

COMMENT AMÉLIORER LE SOMMEIL DES PATIENTS EN RÉANIMATION ?

Sophie Cayot-Constantin, Jean-Michel Constantin

Service de Réanimation Adulte, CHU Estaing, Clermont-Ferrand. Service de réanimation adulte et Unité de soins Continus, 1 place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand

INTRODUCTION

La privation et la perturbation du sommeil sont particulièrement répandues chez les patients soignés dans les unités de réanimation ; cet environnement reste hostile, en dépit des nombreux efforts entrepris pour améliorer le confort du patient. De nombreux professionnels de santé ne reconnaissent pas les troubles du sommeil comme une complication secondaire à l'activité de soins mais les considèrent comme une conséquence de la gravité de la maladie, lui conférant donc un caractère inévitable. Si de nombreuses études observationnelles publiées ces dernières années ont montré que la qualité du sommeil chez les patients de réanimation était anormale, il y a peu de données sur l'impact d'un sommeil de mauvaise qualité sur le devenir des patients de réanimation que ce soit en termes de morbi-mortalité en réanimation ou de troubles neuropsychiatriques à distance.

Quels sont les troubles du sommeil du patient de réanimation ? Comment les diagnostiquer ? Quelles en sont les causes ? Quelles mesures préventives et thérapeutiques peut-on proposer pour améliorer la qualité du sommeil en réanimation ? ce sont autant de questions que nous devons nous poser.

1. RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL

L'alternance des cycles veille-sommeil représente une fonction physiologique essentielle qui dépend de l'activité modulatrice de réseaux neuronaux originaires de structures corticales et sous-corticales. La synchronisation du cycle veille-sommeil avec le cycle jour-nuit implique une horloge interne localisée dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus qui contrôle la sécrétion de mélatonine. Un cycle de sommeil normal chez un sujet sain comporte une succession de stades de profondeur de sommeil croissants (sommeil lent) interrompus par de brèves phases de sommeil paradoxal. La durée approximative d'un cycle complet est de 90 minutes et il se reproduit 5 à 6 fois par nuit. La proportion de sommeil paradoxal augmente durant la seconde partie de la nuit. A l'opposé, le

sommeil lent profond, le plus « réparateur », est essentiellement présent en début de nuit [1]. Le profil EEG des différents stades du sommeil est bien connu : le sommeil lent est caractérisé par des ondes lentes corticales de grande amplitude qui reflètent la mise en jeu progressive du pace-maker thalamique déclenchée par la déafférentation du thalamus de ses informations sensorielles à destination du noyau réticulaire du thalamus. On observe un passage d'un rythme alpha prédominant à un rythme thêta et delta du stade 1 au stade 4 du sommeil lent. Le sommeil paradoxal correspond à un tracé EEG de désynchronisation corticale proche de l'éveil (rythme beta).

La qualité du sommeil dépend du pourcentage de chaque stade (architecture du sommeil) et du niveau de fragmentation.

Le sommeil est caractérisé par : la quantité de sommeil (temps total de sommeil par rapport au temps d'enregistrement), la distribution du sommeil (répartition sur le jour et la nuit), l'architecture (pourcentage de chaque phase du sommeil, représenté au cours du temps par l'hypnogramme) et enfin la fragmentation (nombre de réveils et de microréveils au cours du sommeil). Toute perturbation d'un de ces 4 éléments peut entraîner une perturbation importante de la qualité du sommeil.

2. CONSÉQUENCES PHYSIOLOGIQUES DE LA PRIVATION DE SOMMEIL

Le sommeil est une fonction essentielle et la privation peut entraîner de nombreuses dysfonctions physiologiques et psychologiques. Sur un plan général, les perturbations du sommeil sont les résultats de causes nombreuses et diverses, incluant les troubles du sommeil primaires (insomnie, dyssomnie, parasomnie), les causes médicales (douleur chronique, dysfonction respiratoire, obésité, insuffisance cardiaque congestive), les causes environnementales (bruit excessif, luminosité) ainsi que les facteurs psychologiques (dépression, stress et anxiété).

