



HAL
open science

Prise en charge de l'agitation en réanimation : revue de la littérature et présentation du protocole SARA - suivi de l'agitation en réanimation après mise en place d'un algorithme

Sarah Aubanel

► To cite this version:

Sarah Aubanel. Prise en charge de l'agitation en réanimation : revue de la littérature et présentation du protocole SARA - suivi de l'agitation en réanimation après mise en place d'un algorithme. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03469296

HAL Id: dumas-03469296

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03469296>

Submitted on 7 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2019

PRISE EN CHARGE DE L'AGITATION EN REANIMATION: REVUE DE LA
LITTÉRATURE ET PRÉSENTATION DU PROTOCOLE SARA- SUIVI DE
L'AGITATION EN REANIMATION APRES MISE EN PLACE D'UN ALGORITHME

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU
TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

PAR

Sarah AUBANEL

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE*

Le 12 avril 2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Jean-François PAYEN de la GARANDERIE

Membres :

M. le Professeur Pierre BOUZAT

M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

Mme. Le Docteur Claire CHAPUIS

M. le Docteur Adrien CUISINIER

**L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

Aux membres du jury,

Au président du jury et directeur de thèse, Monsieur le Professeur Payen, merci pour votre soutien et votre disponibilité durant l'élaboration du protocole SARA ainsi que la rédaction de ma thèse.

Monsieur le Professeur Albaladejo, je vous remercie pour votre enseignement au cours de mon internat. Merci pour mes premières gardes de réanimation.

Monsieur le Professeur Bouzat, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Et merci pour le coup de pouce a propos du critère de jugement principal de mon mémoire.

Madame Claire Chapuis, merci pour ta disponibilité, ton optimisme et ta motivation qui m'ont accompagnés pendant ma deuxième partie d'internat. Je suis ravie d'avoir élaboré ce projet de gestion de l'agitation en réanimation avec toi. Merci pour cette thèse.

Monsieur Adrien Cuisinier, merci d'avoir accepté, in extremis, de faire partie de mon jury. Merci pour ton enseignement clinique et merci pour ton amitié.

A ma famille,

A mes parents qui m'ont apporté le cocoon familial parfait durant toutes mes études. Qui ont participé à toutes mes prises de décisions. Je vous remercie de toujours m'avoir soutenu.

A mon frère et sa nouvelle petite famille, Charlotte et Ava, à qui je souhaite beaucoup de bonheur.

A Papou, le seul scientifique de la famille qui a aiguisé mon sens rationnel et développer mon orientalisme. A Manou, qui a aiguisé mon sens de la planification et développer mon penchant pour la cuisine.

A Pépé, pour les trucs et astuces du quotidien.

A Mémé.

A ma famille au sens large, même si on se voit peu, je sais que vos pensées sont avec moi tout comme les miennes sont avec vous. A nous de prendre le temps de se voir, avec plaisir.

A ma belle-famille, de belles rencontres.

A mes collègues de travail,

Merci aux médecins qui m'ont transmis leur passion et leur savoir durant ces douze années d'études.

A Montpellier, dans les différents services où j'ai fait mes stages d'externe.

Au CHU de Grenoble, dans les services de Réanimation Polyvalente Chirurgicale, Réanimation Neurochirurgicale, Réanimation Pédiatrique et Blocs opératoires. Merci aux réanimateurs de la RPC qui ont accueilli ce projet avec enthousiasme et motivation.

A la clinique mutualiste de Grenoble, merci pour votre accueil lors de mon premier semestre.

Merci aux équipes paramédicales avec qui j'ai partagé tant de bons moments. Merci à tous pour votre présence avec nous, les internes, dans nos débuts et nos incertitudes. Une mention spéciale pour les équipes de Réanimation Neurochirurgicale et de Réanimation Polyvalente Chirurgicale, toujours avec nous pour le meilleur et pour le pire ! Merci aux IADEs et IBODEs de tous les blocs. Merci aux ARCs.

A Julien Papoz, merci de ton aide pour ce projet.

A mes amis,

A mes amies d'enfance qui ont forgé mon caractère. Dounia même si tu es loin, tu es toujours dans un coin de ma tête, Lucie aussi.

A mes amies de la faculté de médecine de Montpellier, Caro et ta bonne humeur, ta motivation, tes expressions, tes textos sans espaces, Diane et ton doux regard, ta simplicité, nos voyages.

A Anne-Sophie, mon amie, colocataire de chambéry, merci pour ta présence, ta joie de vivre, ta spontanéité.

A Marie, mon amie, colocataire de Grenoble, merci pour ces années passées auprès de toi. Je suis ravie de passer du temps avec Nico.

A Joris, mon ami, co-interne, mon torturé, tu vas devoir finir ton internat sans moi.

A Giovanni, tu es une belle branche où s'accrocher.

A Florian, qui va continuer ce projet. J'espère que ce n'est pas un cadeau empoisonné. Je te souhaite pleins de bonnes choses.

A mes co-internes tout au long des stages, Ludo, Simon, Sarah, Thibaut, Virgile... qui m'ont permis de vivre autrement mes débuts de bébé médecin, mes premières boulettes.

A mes copains: Yvo, Fanny, Thibaut, Justine, Rémi, Juliette, Clémence et Julien, Manon et Nico, Seb, Tom... : a nos ballades en montagne, nos Week-end, nos bouteilles de vins, nos discussions de bobo. A très vite vers de nouveaux horizons. Jean No, merci d'être là pour mon mémoire, mes doutes sur ma vie future.

A mes copains du premier semestre, on a passé de bons moments dans cet internat.

A Julien, merci d'être là. De nombreux projets nous attendent, nous allons pouvoir les réaliser et les vivre.

Sommaire

Remerciements.....	6
Sommaire.....	11
Résumé en français.....	15
Résumé en anglais.....	17
Introduction.....	20
Partie 1 - Traitement pharmacologique de l'agitation en réanimation: une analyse narrative de la littérature.....	22
Introduction.....	23
Matériel et méthodes.....	24
Epidémiologie et facteurs de risques.....	24
Causes de l'agitation.....	25
Les causes médicales.....	25
La douleur.....	26
La confusion mentale (delirium).....	26
Le syndrome de sevrage.....	27
Les médicaments pourvoyeurs d'agitation.....	27
Conséquences de l'agitation.....	27
Prise en charge de l'agitation.....	28
Approche non pharmacologique.....	28
Traitement pharmacologique.....	29
Neuroleptiques.....	29
Benzodiazépines.....	32
Dexmedetomidine.....	33

Populations particulières.....	33
Le sujet âgé.....	33
Le patient cérébro-lésé.....	35
Situations particulières.....	36
Le patient agité lors de la levée des sédations.....	36
Le patient agité en contention physique.....	36
Conclusion.....	37
Bibliographie.....	38
Tableaux.....	45
Tableau 1. Liste des médicaments pourvoyeurs d'agitation.....	45
Tableau 2. Caractéristiques pharmacologiques des molécules utilisées en réanimation pour la prise en charge de l'agitation.....	46
Partie 2 - Etude SARA - Suivi de l'agitation en réanimation après	
algorithme.....	47
Introduction et justification de l'étude.....	49
Objectifs et critères de jugements.....	51
Objectif principal.....	51
Critère de jugement principal.....	51
Objectifs secondaires.....	51
Critères de jugement secondaires.....	52
Objectif Ancillaire.....	53
Critères de jugement ancillaires.....	53
Description de l'étude.....	53
Déroulement de l'étude.....	53
Visite de sélection.....	54
Les différentes étapes.....	54
Visite de suivi.....	55
Critères d'inclusion.....	55
Critères d'exclusion.....	55
Règles d'arrêt de la recherche.....	56
Variables relevées - Données recueillies.....	56
Considérations statistiques.....	57
Nombre de sujets à inclure.....	57
Analyse de données : généralités.....	57

Remplacement de données manquantes.....	58
Analyse du critère de jugement principal.....	59
Analyse des critères de jugement secondaires.....	59
Responsable de l'analyse.....	61
Archivage.....	61
Durée de conservation des données.....	62
CNIL.....	62
Confidentialité des données.....	62
Ethique.....	63
Comité d'Ethique.....	63
Information du sujet.....	63
Calendrier prévisionnel.....	64
Historique de la mise à jour du protocole.....	65
Bibliographie.....	66
Annexes.....	67
Annexes 1. Echelle Richmond Agitation-Sedation Scale RASS.....	67
Annexe 2. Echelle Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit....	67
Annexe 3. Paramètres recueillis pendant l'hospitalisation en réanimation.....	68
Annexe 4. Paramètres recueillis pendant la consultation post-réanimation.....	72
Partie 3 - Analyse descriptive des 20 premiers patients inclus.....	75
Analyses statistiques descriptives :.....	76
Discussion de ces premiers résultats:.....	80
L'ncidence de l'agitation :.....	80
Le taux d'agitation :.....	81
Bibliographie.....	82
Conclusion.....	83
Serment d'Hippocrate.....	87

Résumé en français

L'agitation est un phénomène fréquent en réanimation. Les causes de l'agitation sont multiples et peuvent se superposer: urgence médicale, effet secondaire de traitement, syndrome de sevrage, symptômes d'une confusion mentale... L'état d'agitation peut entraîner des conséquences majeures: auto-extubation, arrachement de cathéter augmentation de la durée de séjour. Il y a peu d'études sur sa prise en charge et les recommandations nord-américaines de 2013 et 2018 sur la prise en charge de l'analgésie, sédation et délirium, préconisent le recours à des protocoles de service sans détailler le traitement pharmacologique. Aucun protocole spécifique n'existe au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble-Alpes (CHUGA). L'objectif de ce travail est d'améliorer la prise en charge de l'agitation en réanimation. Une revue de la littérature faisant un état des lieux sur le traitement pharmacologique de l'agitation discute l'utilisation en réanimation de chaque molécule. Seulement quelques unes semblent préconisées, notamment chez des patients fragiles, agés ou cérébro-lésés. Un algorithme de prise en charge de l'agitation, prenant en compte les résultats de la revue de la littérature, sera évalué par une étude monocentrique observationnelle prospective de type avant-après au sein d'un service de réanimation chirurgicale du CHUGA. Le protocole de cette étude est présentée dans une deuxième partie de ce travail. Des données épidémiologiques sur l'agitation et l'effet de l'algorithme sur la durée de l'agitation seront étudiées.

Mots-clés: Agitation psychomotrice, soins intensifs, protocole clinique, pharmacologie clinique, sédation

Résumé en anglais

Management of agitation in the intensive care unit : a literature review and an overview of the study SARA - Impact of an clinical tailored agitation protocol.

Agitation is a common phenomenon in intensive care unit (ICU). Contributing factors can coexist: pain, underlying disease, withdrawal, delirium and some medications. Agitation can compromise patient safety (self extubation, removal of catheters...) and increase ICU length of stay. Little is known regarding its management and the clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the ICU do not describe the choice of drugs. There is also no standardized protocol for the management of agitation in the Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble-Alpes (CHUGA). The aim of this work is to improve the management of the agitation. A literature review led us to suggest recommendations for safe and effective treatment. Only few drugs can be used for the elderly patients or patients with cerebral damage. We then designed a before-after study to test a clinical tailored ICU agitation protocol,, in the polyvalent surgical ICU of the CHUGA. Epidemiological data and the impact of the protocol on the duration of agitation will be described.

Keywords : Psychomotor agitation, intensive care unit, clinical protocol pharmacology clinicals, sedation

Introduction

L'agitation est un phénomène fréquent en réanimation. Il y a peu d'études sur sa prise en charge et les équipes médicales et para-médicales peuvent se sentir démunies face à cet état. Le but de ce travail est d'améliorer la prise en charge de l'agitation en réanimation pour en diminuer la durée, éviter les prolongations de séjour et, à terme, en diminuer l'incidence. La première partie de ce travail présente une revue de la littérature concernant le traitement pharmacologique de l'agitation en réanimation. La deuxième partie présente le protocole de recherche, présenté au Comité de Protection des Personnes en février 2018, de notre étude nommée SARA (Suivi de l'Agitation en Réanimation après mise en place d'un Algorithme). Il s'agit d'une étude monocentrique observationnelle prospective de type avant-après au sein d'un service de réanimation chirurgicale polyvalente du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble- Alpes, dont l'objectif est d'évaluer l'impact d'un algorithme décisionnel de prise en charge de l'agitation sur la durée de l'agitation. Enfin, la troisième partie présente les résultats préliminaires de la phase « avant » de l'étude SARA.

