



HAL
open science

Agitation and delirium management in the intensive care unit: impact of a multidisciplinary algorithm: a single centre prospective study

Ophélie Vallayer

► To cite this version:

Ophélie Vallayer. Agitation and delirium management in the intensive care unit: impact of a multidisciplinary algorithm: a single centre prospective study. Human health and pathology. 2022. dumas-04387243

HAL Id: dumas-04387243

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04387243>

Submitted on 11 Jan 2024

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 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 : 2022

**AGITATION AND DELIRIUM MANAGEMENT IN THE INTENSIVE CARE UNIT: IMPACT
OF A MULTIDISCIPLINARY ALGORITHM; A SINGLE CENTRE PROSPECTIVE STUDY**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Par Mme Ophélie VALLAYER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 16/09/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Pierre BOUZAT

Membres :

Mme le Dr Claire CHAPUIS (directrice de thèse)

M. le Dr Tobias GAUSS

M. le Dr Jean-Noël EVAÏN

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.

LISTE DES ENSEIGNANTS



Doyen de la Faculté : **Pr Patrice MORAND**
ANNEE 2021-2022
ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BETRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
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 cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
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
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
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 Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOU Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
PR Ass. Méd	MICHY Thiery	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
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

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERARD DUMESTRE Chantal	Immunologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	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 Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
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	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
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 émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

SOMMAIRE

SOMMAIRE	5
REMERCIEMENTS	6
RESUME EN FRANÇAIS	7
INTRODUCTION	8
L'AGITATION	9
<i>Épidémiologie</i>	9
<i>Conséquences</i>	9
LE DELIRIUM	9
LA DOULEUR	10
IMPACT DE LA REANIMATION.....	10
ETAT DES LIEUX SUR LA PRISE EN CHARGE.....	10
PROBLEMATIQUE	12
ARTICLE EN COURS DE SOUMISSION	13
ABSTRACT	14
INTRODUCTION	15
PATIENTS AND METHODS	17
STUDY DESIGN AND PARTICIPANTS.....	17
DATA COLLECTION	17
INTERVENTION	17
VARIABLES	18
ETHICS	18
STATISTICAL ANALYSIS.....	19
RESULTS	20
POPULATION CHARACTERISTICS	20
MAIN OUTCOME	22
SECONDARY OUTCOMES.....	23
<i>Complications</i>	23
<i>Mortality</i>	25
<i>Delirium</i>	25
<i>Practical care</i>	26
DISCUSSION	27
CONCLUSION	29
DECLARATION OF INTEREST/ FUNDING SOURCES	29
CREDITS/AUTHORSHIP CONTRIBUTION STATEMENT	29
REFERENCES	30
GLOSSARY	33
ANNEXES	34

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Président du jury, Professeur Pierre Bouzat,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, merci pour ta bienveillance et tes enseignements au cours de mon internat.

Monsieur le Docteur Tobias Gauss,

J'admire tes qualités professionnelles et humaines. Merci d'être présent pour juger mon travail, merci pour ton ouverture d'esprit, et la sagesse que tu as apporté pendant mon internat.

Madame le Docteur Claire Chapuis,

Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité. Merci de m'avoir encouragée et guidée dans ce travail de thèse.

Monsieur le Docteur Jean Noël Evain,

Merci pour ta sympathie et merci pour avoir pris la place dans ce jury de thèse au pied levé.

Monsieur le Professeur Jean-François Payen,

Merci pour votre relecture et vos conseils pour ce travail, mais également lors de mon internat. Merci pour m'avoir guidée jusqu'à ce jour.

RESUME EN FRANÇAIS

Introduction : L'agitation est une complication fréquente dans les unités de réanimation. Une surveillance quotidienne permet une détection précoce et par conséquent un traitement rapide de la cause sous-jacente de cet épisode d'agitation, afin d'en prévenir les complications. Il est recommandé d'utiliser une approche globale composée de plusieurs volets (notamment non médicamenteux) pour faire face à la survenue d'agitation chez les patients en état critique. Nous avons étudié l'impact d'un algorithme multidisciplinaire de prise en charge sur la durée d'agitation des patients durant leur séjour en réanimation.

Patients et méthodes : Cette étude prospective mono centrique, avant-après intervention, concerne les patients adultes ayant présenté au moins un épisode d'agitation, défini par une échelle d'Agitation-Sédation de Richmond (RASS) $\geq +2$. De juillet 2018 à janvier 2020, les patients agités ont été traités selon une prise en charge standard (groupe avant), et ont été comparés à un groupe interventionnel qui a bénéficié d'un algorithme dédié, appliqué d'avril 2020 à mars 2021 (groupe après). L'objectif principal était l'étude de la durée totale d'agitation pendant le séjour en soins intensifs. Les événements indésirables cliniques et la consommation de médicaments ont été analysés en objectifs secondaires.

Résultats : 134 patients ont été inclus, 67 dans chaque groupe. L'incidence de l'agitation pendant les deux périodes était de 21%. Le rapport entre la durée de l'agitation et la durée de séjour en réanimation, en heures, était similaire dans les deux groupes, avec une durée médiane de 0,02% par patient. La durée de séjour en réanimation a été statistiquement réduite, passant de 326 heures [IC 167 ; 495] à 203 [IC 112 ; 358], correspondant à une réduction moyenne de 5 jours. La mortalité était plus élevée dans le groupe post-intervention. Les conséquences cliniques, les échelles de douleur et les causes médicales associées à l'agitation étaient similaires. Il n'y a pas eu de modification notable des prescriptions médicamenteuses, interrogeant sur l'adhérence au protocole.

Conclusions : La mise en œuvre d'un algorithme multidisciplinaire n'a pas réduit le nombre d'heures passées agité. D'autres études évaluant un ensemble d'actions ciblées sur la prise en charge de l'agitation sont nécessaires. L'agitation demeure une affection compliquée, liée étroitement aux soins de réanimation et sans traitement spécifique efficace. Il s'agit encore d'un défi à relever pour les personnels de réanimation, dans l'optique d'améliorer la santé globale et la qualité de vie des survivants de réanimation.

MOTS CLES: Agitation – Réanimation – délirium – douleur – algorithme – CAM-ICU - RASS

INTRODUCTION

L'AGITATION

ÉPIDEMIOLOGIE

L'agitation est définie comme une activité motrice et psychologique accrue et inadéquate, parfois associée à une désorganisation de la pensée. En pratique, elle est définie par une valeur de l'échelle de sédation-agitation de Richmond (RASS) $\geq +2$ (Annexe 2). Il s'agit d'une affection fréquente à l'hôpital et encore plus en réanimation où l'incidence peut atteindre 70 % des patients, touchant notamment les plus âgés et/ou atteints des pathologies les plus sévères [1]. Les facteurs de risque clairement établis sont : la ventilation mécanique [4], le tabagisme, l'abus d'alcool, l'hypertension artérielle, le sepsis, l'utilisation antérieure de neuroleptiques ou l'utilisation de sédatifs au cours du séjour en réanimation [5][6].

CONSEQUENCES

L'agitation peut avoir des conséquences graves en soins intensifs, car elle compromet l'utilisation d'équipements spécifiques ou de médicaments vitaux [16]. Elle est en effet responsable du retrait accidentel de cathéters, de sondes d'intubation, de drains ou d'autres dispositifs médicaux [17][4]. Elle augmente également le risque d'infections ou de ré-interventions chirurgicales, et prolonge les durées de séjour, constituant un impact économique considérable [18]. Peu d'études ont été menées sur les conséquences à long terme de l'agitation, et il y a encore du travail à faire pour réduire la morbidité et améliorer la qualité de vie des survivants de réanimation [19].

LE DELIRIUM

Le délirium est défini dans le cinquième Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) de l'American Psychiatric Association [7] comme une perturbation aiguë de l'attention et de la conscience, avec des perturbations supplémentaires de la cognition. Elle ne doit pas être expliquée par un trouble neurocognitif préexistant, mais est bien être causée par une autre condition médicale. Il s'agit en pratique d'un syndrome d'installation rapide, très spécifique par son caractère fluctuant, et comprenant des troubles de la mémoire, de l'attention et une désorientation spatio-temporelle. Il possède deux présentations cliniques ; hypo active (calme, somnolence), souvent sous-diagnostiquée, et hyper active (combativité, délire et hallucinations), ou encore une forme mixte [2]. Une multitude de facteurs pathogènes sont en jeu, notamment l'inflammation, la défaillance de plusieurs organes, les perturbations métaboliques et les effets iatrogènes de médicaments [8].

Le delirium semble fréquent en réanimation, avec une grande variabilité d'incidence en fonction des études (de 9 à 91% des patients [3]). Il s'agit d'un facteur de risque indépendant d'agitation [10], lui-même associé à des conséquences néfastes : une ventilation mécanique (VM) prolongée, à un séjour hospitalier plus long et une mortalité accrue [12].

Le traitement du délirium peut être amélioré par une surveillance fréquente, car la détection précoce et le traitement subséquent semblent améliorer les résultats [13]. Pour

suivre cette stratégie, l'utilisation d'outils fiables est obligatoire, tels que l'Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [4] ou la Confusion Assessment Method (CAM-ICU) pour le délirium (voir Annexe 2).

LA DOULEUR

Les patients de réanimation souffrent de douleurs modérées à sévères, une autre cause majeure connue d'agitation, et de la même manière que pour le délire, le dépistage conduit au traitement [14]. Son évaluation doit être réalisée avec les échelles standardisées de douleur comportementale (Behavioral Pain Scale BPS) ou d'évaluation numérique de la douleur (NRS), selon l'état de communication du patient [5].