La privation de sommeil est associée à des effets secondaires incluant entre autres des modifications de la réponse immunitaire et inflammatoire, des perturbations du métabolisme protéique et des troubles psychologiques secondaires graves.

La plupart des travaux sur la privation de sommeil ont été réalisés chez des volontaires sains ou sur des modèles animaux. Leur extrapolation aux patients de réanimation reste spéculative mais repose sur un rationnel physiologique fort ainsi que sur des constatations cliniques équivoques.

C'est une perception commune que le manque de sommeil « augmente le risque d'infection et de maladie » et inversement que le sommeil est vital pour « guérir d'une maladie ». Cependant les données de la littérature ne sont pas si éloignées.

Chez l'animal, la privation de sommeil chronique entraîne une augmentation de l'incidence des septicémies responsable d'une surmortalité par rapport au groupe contrôle [2]. De même, il a été mis en évidence une diminution de la clairance virale chez les souris privées de sommeil. Ces rongeurs immunisés contre le virus mais privés de sommeil ont des mécanismes de défense similaires à ceux d'un animal non immunisé. De plus on retrouve chez ces animaux une altération de la thermorégulation, associée à une modification des taux

systémiques hormonaux [3]. Des études plus récentes mettent en évidence une diminution de l'activité antioxydante, une perte de poids, une modification du taux de leucocytes et lymphocytes, et de la production d'anticorps chez les animaux privés de sommeil de façon chronique. L'effet du sepsis sur la qualité du sommeil laisse entrevoir le début d'un cercle « vicieux » au moins dans les modèles animaux. En effet, les modèles de sepsis induits par inoculation bactérienne montrent une altération du sommeil, avec une augmentation de l'amplitude et de l'intensité du « slowwave, no rapid eye movement ». De même, l'injection intrapéritonéale de LPS chez le rat entraîne une diminution du REM et une augmentation du NREM [4]. Les données sur la relation entre infection et sommeil sont beaucoup plus rares et proviennent essentiellement d'études conduites chez le volontaire sain. Les résultats d'une étude vont cependant dans le même sens que les données obtenues sur les modèles animaux. Les auteurs ont examiné le taux d'anticorps après vaccination contre le virus de l'hépatite A chez des sujets sains. Après vaccination, les patients étaient soit autorisés à dormir normalement le soir ou étaient privés de sommeil. Ceux privés de sommeil avaient, à 4 semaines, un taux d'anticorps significativement moins élevé, montrant ainsi qu'une privation de sommeil immédiatement après une immunisation est responsable d'une altération de la formation d'anticorps spécifiques [5].

Les effets de la privation de sommeil sur le métabolisme des protéines ont été étudiés depuis des décennies. Des travaux physiologiques ont montré que l'excrétion urinaire d'azote augmente nettement avec inversion du sommeil (changement dans l'activité diurne) et la privation de sommeil. En outre, ces études ont révélé une diminution du cortisol urinaire, de la glycosurie, de la chlorurie et de la natriurèse avec la privation ou la perturbation du sommeil [6]. Ces résultats restent importants car ils identifient une différence élémentaire entre la réponse métabolique de l'organisme à la privation de sommeil et celle liée au stress. Le métabolisme de base nécessite plus d'énergie pendant les périodes de stress et durant les périodes de privation de sommeil. Ainsi, dans ces conditions, les stocks de protéines sont mobilisés, ce qui entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire d'azote. Cependant, alors que l'excrétion du cortisol est inchangée ou légèrement diminuée au cours de la privation de sommeil, elle est nettement augmentée au cours des périodes de stress. D'autres auteurs ont décrit une augmentation du taux de cortisol dans la soirée après une période de privation de sommeil, mais pas au cours de la période de privation elle-même. Cette gestion métabolique disparate des stéroïdes pourrait être secondaire à une perturbation des rythmes circadiens de base causée par la privation de sommeil, ce qui ne se produit probablement pas lors de brèves périodes de stress [6, 7].