**Partie 1 - Traitement pharmacologique de
l'agitation en réanimation: une analyse
narrative de la littérature**

Traitement pharmacologique de l'agitation en réanimation:

une analyse narrative de la littérature .

Introduction

Un certain nombre de patients ont un état d'agitation pendant leur séjour en réanimation. Malgré sa relative fréquence, il y a curieusement peu de données concernant les données épidémiologiques et la prise en charge de l'agitation en réanimation (1–4). Les recommandations les plus récentes sur ce thème datent de 2001 (3), 2002 (5) et 2007 (6). Une revue de la littérature sur la pharmacologie des molécules utilisées a été publiée en 2003 (7). Dans les recommandations nord-américaines de 2013 et 2018 sur la prise en charge de l'analgésie, sédation et délirium (8,9), il est préconisé le recours à des protocoles de service pour prendre en charge l'agitation. Le traitement pharmacologique de l'agitation est laissé au libre-arbitre du praticien et les molécules citées sont variées: benzodiazépines (diazépam, clorazépate), neuroleptiques (cyamemazine, tiapride, halopéridol, neuroleptiques atypiques, loxapine, levomepromazine), dexmedetomidine. Dans ce contexte, nous avons lancé une analyse systématique de la littérature sur la prise en charge pharmacologique de l'agitation en réanimation chez l'adulte.

Matériel et méthodes

Nous avons effectué une recherche exhaustive des études répertoriées sur la base Medline avec les mots clés (MeSH terms) « Psychomotor Agitation », « Intensive Care Units », « Delirium », « intensive care AND agitation », « agitation AND elderly », « », « Brain injuries and Antipsychotic Agents » ainsi que les noms des différentes molécules présentées ci-après AND « Intensive Care Units » : « diazépam », « clorazépate », « cyamemazine », « tiapride », « halopéridol », « loxapine », « levomepromazine », « dexmedetomidine ». Étant donné le faible nombre d'études sur le sujet, il n'y a pas eu de date limite. Le seul critère d'exclusion était une langue d'écriture autre que le français ou l'anglais.

Nous avons également basé notre travail sur les différentes recommandations disponibles, en particulier les recommandations nord-américaines dernièrement mises à jour en 2018 (9).

Epidémiologie et facteurs de risques

L'agitation peut être définie comme une « hyperactivité motrice quasi-permanente, sans mobile apparent, de gravité variable selon l'étiologie du délirium ou l'intensité de l'état d'agitation » (10), ou encore « augmentation marquée de l'activité motrice et psychologique... et une désorganisation de la pensée » (6). L'agitation est définie par un score mesuré sur l'échelle de Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) entre +2 et +4. L'échelle RASS a été validée dans une population de patients ventilés et non ventilés, sédatisés et non sédatisés (1,11). Cette échelle figure parmi les

échelles de mesure de la sédation recommandées en 2013 et 2018 (8,9). Il est aussi suggéré que l'agitation doit être mesurée 4 fois par équipe (soit toutes les 3h pendant une équipe soignante travaillant en 12 heures) (8,9,12).

Selon cette définition, l'agitation en réanimation a une incidence qui varie de 12-70 % (1,2,4,13). Une étude sur l'agitation dans un service de réanimation médico-chirurgicale retrouve, comme facteur de risque indépendant d'agitation plusieurs éléments: la prise de psychotrope au moment de l'admission en réanimation, la consommation habituelle d'alcool, l'hyperthermie et le sepsis, les dysnatrémies et l'utilisation de sédatifs durant l'hospitalisation en réanimation (13).

Causes de l'agitation

Les recommandations de 2013 citent l'anxiété, le délirium, l'asynchronisme ventilatoire, une douleur non ou mal prise en charge comme causes possibles de l'agitation (8).

Les causes médicales

Ce sont les étiologies à rechercher en priorité devant tout patient agité :

-Le sepsis peut se révéler sous la forme d'une agitation accompagnée de signes infectieux (hypothermie ou hyperthermie), de signes hémodynamiques (hypotension artérielle, tachycardie ou trouble du rythme), de signes en rapport avec l'organe atteint par l'infection (13).

- Les encéphalopathies peuvent également se présenter sous la forme d'une agitation, qu'elles soient métaboliques (dysnatrémie, hypoglycémie), hépatique, hypoxique, ou hypercapnique (13).

- Les pathologies neurologiques peuvent se présenter sous la forme d'une agitation, telles que l'épilepsie ou l'accident vasculaire cérébral (14).

- il faut penser à une rétention aigue d'urine et un fécalome, en particulier chez le sujet âgé.

La douleur

La douleur est une cause évidente d'agitation. Son évaluation peut être réalisée par l'échelle numérique (EN) lorsque le patient est capable de communiquer et par l'échelle Behavioral Pain Scale (BPS) lorsque le patient est non communicant (15).

La confusion mentale (delirium)

La confusion mentale est considérée comme une dysfonction cérébrale organique avec une modification des fonctions cognitives du patient. C'est un syndrome s'installant rapidement et incluant, de façon fluctuante, des troubles de la mémoire, des troubles de l'attention, une désorientation spatio-temporelle (16). La présentation clinique est soit hypoactive (calme, léthargique), soit plus rarement hyperactive (agitation, combativité, hallucinations) ou mixte (17,18). La forme hyperactive est associée à un trouble des fonctions cognitives à 3-12 mois et à une augmentation de la durée de séjour à l'hôpital (9). Des échelles d'évaluation du délirium sont recommandées et validées telles que la Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) et l'Intensive Care Delirium Screening Checklist

(ICDSC) (grade A) (8,9). Les facteurs de risques seraient : l'utilisation de benzodiazépines, la transfusion de produits sanguins, l'âge, un état de démence avant admission, des comorbidités nombreuses et sévères, et un motif d'hospitalisation chirurgical ou traumatologique (9).

Le syndrome de sevrage

Un syndrome de sevrage est possible avec tous les morphiniques, sédatifs, substances psychoactives sans oublier le sevrage à l'alcool et au tabac. Les signes cliniques d'un syndrome de sevrage sont la tachycardie, l'hypertension artérielle, les sueurs, les tremblements, la mydriase, la rhinorrhée et les douleurs musculaires. La reprise d'un traitement psychotrope habituel doit être envisagée dès que l'état du patient le permet, en accord avec le psychiatre. La reprise du traitement habituel en réanimation est associée à une diminution du délirium et du niveau de sédation (19).

Les médicaments pourvoyeurs d'agitation

Enfin, certains médicaments sont pourvoyeurs d'agitation (Tableau 1) (3,20,21).

Conséquences de l'agitation

Un état d'agitation peut être responsable d'ablations accidentelles de cathéters, de sondes, drains et dispositifs médicaux. L'incidence de ces ablations accidentelles est de 16 à 26 % (13,14). Les patients ayant présenté un état d'agitation ont une durée de ventilation mécanique et de séjour significativement plus longue (13,14). L'impact économique des états d'agitation est à prendre en compte puisque, selon une étude dans un service de 42 lits, les arrachements de dispositifs médicaux sont évalués à 250 000\$/an (22).

Prise en charge de l'agitation

Approche non pharmacologique

Des mesures non pharmacologiques sont possibles pour optimiser le confort du patient et anticiper les éventuelles causes d'agitation. Ainsi, en 2013, il était recommandé de traiter la douleur, de respecter le sommeil, de proposer une réorientation spatio-temporelle, d'optimiser l'environnement et de veiller au confort du patient (8).

Bien que de nombreux travaux aient été réalisés sur la prévention et le traitement non pharmacologique du délirium (23–30), très peu ont abordé la prévention de l'agitation en tant que composante hyperactive du délirium. Néanmoins, la prévention de l'agitation passe par la mise en place d'un cortège de mesures qui peuvent ressembler à celles du délirium.

Ainsi, en 2010, une équipe a proposé l'“ABCDE bundle” ou Awakening and Breathing Coordination, Delirium monitoring/management and Early Exercise/mobility (31). Cette approche non pharmacologique du délirium a permis de réduire la durée de ventilation mécanique d'environ 3 jours et de diminuer le risque de survenue de délirium d'environ 45% (32). Les recommandations nord-américaines de 2013 et 2018 ont proposé une prise en charge non pharmacologique de prévention comme la stimulation cognitive, l'amélioration de la vision et de l'audition des patients, la mobilisation active et précoce des patients, le respect du cycle veille-sommeil, et le regroupement autant que possible des activités du patient à certains moments de la journée (8,9).

La privation de sommeil a pour conséquence une diminution du seuil de tolérance de la douleur (33–35).

Une étude sur la mise en place d'un protocole de réduction du bruit durant la nuit constate une diminution de la prise nocturne de médicaments sédatif/anxiolytique (36).

Le rôle de la mobilisation précoce et de la prise en charge par les kinésithérapeutes est primordial. Au cours d'un essai randomisé sur 104 patients, la mobilisation précoce a réduit significativement la durée de ventilation mécanique (37). La mobilisation est possible chez les patients sous ventilation mécanique ou sous circulation extra-corporelle (38,39).

Traitement pharmacologique

Le traitement pharmacologique implique une utilisation de molécules compatibles avec la réévaluation neurologique régulière qu'impose la surveillance d'un patient de réanimation. Ainsi les molécules à élimination rapide seront privilégiées (Tableau 2).

Neuroleptiques

Halopéridol

L'halopéridol est un antipsychotique de la famille des butyrophénones avec une forte activité sédatrice. Il est le plus étudié dans le traitement de l'agitation et du délirium en réanimation. Bien qu'ayant un délai d'action court, ses effets secondaires sont fréquents et sa demi-vie longue. Les dernières recommandations 2018 suggèrent de ne pas d'utiliser cette molécule dans le traitement du délirium (9).

Cyamémazine

La cyamémazine, de la classe des phénothiazines, a une activité antipsychotique faible et une activité sédatrice plus importante. Connue depuis les années 70 pour son activité antipsychotique et anxiolytique, ce produit a un intérêt dans la prévention du syndrome de sevrage en alcool ou aux benzodiazépines (40,41). Aucune étude spécifique concernant son utilisation en réanimation n'a été menée. Son effet sédatif et son délai d'action court peuvent être utiles pour le traitement de l'agitation modérée ou sévère.

Loxapine

La loxapine est un antipsychotique atypique de la famille des dibenzo-oxazépines. La loxapine inhalée a été longuement étudiée dans la prise en charge de l'agitation chez le patient psychotique en psychiatrie (42). Une seule étude récente l'a évaluée auprès de patients ayant des critères d'extubation et présentant un état d'agitation RASS ≥ 2 lors de l'arrêt des sédatifs (43). Un taux d'inclusion faible n'a pas permis de conclure sur leur critère de jugement principal (délai inclusion - succès de l'extubation). Il a été observé une diminution de l'agitation dans les 4h suivant la loxapine. Sur 54 patients, un patient a présenté un événement indésirable (convulsion).

Le choix de la loxapine dans le traitement des agitations sévères (RASS +3 et +4) semble judicieux pour son délai d'action rapide, la possibilité de l'utiliser par voie intraveineuse, sa demi-vie courte (comparé à l'halopéridol et le lévomépromazine) et son efficacité. Dans le traitement des agitations modérées (RASS +2) avec composante délirante prédominante, l'utilisation de la loxapine peut avoir un intérêt.