IMPACT DE LA REANIMATION

La ventilation mécanique et les soins pratiqués en réanimation rendent nécessaire le maintien d'une sédation et d'une analgésie, et donc inévitables les effets indésirables des drogues utilisées. En effet, leur utilisation prolongée et à forte dose semble favoriser la survenue de délirium et d'altération cognitive à long terme [6]. En outre, une sédation trop profonde limite l'évaluation et la communication avec le patient. En effet, si l'on s'intéresse de plus près à la sédation, le maintien d'un niveau léger semble capable de raccourcir le délai d'extubation et conduirait à une sortie plus rapide, à l'instar d'une réévaluation quotidienne du besoin de ventilation mécanique [9]. Dès lors il semble justifié de viser une sédation légère, hors indications spécifiques de sédation profonde, référencée par une RASS > -2.

L'environnement des unités de réanimation participe largement à la genèse d'états d'agitation et de confusion. La privation de sommeil, due aux bruits, aux lumières vives, et aux interventions médicales régulières, la peur de la mort et l'anxiété y sont en effet familières.

ETAT DES LIEUX SUR LA PRISE EN CHARGE

En l'état actuel des connaissances, l'utilisation de « bundles » semble la plus efficace [9] pour la gestion de l'agitation. Les lignes directrices ABCDEF, ou Awakening and Breathing Coordination, Delirium monitoring/management and Early Exercise/mobility proposée en 2010 [22], et PADIS (Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobilization and sleep disruption) [7] ont fait la preuve de leur efficacité dans la gestion du délire en soins intensifs mais les résultats entre études [23] [24] sont parfois discordants. La question pratique de l'application de ces mesures reste donc d'actualité.

Le traitement de l'agitation, tel que recommandé par les dernières lignes directrices américaines de 2018 [9], comprend effectivement plusieurs volets, et encourage la mise en place de protocoles locaux. Ces protocoles doivent comprendre plusieurs volets.

Il convient premièrement de rechercher une potentielle cause médicale traitable [9]. Certaines causes ont été clairement identifiées : l'hypoxémie, l'hypotension artérielle, la tachycardie, le sepsis, les troubles métaboliques, le globe urinaire, les différents syndromes

de sevrage, le délirium et, au premier plan, la douleur insuffisamment traitée ou sous-évaluée [10][5][11]. Les diverses encéphalopathies et notamment l'encéphalopathie hépatique, peuvent également se présenter sous la forme d'une agitation [8]. De nombreux médicaments utilisés en réanimation sont également pourvoyeurs d'agitation (les benzodiazépines, les anticholinergiques, ou encore les antalgiques tels que le Nefopam ou les opiacés etc.), une liste non exhaustive est disponible en Annexe 3.

Une fois l'étiologie organique éliminée, il faut appliquer une approche non pharmacologique, de façon intégrée, pour tous les patients. Elle permet d'améliorer le confort du patient par la réassurance avec la famille, l'optimisation de l'environnement (lumière du jour, utilisation de contentions physiques uniquement si nécessaire) et la stimulation cognitive. Elle comprend aussi la limitation des doses de médicaments et la réévaluation de leur indication, tout comme celle de la ventilation mécanique.

Finalement vient la question de la prescription médicamenteuse au cours d'un épisode d'agitation aigue, pour laquelle très peu de recommandations détaillées existent. C'est pour cette raison qu'une revue de la littérature a été réalisée par Aubanel. et al. [9], de façon préalable à l'écriture du protocole de notre étude, et afin de guider le traitement pharmacologique et améliorer la prise en charge de ces épisodes. Nous rappelons ici quelques grandes lignes du cahier des charges de ce traitement. De manière générale, les molécules à élimination rapide doivent être privilégiées pour permettre une réévaluation neurologique régulière et pour ne pas interférer avec la surveillance du patient de réanimation. Le choix de la molécule doit être adapté à chaque patient, notamment chez le sujet âgé, ainsi qu'à ses autres antécédents. Par exemple, en présence d'un syndrome de sevrage alcoolique, l'usage d'une benzodiazépine est parfaitement justifié. En dehors de ce cas précis, l'usage des benzodiazépines n'est pas recommandé en réanimation [7]. Les neuroleptiques peuvent être utiles pour traiter l'épisode aigu d'agitation, comme la Loxapine en cas d'agitation sévère (RASS ≥ 3), le Tiapride et la Cyamémazine, bien que non étudiés en réanimation. L'Halopéridol, pourtant efficace et largement utilisé dans cette indication, n'est pas recommandé dans les dernières guidelines de 2018. Les agonistes alpha-2 adrénergiques centraux, dont la Dexmedetomidine (durée d'action plus courte que la Clonidine dans la même famille) semblent intéressants chez ces patients agités, sous ventilation mécanique ou non, et y compris dans le syndrome de sevrage en alcool. La dexmedetomidine est à considérer avec le propofol comme sédatif, pour ses propriétés anxiolytiques, sédatives, et également analgésiques, sans modifications de la commande respiratoire.

PROBLEMATIQUE

Il n'existait pas de protocole standardisé de gestion de l'agitation en réanimation polyvalente chirurgicale (RPC) au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Grenoble Alpes, comme dans plusieurs autres services de réanimation Français, malgré les recommandations internationales [7]. S'appuyant sur la revue complète de la littérature publiée en 2020 dans le journal *Anesthesia Critical Care & Pain Medicine*, un algorithme (en Annexe 4 et Annexe 5) a donc été développé par une équipe locale, pluridisciplinaire, afin de simplifier et améliorer la prise en charge de l'agitation. Il met l'accent sur l'importance de la détection des épisodes d'agitation par l'utilisation des échelles standardisées, puis sur la recherche précoce d'éventuelles causes sous-jacentes. Si aucune n'est établie ou si la résolution de celle-ci ne change en rien l'état d'agitation, il guide au traitement le plus adapté et encourage au suivi de son efficacité, et la poursuite de la surveillance de cette complication. Il vise à apporter également des règles plus générales dans la pratique quotidienne, notamment non médicamenteuses, pour favoriser la prévention, et qui sont à ancrer durablement dans nos pratiques.

Nous avons supposé que l'intégration de ce protocole à plusieurs dimensions réduirait la durée de l'agitation, sa prévalence, et ses conséquences néfastes. L'objectif principal de cette étude était de comparer le taux d'heures passées avec une mesure de RASS supérieure à +2 sur la durée du séjour, avant et après la mise en pratique de l'algorithme d'agitation.

Un objectif annexe était de généraliser la prévention du délirium, en commençant par l'utilisation systématique de l'outil CAM ICU (Annexe 2), comme le recommandent les experts [9].

ARTICLE EN COURS DE SOUMISSION

(EN ANGLAIS)

ABSTRACT

« Agitation and delirium management in the ICU: impact of a multidisciplinary algorithm; a single centre prospective study »

Introduction: Agitation is a common complication in the Intensive Care Unit (ICU). Routine monitoring, with an early detection and subsequent treatment of the underlying condition of agitation could prevent complications. Recommendations are to use a multi-component approach to manage agitated critically ill patients. We studied the impact of implementing a multidisciplinary algorithm on the duration of agitation during ICU stay.

Patients and methods: This single-centre prospective before-after intervention study included adult patients with at least one episode of agitation defined by a Richmond Agitation Sedation Scale $\geq +2$. From July 2018 to January 2020, agitated patients were treated according to standard management (Before Group), and were compared to an interventional group that received a dedicated algorithm implemented from April 2020 to March 2021 (After Group). The main outcome was the duration of agitation episodes during the ICU stay. Clinical outcomes and medication use were recorded as secondary objectives.

Results: 134 patients were included, 67 in each group. Population characteristics weren't strictly similar, with greater severity at admission in the group after intervention. The incidence of agitation during the two periods was 21%. The ratio of agitation duration on ICU-Length Of Stay (ICU-LOS) in hours was similar in the 2 groups, with a median time of 0,02% (IQI [0,01;0,05]) per patient. ICU-LOS was statistically reduced from 326 hours [CI 167 ; 495] to 203 [CI 112 ; 358], with a mean reduction of 5 days. Mortality was higher in the post-intervention group. Clinical outcomes, pain scales, and medical conditions causing agitation were similar. There was no difference in medications prescription, questioning protocol adhesion.

Conclusions: The implementation of a multidisciplinary algorithm did not reduce the number of hours spent agitated. Further studies evaluating a bundle of actions are needed. Agitation is still a complicated ICU-related disease, with no efficient treatment, and a challenge to work on for intensive care workers. The end goal being to enhance brain health and intensive care survivors' quality of life.

KEYWORDS: *Agitation – Intensive Care Unit – delirium – pain – bundle – RASS – CAM-ICU*

INTRODUCTION

Agitation and delirium are common complications among critically ill patients, with similar incidences ranging from 9 to 91% [10][1][3]. This heterogeneity stems on the one hand from wide variations in definition and monitoring, and on the other hand from a different distribution of risk factors between populations studied. Agitation can be defined as increased and inadequate motor activity. Established enabling factors are mechanical ventilation [11], smoking, alcohol abuse, hypertension, sepsis, or prior use of neuroleptics [8][12]. When addressing agitation, the first step is to look for treatable causes [7]. Known medical underlying conditions are hypoxemia, hypotension, tachycardia, sepsis, metabolic disorder, urinary globe, withdrawal syndrome, and, in the foreground, delirium and pain [13][8][14].