2.1. PERTURBATION NEUROPSYCHOLOGIES

Les troubles du sommeil comme ceux rencontrés dans le SAS sont responsables de troubles cognitifs caractérisés. Au décours des situations aiguës, la privation ou l'altération du sommeil pourrait favoriser les états d'agitation, de delirium ou de confusion chez les patients de réanimation [8]. Il a récemment été montré que la survenue d'un état de delirium au cours de l'hospitalisation en réanimation était un facteur indépendant associé à la mortalité [9]. Les altérations du sommeil pourraient donc avoir des conséquences non négligeables sur le pronostic des patients de réanimation ainsi que sur le devenir à moyen et long terme.

3. FACTEURS FAVORISANT LES TROUBLES DU SOMMEIL ET PRINCIPALES PISTES PERMETTANT DE LES LIMITER

La réanimation est un milieu hostile de par le bruit des alarmes (qui peut atteindre 85 dB), la lumière 24 h/24 et les soins périodiques [10]. La réduction du bruit peut être facilement réalisée avec des méthodes simples. Déjà, les chambres individuelles sont une grande avancée, les réglages des alarmes peuvent être adaptés, l'utilisation de bouchons d'oreilles peut être proposée. Certains auteurs ont proposé l'utilisation de la musicothérapie. L'éducation du personnel médical, paramédical afin de limiter les conversations au chevet du patient ou devant sa porte est nécessaire. Les patients sont également exposés à la lumière 24 heures par jour, ce qui perturbe le rythme circadien. La sécrétion de mélatonine est influencée par l'exposition à la lumière pendant les périodes d'obscurité. Dans l'obscurité, la sécrétion de mélatonine est augmentée, mais elle chute immédiatement dès que la rétine est exposée à la lumière [11]. La promotion du sommeil passe par de nouvelles stratégies, comme privilégier la lumière naturelle la journée, diminuer l'intensité des éclairages nocturnes, mais dans toute l'enceinte et pas seulement au chevet du patient ; il a également été proposé l'occlusion oculaire (bandage des yeux) mais l'impact de cette stratégie en terme de majoration de la confusion n'a pas été évalué et semble discutable. Une étude ayant comparé le sommeil de volontaires sains en réanimation à celui des patients hospitalisés dans la même unité a montré que l'environnement n'était responsable que d'un tiers des troubles du sommeil rencontrés. Il existe donc d'autres éléments majeurs qui perturbent le sommeil [10].

Les agents pharmacologiques induisant sommeil et sédation sont utilisés depuis des décennies en réanimation. Cependant, tous ces produits ne sont pas adaptés pour une stratégie de promotion du sommeil ou tout simplement pour éviter de majorer les troubles du sommeil. Si la polymédication est la norme plutôt que l'exception dans les services de réanimation, un nombre important de ces médicaments peut interférer avec le sommeil. L'impact de chaque médicament sur l'architecture du sommeil est facile à évaluer chez le volontaire sain, en revanche, peu de données sont disponibles chez les patients de réanimation. Le choix des molécules utilisées et la façon de les utiliser peuvent avoir un impact majeur sur l'incidence des troubles du sommeil [12].

L'association benzodiazépine/morphinique reste une pratique courante pour traiter la douleur, l'anxiété, faciliter la ventilation mécanique ou supporter tout autre support non physiologique. Les patients semblent « dormir », mais les modifications du sommeil sont significatives [11].

Les benzodiazépines augmentent la durée du sommeil mais en modifiant l'architecture normale du sommeil, en diminuant la durée du sommeil lent, considéré comme le plus restaurateur ; d'autre part la tolérance aux effets anxiolytiques des benzodiazépines apparaît après quelques jours de traitement, nécessitant une augmentation des posologies pour maintenir le niveau de sédation désiré ; il existe en outre des effets paradoxaux à type d'insomnie, hallucination et agitation [13]. Une anesthésie par perfusion de propofol pour colonoscopie augmente la durée du sommeil diurne dans les 48 h suivant le geste, sans pour autant modifier la quantité de sommeil nocturne [14]. Il ne peut donc être recommandé d'augmenter les posologies des agents de sédation la nuit dans le but d'améliorer le sommeil nocturne. L'impact du régime de sédation

(intermittente versus continue, analgésie prédominante versus sédation et analgésie) sur la qualité du sommeil n'a pas été évalué, mais c'est peut-être une piste à l'heure où l'on privilégie la mise en place de protocole de sédation dans les services de réanimation.