Tiapride

Le tiapride est un dérivé des benzamides avec un effet sédatif moindre que les benzodiazépines mais une activité anti-psychotique et anxiolytique conservée. Il a été étudié dans le syndrome de sevrage en alcool et dans le traitement de l'agitation chez le sujet âgé avec moins de signes extra-pyramidaux que l'halopéridol (44,45). Cependant, il n'y a aucune étude concernant son utilisation en réanimation. Ses caractéristiques pharmacocinétiques sont compatibles avec une réévaluation neurologique régulière et ses propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec le traitement de l'agitation modérée avec une composante anxieuse ou délirante.

Lévomépromazine

Cette molécule n'est pas adaptée à la réanimation : une demi-vie d'élimination longue (15-80h) et des modes d'administration spécifiques (oral et intramusculaire uniquement). Il n'y a aucune donnée rapportant son utilisation en réanimation.

Neuroleptiques atypiques

Les neuroleptiques atypiques tels que risperidone, olanzapine et ziprasidone sont des antagonistes de la sérotonine et de la dopamine. Ils sont plus efficaces pour le traitement des symptômes positifs et négatifs des psychoses que les neuroleptiques typiques et ont moins d'effets extra-pyramidaux. Ils possèdent une demi-vie allant de 7h (ziprasidone) à 30h (olanzapine). Néanmoins ils possèdent un long délai d'action avant une stabilisation de l'état psychique des patients (plusieurs jours) et une forme

orale exclusive. Un allongement du QT a été observé dans 31% patients (46). Leurs effets sur la réduction de la durée du délirium n'ont pas été significatifs (47,48).

Benzodiazépines

Les recommandations 2013 et 2018, suggèrent de ne pas utiliser les benzodiazepines pour la sédation des patients de réanimation (8,9).

Clorazépate

Le clozazépate est un 1-4 benzodiazépine avec une activité myorelaxante, anxiolytique, anticonvulsivante et amnésiante. Sa demi-vie est longue. Il a montré un intérêt dans le traitement du syndrome de sevrage aux benzodiazépines des patients cérébro-lésés (49). Aucune étude concernant son utilisation en réanimation n'a été rapportée.

Diazépam

Le diazépam est le traitement de choix du syndrome de sevrage en alcool. Des posologies jusqu'à 40mg/jour de diazépam sont possibles, et son emploi comme sédatif est comparable au midazolam et au lorazépam (50). Néanmoins, la demi-vie du diazépam est incompatible avec les objectifs de réévaluation régulière du patient de réanimation.

Dexmedetomidine

La dexmedetomidine est un agoniste sélectif central du récepteur alpha-2 avec un délai et une durée d'actions plus courtes que la clonidine. Selon les

recommandations de 2018, la dexmedetomidine est à considérer avec le propofol comme sédatif. La dexmedetomidine a permis l'extubation trachéale de patients agités chez qui cette procédure n'était pas possible (51). Elle peut améliorer la qualité du sommeil des patients âgés non intubés hospitalisés en réanimation (52). Enfin, la dexmedetomidine pourrait être utilisée pour le syndrome de sevrage en alcool et en drogue en association avec des benzodiazépines (53–58).

Populations particulières

Le sujet âgé

La proportion des sujets âgés (>75 ans) en réanimation augmente de manière constante. Peu d'articles traitent spécifiquement de la prise en charge de l'agitation en réanimation du sujet âgé. Pourtant, le sujet âgé présente une dysrégulation de la neurotransmission cholinergique favorisant la survenue d'épisode d'agitation. Les conséquences, à long terme, de l'agitation peuvent être une perte d'autonomie significative avec une impossibilité de retour à domicile (59). Enfin, ses multiples comorbidités (insuffisance rénale, insuffisance hépatique et co-médications) modifient la pharmacocinétique des traitements pouvant être introduit pour un état d'agitation

Pour traiter l'agitation chez le sujet âgé, le recours à un traitement anticholinergique n'est pas indiqué car la physiopathologie de l'agitation du sujet âgé témoigne souvent d'un trouble de transmission cholinergique. Les traitements antipsychotiques conventionnels agissent en inhibant la neurotransmission dopaminergique au niveau central, entraînent un syndrome extrapyramidal et des épisodes d'hypotensions orthostatiques. La Food and Drug administration (FDA) a publiée une alerte en 2005 à la suite de plusieurs études mettant en évidence une

augmentation du risque de mortalité de 1,7 fois avec l'utilisation de ces traitements chez le sujet âgé (60). Néanmoins, une étude sur le Tiapride dans le traitement sur l'agitation du sujet âgé retrouve moins de syndrome extra-pyramidal qu'avec l'halopéridol (42). Les antipsychotiques atypiques sont pourvoyeurs de pneumopathies, probablement du fait de leur activité anticholinergique mais aussi de leur action antagoniste des récepteurs H1, favorisant les troubles de la déglutition et les pneumopathies d'inhalation (61).

En 2015, la société américaine de gériatrie a classé les benzodiazépines parmi les classes médicamenteuses qui devraient être évitées après 65 ans. Toutes les benzodiazépines augmentent le risque d'altération cognitive, d'agitation mais aussi de chutes et de fractures (62).

Dans une étude de 2016, Su *et al.* ont comparé l'administration de Dexmedetomidine à faible dose versus un placebo en post opératoire chez des patients de plus de 65 ans. Ils ont montré une diminution de l'agitation dans les 7 jours suivant la chirurgie. Qui plus est, l'étude montre que son administration ne présente pas d'effet indésirable (63).

Ainsi, en cas d'échec des mesures non pharmacologiques, il faut privilégier l'usage de traitement anxiolytiques ou antipsychotiques à demi-vie courte, aux doses minimales efficaces et pour une durée la plus courte possible. Les neuroleptiques et les benzodiazépines sont à éviter et le rôle de la dexmedetomidine reste à définir.

Le patient cérébro-lésé

Le patient cérébro-lésé peut avoir des troubles cognitifs, des troubles du sommeil et de l'anxiété dans 70% des cas (64). A long-terme, un traumatisme crânien peut se compliquer d'une psychose (65). La nécessité de la réévaluation neurologique régulière chez ces patients complique l'utilisation d'agents pouvant être sédatifs dans le cas d'un état d'agitation.

L'utilisation de médicaments anti-psychotiques chez le cérébro-lésé en réanimation est peu étudiée. Néanmoins, la dexmedetomidine a été étudiée chez le patient cérébro-lésé et ne semble pas avoir d'effets hémodynamiques néfastes dans cette population (66). La dexmedetomidine pourrait être adaptée à la prise en charge de l'agitation du patient cérébro-lésé chez qui l'évaluation neurologique régulière est importante (67). Elle a montré sa supériorité, chez cette population, face au lorazepam comme agent de sédation (68).

Le traitement de la cause de l'agitation et les mesures non pharmacologiques , décrites précédemment, doivent donc être privilégiés chez le cérébro-lésé.

Situations particulières

Le patient agité lors de la levée des sédations

Un état d'agitation ralentit le processus de sevrage de ventilation mécanique, et prolonge la durée de séjour puisqu'il conduit à une prolongation des sédations (69,70). Il serait donc intéressant d'établir un protocole de prise en charge de l'agitation lors de la levée des sédations. En 2017, une étude française a observé l'utilisation de la loxapine versus placebo chez des patients agités lors de la levée

des sédations. Ils ont établi un protocole selon le score RASS. Ils retrouvaient une diminution des doses de sédations chez les patients ayant reçu la loxapine (43). Un protocole de levée des sédations chez le cérébro-lésé a été publié en 2012 avec prise en charge systématique du syndrome de sevrage en benzodiazépines par clorzébate et optionnelle du syndrome de sevrage aux morphiniques par buprénorphine. Grâce à ce protocole, aucun patient n'a eu de réintroduction de la sédation (49). D'autres études sont à envisager pour prendre en charge les états d'agitation lors de la levée des sédations.

Le patient agité en contention physique

L'utilisation de contentions physiques, en particulier au niveau des membres supérieurs est une pratique courante en réanimation, d'autant plus chez le patient avec une sonde d'intubation oro-trachéale. Une étude française, par questionnaire, a montré que dans 80% des réanimations interrogées, la contention physique est utilisée au moins une fois chez plus de 50% des patients ventilés (71). Dans une étude européenne, il a été montré qu'un patient avait plus de risque d'être contraint s'il bénéficiait d'une ventilation mécanique, s'il était sédaté, s'il était hospitalisé dans une réanimation comportant un grand nombre de lit et si le nombre d'infirmière par patient était bas (72). Une étude observationnelle réalisée en 2014, a montré que l'usage d'une contention physique est statistiquement associé à un état d'agitation à l'admission comme dans les suites de la prise en charge (73). De plus, Chang *et al.* ont montré que l'usage de contention physique était associée à une augmentation du nombre d'auto-extubation mais ceci n'est pas confirmé dans un étude rétrospective réalisée sur 3 ans réalisée par le même auteur (74).

Ainsi, l'usage de la contention physique, ne bénéficiant pas de recommandations établies, doit être raisonné puisque il est pourvoyeur d'agitation (75,76) et ne permet pas de se prémunir de tous les risques liés à l'agitation, en particulier de l'auto-extubation (77–79).

Conclusion

La prise en charge de l'agitation en réanimation est une démarche de recherche étiologique puis de traitement de la cause. Le traitement de l'agitation-symptôme doit tout d'abord être non-pharmacologique puis pharmacologique. L'utilisation des molécules doit être basée sur les caractéristiques pharmacologiques et être adapté à chaque patient, notamment chez le sujet âgé.

Bibliographie

- 1.Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P-F, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med.* juin 2006;34(6):1691-9.
- 2.Almeida TML de, Azevedo LCP de, Nosé PMG, Freitas FGR de, Machado FR. Risk factors for agitation in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* déc 2016;28(4):413-9.
- 3.Labbe D, Blanloeil Y, Rozec B, Letournier Y, Michel P. Etats d'agitation en réanimation. *MAPAR.* 2001;451-66.
- 4.Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML. Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. *Pharmacotherapy.* janv 2000;20(1):75-82.
- 5.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.* janv 2002;30(1):119-41.
- 6.Chevrolet J-C, Jolliet P. Clinical review: agitation and delirium in the critically ill--significance and management. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(3):214.
- 7.Siegel MD. Management of agitation in the intensive care unit. *Clin Chest Med.* déc 2003;24(4):713-25.
- 8.Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* janv 2013;41(1):263-306.
- 9.Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* sept 2018;46(9):e825-73.
- 10.Stieglitz P, Gayard JP, Jacquot C, Lavagne P. Les états d'agitation en réanimation. *Réanimation Urgences.* 1 janv 1993;2(4, Part 2):468-71.
- 11.Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 11 juin 2003;289(22):2983-91.
- 12.Barr J, Pandharipande PP. The pain, agitation, and delirium care bundle: synergistic benefits of implementing the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Guidelines in an integrated and interdisciplinary fashion. *Crit Care Med.* sept 2013;41(9 Suppl 1):S99-115.
- 13.Jaber S, Chanques G, Altairac C, Sebbane M, Vergne C, Perrigault P-F, et al. A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. *Chest.* oct 2005;128(4):2749-57.