Delirium is an independent risk factor for agitation [13] and is associated with prolonged mechanical ventilation (MV), longer hospital stay, and increased mortality. [15] Delirium is defined in the fifth Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-5) of the American Psychiatric Association [16] as an acute disturbance in attention and awareness, with additional disturbances in cognition. There is a multitude of pathogenic factors at play, including inflammation, multi-organ failure, metabolic disturbances, and medication effects. [17] Treatment of delirium can be improved with frequent monitoring, as early detection and subsequent treatment seem to improve outcomes. [18] In order to do so, the use of reliable tools is mandatory, such as the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) or the Confusion Assessment Method-ICU (CAM-ICU) [19]. ICU patients are also experiencing moderate to severe pain, another known major cause of agitation. And in the same way as delirium, screening equals treating [20]. Following this strategy, the evidence-proof Behavioral Pain Scale (BPS) or Numeric pain Rating Scale (NRS), as appropriate, are tailored for pain assessment.

Severe consequences of agitation can occur in the ICU, as it compromises the use of specific equipment or vital drugs [21], responsible for accidental or self-removal of catheters, tubes drains, or medical devices in 20-25% of cases [22][11]. It also rises the chance of infections or surgical reinterventions, contributing to an elevated economic impact [23], and extends the duration of both mechanical ventilation and hospital stay [22][11]. Few studies were conducted about the long-term consequences of agitation, and there's still work to do to reduce morbidity and improve the quality of life for ICU survivors [24]. Especially in elderly patients, agitation causes long-term cognitive alteration and lessens the chances to get back home [25][26].

Agitation treatment, as recommended by the latest guidelines of 2018 [7], includes several parts. The non-pharmacological approach can improve patient comfort through reinsurance with family, and environment optimization (daylight, physical restraints use only if necessary). The strategy also includes a focus on limiting the doses of medication, and

reassessing the need for it, as for mechanical ventilation [7]. Indeed, taking a closer look at sedation, maintaining a light level seems able to shorten the time to extubation and is believed to lead to faster discharge [7]. Light sedation is referenced as a RASS > -2 . There is current evidence that the use of bundle of care is more efficient [7]. The ABCDEF [27] and PADIS Guidelines seem to be efficient in managing ICU delirium (more than one-component strategies at least) but contrary results among studies [28][29] are raising the practical concern of how to prevent delirium, and by extension the agitation.

We aimed to change our agitation management by implementing an algorithm for detection and treatment. We hypothesize that this multi-faceted program would decrease agitation duration and its damaging consequences.

The objective of this study is to compare the rate of hours spent with a RASS measure greater than +2 over length of stay, before and after the application of the agitation algorithm.

An ancillary objective was to generalize the prevention of delirium, starting with routine use of the CAM ICU tool as recommended by experts [7] .

PATIENTS AND METHODS

STUDY DESIGN AND PARTICIPANTS

This prospective observational study was conducted in a medical-surgical ICU at Grenoble University Hospital, France, between July 2018 and March 2021. It is designed as a monocentric before/after study; before (from July 2018 to January 2020) and after (April 2020 to March 2021) 3 months of an intervention based on implementing a new algorithm for agitation prevention and management for routine use. During these periods, all patients admitted were screened and selected at the first agitation episode. Agitation rating was realized using the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) [30] and defined for a RASS between +2 et +4.

Exclusion criteria were age under 18, known treatment limitation at admission, moribund patients, brain injury, inability to consent, pregnancy, or breastfeeding.

DATA COLLECTION

Patients' characteristics were informatically monitored by nurses and gathered out of the medical file as recommended by reference methodology MR003 (using the software Centricity Critical Care, General Electric, GE Healthcare). Agitation was monitored using the RASS scale, pain with NRS or BPS according to patients' status (mechanical ventilation, conscience, and responsiveness), and delirium with the CAM-ICU only after its implementation during the second period.

INTERVENTION

Based on the literature review [9] about agitation management, a standardized protocol was developed by a team of doctors, nurses, pharmacists, caregivers, and physiotherapists. Nonpharmacological measures and medical action to be taken are detailed in the algorithm (Figure 7 and Figure 8). This protocol was first presented during the 3 months of education, and then regularly reminded to medical and paramedical teams. It was also displayed in all rooms, and daily following by a research nurse was realized.

The intervention also included learning about the CAM-ICU and its introduction in the ICU, as it was not integrated into surveillance software, and thus never performed, before.

VARIABLES

The primary objective was to evaluate the impact of the implementation of a standardized multi-professional protocol for the management of agitation on the reduction of the number of hours spent agitated, in relation to the time spent by the patient in intensive care. The primary endpoint is the ratio of hours spent with a RASS measurement $\geq +2$. The percentage of hours spent with a RASS measure $\geq +2$ relative to the total time spent in the ICU was calculated for each patient. A limit on the length of stay in the ICU was set at 21 days for patients with an overly long stay.

Secondary objectives were the incidence of agitation, its impact on mechanical ventilation duration, ICU and intra-hospital stay, delirium incidence, and the number of clinical consequences. The secondary endpoints were the rate of RASS $\geq +2$ in all patients admitted to the intensive care unit of the Grenoble Alpes University Hospital, the duration of agitation episodes in hours, the duration of mechanical ventilation in hours, the length of stay in the intensive care unit in hours, the length of stay in the hospital outside the intensive care unit in hours, the CAM-ICU scale, ICU-mortality, the number of different complications, the type of complication (i.e. extubation, vascular catheter, drain, urinary or nasogastric removal, getting out of bed, aggressiveness and others; the refusal of medication, or other devices (non-invasive ventilation, IV), removal of dressings, ostomy or monitoring cables), agitation or sedation oriented medication use and perfusion durations,

ETHICS

This study was registered before patient enrolment (Protocol ID 38RC17.344, available on clinical trial NCT04053426, posted on the 12th of August 2019). The intervention does not affect the general care of study participants. We obtained validation from the ethics committee (CPP n°ID-RCB: 2018-A00582-53) and informed consent from the patient or next of kin. This manuscript follows the STROBE statement for reporting cohort studies.

STATISTICAL ANALYSIS

The sample size was determined after a preliminary calculation of agitation incidence in our ICU. In 132 patients showing at least one RASS $\geq +2$ admitted between 2015 and 2016, the agitation duration ratio was 20% (Standard Deviation 20%). As there was no standardized screening of agitation, we expect this rate to be higher, closer to 30%. We hypothesized to find a reduction of days with agitation from 30% to 20% of the ICU stay, corresponding to a 30% reduction. Using bilateral testing, with an alpha level of 0.05, 138 patients would provide a power of 80% to show a minimum difference of 30%. Inclusions stopped when 69 patients were gathered in each group.

Statistical analysis was realized on Stata[®] (Stata Corporation 4905 Lakeway Drive College Station, TX 77845 USA). Methods for the different evaluation criteria are as follows;

The Mann-Whitney test was used for the analysis of the primary endpoint. As this is a non-parametric test, no conditions for its application were checked. For secondary endpoints, the Chi2 test was used for categorical variables if the Cochran criteria were met. If not, the Fisher test was used. The Mann-Whitney test was used for quantitative variables.

In descriptive analyses, quantitative variables were described in median and interquartile ranges. Categorical variables were described in numbers and percentages.

The number of missing data was not taken into account in the calculations.

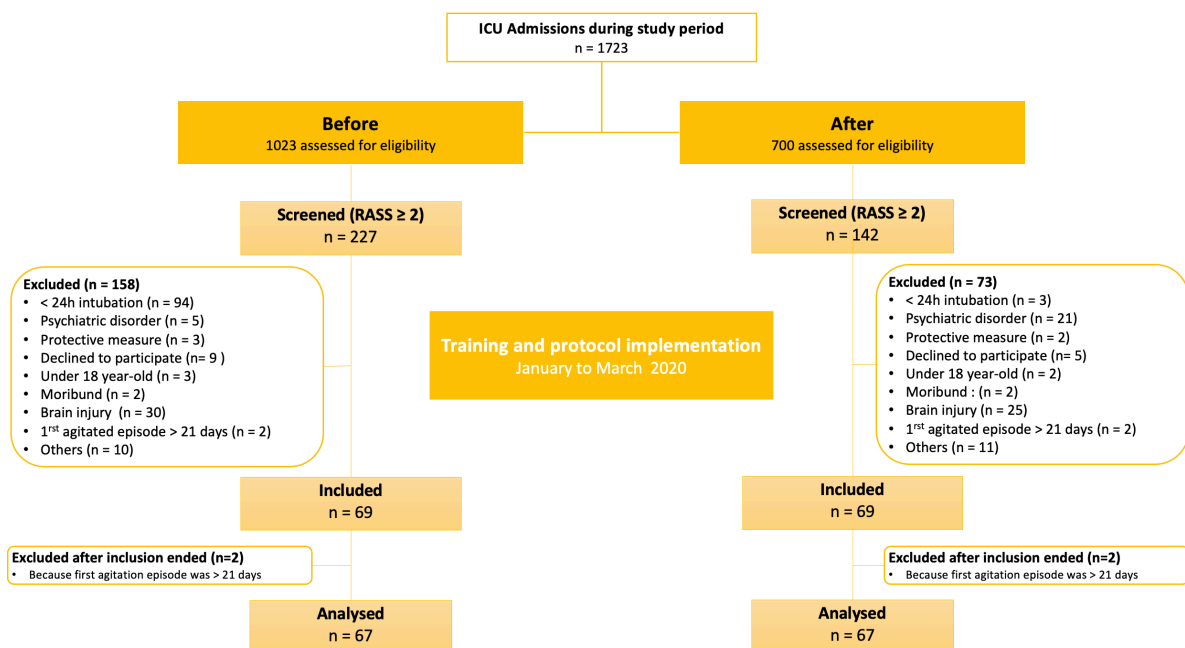
A posthoc analysis was conducted in light of the differences observed in terms of length of stay in intensive care; a 1:1 matching was carried out on this duration. The aim was to make the two groups slightly more comparable and address any bias. For the matching, the durations were made discrete by considering periods of three days (i.e. 7 classes). However, the size of the population did not allow for simultaneous matching of several variables and resulted in the loss of 34 patients for whom no pair was found.