En ce qui concerne les analgésiques non opioïdes, les AINS augmentent les phases d'éveil et diminuent la qualité du sommeil, certainement via l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et probablement en diminuant la synthèse de mélatonine. Une autre étiologie additionnelle est tout simplement l'acidité gastrique directement induite.

De nombreux autres médicaments interfèrent avec le sommeil chez les volontaires sains, mais la relevance de ces données chez le patient de réanimation reste à démontrer. Les catécolamines peuvent affecter la qualité du sommeil via la stimulation des récepteurs adrénérgiques. Même si normalement, ces agents ne passent pas la barrière hémato-encéphalique, il est probable que chez les sujets anesthésiés ou sédatisés, ils pénètrent au niveau du système nerveux central et augmenter le débit sanguin cérébral. Les bêta-bloquants peuvent entraîner des insomnies et des cauchemars. Ce potentiel est dépendant de leur liposolubilité ; ainsi, l'atenolol et le sotalol sont moins incriminés que le labetalol et le propranolol. Cet effet serait dû en partie à l'inhibition de la sécrétion nocturne de mélatonine. L'amiodarone, des taux plasmatiques élevés de digoxine ont également été associés à une perturbation du sommeil et à l'origine de cauchemars. La ranitidine et les autres antagonistes de récepteurs H₂ peuvent provoquer des insomnies, il y a quelques cas rapportés d'insomnie et hallucinations avec l'oméprazole. Les antagonistes dopaminergiques tels que la dompéridone et le métoclopramide peuvent perturber le sommeil, avec une incidence plus élevée pour le métoclopramide. Les agonistes β_2 , les corticoïdes et la théophylline sont également pourvoyeur de modification de l'architecture du sommeil.

Parmi les agents anti-infectieux, l'accumulation de bêta-lactamines est responsable d'agitation et de trouble du sommeil. Longtemps ces désordres ont été attribués à la réaction de défense de l'organisme et non aux antibiotiques, mais les quinolones gardent cet effet secondaire, probablement par inhibition du récepteur GABA. Cet effet pourrait être prévenu par l'administration de benzodiazépines. Ces effets ont rarement été rapportés avec le linézolide. La liste n'est pas exhaustive mais rend compte des difficultés rencontrées en réanimation du fait de l'utilisation large des agents pharmacologiques.

Les syndromes de sevrage peuvent affecter le sommeil des patients. Les sevrages liés à l'arrêt brutal, du fait de l'hospitalisation, de traitement au long cours, de l'alcool, du cannabis, de la cocaïne, des antidépresseurs ou de la nicotine ont très probablement un impact. Les réactions de sevrage les plus fréquentes sont cependant liées à l'arrêt des agents sédatifs. Cammarano et al ont rapporté que 9 patients sur 28, ventilés pendant plus de 7 jours, avaient eu un syndrome de sevrage, comprenant trouble du sommeil et insomnie, et mis en évidence la relation avec l'utilisation prolongée à forte dose d'hypnotiques et opiacés [15]. La clonidine peut être utilisée pour contrôler les symptômes du sevrage opioïde, mais n'empêche pas le syndrome de sevrage [15]. L'utilisation de protocoles de sédation comportant une évaluation de la sédation et de l'analgésie associée à un algorithme permettant d'utiliser en permanence les posologies les plus faibles possibles est probablement la meilleure réponse à

cette problématique. De même, l'arrêt quotidien de la sédation doit être proposé chaque fois que cela est possible.