14. Woods JC, Mion LC, Connor JT, Viray F, Jahan L, Huber C, et al. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med.* juin 2004;30(6):1066-72.
15. 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.* déc 2001;29(12):2258-63.
16. Guelfi J-D, American psychiatric association. DSM-IV: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux version internationale avec les codes CIM-10. 4e éd. Paris Milan Barcelone: Masson; 1996.
17. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* déc 1992;161:843-5.
18. Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* janv 2013;29(1):51-65.
19. La MK, Thompson Bastin ML, Gisewhite JT, Johnson CA, Flannery AH. Impact of restarting home neuropsychiatric medications on sedation outcomes in medical intensive care unit patients. *J Crit Care.* févr 2018;43:102-7.
20. Haute Autorité de Santé. Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation - Recommandations [Internet]. 2009 [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819557/fr/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation
21. Émond C. Le délirium des soins intensifs. *Pharmactuel* [Internet]. 2001 [cité 18 nov 2018];34(6). Disponible sur: <http://www.pharmactuel.com/pharmactuel/index.php/pharmactuel/article/view/397>
22. Fraser GL, Riker RR, Prato BS, Wilkins ML. The frequency and cost of patient-initiated device removal in the ICU. *Pharmacotherapy.* janv 2001;21(1):1-6.
23. Bryczkowski SB, Lopreiato MC, Yonclas PP, Sacca JJ, Mosenthal AC. Delirium prevention program in the surgical intensive care unit improved the outcomes of older adults. *J Surg Res.* juill 2014;190(1):280-8.
24. Moon K-J, Lee S-M. The effects of a tailored intensive care unit delirium prevention protocol: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* sept 2015;52(9):1423-32.
25. Rains J, Chee N. The role of occupational and physiotherapy in multi-modal approach to tackling delirium in the intensive care. *J Intensive Care Soc.* nov 2017;18(4):318-22.
26. Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Svec S, Campbell S, Smithburger PL. The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *J Crit Care.* févr 2016;31(1):206-11.
27. Wassenaar A, Rood P, Schoonhoven L, Teerenstra S, Zegers M, Pickkers P, et al. The impact of nUrsiNg DELiRium Preventive INterventions in the Intensive Care Unit (UNDERPIN-ICU): A study protocol for a multi-centre, stepped wedge randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* mars 2017;68:1-8.

28. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. août 2010;111(2):451-63.
29. Sullinger D, Gilmer A, Jurado L, Zimmerman LH, Steelman J, Gallagher A, et al. Development, Implementation, and Outcomes of a Delirium Protocol in the Surgical Trauma Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother*. janv 2017;51(1):5-12.
30. Marino J, Bucher D, Beach M, Yegneswaran B, Cooper B. Implementation of an Intensive Care Unit Delirium Protocol: An Interdisciplinary Quality Improvement Project. *Dimens Crit Care Nurs DCCN*. oct 2015;34(5):273-84.
31. Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, Pun BT, Boehm L, Dittus RS. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness--crossing the quality chasm. *Chest*. nov 2010;138(5):1224-33.
32. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, Schmid KK, Shostrom V, Cohen MZ, et al. Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. *Crit Care Med*. mai 2014;42(5):1024-36.
33. Mostaghimi L, Obermeyer WH, Ballamudi B, Martinez-Gonzalez D, Benca RM. Effects of sleep deprivation on wound healing. *J Sleep Res*. sept 2005;14(3):213-9.
34. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, Padilla G, Puntillo KA. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*. mai 2009;35(5):781-95.
35. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia*. juin 2014;69(6):540-9.
36. Arora VM, Chang KL, Fazal AZ, Stasiunas PG, Meltzer DO, Zee PC, et al. Objective sleep duration and quality in hospitalized older adults: associations with blood pressure and mood. *J Am Geriatr Soc*. nov 2011;59(11):2185-6.
37. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 30 mai 2009;373(9678):1874-82.
38. Dammeyer J, Dickinson S, Packard D, Baldwin N, Ricklemann C. Building a protocol to guide mobility in the ICU. *Crit Care Nurs Q*. mars 2013;36(1):37-49.
39. Freeman R, Maley K. Mobilization of intensive care cardiac surgery patients on mechanical circulatory support. *Crit Care Nurs Q*. mars 2013;36(1):73-88.
40. Bourin M, Dailly E, Hascöet M. Preclinical and clinical pharmacology of cyamemazine: anxiolytic effects and prevention of alcohol and benzodiazepine withdrawal syndrome. *CNS Drug Rev*. 2004;10(3):219-29.
41. Lemoine P, Kermadi I, Garcia-Acosta S, Garay RP, Dib M. Double-blind, comparative study of cyamemazine vs. bromazepam in the benzodiazepine withdrawal syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. janv 2006;30(1):131-7.

42. Currier G, Walsh P. Safety and efficacy review of inhaled loxapine for treatment of agitation. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. avr 2013;7(1):25-32.
43. Gaudry S, Sztrymf B, Sonnevile R, Megarbane B, Van Der Meersch G, Vodovar D, et al. Loxapine to control agitation during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Lond Engl*. 06 2017;21(1):235.
44. Peters DH, Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. *Drugs*. juin 1994;47(6):1010-32.
45. Robert PH, Allain H. Clinical management of agitation in the elderly with tiapride. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. janv 2001;16 Suppl 1:42s-47s.
46. Kram BL, Kram SJ, Brooks KR. Implications of atypical antipsychotic prescribing in the intensive care unit. *J Crit Care*. août 2015;30(4):814-8.
47. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med*. 22 oct 2018;
48. Weaver CB, Kane-Gill SL, Gunn SR, Kirisci L, Smithburger PL. A retrospective analysis of the effectiveness of antipsychotics in the treatment of ICU delirium. *J Crit Care*. 2017;41:234-9.
49. Reynaud-Davin I, Francony G, Fauvage B, Canet C, Coppo F, Payen J-F. [A protocol for the cessation of sedation in brain-injured patients]. *Ann Fr Anesth Reanim*. févr 2012;31(2):109-13.
50. Gesin G, Kane-Gill SL, Dasta JF, Birrer KL, Kolnik LJ, Cheatham ML. Diazepam as a component of goal-directed sedation in critically ill trauma patients. *J Crit Care*. avr 2011;26(2):122-6.
51. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 12 avr 2016;315(14):1460-8.
52. Wu X-H, Cui F, Zhang C, Meng Z-T, Wang D-X, Ma J, et al. Low-dose Dexmedetomidine Improves Sleep Quality Pattern in Elderly Patients after Noncardiac Surgery in the Intensive Care Unit: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2016;125(5):979-91.
53. Maccioli GA. Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology*. févr 2003;98(2):575-7.
54. Beg M, Fisher S, Siu D, Rajan S, Troxell L, Liu VX. Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome with and without Dexmedetomidine. *Perm J*. 2016;20(2):49-53.
55. Mueller SW, Preslaski CR, Kiser TH, Fish DN, Lavelle JC, Malkoski SP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal. *Crit Care Med*. mai 2014;42(5):1131-9.
56. Linn DD, Loeser KC. Dexmedetomidine for Alcohol Withdrawal Syndrome. *Ann Pharmacother*. déc 2015;49(12):1336-42.

57. Frazee EN, Personett HA, Leung JG, Nelson S, Dierkhising RA, Bauer PR. Influence of dexmedetomidine therapy on the management of severe alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *J Crit Care*. avr 2014;29(2):298-302.
58. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KLB, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med*. janv 2009;37(1):177-83.
59. O'Keeffe ST, Ní Chonchubhair A. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth*. nov 1994;73(5):673-87.
60. Gareri P, Segura-García C, Manfredi VGL, Bruni A, Ciambrone P, Cerminara G, et al. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 16 août 2014;9:1363-73.
61. Trifirò G, Gambassi G, Sen EF, Caputi AP, Bagnardi V, Brea J, et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 6 avr 2010;152(7):418-25, W139-140.
62. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clin Proc*. nov 2016;91(11):1632-9.
63. Su X, Meng Z-T, Wu X-H, Cui F, Li H-L, Wang D-X, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 15 oct 2016;388(10054):1893-902.
64. Vaishnavi S, Rao V, Fann JR. Neuropsychiatric problems after traumatic brain injury: unraveling the silent epidemic. *Psychosomatics*. juin 2009;50(3):198-205.
65. Arciniegas DB, Harris SN, Brousseau KM. Psychosis following traumatic brain injury. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. nov 2003;15(4):328-40.
66. Grof TM, Bledsoe KA. Evaluating the use of dexmedetomidine in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*. juin 2010;12(3):356-61.
67. Humble SS, Wilson LD, Leath TC, Marshall MD, Sun DZ, Pandharipande PP, et al. ICU sedation with dexmedetomidine after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2016;30(10):1266-70.
68. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 12 déc 2007;298(22):2644-53.
69. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 6 févr 2010;375(9713):475-80.
70. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. août 1998;114(2):541-8.
71. De Jonghe B, Constantin J-M, Chanques G, Capdevila X, Lefrant J-Y, Outin H, et al. Physical restraint in mechanically ventilated ICU patients: a survey of French practice. *Intensive Care Med*. janv 2013;39(1):31-7.

72. Benbenbishty J, Adam S, Endacott R. Physical restraint use in intensive care units across Europe: the PRICE study. *Intensive Crit Care Nurs.* oct 2010;26(5):241-5.
73. Burk RS, Grap MJ, Munro CL, Schubert CM, Sessler CN. Predictors of agitation in critically ill adults. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* sept 2014;23(5):414-23.
74. Chang L-C, Liu P-F, Huang Y-L, Yang S-S, Chang W-Y. Risk factors associated with unplanned endotracheal self-extubation of hospitalized intubated patients: a 3-year retrospective case-control study. *Appl Nurs Res ANR.* août 2011;24(3):188-92.
75. Chevron V, Ménard JF, Richard JC, Girault C, Leroy J, Bonmarchand G. Unplanned extubation: risk factors of development and predictive criteria for reintubation. *Crit Care Med.* juin 1998;26(6):1049-53.
76. Vassal T, Anh NG, Gabillet JM, Guidet B, Staikowsky F, Offenstadt G. Prospective evaluation of self-extubations in a medical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1993;19(6):340-2.
77. Atkins PM, Mion LC, Mendelson W, Palmer RM, Slomka J, Franko T. Characteristics and outcomes of patients who self-extubate from ventilatory support: a case-control study. *Chest.* 5 nov 1997;112(5):1317-23.
78. Curry K, Cobb S, Kutash M, Diggs C. Characteristics associated with unplanned extubations in a surgical intensive care unit. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* janv 2008;17(1):45-51; quiz 52.
79. Frezza EE, Carleton GL, Valenziano CP. A quality improvement and risk management initiative for surgical ICU patients: a study of the effects of physical restraints and sedation on the incidence of self-extubation. *Am J Med Qual Off J Am Coll Med Qual.* oct 2000;15(5):221-5.

Tableaux

Tableau 1. Liste des médicaments pourvoyeurs d'agitation.

- Benzodiazépines (+ sevrage)
- Opiacés (+ sevrage)
- Anticholinergiques :
 - Antihistaminiques (hydroxyzine)
 - Antispasmodiques (atropine)
 - Antidépresseurs tricycliques
 - Phénothiazines (Neuroleptique) – métoclopramide
 - Antiparkinsoniens
- Néfopam (en surdosage : hallucinations car activité anticholinergique)
- Syndrome sérotoninergique (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase, tramadol, linézolide, lithium)
- Kétamine
- Lithium
- Anticonvulsivants:
 - Lévétiracétam
 - Lamotrigine
 - Acide valproïque
 - Prégabaline/gabapentine
- Anti- infectieux : fluoroquinolones et linézolide
- Corticostéroïdes
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- Digoxine
- Amiodarone
- Inhibiteur de la pompe à protons (pantoprazole, ésoméprazole)

Tableau 2. Caractéristiques pharmacologiques des molécules utilisées en réanimation pour la prise en charge de l'agitation

	Pharmacodynamie	Voies	Début d'action (IV)	Demi-vie d'élimination	Effets secondaires
Halopéridol	Anti-psychothotique (effet fort) / Sédatif	PO / IM / (IV)	15-30 min	2h	Trouble du rythme (QT long), Anticholinergique, Sd extra-pyramidal, Hypotension
Cyamémazine	Anti-psychothotique (effet faible) / Sédatif	PO / IM / (IV)	15-30 min	10h	Anticholinergique, Sd extra-pyramidal, Sd malin des neuroleptiques, Hypotension
Clorzébate	Anxiolytique / Sédatif	PO / IM / IV	30 min	30-150h	Dépendance, Dépression respiratoire
Tiapridal	Anti-psychothotique / Sédatif	PO / IM / IV	15-30 min	3h	Trouble du rythme, Sd extra-pyramidal, Sd malin des neuroleptiques
Loxapine	Anti-psychothotique (effet fort)	PO / IM / (IV) / (inhalé)	30 min	8h	Anticholinergique, Sd extra-pyramidal, Sd malin des neuroleptiques, Anomalie bilan hépatique
Dexmedetomidine	Sédatif / (antalgique)	IV	5-10 min	1h30	Trouble tension artérielle et fréquence cardiaque
Diazépam	Anxiolytique / Sédatif	IVL / PO	1-5 min	32-47h	Depression respiratoire, Hypotension artérielle