RESULTS

POPULATION CHARACTERISTICS

A total of 134 patients were included in the analysis (Figure 1). The incidence of agitation during the 2 periods was respectively 22% (CI95 [20; 25%]) and 20% [17; 23%] before and after protocol implementation, corresponding to 21% [20 ; 23 %] for the entire study period.

FIGURE 1 – FLOW CHART



Concerning patients' characteristics, seventy-five percent were men and the median age was 64 years (range 50–74 years). We observed a difference in disease severity at admission, with a higher average IGS2 in the group after protocolization. There were significantly more hospitalizations for trauma and surgery before the implementation of the standardized protocol, and subsequently more medical reasons after (69%). There were no significant differences in the other demographic data studied (Table 1). For notice, 10 patients were admitted with COVID-19, all during the second period (15%).

TABLE 1- DEMOGRAPHICS OF SELECTED PATIENTS

	Groups			p-value ¹
	Before (n = 67)	After (n = 67)	All patients	
Male	54 (81%)	47 (70%)	101 (75%)	0.160
Age, yrs	61 [48 ; 72]	65 [57 ; 76]	64 [50 ; 74]	0.070
BMI (kg/m²)	24.9 [22.9 ; 27.9]	27.8 [23.5 ; 29.8]	26,3 [23,24 ; 29,4]	0.056
Smoking	25 (37%)	31 (46%)	56 (42%)	0.293
Alcohol abuse	20 (30%)	27 (40%)	47 (35%)	0.205
IGS2 score	37 [26 ; 55]	46 [34 ; 59]	42 [29 ; 55]	0.018
Reason for admission				
- Trauma	20 (30%)	8 (12%)	28 (21%)	0.011
- Medical	32 (48%)	46 (69%)	78 (58%)	0.014
- Post-operative	38 (57%)	23 (34%)	61 (46%)	0.009
Mechanical ventilation	52 (78%)	42 (63%)	94 (70%)	0.059

Data are expressed as mean (SD : Standard Derivation) or median (IR : interquartile range)

¹ Tests used: Chi2 for qualitative variables and Mann Whitney for quantitative variables

At least one medical-associated cause was found in more than 80 % of patients (from more to less frequent; pain, constipation, tachycardia, fever, hypoxemia, hypercapnia, hypo/hyperkalemia, hypo/hyponatremia, withdrawal syndrome, hypo/hypercalcemia, vesical globe, hypoglycemia) (Table 2). There was no difference in reported pain scales (either NRS or BPS) between the 2 groups. (Table 3).

TABLE 2- MEDICAL CAUSES OF AGITATION WHEN IDENTIFIED

	Groups		
	Before (n = 67)	After (n = 67)	All patients
≥ 1 cause	60 (90%)	52 (78%)	112 (84%)
Tachycardia	18 (27%)	20 (30%)	38 (28%)
Hypoxemia	5 (8%)	17 (25%)	22 (16%)
Hypercapnia	6 (9%)	8 (12%)	14 (10%)
Withdrawal syndrome	7 (10%)	5 (8%)	12 (9%)
Hypoglycaemia	4 (6%)	0	4 (3%)
Fever	19 (28%)	12 (18%)	31 (23%)
Vesical globe	1 (2%)	3 (5%)	4 (3%)
Constipation	36 (54%)	5 (8%)	41 (31%)
Hyper/hyponatremia	13 (19%)	3 (5%)	16 (12%)
Hyper/hypokalemia	11 (16%)	12 (18%)	23 (17%)
Hyper/hypocalcemia	5 (8%)	6 (9%)	11 (8%)
Pain	27 (40%)	16 (24%)	43 (32%)

TABLE 3 – PAIN SCALES

	Groups		
	Before (n = 67)	After (n = 67)	All patients
NRS, med [IQI]	0 [0 ; 3]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 1]
NRS, n(%)¹			
- 0	22 (71%)	26 (77%)	48 (74%)
- 1-5	5 (16%)	3 (9%)	8 (12%)
- 6-10	4 (13%)	5 (15%)	9 (14%)
- missing	36	33	69
BPS, med [IQI]	6 [4 ; 7,5]	6 [3 ; 8]	6 [4 ; 8]

¹ Given the distribution of the NRS (majority of 0), a more suitable discrete approach was used

MAIN OUTCOME

There was no statistically significant difference in the main outcome. The median time ratio with a RASS $\geq +2$ was 0,2 % in both groups (IR [0,1;0,4] before and [0,1;0,5] after intervention (P-value = 0,836)) (Figure 2). Matching did not show any difference either. (Figure 3)

FIGURE 2 – PRIMARY ENDPOINT: RATIO OF HOURS SPENT WITH A RASS MEASUREMENT $\geq +2$

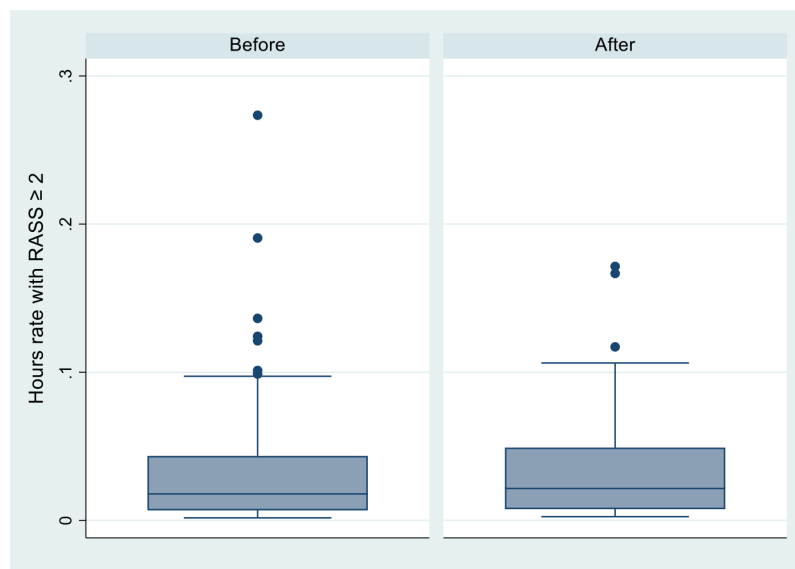
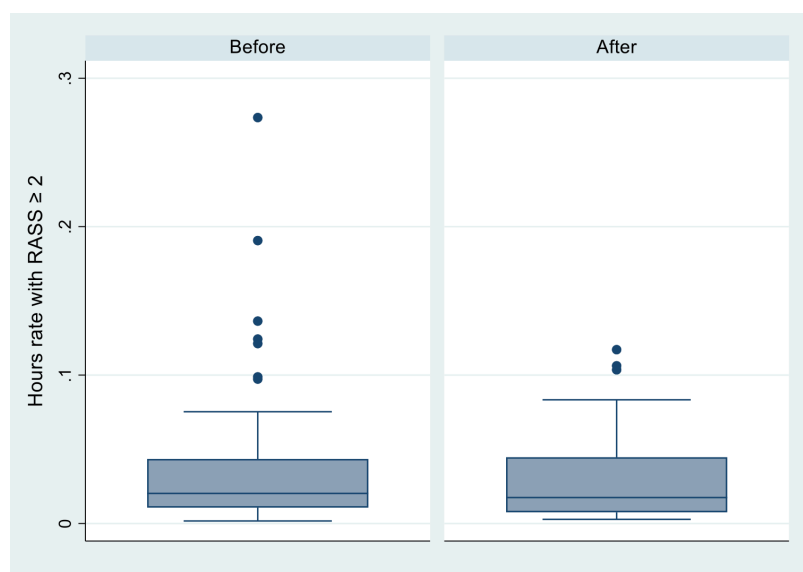


FIGURE 3 – PRIMARY ENDPOINT: RATIO OF HOURS SPENT WITH A RASS MEASUREMENT $\geq +2$ AFTER MATCHING UPON ICU-LOS



SECONDARY OUTCOMES

COMPLICATIONS

When studying the duration of agitation per episode between the two groups, the number of hours was slightly lower after the intervention, from an average of 3.49 hours (SD \pm 3.18) to 2.68 (SD \pm 2.0), although not statistically significant.

As shown in Table 4 ICU-LOS was significantly lower after protocol use, corresponding to a mean reduction of 5 days. Other secondary outcomes are shown in Table 5, no differences were observed.

TABLE 4- SECONDARY OUTCOMES

	Before, n = 67	After, n = 67	Total, n = 134	p-value ¹
Episode duration (mean)	3.49 (3.18)	2.68 (2.0)	3.09 (2.68)	0.057
Episode duration (median)	2 [2 – 4.2]	2 [1.5 – 3.6]	2 [1.6 – 4]	
Mechanical ventilation (hrs)	84 [31 ; 139]	41 [4 ; 148]	72 [14 ; 143]	0.214
ICU-LOS (hrs)	326 [167 ; 495]	203 [112 ; 358]	258 [148 ; 444]	0.027
Hospital out of ICU LOS (hrs)	298 [219 ; 630]	246 [142 ; 491]	269 [168 ; 551]	0.075
Total LOS (hrs)	618 [396 ; 1033]	454 [254 ; 738]	530 [328 ; 866]	0.024

¹ Test used : Mann-Whitney

A comparison of complication occurrence between the two groups did not show any difference, a total of 26% of the patients presented at least one complication (Table 5). The rates of each complication type are shown in Table 6.