L'impact de la ventilation mécanique sur le sommeil des patients de réanimation est peu connu et difficile d'interprétation lorsque la sédation y est associée. Néanmoins, un certain nombre d'études ont été publiées récemment. Le mode ventilatoire, mais aussi les paramètres ventilatoires peuvent modifier la qualité du sommeil des patients de réanimation. Meza et al. [16] ont montré qu'une augmentation du niveau d'aide inspiratoire provoquait des microréveils et une fragmentation du sommeil secondaire à des apnées centrales. Au cours du sommeil, les chémorécepteurs sensibles à la PaCO_2 deviennent le principal stimulus de la ventilation, alors que le stimulus cortical devient minoritaire. Une diminution de PCO_2 en dessous d'un certain seuil diminue la commande centrale de la respiration et favorise les apnées. Les besoins métaboliques et la demande ventilatoire sont réduits au cours du sommeil physiologique. Si la ventilation alvéolaire reste constante pendant le sommeil alors la PaCO_2 peut diminuer en dessous de la valeur seuil lors du sommeil. Le niveau d'assistance ventilatoire déterminé pendant la veille peut devenir excessif pendant le sommeil et provoquer une hyperventilation, favorisant les apnées centrales et la fragmentation du sommeil. Dans ce cas, la fragmentation du sommeil est secondaire à l'assistance ventilatoire excessive. Parthasarathy et al. [17] ont comparé l'effet de deux modes ventilatoires chez 11 patients de réanimation sur la fragmentation (réveils et micro-éveils) du sommeil. Ils observaient un sommeil plus fragmenté lors de la ventilation spontanée en aide inspiratoire (VSAI) que lors de la ventilation assistée contrôlée (VAC). La fragmentation était associée à des apnées centrales fréquentes en VSAI, alors qu'elles ne peuvent survenir en VAC. L'addition d'un espace mort en VSAI (qui correspond à la réduction du niveau d'aide) diminuait la fragmentation du sommeil à la même valeur que la VAC. Ces résultats renforcent l'idée qu'un niveau d'aide excessif favorise les apnées liées à une hyperventilation, et altère la qualité du sommeil sous ventilation. Cabello et al. ont comparé l'impact de trois modalités ventilatoires sur la qualité du sommeil, chez des patients conscients et non sédatisés [18]. Ces trois stratégies ventilatoires étaient randomisées de façon successive : ventilation assistée contrôlée (VAC), ventilation spontanée avec aide inspiratoire (VSAI) et l'ajustement automatique de l'aide inspiratoire par le système SmartCare® (VSAIa). Ce système automatisé permet un ajustement continu du niveau d'aide inspiratoire afin de maintenir le patient dans une « zone de confort », selon la fréquence respiratoire, le volume courant et la valeur télé expiratoire de la PCO_2 (EtCO_2) [19]. L'hypothèse était que le système automatisé pourrait améliorer la qualité du sommeil en diminuant les épisodes d'éveil et de micro-éveils liés à l'hyperventilation relative qui peut survenir au cours du sommeil. Cependant, aucune différence n'a été détectée entre les trois modalités ventilatoires concernant l'architecture, la fragmentation et la quantité de sommeil. La moyenne du niveau d'aide était similaire entre l'ajustement déterminé par le clinicien et l'ajustement automatique. Ainsi, l'absence de différence est probablement liée au fait que la ventilation minute restait identique avec les trois modalités ventilatoires. De plus, les efforts inefficaces et les apnées centrales étaient peu fréquents dans cette étude. Ces résultats suggèrent qu'un réglage ventilatoire adéquat permet d'éviter les apnées et les asynchronies secondaires à l'hyperventilation relative [17]. L'optimisation des paramètres ventilatoires paraît plus importante que le mode ventilatoire sur la

qualité du sommeil. L'application clinique de cette étude est que le changement de mode ventilatoire pour la nuit (passage en ventilation assistée contrôlée) n'est pas indispensable et ne permet pas d'améliorer la qualité du sommeil. Cependant, le réglage du ventilateur doit être adapté afin d'éviter une assistance ventilatoire excessive pendant la phase du sommeil. L'altération du rythme circadien peut néanmoins rendre difficile l'optimisation des réglages ventilatoires puisque le patient dort la nuit comme le jour [20]. La lumière artificielle ou l'administration de mélatonine pourraient peut-être favoriser la restauration du rythme circadien [21], et devront être étudiées dans de futures études. Une dernière « famille » dans les causes possibles de troubles du sommeil n'a pas été décrite. Il s'agit de la pathologie aiguë ayant conduit le patient en réanimation. Ces pathologies graves sont probablement responsables d'une part majeure des altérations du sommeil constatées mais ont été peu évaluées et les pistes afin d'en limiter l'impact sont plus qu'embryonnaires.