IV: intra-veineuse ; Sd : Syndrome

Partie 2 - Etude SARA - Suivi de l'agitation en réanimation après algorithme

Liste des abréviations par ordre alphabétique :

ARC : Attaché de Recherche Clinique

BPS : Behavioral Pain Scale

CAM-ICU : Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit

CHU : Centre Hospitalier et Universitaire

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form = cahier d'observation

CSP : Code de la Santé Publique

DRCI : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

EN : Echelle numérique

ICDSC : Intensive care delirium screening checklist

RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale

RPC : Réanimation Polyvalente Chirurgicale

Suivi de l'agitation en réanimation après mise en place d'un algorithme de prise en charge (Etude SARA)

Introduction et justification de l'étude

L'objectif de la sédation-analgésie en réanimation est de maintenir le patient confortable et sans douleur. Or l'agitation en réanimation est un phénomène préoccupant et il y a relativement peu de données sur sa fréquence, son étiologie, sa gravité et son traitement (1). Les causes sous-jacentes connues sont : la douleur, l'anxiété, le delirium (dysfonction organique cérébrale associée à une surmortalité, une durée d'hospitalisation prolongée et des troubles cognitifs), des causes médicales (hypoxémie, hypotension, troubles métaboliques, globe urinaire) et le syndrome de sevrage (alcool, benzodiazépines, morphiniques) essentiellement (2–4). Les recommandations internationales de 2013 et 2018 (5,10) ont décrit des mesures validées, basées sur des preuves et centrées sur le patient, à développer et appliquer pour prévenir et traiter au mieux la douleur, l'agitation et le delirium chez les patients adultes de réanimation. En effet ces éléments sont pourvoyeurs de stress pour les patients et d'allongement de la durée de séjour en réanimation. L'évaluation de la douleur et de la sédation par des échelles validées (Behavioral Pain Scale BPS, Richmond Agitation - Sedation Scale RASS) grâce à des protocoles standardisés est fortement recommandée, de manière à optimiser les thérapeutiques de sédation et d'analgésie et réaliser une sédation efficace la plus légère possible, adaptée au contexte. L'échelle RASS a été validée dans une population de patients ventilés et non ventilés, sédatisés et non sédatisés (1,6). Le recours à des protocoles a été associé à des durées de ventilation mécanique et des durées de séjour en

réanimation réduites (7). Mais ces protocoles ne sont pas toujours suivis(8). On a pourtant montré que l'application de ces protocoles et l'adhésion des équipes médicales et soignantes assurée par des professionnels formés permet d'augmenter les bénéfices sur les durées de ventilation mécanique (2,3,7). Si l'évaluation de la douleur et du niveau de sédation sont réalisées actuellement en routine, l'évaluation du delirium, pourtant recommandée de la même façon (grade 1B) ne l'est pas fréquemment (9). Des échelles sont pourtant validées : la Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) et l'Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) (grade A) (5). La CAM-ICU est utilisée dans la plupart des études actuellement. Mais peu d'études se sont attachées à évaluer des interventions pour réduire la prévalence de l'agitation en réanimation (1) et à notre connaissance il n'y a pas d'étude sur l'impact d'un protocole standardisé prenant en compte les différentes causes d'agitation, dont le delirium, qui reste la cause la moins prise en compte.

Dans les recommandations (5), il est préconisé le recours à des protocoles de service pour prendre en charge l'agitation : or actuellement il n'existe pas de protocole standardisé en réanimation polyvalente chirurgicale (RPC) au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Grenoble Alpes comme dans plusieurs autres services de réanimation Français.

Un protocole standardisé et pluridisciplinaire a donc été créé par une équipe de la RPC constituée de médecins, infirmiers, pharmacien, aide-soignant et kinésithérapeute. L'importance des mesures non pharmacologiques vis-à-vis de l'agitation (limitation du bruit et de la lumière la nuit, position physiologique dans le lit, ...) est prouvée mais difficile à mettre en place en réanimation. Le protocole vise notamment à l'intégration de ces mesures dans les pratiques. Pour le traitement

pharmacologique, nous nous sommes appuyés sur la revue de la littérature réalisée. Nous souhaitons étudier l'effet de ce protocole pour réduire la durée de l'agitation au sein du service de le RPC du CHU de Grenoble-Alpes.

Objectifs et critères de jugements

Objectif principal

Evaluer l'impact de la mise en place d'un protocole standardisé pluri-professionnel de prise en charge de l'agitation sur la réduction du nombre de jours passés agités, par rapport à la durée de séjour du patient.

Critère de jugement principal

Comparaison du ratio du nombre de jours passés agité sur le nombre de jours passés en réanimation borné à 21 jours, avant et après l'intervention. Ce critère est appelé « taux d'agitation », il est exprimé en pourcentage.

L'agitation est évaluée avec l'échelle Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) : Le patient est agité pour les scores RASS entre +2 et +4 (Annexe 1).

Objectifs secondaires

- Evaluer l'incidence de l'agitation

- Evaluer l'impact du protocole de soin sur la durée de ventilation invasive

- Evaluer l'impact du protocole de soin sur les durées moyennes de séjour en réanimation et à l'hôpital

- Evaluer le nombre de complications liées à l'agitation

- Evaluer le délirium

Critères de jugement secondaires

- Incidence de l'agitation: évaluée par le score RASS, nombre de patients agités/nombre de patient total.

- Durée de ventilation mécanique

- Durée de séjour en réanimation

- Durée de séjour à l'hôpital

- Evaluation quotidienne du délirium avec l'échelle CAM-ICU pendant le séjour en réanimation dans la phase après formation: le patient est considéré en délirium s'il présente les 2 premiers critères et le critère 3 ou le critère 4 (Annexe 2).

- Nombre de complications liées à l'agitation : Extubation, Arrachement de cathéter vasculaire, Arrachement de cathéter péri-nerveux, Arrachement de la sonde naso-gastrique, Arrachement de drains chirurgicaux, Arrachement sonde urinaire, Agressivité vers le personnel soignant, Mobilisation hors du lit.

Objectif Ancillaire

Pour les patients qui reviennent en consultation post-réanimation dans un délai de 6 mois après la sortie de réanimation, évaluer le devenir des patients en termes de difficultés psychologiques et de qualité de vie.

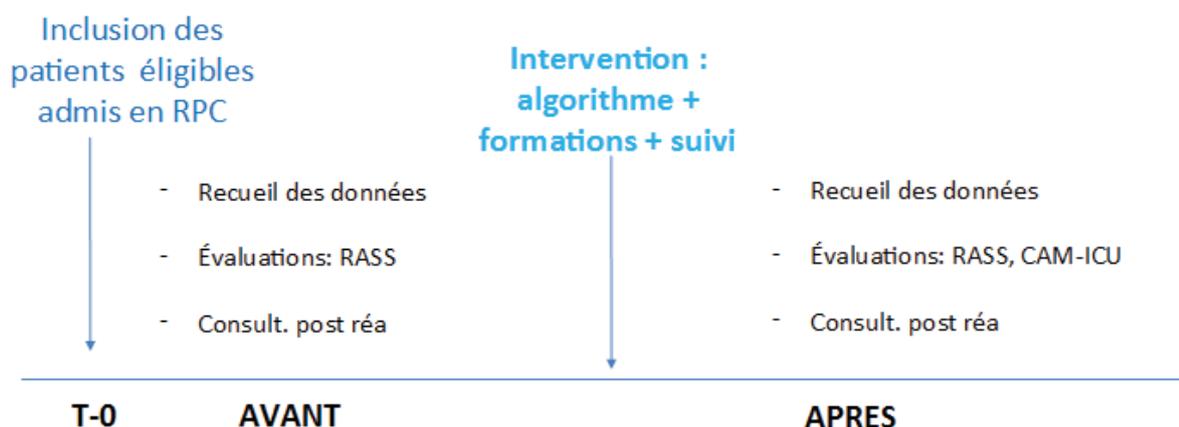
Critères de jugement ancillaires

Echelles SF-12 (Short Form -12) et HAD (Hospital Anxiety and Depression) pour les patients qui reviennent en consultation post - réanimation.

Description de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective de type avant-après monocentrique, classifiée en type 3 Loi Jardé impliquant la personne humaine.

Déroulement de l'étude



RPC: Réanimation Polyvalente Chirurgicale ; RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale ; CAM-ICU : Confusion Assessment Method - Intensive Care Unit

Visite de sélection

Elle est réalisée à l'admission en réanimation et intervient après la vérification des critères d'inclusion et d'exclusion des patients. Un investigateur informe le patient ou sa famille ou personne de confiance le cas échéant et délivre le formulaire de non-opposition.

Aucun examen spécifique n'est réalisé pour le protocole.

Conformément au code de la santé publique pour les recherches de type 3, l'investigateur peut être un médecin, un pharmacien, un interne d'anesthésie-réanimation ou un infirmier de réanimation.

Les différentes étapes

- Etape 1 : Phase « avant » : évaluation et prise en charge de l'agitation laissées au libre arbitre de chacun

- Etape 2 : Intervention : formation des équipes médicales et paramédicales aux échelles d'évaluation (RASS et CAM-ICU) et aux algorithmes décisionnels de prise en charge

-Etape 3 : évaluation et prise en charge de l'agitation selon les algorithmes

-Etape 4 : consultation post - réanimation à 3 - 6 mois de la sortie du service: évaluation de la qualité de vie et l'anxiété-dépression des patients.

Visite de suivi

Pour les patients re- convoqués en consultation post - réanimation selon la pratique courante, deux échelles seront administrées, SF12 et HAD. Ces deux échelles sont habituelles dans le suivi post - réanimation

Critères d'inclusion

Le projet s'adresse à tout patient présentant un état d'agitation (RASS>1) et admis en RPC pour une durée > 24 heures et répondant aux critères d'éligibilité.

- Patient âgé de plus de 18 ans

- Hospitalisé en réanimation avec une durée de ventilation mécanique et sédation > 24h

- Non opposition du patient ou de ses proches si le patient est inapte à consentir pendant son séjour en réanimation.

Critères d'exclusion

- Limitation des soins à l'admission

- Patient cérébro - lésé

- Patient moribond

- Sujet participant à une autre étude qui exclut les recherches observationnelles

- Femmes enceintes, allaitantes

Règles d'arrêt de la recherche

Le patient ne participera plus à la recherche en cas d'opposition à la recherche. La prise en charge de ce patient ne sera pas modifiée, y compris dans la phase « après » il continuera à bénéficier des échelles d'évaluation de l'agitation et du délirium et de la prise en charge qui en découle. Seul le recueil de données sera arrêté. Le patient pourra toutefois accepter que les données recueillies jusqu'à son opposition soient analysées dans le cadre de la recherche.

Variables relevées - Données recueillies

Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche. Ces données doivent obligatoirement appartenir à la liste des données à caractère personnel défini lors de la délibération n° 2016-263 du 21.07.2016.

La collecte des données cliniques reposera sur une base de données cliniques conformes aux données présentes dans le dossier médical du patient. Cette base de données suivra les recommandations CNIL de la méthodologie de référence MR003.

Les données recueillies sont disponibles en annexe 3 et 4.

Considérations statistiques

Nombre de sujets à inclure

L'objectif principal de cette étude est de comparer le taux de jours avec au moins une mesure de RASS de +2, +3 ou +4, avant et après l'application de l'algorithme de prise en charge de l'agitation .