TABLE 5 – CLINICAL OUTCOMES

	Group			p-value
	Before, n = 67	After, n = 67	Total, n = 134	
Complications				
- 0	43 (64%)	37 (57%)	80 (61%)	0.520 ¹
- 1	17 (25%)	17 (26%)	34 (26%)	
- ≥ 2	7 (10%)	11 (17%)	18 (14%)	
ICU mortality	4 (6%)	15 (22%)	19 (14%)	0.006 ²
Hospital mortality	16 (24%)	22 (33%)	38 (28%)	0.250 ²

¹ Used test : Chi2

² Used test : Mann-Whitney

TABLE 6 – DETAILED TYPE OF COMPLICATIONS

	Group			p-value ¹
	Before (n = 67)	After (n = 67)	Total (n = 134)	
Extubation	3 (5%)	2 (3%)	5 (4%)	1.000
Vascular catheter removal	7 (11%)	6 (9%)	13 (10%)	1.000
Drain removal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Nasogastric tube removal	4 (6%)	10 (16%)	14 (11%)	0.095
Undwelling urinary catheter	1 (2%)	6 (9%)	7 (5%)	0.060
Aggressiveness	8 (12%)	7 (11%)	15 (12%)	1.000
Getting out of bed	13 (20%)	12 (19%)	25 (19%)	1.000
Other²	19 (28%)	18 (27%)	37 (28%)	1.000

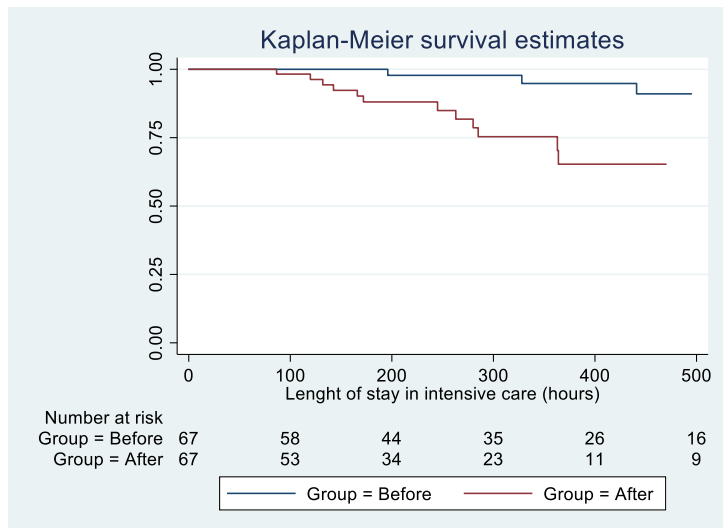
¹ Used test : Fisher

² Refusal of medication, or other devices (non-invasive ventilation, IV), and removal of dressings, ostomy or monitoring cables

MORTALITY

ICU mortality, was significantly higher in the group after intervention (Table 5). Figure 4 shows a significant difference in the distribution of survival curves between the groups.

FIGURE 4- KAPLAN-MEIER ESTIMATOR¹ OF LENGTH OF STAY IN INTENSIVE CARE (IN HOURS)²



¹ Log-rank p-value = 0.003

² Exploratory post hoc analysis

DELIRIUM

The CAM-ICU was only realized in 9 patients (13%) after its implementation. For other patients, it was either not feasible according to nurses (66%), or not realized (21%) for unknown reasons.

71.21 % of the agitated patients underwent physical restraint. The different use of medication between groups is shown in Figure 5 and Figure 6, as a piece of supplementary information. Alpha agonists were used in more than half (58%) of the patients, with a large dominance of dexmedetomidine. Benzodiazepine and neuroleptics were also highly prevalent, respectively 40% and 45%.

FIGURE 5- AGITATION PRACTICAL MANAGEMENT

	Group		
	Before n = 67	After n = 67	Total n = 134
Physical restraint	46 (71%)	48 (72%)	94 (71%)
Medication use			
- Benzodiazepine	32 (48%)	22 (33%)	54 (40%)
- Neuroleptique	29 (43%)	31 (46%)	60 (45%)
- Alpha agonists	40 (60%)	37 (55%)	77 (58%)

FIGURE 6 – AGITATION TREATMENT BEFORE AND AFTER THE ALGORITHM

	Before (n = 67)	After (n = 67)	Total (n = 134)
Neuroleptics			
- Cyamemazine	26 (39%)	21 (40%)	47 (35%)
- Tiapride	13 (19%)	11 (16%)	24 (18%)
- Loxapine	3 (5%)	5 (8%)	8 (6%)
- Quetiapine	1 (2%)	0	1 (1%)
- Nozinan	2 (3%)	1 (1.5%)	3 (2%)
- Haloperidol	1 (2%)	0	1 (1%)
Benzodiazepines			
- Diazepam	11 (16%)	6 (9%)	17 (13%)
- Oxazepam	14 (21%)	14 (21%)	28 (21%)
- Alprazolam	7 (10%)	3 (5%)	10 (8%)
- Clorazepate	17 (25%)	5 (8%)	22 (16%)
Alpha-agonists			
- Dexmedetomidine	37 (55%)	31 (46%)	68 (51%)
- Catapressan	5 (8%)	13 (19%)	18 (13%)

DISCUSSION

The implementation of a new algorithm of care for agitation did not show any difference in the number of hours spent agitated. Although we did not reach the sample size, the real effect of the intervention is doubtful. Several explanations need to be explored. First of all, agitation management is a complex challenge for health teams, which is why different strategies showed little and inconsistent efficacy, and also why we still have work to do in finding the best approach [28]. Secondly, the intervention did not lead to any substantial change in prescriptions or infusions durations of sedation (results shown in appendix Table 7), and this lack of effect applies to pharmacological adaptation as well as non-pharmacological (i.e., same rates of restraints use), highlighting the main problem encountered in this study; adherence to protocol. It will be needed in the future to improve protocol adherence whether by adapting the protocol content/format or the education strategy, to really have the ability to evaluate these measures on agitation management.

We acknowledge several limitations in our findings. As for internal validity, to begin with, the population differed during the two periods, with a higher morbidity/mortality in the second group as a significant selection bias. This difference is probably partly due to the cause of admission, with a majority of medical causes after the intervention, whereas agitation and delirium incidence is lower in surgical (and nonventilated) patients [31]. Another part may result from the higher mortality in COVID-19 patients (accounting for 27% of ICU mortality in the post-intervention group). In spite of the sensitivity analysis conducted to get more comparable populations, we cannot exclude a confusion bias (being these elucidated factors or another unknown extraneous factor) in the result for the main outcome.

In this study, the incidence of agitation is among the lowest (21%), but concordant, with the literature [9]. Part of the explanation is an underestimation of agitation in our ICU as the RASS wasn't performed every 4 hours, and some described agitation episodes were not assessed. A detection bias is also strongly probable as the 3 month-period of teaching reinforced the routine use of this sedation scale, along with an enhanced focus on agitation. Better detection logically leads to a higher event count and reduced our chances to show a reduction of agitated hours. We must also remember a major event that may have had a significant impact on the incidence of agitation and diverted the attention of the physicians, nurses, and managers from agitation care: the global pandemic. Chronologically, it only impacted the second period. Delirium was highly prevalent in the COVID-19 critical patients [32] and during this period our practice changed. For example, family visitation, which is a protective factor, was compromised [32].

In the secondary outcomes, we described a relatively low incidence of complications in comparison with the literature [11]. It may be an underestimate due to lacking reports of such adverse events. In any case, it affected the ability to show any reduction in their

occurrence. There is little data concerning the morbidity of these complications in the literature [33], and we must recognize that not all potential adverse events carry equal clinical importance, to keep in mind when considering our findings.

With regards to external validity, our results are consistent with several authors', concerning the reduction of ICU LOS [8][34][35][36] but also the lack of difference in agitation or delirium incidence. These findings support the importance of limiting its consequences with enhanced management, as we lack efficient prevention measures. Although not statistically significant, we did notice a reduction in the mean duration of agitation episodes, from 3.5 hours to 2.7 corresponding to less than one hour. Still, it might prove clinically relevant as agitation is burdensome for care teams, and be the beginning of the intervention's efficacy.

Before extrapolating our results, we must report this ICU population's specificities. For instance, we have a high prevalence of chronic hepatic disease, with the surgical activity of liver transplantation. As a result, we have many patients with chronic liver failure, frequently suffering from complications such as hepatic encephalopathy, sometimes manifested by agitation. This specific activity also implies a high prevalence of chronic alcoholism (reported in more than a third of this population (35%)), therefore rises the chance of witnessing and dealing with a withdrawal syndrome. To our knowledge, there is no study of agitation prevalence or characteristics in this particular population, but clinical experience suggests a higher incidence of agitation. As a second impact, we only added this specialized activity in liver disease in December 2019, therefore its influence was far greater on our post-intervention group, affecting once again our results.

