J* 1999 ; 319 : 427-9.
- 9 Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 492-7.
- 10 Beilin B, Shavit Y, Cihh S, Kedar E. Narcotic-induced suppression of natural killer cell activity in ventilated and nonventilated rats. *Clin Immunol Immunopathol* 1992 ; 64 : 173-9.
- 11 Ely EW, Margolin R, Francis J. Delirium in the ICU: measurements and outcomes [abstract]. *Am J Resp Crit Care Med* 2000 ; 161 : A506.
- 12 Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Sclobohm 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.
- 13 Coursin DR, Coursin DB. Survivors beware of posttraumatic stress disorder: what shall we tell the Men in Black? *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 634-5.
- 14 Krachman SL, D'Alonzo GE, Criner GJ. Sleep in the intensive care unit. *Chest* 1995 ; 107 : 1713-20.
- 15 Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *Br Med J* 1974 ; 2 : 656-9.

- 16 Detrieche O, Berre J, Massaut J, Vincent JL. The Brussels sedation scale: use of a simple clinical sedation scale can avoid excessive sedation in patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 1999 ; 83 : 698-701.
- 17 Riker R, Picard J, Fraser G. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1325-9.
- 18 Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Jankowski M, et al. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1271-5.
- 19 Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver J, Davidson AB, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990 ; 10 : 244-51.
- 20 Simmons LE, Riker RA, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1499-504.
- 21 De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelandt J, Hoste E, Colardyn F. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 1294-8.
- 22 Brocas E, Dupont H, Servin F, Mantz J, Desmots JM. L'alfentanil diminue les variations de l'index bispectral (BIS) lors de l'aspiration trachéale chez les patients sédatisés en réanimation : étude pilote [résumé]. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000 ; 19 : R376.
- 23 Rey Dit Guzer S, Dutheil V, Lavagne P, Jacquot C, Payen JF. Effets de l'aspiration trachéale sur le niveau de l'indice bispectral en réanimation chirurgicale [résumé]. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000 ; 19 : R374.
- 24 Drummond JC. Monitoring depth of anesthesia. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 876-82.
- 25 Young C, Knudsen N, Hilton A, Reves JG. Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 854-66.
- 26 Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, Ueda Y, Sato E, Shindo M, et al. Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *Am J Resp Crit Care Med* 2001 ; 163 : 26-31.
- 27 Prause A, Wappler F, Scholz J, Bause H, Schulte am Esch J. Respiratory depression under long-term sedation with sufentanil, midazolam and clonidine has no clinical significance. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 1454-61.
- 28 Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramer M. 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.
- 29 Murdoch S, Cohen A. Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 922-8.

30 Morrison L, Binning A, Bodenham A, Snowden C, Kirkham A. Remifentanyl versus fentanyl in providing optimal sedation in postsurgical ICU patients: preliminary results [abstract]. 13th Meeting of the European Society of Intensive Care Medicine, Rome, October 30, 2000.

31 Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 409-17.

32 Mantz J, Goldfarb G, Lehot JJ, Ecoffey C. Dexmedetomidine efficacy for ICU postoperative sedation [abstract]. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : A197.

33 Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The continuous iv sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998 ; 114 ; 541-8.

34 Park G, Coursin D, Ely EW, England M, Fraser GL, Mantz J, et al. Balancing sedation and analgesia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2001 (in press).

35 Blair N, Bobek MB, Hoffman-Hogg L, Mion LC, Slomka J, Arrogliac AC. Introduction of sedative, analgesic, and neuromuscular blocking agent guidelines in a medical intensive care unit: physician and nurse adherence. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 707-13.