Une extraction des données de 132 patients agités entre 2015 et 2016 dans le service de la RPC a montré un taux de jours agités de 20% avec un écart-type de 20%. L'agitation n'étant pas évaluée et notifiée de façon protocolisée, nous nous attendons à ce que ce taux soit sous-évalué et nous estimons un taux plus proche de 30%. Nous souhaitons mettre en évidence une réduction de jours agités de 30%, soit de passer de 30% à 20% de jours agités.

138 patients au total (69 par groupe) donne 80% de puissance pour montrer une réduction de 30% le taux de jours agités avec un niveau alpha de 5%. Le test est fait en bilatéral. Le calcul de nombre de sujets nécessaire est fait avec le logiciel Stata MP Version 15

Les inclusions s'arrêteront après 69 patients inclus analysable à chaque phase.

Analyse de données : généralités

L'analyse sera faite en intention de traiter. Les tests statistiques seront faits avec le risque d'erreur de première espèce usuel $\alpha = 0.05$. Tous les tests seront faits en

bilatéral. L'analyse descriptive porte sur les caractéristiques démographiques et cliniques de la population (âge, sexe, poids, durée d'hospitalisation, motif d'hospitalisation, tabagisme, consommation habituelle d'alcool/drogues illégales/psychotropes, score ASA *American Society of Anesthesiologists*). Elle utilisera les descripteurs usuels (nombre et fréquence pour les variables qualitatives, et moyenne et écart-type ou médiane et interquartile pour les variables continues, selon la distribution des données). Le test de Student ou de Mann Whitney sera utilisé pour comparer les variables quantitatives après vérification des conditions d'utilité. Le test de Chi-2 ou de Fisher sera utilisé pour comparer les variables qualitatives, selon les conditions d'application.

Une analyse descriptive sera effectuée à la fin de la première phase de l'étude : « phase avant », avant la phase de formation.

Remplacement de données manquantes

Nous remplaçons des données manquantes pour le critère de jugement principal seul. Nous calculons le pourcentage de jours avec un score RASS manquant par patient en fonction de la durée du séjour (bornée aux 21 premiers jours pour un patient d'un séjour plus long). Nous remplaçons le(s) RASS manquant(s) si ce taux de jours manquant est inférieur à 20%. Le remplacement de la/des données manquante(s) sera fait selon les 3 stratégies suivantes :

- La donnée manquante se trouve au début (j0):
 - Remplacer par 0

- La/Les donnée(s) manquante(s) se trouve(nt) à la fin :

◦ (LOCF : Last Observation Carried Backwards) Remplacer par la dernière observation avant la/les donnée(s) manquante(s)

• La/Les donnée(s) manquante(s) se trouve(nt) au milieu

◦ (LAST & NEXT ref1) Remplacer par la moyenne de la dernière observation avant la(les) donnée(s) manquante(s) et la première observation après. La moyenne sera arrondie vers le bas. (Ex $\text{mean}(1+2) = 1$)

Analyse du critère de jugement principal

L'objectif principal de cette étude est de comparer le taux de jours avec au moins une mesure de RASS de +2, +3 ou +4 en fonction de la durée du séjour, avant et après l'application de l'algorithme d'agitation. Nous calculons le pourcentage de jours agités par patient. Nous supposons une distribution non-normale. Le test de Mann Whitney avec un seuil alpha de 5% sera utilisé pour comparer le taux médian dans les 2 groupes. Nous présentons également les résultats graphiquement par un boxplot.

Analyse des critères de jugement secondaires

Pour l'objectif secondaire numéro 1 : « Incidence de l'agitation »

Nous présentons l'incidence de patients agités parmi les patients screenés dans le groupe après (nous aurions 69 patients agités parmi les patients scrénés. L'agitation concerne environ 30% des patients admis).

Pour les objectifs secondaires numéro 2, 3 et 4 « Durée de ventilation mécanique », « Durée de séjour en réanimation », « Durée de séjour à l'hôpital ».

Nous comparons les durées moyennes dans les 2 groupes par un test de Student si les conditions d'application sont valides et par le test de Mann Whitney sinon.

Pour l'objectif secondaire numéro 5 : « Evaluation du délirium avec l'échelle CAM-ICU»

Le score CAM-ICU est relevé par les infirmiers toutes les 2-4h et rentré dans réasic. Le patient est considéré en délirium s'il présente les 2 premiers critères et le critère 3 ou le critère 4. Nous décrivons l'incidence du délirium.

Pour l'objectif secondaire numéro 6 : « Nombre de complications »

Nous calculons le nombre total de complications pendant la durée de séjour (Extubation, Arrachement de cathéter vasculaire, Arrachement de cathéter péri-nerveux, Arrachement de la sonde naso-gastrique, Arrachement de drains chirurgicaux, Arrachement sonde urinaire, Agressivité vers le personnel soignant (RASS +3 et +4), Mobilisation hors du lit). Nous comparons le nombre moyen de complications dans les 2 groupes par un test de Student si les conditions d'applications sont valides et par le test de Mann Whitney sinon.

Nous comparons ensuite l'incidence de chaque complication dans les 2 groupes par un test de Chi-2 si les conditions d'applications sont valides et par le test de Fisher sinon.

Responsable de l'analyse

L'analyse statistique sera effectuée par un ingénieur statisticien la Cellule DataStat du CHU Grenoble Alpes, sous la responsabilité du Pr JL Bosson. L'analyse statistique sera réalisée à l'aide du logiciel Stata ® version 15 ou supérieure (Stata Corporation 4905 Lakeway Drive College Station, TX 77845 USA). L'analyse se fera après procédures habituelles de data management et gel de base.

Archivage

Les documents suivants seront archivés par le nom de l'étude dans les locaux du pôle Anesthésie-Réanimation du CHU Grenoble Alpes jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique (Fin de recherche + 2 ans).

Ces documents sont :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information et non-opposition
- Données individuelles (copies authentifiées de données brutes)
- Documents de suivi
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

Durée de conservation des données

Les données à caractère personnel relatives aux personnes se prêtant à une recherche, et traitées à cette fin, ne peuvent être conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement, du centre participant ou du professionnel de santé intervenant dans la recherche que jusqu'au rapport final de la recherche ou jusqu'à la publication des résultats de la recherche.

Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

CNIL

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CHU Grenoble Alpes dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004. Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-003) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU Grenoble Alpes a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y

prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les médecins eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les médecins (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Les données des sujets seront codifiées. Seules la première lettre du nom et du prénom du sujet seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets. Le document établissant la correspondance entre le code du sujet et son identité sera conservé avec les documents de l'étude dans les locaux du pôle Anesthésie-Réanimation.

Ethique

Comité d'Ethique

Le protocole et le formulaire de non-opposition seront soumis pour avis à un Comité de Protection des Personnes. Ce comité est tiré au sort. La notification de l'avis favorable du Comité est transmise à l'investigateur principal.

Information du sujet

Les sujets et/ou leurs proches seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leur droit de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données

recueillies. Le médecin doit également informer les sujets de l'avis rendu par le Comité de Protection des Personnes.

En cas d'opposition du sujet, ou de ses proches le cas échéant, au traitement de ses données personnelles de santé à des fins de recherche, l'opposition sera consignée dans son dossier médical. Ce droit d'opposition s'exerce à tout moment par tout moyen auprès soit du responsable de la recherche soit de l'établissement détenteur des données qui s'engagent à donner suite à cette demande dans un délai maximal de 2 mois.

Calendrier prévisionnel

- Début des inclusions : juillet 2018 (phase avant) – Inclusions pendant 1an

- Période de formation : 3 mois

- Durée de la période d'inclusion phase après : 1an

- Durée de participation de chaque sujet : sortie de réanimation bornée à 21 jours maximum ou jusqu'à la consultation post - réanimation

- Durée totale de la recherche : environ 27 mois

- Fin des inclusions : octobre 2020

- Fin du recueil de données : janvier 2021 pour les consultations post - réanimation

Historique de la mise à jour du protocole

Etude SARA- Etude Monocentrique

Numéro CHU Promoteur 38RC17.344

Version	Date	Raison de la mise à jour
1.0	20/02/2018	Soumission au CPP
1.1	04/05/2018	Réponse aux remarques du CPP
2.0	16/01/2019	Modification Substancielle 1

Bibliographie

1. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P-F, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med.* juin 2006;34(6):1691-9.
2. Almeida TML de, Azevedo LCP de, Nosé PMG, Freitas FGR de, Machado FR. Risk factors for agitation in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* dec 2016;28(4):413-9.
3. Jaber S, Chanques G, Altairac C, Sebbane M, Vergne C, Perrigault P-F, et al. A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. *Chest.* oct 2005;128(4):2749-57.
4. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 30 janv 2014;370(5):444-54.
5. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* janv 2013;41(1):263-306.
6. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 11 juin 2003;289(22):2983-91.
7. Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, Mantz J, Labarere J, DOLOREA Investigators. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology.* déc 2009;111(6):1308-16.
8. Payen J-F, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou J-L, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology.* avr 2007;106(4):687-695; quiz 891-892.
9. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JWW, Truman B, Gordon S, et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med.* Janv 2004;32(1):106-12.
10. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* sept 2018;46(9):e825-73.

Annexes

Annexes 1. Echelle Richmond Agitation-Sedation Scale RASS

Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)		
Point	Niveau	Comportement observable
4	Combatif	Combatif, violent: présente un danger pour le personnel
3	Très agité	Tire ou enlève le(s) tube(s) ou cathéter(s), agressif
2	Agité	Mouvements non adaptés fréquents, combat le ventilateur
1	Nerveux	Anxieux, craintif, mais ses mouvements ne sont pas agressifs ni énergiques.
0	Réveillé et calme	
-1	Somnolent	Pas totalement éveillé mais maintien de son éveil à la voix (ouverture des yeux et contact supérieur à 10 secondes)
-2	Sédation légère	S'éveille brièvement à la voix (ouverture des yeux et contact inférieur à 10 secondes)
-3	Sédation modérée	Mouvements ou ouverture des yeux à la voix mais sans contact du regard
-4	Sédation profonde	Pas de réponse à la voix mais mouvements ou ouverture des yeux à la stimulation physique
-5	Non stimuable	Aucune réponse à la voix ou à la stimulation physique

Annexe 2. Echelle Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

Confusion Assessment Method for the Intensive Care (CAM-ICU)

Critère 1: Début brutal ou fluctation de l'état mental

ET

Critère 2: Inattention

Le patient présente-il des difficultés à focaliser son attention? (test ABRACADABRA: IDE épèle chaque lettre et le patient doit serrer la main pour la lettre A).

ET

Critère 3: Désorganisation de la pensée

Question oui/non (une pierre flotte sur l'eau?/Y a-t-il des poissons dans la mer?/Est-ce que un kg pèse plus que deux kg?/Peut-on utiliser un marteau pour enfoncer un clou?): Positif si plus d'une réponse fautive ou Commande verbale: Dites au patient "montrez-moi le même nombre de doigts" (montrez 2 doigts) puis "faites la même chose avec l'autre main": Positif si le patient se trompe dans les 2 commandes.

OU

Critère 4: Altération du niveau de vigilance

Le patient est-il dans un autre état de vigilance que éveillé? (obnubilé, stupeur, coma, hypervigilant)

Annexe 3. Paramètres recueillis pendant l'hospitalisation en réanimation.