The anecdotal use of the CAM-ICU shows that we failed to improve delirium screening in this ICU. Organizational and behavioral changes are a practical challenge that might be facilitated using more evidence-proof frameworks such as Pain, Agitation, and Delirium management (PAD) or the strategy of early Awakening, Breathing, Delirium screening, and Early exercise (ABCDE bundle) [34]. In this perspective, addressing the process as a specific outcome, studying agitation and delirium knowledge among teams, screening adherence, and bundle use feedback should be of interest to offer the most feasible and successful way of improving [37].

This study is representative of what is being currently done in this ICU, and on a broader scale reflects French ICUs. It points out gaps between clinical practice, current recommendations, and difficulties in carrying out assessments (for pain, sedation, or agitation) to adjust routine practice. Findings about pain and sedation management [38] strongly suggest that implementation of ICU protocols and increased education can significantly help care teams in their efforts to follow national guidelines. Our results should encourage further efforts and future studies to pursue upgrading agitation care.

CONCLUSION

The multi-faceted program we implemented did not decrease agitation duration nor its damaging consequences. These findings raise new questions regarding program adherence and the need for a closer system-level intervention. As for delirium prevention, the issue at stake is field research to detect, try and overcome barriers to change, and adapt for better care.

DECLARATION OF INTEREST/ FUNDING SOURCES

We received financial support from the foundation Apicil.

The authors declare that they have no conflict of interest to declare.

CREDITS/AUTHORSHIP CONTRIBUTION STATEMENT

Ophélie Vallayer: data collection, formal analysis, writing

Claire Chapuis: investigation, conceptualization, supervision

Florian Bruiset: investigation, data collection

Sara Aubanel: writing original draft, investigation

Angelina Pollet : project administration, data collection

Jean-François Payen : writing, review

REFERENCES

- [1] G. L. Fraser, B. S. Prato, R. R. Riker, D. Berthiaume, et M. L. Wilkins, « Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU », *Pharmacotherapy*, vol. 20, n° 1, p. 75-82, janv. 2000, doi: 10.1592/phco.20.1.75.34663.
- [2] N. E. Brummel et T. D. Girard, « Preventing delirium in the intensive care unit », *Crit. Care Clin.*, vol. 29, n° 1, p. 51-65, janv. 2013, doi: 10.1016/j.ccc.2012.10.007.
- [3] A. J. C. Slooter, R. R. Van De Leur, et I. J. Zaal, « Delirium in critically ill patients », *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 141, p. 449-466, 2017, doi: 10.1016/B978-0-444-63599-0.00025-9.
- [4] N. Bergeron, M. J. Dubois, M. Dumont, S. Dial, et Y. Skrobik, « Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool », *Intensive Care Med.*, vol. 27, n° 5, p. 859-864, mai 2001, doi: 10.1007/s001340100909.
- [5] J. F. Payen *et al.*, « Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale », *Crit. Care Med.*, vol. 29, n° 12, p. 2258-2263, déc. 2001, doi: 10.1097/00003246-200112000-00004.
- [6] A. L. Masica *et al.*, « Clinical sedation scores as indicators of sedative and analgesic drug exposure in intensive care unit patients », *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, vol. 5, n° 3, p. 218-231, sept. 2007, doi: 10.1016/j.amjopharm.2007.10.005.
- [7] J. W. Devlin *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.*, vol. 46, n° 9, p. e825-e873, sept. 2018, doi: 10.1097/CCM.00000000000003299.
- [8] S. Jaber *et al.*, « A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes », *Chest*, vol. 128, n° 4, p. 2749-2757, oct. 2005, doi: 10.1378/chest.128.4.2749.
- [9] S. Aubanel, F. Bruiset, C. Chapuis, G. Chanques, et J.-F. Payen, « Therapeutic options for agitation in the intensive care unit », *Anaesth. Crit. Care Pain Med.*, vol. 39, n° 5, p. 639-646, oct. 2020, doi: 10.1016/j.accpm.2020.01.009.
- [10] P. M. C. Klein Klouwenberg *et al.*, « The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study », *BMJ*, vol. 349, p. g6652, nov. 2014, doi: 10.1136/bmj.g6652.
- [11] J. C. Woods *et al.*, « Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes », *Intensive Care Med.*, vol. 30, n° 6, p. 1066-1072, juin 2004, doi: 10.1007/s00134-004-2193-9.
- [12] E. Masson, « Le delirium aux soins intensifs », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/198662/le-delirium-aux-soins-intensifs> (consulté le 22 août 2022).
- [13] T. M. L. de Almeida, L. C. P. de Azevedo, P. M. G. Nosé, F. G. R. de Freitas, et F. R. Machado, « Risk factors for agitation in critically ill patients », *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, vol. 28, n° 4, p. 413-419, déc. 2016, doi: 10.5935/0103-507X.20160074.

- [14] « Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1208705>
- [15] J. I. F. Salluh *et al.*, « Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis », *BMJ*, vol. 350, p. h2538, juin 2015, doi: 10.1136/bmj.h2538.
- [16] « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders », *DSM Library*. <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787> (consulté le 24 août 2022).
- [17] I. J. Zaal et A. J. C. Slooter, « Light levels of sedation and DSM-5 criteria for delirium », *Intensive Care Med.*, vol. 40, n° 2, p. 300-301, févr. 2014, doi: 10.1007/s00134-013-3192-5.
- [18] J. E. Wilson *et al.*, « Delirium », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 6, n° 1, p. 90, nov. 2020, doi: 10.1038/s41572-020-00223-4.
- [19] T.-J. Chen *et al.*, « Diagnostic accuracy of the CAM-ICU and ICDSC in detecting intensive care unit delirium: A bivariate meta-analysis », *Int. J. Nurs. Stud.*, vol. 113, p. 103782, janv. 2021, doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103782.
- [20] G. Chanques *et al.*, « Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit », *Crit. Care Med.*, vol. 34, n° 6, p. 1691-1699, juin 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000218416.62457.56.
- [21] E. W. Ely *et al.*, « Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit », *JAMA*, vol. 291, n° 14, p. 1753-1762, avr. 2004, doi: 10.1001/jama.291.14.1753.
- [22] J. Barr *et al.*, « Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit », *Crit. Care Med.*, vol. 41, n° 1, p. 263-306, janv. 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
- [23] G. L. Fraser, R. R. Riker, B. S. Prato, et M. L. Wilkins, « The frequency and cost of patient-initiated device removal in the ICU », *Pharmacotherapy*, vol. 21, n° 1, p. 1-6, janv. 2001, doi: 10.1592/phco.21.1.1.34444.
- [24] « Assessment and management of agitation, sleep, and mental illness in the surgical ICU - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002972/> (consulté le 31 juillet 2022).
- [25] N. Fj *et al.*, « Incidence and impact of delirium on clinical and functional outcomes in older patients hospitalized for acute cardiac diseases », *Am. Heart J.*, vol. 170, n° 5, nov. 2015, doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.007.
- [26] S. T. O'Keeffe et A. Ní Chonchubhair, « Postoperative delirium in the elderly », *Br. J. Anaesth.*, vol. 73, n° 5, p. 673-687, nov. 1994, doi: 10.1093/bja/73.5.673.
- [27] M. A. Barnes-Daly, G. Phillips, et E. W. Ely, « Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals: Implementing PAD Guidelines Via the ABCDEF Bundle in 6,064 Patients », *Crit. Care Med.*, vol. 45, n° 2, p. 171-178, févr. 2017, doi: 10.1097/CCM.0000000000002149.

- [28] S. Zhang, Y. Han, Q. Xiao, H. Li, et Y. Wu, « Effectiveness of Bundle Interventions on ICU Delirium: A Meta-Analysis », *Crit. Care Med.*, vol. 49, n° 2, p. 335-346, févr. 2021, doi: 10.1097/CCM.0000000000004773.
- [29] L. Bannon, J. McGaughey, R. Verghis, M. Clarke, D. F. McAuley, et B. Blackwood, « The effectiveness of non-pharmacological interventions in reducing the incidence and duration of delirium in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis », *Intensive Care Med.*, vol. 45, n° 1, p. 1-12, janv. 2019, doi: 10.1007/s00134-018-5452-x.
- [30] « The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12421743/> (consulté le 31 juillet 2022).
- [31] R. B. Serafim *et al.*, « Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes », *Ann. Intensive Care*, vol. 2, n° 1, p. 51, déc. 2012, doi: 10.1186/2110-5820-2-51.
- [32] B. T. Pun *et al.*, « Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study », *Lancet Respir. Med.*, vol. 9, n° 3, p. 239-250, mars 2021, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X.
- [33] P. Nydahl *et al.*, « Safety of Patient Mobilization and Rehabilitation in the Intensive Care Unit. Systematic Review with Meta-Analysis », *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 14, n° 5, p. 766-777, mai 2017, doi: 10.1513/AnnalsATS.201611-843SR.
- [34] « A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888230/> (consulté le 31 juillet 2022).
- [35] P. Mansouri *et al.*, « Implementation of a protocol for integrated management of pain, agitation, and delirium can improve clinical outcomes in the intensive care unit: a randomized clinical trial », *J. Crit. Care*, vol. 28, n° 6, p. 918-922, déc. 2013, doi: 10.1016/j.jcrc.2013.06.019.
- [36] C. R. Dale *et al.*, « Improved analgesia, sedation, and delirium protocol associated with decreased duration of delirium and mechanical ventilation », *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 11, n° 3, p. 367-374, mars 2014, doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-210OC.
- [37] Z. Trogrlic *et al.*, « Prospective multicentre multifaceted before-after implementation study of ICU delirium guidelines: a process evaluation », *BMJ Open Qual.*, vol. 9, n° 3, p. e000871, sept. 2020, doi: 10.1136/bmjopen-2019-000871.
- [38] J.-F. Payen *et al.*, « Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study », *Anesthesiology*, vol. 106, n° 4, p. 687-695; quiz 891-892, avr. 2007, doi: 10.1097/01.anes.0000264747.09017.da.