CONCLUSION

Les troubles du sommeil en réanimation, nous l'avons vu, sont fréquents, polymorphes et potentiellement graves. Dans une étude portant sur des patients de réanimation en coma post-traumatique, il a été observé que la survie et la récupération fonctionnelle étaient supérieures chez ceux qui présentaient une architecture du sommeil proche de la physiologie [22], ce qui confirme l'importance de ces troubles. Les facteurs expliquant ces anomalies de la structure et de la durée du sommeil sont multiples. Si nous n'en sommes qu'au B.A.-BA, les pistes sont nombreuses. A ce jour, le respect des recommandations quant à la gestion de la sédation, l'amélioration des conditions architecturales ainsi que la sensibilisation des équipes à ce problème sont les approches les plus factuelles. L'optimisation des réglages du ventilateur semble être en mesure de limiter l'aggravation de ces troubles voire d'améliorer réellement le sommeil des patients, avant que des travaux en cours et à venir ne permettent de trouver une éventuelle solution pharmacologique à ce problème grave.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Gabor JY, Cooper AB, Hanly PJ. Sleep disruption in the intensive care unit. *Current opinion in critical care*. 2001;7:21-27
- [2] Everson CA. Clinical assessment of blood leukocytes, serum cytokines, and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R1054-63
- [3] Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behavioural brain research*. 1995;69:55-63
- [4] Lancel M, Cronlein J, Muller-Preuss P, Holsboer F. Lipopolysaccharide increases EEG delta activity within non-REM sleep and disrupts sleep continuity in rats. *Am J Physiol*. 1995;268:R1310-8
- [5] Lange T, Perras B, Fehm HL, Born J. Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosomatic medicine*. 2003;65:831-835
- [6] Steiger A. Neurochemical regulation of sleep. *Journal of Psychiatric Research*. 2007;41:537-552
- [7] Leproult R, Copinschi G, Buxton O, van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep*. 1997;20:865-870
- [8] Helton MC, Gordon SH, Nunnery SL. The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome. *Heart & lung: the journal of critical care*. 1980;9:464-468

- [9] Ely E, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon S, Harrell F Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2004;291(14):1753
- [10] Gabor JY. Contribution of the Intensive Care Unit Environment to Sleep Disruption in Mechanically Ventilated Patients and Healthy Subjects. *Am J Resp and Crit Care Med* 2003;167:708-715
- [11] Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients—pharmacological considerations. *Anaesthesia* 2004;59:374-384
- [12] Borbely AA, Mattmann P, Loepfe M, Strauch I, Lehmann D. Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Hum Neurobiol.* 1985;4:189-194
- [13] Bourne RS, Mills GH, Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Critical Care* 2008;12:R52
- [14] Dispersyn G, Touitou Y, Coste O, Jouffroy L, Lleu JC, Challet E, et al. Desynchronization of daily rest-activity rhythm in the days following light propofol anesthesia for colonoscopy. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:51-55
- [15] Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:676-684
- [16] Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* 1998;85:1929-1940
- [17] Parthasarathy S, Tobin M. Sleep in the intensive care unit. *Intensive care medicine* 2004;30:197-206
- [18] Cabello B, Thille AW, Drouot X, Galia F, Mancebo J, d'Ortho MP, et al. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med* 2008;36:1749-1755
- [19] Dojat M, Harf A, Touchard D, Lemaire F, Brochard L. Clinical evaluation of a computer-controlled pressure support mode. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:1161-1166
- [20] Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000;117:809-818
- [21] Bourne RS, Mills GH. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Int Care Med* 2006;32:371-379
- [22] Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, Bigagli A, Morghen I, Proietti R, et al. Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1798-1805