Caractéristiques des patients	Unité	Fréquence de recueil	Source du recueil
Sexe	H/F	Une fois	Automatique
Age	années	Une fois	Automatique
Poids	kg	Une fois	Manuelle IDE
Motif d'hospitalisation: Traumatisé	oui/non	Une fois	Manuelle IDE
Motif d'hospitalisation: Médical	oui/non	Une fois	Manuelle IDE
Motif d'hospitalisation: Chirurgie	oui/non	Une fois	Manuelle IDE
Durée d'hospitalisation	jours	Une fois	Automatique
Tabagisme	oui/non/sevré	Une fois	Manuelle IDE
Consommation habituelle d'alcool	oui/non	Une fois	Manuelle IDE
Consommation de drogues illégales	oui/non	Une fois	Manuelle IDE
Prise de psychotrope	oui/non	Une fois	Manuelle IDE
IGS2	score	Une fois	Automatique
Agitation			
Evaluation:Echelle RASS	-5 à +4	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Causes:			
Médicale: Fréquence cardiaque	battements/min utes	Toutes les 4h	Automatique
Médicales:Fréquence respiratoire	/minutes	Toutes les 4h	Automatique
Médicale: Tension artérielle	mmHg	Toutes les 4h	Automatique
Medicale: Sueurs	oui/non	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Médicale: Mode ventilatoire	Controlé/aide inspi/spontané	Toutes les 4h	Automatique
Médicale: SpO2	%	Toutes les 4h	Automatique

Médicale: Glycémie capillaire	g/l	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Médicale: Température	°C	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Médicale: Diurèse	Présence/absence/sonde urinaire	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Médicale: Présence de Selles	Présence/absence	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Médicale: PaO2	mmHg	Selon prescription médicale	Automatique
Médicale: PaCO2	mmHg	Selon prescription médicale	Automatique
Médicale: Natrémie	mmol/l	Selon prescription médicale	Automatique
Médicale: Kaliémie	mmol/l	Selon prescription médicale	Automatique
Médicale: Calcémie	mmol/l	Selon prescription médicale	Automatique
Douleur: Evaluation EVN	0 à 10	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Douleur: Evaluation BPS	3 à 12	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Effets secondaires de traitement	oui/non	Selon prescription médicale	Manuelle médecin
Délirium: Echelle ICDSC	0 à 8	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Delirium: Hallucination	oui/non	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Délirium: Désorientation Temporo-spatiale	oui/non	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Delirium: Sommeil	oui/non	Toutes les 4h, la nuit	Manuelle IDE
Délirium: Cauchemards	oui/non	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Délirium: Communication possible	oui/non	Toutes les 4h	Manuelle IDE

Symptomes de sevrage: Tremblement des extrémités	oui/non	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Complications liées a l'agitation:			
Extubation	oui/non	A recueillir si événement	Manuelle IDE
Arrachement de catheter vasculaire	oui/non	A recueillir si événement	Manuelle IDE
Arrachement de catheter péri-nerveux	oui/non	A recueillir si événement	Manuelle IDE
Arrachement de la sonde naso-gastrique	oui/non	A recueillir si événement	Manuelle IDE
Arrachement de drains chirurgicaux	oui/non	A recueillir si événement	Manuelle IDE
Arrachement sonde urinaire	oui/non	A recueillir si événement	Manuelle IDE
Agressivité vers le personnel soignant	RASS +3 et +4	A recueillir si événement	Manuelle IDE
Mobilisation hors du lit	oui/non	A recueillir si événement	Manuelle IDE
Mesure de prise en charge de l'agitation			
Contention	oui/non	Toutes les 4h	Manuelle IDE
Traitements reçus: benzodiazépine	oui/non	2 fois par jour	Automatique
Traitements reçus: neuroleptique	oui/non	2 fois par jour	Automatique
Traitement reçus: Dexmetomidine	oui/non	2 fois par jour	Automatique
Critère de jugement principal			
Durée d'agitation (au moins épisode d'agitation) (jours)/ durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	jours/jours	1 fois par jour	Calcul a postériori
Critère de jugement secondaire			
Durée de ventilation mécanique	jours	Une fois	Automatique
Durée de séjour en réanimation	jours	Une fois	Automatique
Durée de séjour à l'hopital	jours	Une fois	Automatique
Delirium: ICDSC	0 à 8	Toutes les 4h	Manuelle IDE

Complications liées a l'agitation cf avant

Evaluation moyen terme: cf annexe 2

Sécurité/Vigilance

Recueil des événements indésirables

A recueillir si
événement

Manuelle médecin

Equipe infirmière

Modification équipe infirmière entre les 2
phases

Nb infirmières

Une fois

Manuelle

Observance

Prescription psychotrope hors protocole

Oui/non

Une fois

Manuelle médecin

Annexe 4. Paramètres recueillis pendant la consultation post-réanimation

Caractéristiques patients	Unités	Fréquence de recueil	Source de recueil
Sexe	H/F	Une fois	Consultation post-réanimation
Age	années	Une fois	Consultation post-réanimation
Poids entrée	kg	Une fois	Consultation post-réanimation
Poids sortie	kg	Une fois	Consultation post-réanimation
Durée séjour	jours	Une fois	Consultation post-réanimation
Durée Ventilation mécanique	jours	Une fois	Consultation post-réanimation
Durée Anesthésie Générale / sédation	jours	Une fois	Consultation post-réanimation
Syndrome de sevrage	oui/non	Une fois	Consultation post-réanimation
Durée:			
Entrée réanimation	date	Une fois	Consultation post-réanimation
Sortie réanimation	date	Une fois	Consultation post-réanimation
Nombre jours en réanimation	jours	Une fois	Consultation post-réanimation
SortieCHU	date	Une fois	Consultation post-réanimation
Durée rééducation	jours	Une fois	Consultation post-réanimation
Nombre de jours entre le début de l'hospitalisation en réanimation et le retour a domicile	jours	Une fois	Consultation post-réanimation
Evaluation du PTSD :			
Traumatisme psychologique des proches	oui/non	Une fois	Consultation post-

			réanimation
Cauchemars pendant le séjour en réanimation	oui/non	Une fois	Consultation post-réanimation
Cauchemars actuellement	oui/non	Une fois	Consultation post-réanimation
Suivi psychologique actuellement	oui/non	Une fois	Consultation post-réanimation
Echelle HAD	0 à 21	Une fois	Consultation post-réanimation
Evaluation de la communication pendant l'hospitalisation:			
Avez vous eu l'occasion de donner votre avis ou votre consentement?	oui/non	Une fois	Consultation post-réanimation
Evaluation cognitive:			
MMS	0 à 30	Une fois	Consultation post-réanimation
BREF Test	0 à 18	Une fois	Consultation post-réanimation
Problème de concentration	oui/non	Une fois	Consultation post-réanimation
Amnésie antérograde	oui/non	Une fois	Consultation post-réanimation
Amnésie du séjour en réanimation	oui/non	Une fois	Consultation post-réanimation
Evaluation Qualité de vie:			
Echelle SF-12	Scores	Une fois	Consultation post-réanimation
Test de marche pour évaluation de l'endurance	mètres	Une fois	Consultation post-réanimation
Reprise professionnelle	oui/non	Une fois	Consultation post-réanimation
Reprise de la conduite	oui/non	Une fois	Consultation post-réanimation
Reprise des activités physiques antérieures	oui/non	Une fois	Consultation post-réanimation

Perte d'autonomie

oui/non

Une fois

Consultation post-
réanimation

Partie 3 - Analyse descriptive des 20 premiers patients inclus

Le premier patient a été inclus le 11/07/2018, depuis les inclusions se succèdent. Nous avons inclus 20 patients jusqu'au 11/02/2019. Cette partie présente, tout d'abord, les analyses statistiques descriptives des données recueillies lors de l'hospitalisation des 20 premiers patients. Dans une deuxième partie, nous discuterons certains points de ces premiers résultats.

Analyses statistiques descriptives :

La figure 1 décrit le diagramme des flux de la période d'inclusion allant du 11/07/2018 au 11/02/2019.

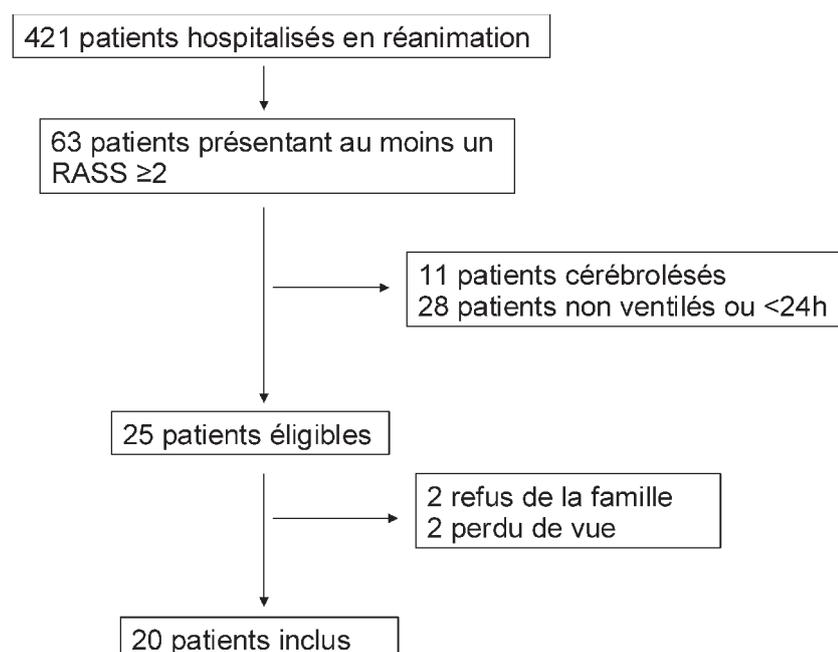


Figure 1. Diagramme des flux de la période d'inclusion du 11/07/18 au 11/02/19.
RASS : Richmond Agitation- Sedation Scale.

Le tableau 1 décrit les caractéristiques des 20 premiers patients inclus. Les patients étaient majoritairement de sexe masculin, hospitalisés pour un motif chirurgical dans 40 % des cas. L'âge médian était de 53 ans [48-72]. Ces données correspondent à la population habituelle du service de la Réanimation Polyvalente Chirurgicale (RPC) du Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble-Alpes (CHUGA).

Tableau 1. Caractéristiques de la population

	Total n=20
Sexe masculin	15 (75%)
Age (ans)	53 [48-72]
Motif d'hospitalisation	
Traumatologie	5 (25%)
Chirurgical	8 (40%)
Médical	7 (35%)
Tabagisme actif	5 (25%)
Consommation régulière d'alcool	5 (25%)
Consommation de drogues	0 (0%)
Traitement habituel psychotropes	3 (15%)
Score IGS2	54 [37-62]
Durée de ventilation mécanique (heures)	88 [66-145]
Durée d'hospitalisation en réanimation (heures)	273 [181-463]

IGS2: Index de Gravité Simplifié II

L'exposition aux différentes drogues sédatives avant l'épisode d'agitation est décrite dans le tableau 2. L'hypnotique le plus utilisé était le propofol, 90% des patients en ont reçu. Les patients étaient sous morphiniques (sufentanyl ou rémifentanyl) dans 85% des cas.

Tableau 2. Exposition aux hypnotiques et morphiniques

	Total n=20
Midazolam	6 (30%)
Durée de perfusion (heures)	44 [27-53]
Propofol	18 (90%)
Durée de perfusion (heures)	95 [58-99]
Dexmedetomidine	10 (50%)
Durée de perfusion (heures)	26 [1-132]
Sufentanyl/Remifentanil	17 (85%)
Durée de perfusion (heures)	53 [33-95]

Les caractéristiques de l'agitation sont décrites dans le tableau 3. Le taux de jours agités pour les 20 patients est de 1.42% [0.64-2.56]. Seul un patient a présenté un état d'agitation sévère (*Richmond Agitation-Sedation Scale* RASS>+2). La durée cumulée d'agitation était de 2h [2-7] et le nombre d'épisodes d'agitation par patient était de 1 [1-2], mais un patient en a présenté huit.

Tableau 3. Caractéristiques de l'agitation

	Total n=20
Durée de l'agitation (heures)	2 [2-7]
Délai admission-agitation (heures)	90 [60-138]
Nombre épisodes d'agitation	1 [1-2]
Taux de jours agités (%)	1.42 [0.64-2.56]
RASS +3 ou +4	1 (5%)

RASS : Richmond Agitation - Sedation Scale

Les causes de l'agitation sont décrites dans le tableau 4. Des épisodes douloureux et des dyskaliémies précédents l'état d'agitation sont retrouvés chez deux patients (10%). L'absence de transit est retrouvé pour la moitié de la cohorte. Ce résultat est difficilement interprétable puisque la constipation est une conséquence fréquente de la réanimation. Lors de l'état d'agitation, il a été décrit cinq patients (25%) présentant une désorientation spatio-temporelle. Néanmoins la communication était possible chez 15 des patients (75%).