GLOSSAIRE

ICU : Intensive Care Unit

LOS : Length Of Stay

ICU-LOS : Intensive Care Unit Length of Stay

In-hospital LOS : In hospital Length of Stay

RASS : Richmond Agitation Sedation Scale

CAM-ICU : Confusion Assessment method for Intensive Care Units

SD : Standard Derivation

IR : interquartile range

“Bundle” : regroupement de mesures complémentaires, ayant la même finalité

ANNEXES

ANNEXE 1 – RICHMOND AGITATION-SEDATION SCALE [30]

Score	Term	Description
+4	Combative	Overtly combative or violent; immediate danger to staff
+3	Very agitation	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s) or has aggressive behavior toward staff
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement or patient-ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (more than 10 seconds) awakening, with eye contact, to voice
-2	Light sedation	Briefly (less than 10 seconds) awakens with eye contact to voice
-3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
-4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

Procedure

1. Observe patient. Is patient alert and calm (score 0)?
Does patient have behavior that is consistent with restlessness or agitation (score +1 to +4 using the criteria listed above, under DESCRIPTION)?
2. If patient is not alert, in a loud speaking voice state patient's name and direct patient to open eyes and look at speaker. Repeat once if necessary. Can prompt patient to continue looking at speaker.
Patient has eye opening and eye contact, which is sustained for more than 10 seconds (score -1).
Patient has eye opening and eye contact, but this is not sustained for 10 seconds (score -2).
Patient has any movement in response to voice, excluding eye contact (score -3).
3. If patient does not respond to voice, physically stimulate patient by shaking shoulder and then rubbing sternum if there is no response to shaking shoulder.
Patient has any movement to physical stimulation (score -4).
Patient has no response to voice or physical stimulation (score -5).

FIGURE 7 AGITATION CARE ALGORITHM FOR NURSES

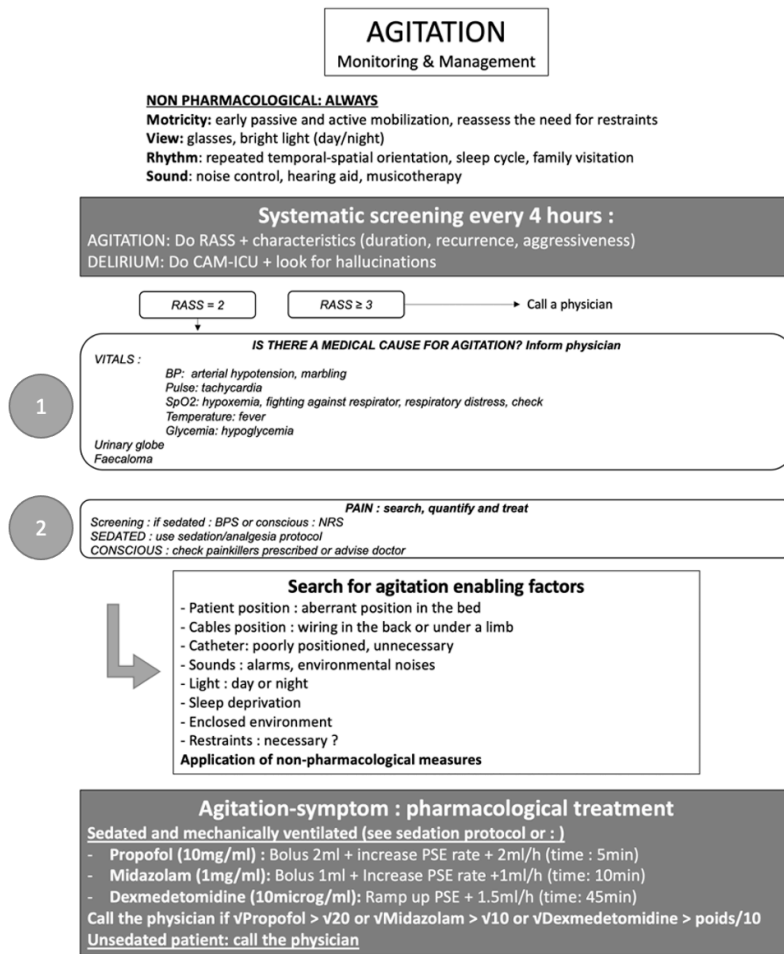
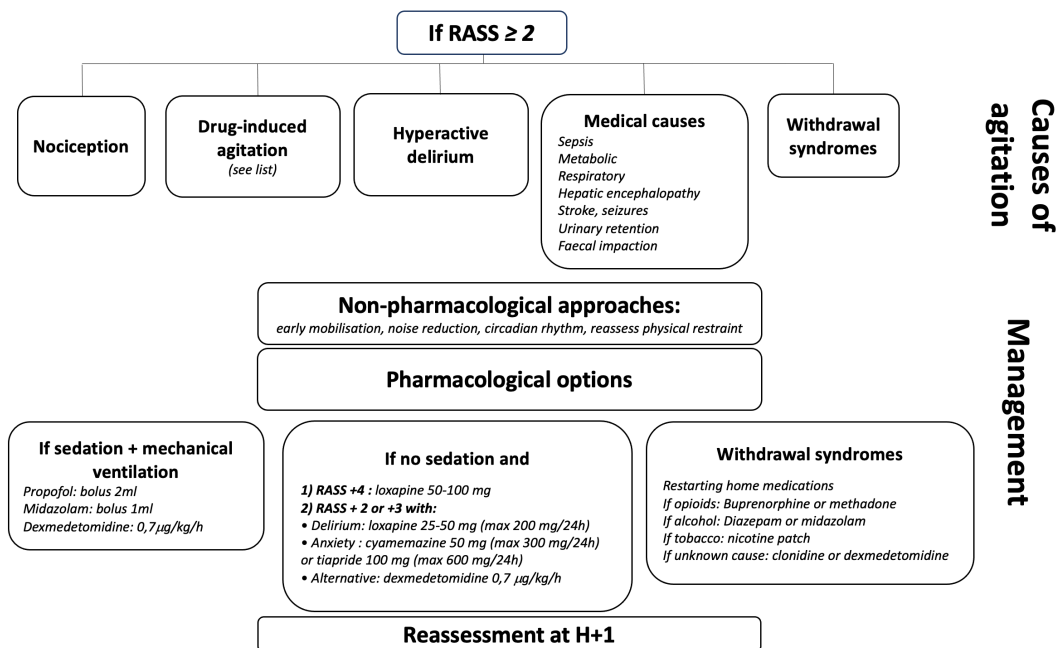


FIGURE 8- AGITATION CARE ALGORITHM FOR PHYSICIANS



Etape 1 : RASS (Entourer le score)

Score	Niveau	Comportement observable
+4	Combatif	Combatif, violent : présente un danger immédiat 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 maintient son éveil à la voix (ouverture des yeux et contact inférieur 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

⇒ **RASS = - 4 ou - 5 : CAM-ICU non évaluable**

Etape 2 : CAM-ICU

⇒ **Les 4 critères doivent être réalisés**

Critère	Score	Cocher ici si présent
Critère 1 : Changement aigu ou fluctuation de l'état mental Est-ce que le patient est différent de son état habituel ? OU Le patient a-t-il montré une fluctuation de son état dans les 24 dernières heures ?	Oui à l'une des questions —> cocher la case	<input type="checkbox"/>
Critère 2 : Inattention Test d'attention des lettres (voir le manuel d'entraînement pour l'alternative par le test des images) Directives : dites au patient « Je vais vous lire une série de 10 lettres. Chaque fois que vous entendez la lettre 'A', indiquez-le en me serrant la main. » Lisez les lettres de la liste suivante à un ton normal, séparées de 3 secondes. CASABLANCA Compter une erreur à chaque fois que le patient oublie de serrer la main à une lettre « A » et quand le patient serre la main à une autre lettre que « A ».	Nombre d'erreurs : ___ > 2 —> cocher la case	<input type="checkbox"/>
Critère 3 : Niveau de conscience altéré Présent si le score RASS actuel est autre qu'éveillé et calme (zéro)	RASS = ___ ≠ 0 —> cocher la case	<input type="checkbox"/>
Critère 4 : Pensée désorganisée Questions Oui /Non (voir le manuel d'entraînement pour le jeu de questions alternatives) 1. Une pierre flotte t-elle sur l'eau ? 2. Y a-t-il des poissons dans la mer ? 3. Un kilogramme pèse t-il plus que deux kilogrammes ? 4. Pouvez-vous utiliser un marteau pour enfoncer un clou ? Les erreurs sont comptées lorsque le patient donne une réponse incorrecte. Ordre : Dites au patient ; « levez autant de doigts que moi » (levez 2 doigts devant le patient) « Maintenant, faites la même chose avec l'autre main » (ne répétez pas le nombre de doigts) « si le patient est incapable de bouger les deux bras, pour la seconde partie de l'ordre demander au patient ; « ajoutez un doigt de plus ». Une erreur est comptée si le patient est incapable de compléter l'ordre en entier.	Nombre d'erreurs combinées : _____ > 1 —> cocher la case	<input type="checkbox"/>