Tableau 4. Causes de l'agitation

	Total n=20
Médicales	
Tachycardie	1 (5%)
Hypoxique	0 (0%)
Syndrome de sevrage	0 (0%)
Trouble glycémique	1 (5%)
Globe vésical	0 (0%)
Hyperthermie	0 (0%)
Absence de transit	10 (50%)
Hypercapnie	1 (5%)
Dysnatrémie	1 (5%)
Dyskaliémie	2 (10%)
Dyscalcémie	0 (0%)
Douleur	2 (10%)
Effets secondaires de traitements	0 (0%)
Confusion	
Hallucination	0 (0%)
Désorientation temporo-spatiale	5 (25%)
Cauchemards	0 (0%)
Communication possible	15 (75%)

Les conséquences de l'agitation sont décrites dans le tableau 5. Un patient s'est auto-extubé, un patient s'est montré agressif envers le personnel et a tenté de se mobiliser hors du lit et, enfin, un patient a seulement tenté de se mobiliser hors du lit.

Tableau 5. Conséquences de l'agitation

	Total n=20
Extubation	1 (5%)
Arrachement de cathéter vasculaire	0 (0%)
Arrachement de cathéter péri-nerveux	0 (0%)
Arrachement de SNG	0 (0%)
Arrachement de drains/redons	0 (0%)
Arrachement de SAD	0 (0%)
Agressivité envers le personnel	1 (5%)
Mobilisation hors du lit	3 (15%)

SNG : Sonde naso-gastrique ; SAD : Sonde à demeure

Pour leur état d'agitation, les patients ont reçu une prise en charge. Le traitement pharmacologique, par benzodiazépines, neuroleptiques ou dexmedetomidine est décrit dans le tableau 6. Cinq patients n'ont pas reçu ces trois classes: les mesures non pharmacologiques ont été efficaces chez un patient, ces mêmes mesures associés au traitement de la douleur ont été efficaces chez deux patients. Pour un patient, la sédation par propofol et sufentanyl a été majorée. Enfin, un patient a reçu une dose d'hydroxyzine.

Tableau 6. Traitement pharmacologique de l'agitation

	Total n=20
Benzodiazépines	6 (30%)
Neuroleptiques	6 (30%)
Dexmedetomidine	10 (50%)

Discussion de ces premiers résultats:

Cet échantillon est pour le moment trop faible pour porter des conclusions. Néanmoins nous pouvons souligner plusieurs points.

L'incidence de l'agitation :

Le rythme d'inclusion, par rapport au calendrier prévisionnel, est plus lent que prévu. L' incidence de l'agitation dans le service de la RPC est plus faible que dans la littérature. En effet l'incidence de l'agitation du 11/07/2018 au 11/02/2019 est de 15 % dans le service, alors que Almeida *et al.* retrouvaient une incidence de 31,7% et Jaber *et al.* une incidence de 50% (1,2). Cela peut s'expliquer par plusieurs

facteurs. Tout d'abord, nous pouvons supposer que la gestion des sédations depuis 2015-2016 s'est améliorée, avec des protocoles de gestion de la sédation titrée sur la vigilance du patient ainsi que la diminution de l'utilisation de benzodiazépines au profit du propofol et de la dexmedetomidine. Cela, tendrait à diminuer l'agitation après levée des sédations. Un autre facteur pouvant expliquer l'incidence faible de l'agitation est un mauvais usage de l'échelle RASS par l'équipe para-médical et donc une sous-estimation des épisodes d'agitation. Nous avons essayé de prévenir ce facteur par une information claire sur l'échelle RASS avant le début des inclusions ainsi que par une formation continue au lit du patient réalisée par l'infirmière «formatrice». De plus, le recueil de données est basé sur la saisie manuelle dans l'ordinateur de l'équipe para-médicale. Ainsi une évaluation correcte de l'état de vigilance du patient par l'échelle RASS peut ne pas être saisie par l'équipe paramédicale. Plus de la moitié des patients ayant présenté un état d'agitation n'ont pu être inclus dans l'étude. Parmi eux, onze patients étaient cérébro-lésés. Le service de la RPC accueille une partie des patients cérébro-lésés du CHUGA, notamment pendant la période hivernale. Cela participe à un taux d'inclusion faible.

Le taux d'agitation :

Le taux d'agitation est de 1,42%. Ce taux est bien plus faible que notre estimation lors du calcul du nombre de sujets nécessaires (20% avec un écart-type de 20%). Il est bien inférieur à celui évoqué dans l'étude de Fraser *et al.* qui retrouvaient une incidence de l'agitation de 70% avec un taux d'agitation de 54% (3). Leur définition du taux d'agitation est différente de la nôtre puisque la durée de l'agitation (rapportée sur la durée de séjour) est le nombre de jours consécutifs avec au moins un état

d'agitation. Dans notre étude, la durée d'agitation est le temps passé agité (en heures), sur la durée de séjour en réanimation (en heures). Les mêmes remarques peuvent être soulevées pour expliquer la valeur du taux de jours agités: une meilleure gestion de la sédation - analgésie et une mauvaise évaluation/saisie des épisodes d'agitation.

Nous poursuivons donc l'inclusion des patients et nous finissons actuellement la rédaction du protocole de prise en charge de l'agitation. Si les résultats de notre étude sont concluants, nous pourrions élargir l'utilisation du protocole aux différentes réanimation du CHUGA, et éventuellement proposer des recommandations de prise en charge de l'agitation.

Bibliographie

- 1.Almeida TML de, Azevedo LCP de, Nosé PMG, Freitas FGR de, Machado FR. Risk factors for agitation in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva. déc 2016;28(4):413-9.
- 2.Jaber S, Chanques G, Altairac C, Sebbane M, Vergne C, Perrigault P-F, et al. A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. Chest. oct 2005;128(4):2749-57.
- 3.Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML. Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. Pharmacotherapy. janv 2000;20(1):75-82.

Conclusion

L'agitation est un phénomène fréquent en réanimation. L'origine de l'agitation peut être une urgence médicale, un effet secondaire de traitement, un syndrome de sevrage ou encore un des symptômes d'une confusion mentale (delirium). Les complications pour le patient existent à court terme (auto-extubation, arrachement de cathéter), mais aussi à moyen terme (augmentation de la durée de séjour). Il y a peu d'études sur sa prise en charge et les équipes médicales et para-médicales peuvent se sentir démunies face à cet état. Dans les recommandations nord-américaines de 2013 et 2018 sur la prise en charge de l'analgésie, sédation et délirium, il est préconisé le recours à des protocoles de service pour prendre en charge l'agitation mais il n'y a pas de chapitre dédié au traitement pharmacologique. Aucun protocole spécifique n'existe au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble-Alpes (CHUGA).

Le but de ce travail est d'améliorer la prise en charge de l'agitation en réanimation pour en diminuer la durée, éviter les prolongations de séjour et, à terme, en diminuer l'incidence.

La première partie est une revue de la littérature visant à faire un état des lieux sur le traitement pharmacologique de l'agitation après en avoir détaillé les causes et les conséquences. Nous nous sommes appuyés sur les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de chaque molécule pour discuter de leurs utilisations en réanimation. Nous abordons aussi la problématique des populations chez qui l'utilisation de certaines molécules peut être risquée (patients âgés ou cérébro-lésés).

La seconde partie correspond au protocole de notre étude nommée SARA (Suivi de l'Agitation en Réanimation après mise en place d'un Algorithme). Il s'agit d'une

étude monocentrique observationnelle prospective de type avant-après au sein d'un service de réanimation chirurgicale du CHUGA, dont l'objectif est d'évaluer l'impact d'un algorithme décisionnel de prise en charge de l'agitation sur la durée de l'agitation. Nous collectons des données épidémiologiques sur l'agitation et ses conséquences à court et moyen terme puisque les patients sont revus trois à six mois après l'hospitalisation. De plus, nous introduisons l'évaluation du delirium par l'échelle CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) dans notre protocole. Le delirium est rarement évalué dans le service, il est donc peu pris en charge.

Dans une troisième partie, nous décrivons les données relatives aux 20 premiers patients inclus.

L'étude SARA est en cours et les inclusions vont se poursuivre jusqu'à fin 2020.

THÈSE SOUTENUE PAR : Sarah AUBANEL

TITRE :

PRISE EN CHARGE DE L'AGITATION EN REANIMATION : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET PRESENTATION DU PROTOCOLE SARA- SUIVI DE L'AGITATION EN REANIMATION APRES MISE EN PLACE D'UN ALGORITHME

CONCLUSION :

L'agitation est un phénomène fréquent en réanimation. L'origine de l'agitation peut être une urgence médicale, un effet secondaire de traitement, un syndrome de sevrage ou encore un des symptômes d'une confusion mentale (delirium). Les complications pour le patient existent à court terme (auto-extubation, arrachement de cathéter), mais aussi à moyen terme (augmentation de la durée de séjour). Il y a peu d'études sur sa prise en charge et les équipes médicales et paramédicales peuvent se sentir démunies face à cet état. Dans les recommandations nord-américaines de 2013 et 2018 sur la prise en charge de l'analgésie, sédation et délirium, il est préconisé le recours à des protocoles de service pour prendre en charge l'agitation mais il n'y a pas de chapitre dédié au traitement pharmacologique. Aucun protocole spécifique n'existe au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble-Alpes (CHUGA).

Le but de ce travail est d'améliorer la prise en charge de l'agitation en réanimation pour en diminuer la durée, éviter les prolongations de séjour et, à terme, en diminuer l'incidence.

La première partie est une revue de la littérature visant à faire un état des lieux sur le traitement pharmacologique de l'agitation après en avoir détaillé les causes et les conséquences. Nous nous sommes appuyés sur les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de chaque molécule pour discuter de leurs utilisations en réanimation. Nous abordons aussi la problématique des populations chez qui l'utilisation de certaines molécules peut être risquée (patients âgés ou cérébro-lésés).

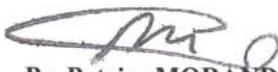
La seconde partie correspond au protocole de notre étude nommée SARA (Suivi de l'Agitation en Réanimation après mise en place d'un Algorithme). Il s'agit d'une étude monocentrique observationnelle prospective de type avant-après au sein d'un service de réanimation chirurgicale du CHUGA, dont l'objectif est d'évaluer l'impact d'un algorithme décisionnel de prise en charge de l'agitation sur la durée de l'agitation. Nous collectons des données épidémiologiques sur l'agitation et ses conséquences à court et moyen terme puisque les patients sont revus trois à six mois après l'hospitalisation. De plus, nous introduisons l'évaluation du delirium par l'échelle CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) dans notre protocole. Le delirium est rarement évalué dans le service, il est donc peu pris en charge.

Dans une troisième partie, nous décrivons les données relatives aux 20 premiers patients inclus. L'étude SARA est en cours et les inclusions vont se poursuivre jusqu'à fin 2020.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 13/03/19

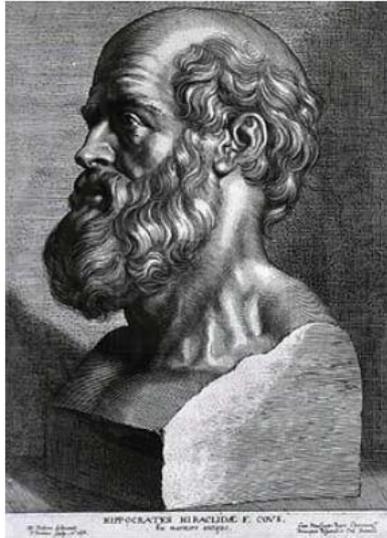
LE DOYEN


Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE


Pr. Jean-François PAYEN

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.