TABLE 7 – INFUSIONS DURATIONS BETWEEN GROUPS

	Before, n = 67	After, n = 67	Total, n = 134	p-value ¹
Midazolam				
- med [IQI]	43 [10 ; 63.5]	45 [26 ; 104]	44 [21.5 ; 89.5]	0.383
- not concerned	48	50	98	
Propofol				
- med [IQI]	55 [25.5 ; 141]	47.5 [13.5 ; 130]	51.5 [21 ; 137]	0.427
- not concerned	11	17	28	
Dexmedetomidine				
- med [IQI]	62 [28 ; 160]	71 [23.5 ; 127]	68 [27.5 ; 140]	0.834
- not concerned	30	36	66	
Ketamine				
- med [IQI]	78 [39 ; 139]	11 [1 ; 52]	49 [2 ; 130]	0.031
- not concerned	46	53	99	
Sufentanil/Rémifentanil				
- med [IQI]	47.5 [25 ; 97]	62 [20 ; 130]	53 [22.5 ; 113]	0.698
- not concerned	13	25	38	
Clonidine,				
- med [IQI]	68 [7 ; 79]	35 [12 ; 48]	39 [10 ; 79]	0.805
- not concerned	62	54	116	

Benzodiazepines

Opioids

Anticholinergic drugs

Nefopam

Antidepressant drugs (serotonin syndrome):

- Selective serotonin reuptake inhibitors
- Tricyclic antidepressants
- Monoamine oxidase inhibitors
- Lithium

Ketamine

Anticonvulsive drugs:

- Levetiracetam
- Lamotrigine
- Valproic acid
- Pregabalin/gabapentin

Anti-infective drugs:

- β -lactam antibiotics and carbapenems
- Fluoroquinolones
- Linezolid

Corticosteroids

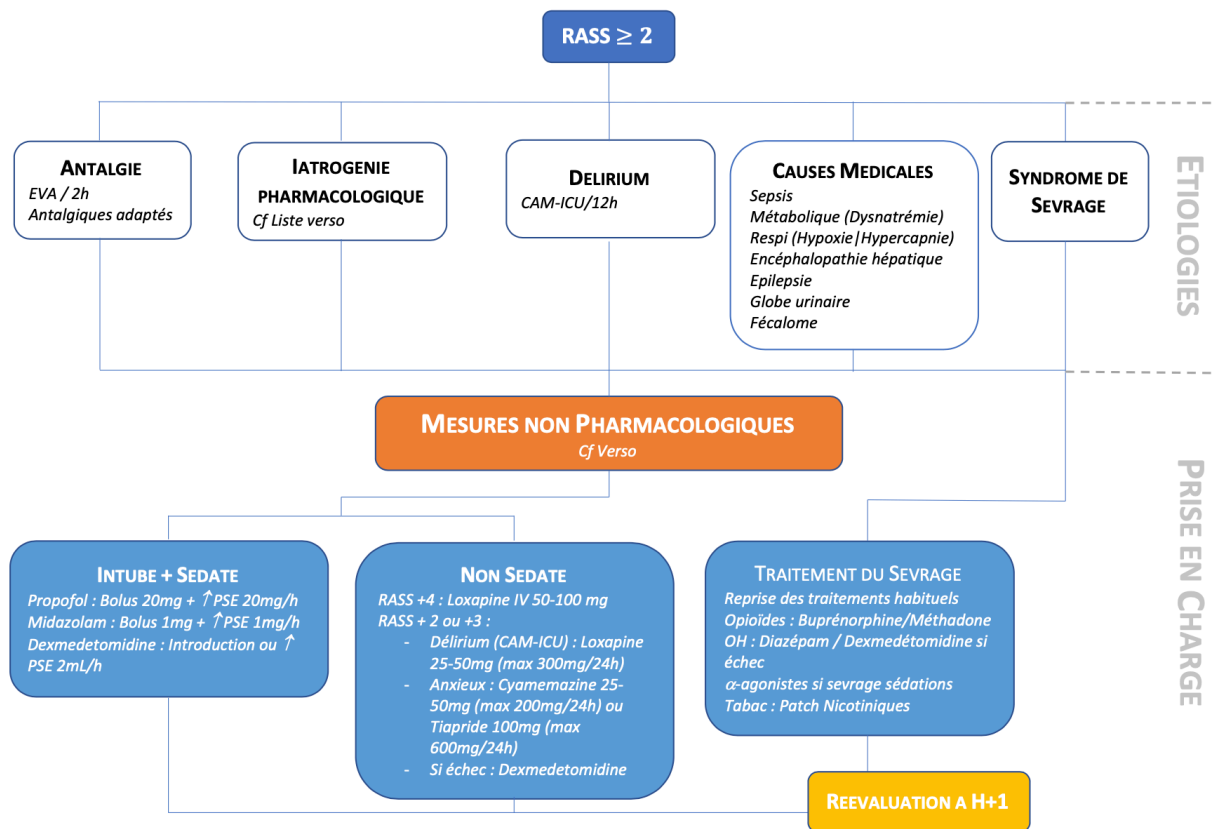
Angiotensin-converting enzyme inhibitors

Digoxin

Amiodarone

Proton-pump inhibitor

ANNEXE 4 – ALGORITHME D'AGITATION A L'USAGE DES MEDECINS (RECTO/VERSO)



- MEDICAMENTS POURVOYEURS D'AGITATION**
- Drogues
 - Benzodiazépines
 - Opioides
 - Anticholinergiques
 - Antihistaminiques (hydroxyzine)
 - Antispasmodiques (atropine)
 - Phénothiazines
 - Métoproloamide
 - Antiparkinsoniens
 - Néfopam
 - Antidépresseurs
 - Tricycliques
 - ISRS
 - IMAO
 - Lithium
 - Kétamine
 - Anticonvulsivants :
 - Lévétracétam
 - Lamotrigine
 - Acide Valproïque
 - Prégabaline/gabapentine
 - Anti-infectieux:
 - β -lactamines
 - Fluoroquinolones

- MESURES NON PHARMACOLOGIQUES**
- Mouvement** : Mobilisations précoces, réévaluer la contention des membres supérieurs
 - Vision** : Aides visuelles (lunettes)/ Luminosité jour-nuit
 - Rythme** : Orientation spatio-temporelle répétée/Cycle du sommeil
 - Son** : Contrôle du bruit /Prothèses auditives/Musicothérapie

AGITATION : Evaluation et Prise en charge

Mesures non pharmacologiques : **SYSTEMATIQUE**

Mouvement : Mobilisations précoces, réévaluer la contention des membres supérieurs

Vision : Aides visuelles (lunettes)/ Luminosité jour-nuit

Rythme : Orientation spatio-temporelle répétée/Cycle du sommeil/Interaction famille

Son : Contrôle du bruit /Prothèses auditives/Musicothérapie

Evaluation systématique toutes les 4 heures

Agitation :

- Noter l'échelle RASS (cf. verso)
- Caractéristiques : durée, récurrence, agressivité

Délirium :

- Noter l'échelle ICDS (cf. verso)
- Recherche d'Hallucinations

Si RASS \geq 3 : Appeler le médecin
Si RASS = 2 : Conduite à tenir ci-dessous :

Causes Médicales d'Agitation : A rechercher et informer le médecin

Paramètres vitaux :

TA : Hypotension artérielle, marbrures

Fc : Tachycardie

SpO₂ : Désaturation, désadaptation respirateur, détresse respiratoire. Vérification des tuyaux respirateurs (débranchement, dysfonction, engorgement, plicature). Puis Allo médecin en Urgence

Température : Hyperthermie

Glycémie : Hypoglycémie

Globe urinaire : SAD bouchée

Fécalome : Présence/Absence dernières selles

1

Douleur : A rechercher et quantifier puis la traiter

Méthode de mesure : Patient sédaté : BPS ou Patient non sédaté : EN

Patient sédaté : Cf protocole de sédation/analgésie

Patient non sédaté : Vérifier la prescription d'antalgique, Allo médecin sinon

2

Recherche de facteurs favorisants d'Agitation :

- Position du patient : aberrante dans le lit
- Position des câbles : Câblage dans le dos ou sous un membre.
- Cathéter : mal positionné, inutile.
- Sons : alarmes, bruits environnants.
- Lumière : jour ou nuit ?
- Manque de sommeil
- Milieu clôt
- Contentions : Nécessaire ?

Application des mesures non pharmacologiques

Traitement pharmacologique de l'agitation - symptôme :

Patient sous sédation et ventilation assistée :

-Propofol (10mg/ml) : Faire un bolus 2ml + Augmenter la vitesse PSE +2ml/h (délai : 5min)

-Midazolam (1mg/ml) : Faire un bolus 1ml + Augmenter la vitesse PSE +1ml/h (délai : 10min)

-Dexmedetomidine : (10microg/ml) : Montée vitesse PSE+ 1,5ml/h (délai : 45min)

Allo Médecin si PPF > $\sqrt{20}$ ou MDZ > $\sqrt{10}$ ou DEX > $\sqrt{\text{poids}/10}$

Patient non sédaté : Allo Médecin

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”

THÈSE SOUTENUE PAR : VALLAYER Ophélie

TITRE : Agitation and Delirium Management in the Intensive Care Unit: impact of a multidisciplinary Algorithm; a single centre prospective study

CONCLUSION :

The multi-faceted program we implemented did not decrease agitation duration nor its damaging consequences. These findings raise new questions regarding program adherence and the need for a closer system-level intervention. As for delirium prevention, the issue at stake is field research to detect, try and overcome barriers to change, and adapt for better care.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 31/08/22

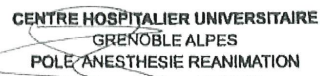
LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE



Pr. Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
GRENOBLE ALPES
POLE ANESTHESIE REANIMATION
Professeur Pierre BOUZAT

Pr.