



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Evaluation de l'efficacité du midazolam par voie sublinguale sur l'anxiété des patients lors de la réalisation d'une endoscopie bronchique souple en ambulatoire. Etude observationnelle au CHRU de Lille.

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 1^{er} Juillet 2014 à 18h
au Pôle Formation
Par Louis MEIGNIE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît Wallaert

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe

Monsieur le Professeur Raymond Glantenet

Monsieur le Docteur Philippe Ramon

Monsieur le Docteur Jacques Soots

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Philippe Ramon

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BZD : Benzodiazépine

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

EBUS : endobronchial ultrasound

EVA : Echelle Visuelle Analogique

GABA : acide gamma-aminobutyrique

I.M : intramusculaire

I.V : intraveineux

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

mg : milligrammes

mm : millimètres

MOAAS : Modified Observer's: Assessment of Alertness/Sedation Scale

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

S/C : Sous-cutané

SL : Sublingual

TABLE DES MATIERES

Avertissement	2
Remerciements	4
Liste des abréviations	11
Table des matières	12
Résumé	15
Introduction	16
I. La fibroscopie	16
A. Anatomie des voies aériennes	18
B. Le matériel	19
C. Les indications de la fibroscopie	20
D. Rappels sur les modalités pratiques de réalisation	21
II. L'idée de l'étude	22
Matériel et méthodes	24
I. Matériel	24
A. Le type d'étude et les méthodes	24
1. Les objectifs de l'étude	24
2. La population étudiée et les critères de l'étude	25
B. Réalisation de l'examen	27
1. Le déroulement de l'examen	27
2. Mode de délivrance du midazolam et dose	27
3. Mesure des paramètres	28
II. Les méthodes d'analyse statistiques	29
Résultats	30
I. Caractéristiques de la population	30
II. Caractéristiques de l'examen	31
III. Résultats de l'étude	33
A. Mesure de l'anxiété des patients.....	33
B. Les objectifs secondaires de l'étude	35
1. L'utilisation du midazolam sublingual présente-t-elle des risques ?	35
2. La prise de midazolam rend-elle les patients moins réfractaires à l'idée de réitérer l'examen ?	36
3. Pour quelles raisons les patients n'ont-ils pas pu bénéficier du midazolam ?	36
4. L'utilisation du cathlon influe-t-il sur le bon déroulement de l'examen ?	37
5. L'expérience personnelle de l'opérateur influe-t-elle sur l'anxiété du patient ?	37
6. L'examen est-il source de douleurs ou d'effets indésirables particuliers du point de vue du patient ?	38
7. L'information délivrée au patient est-elle satisfaisante ?	39
Discussion	40
I. L'anxiété	40
A. Définition	40
B. La sédation	41
C. Le midazolam	42
1. Historique	42
2. Pharmacologie	43
3. Pharmacocinétique.....	44
4. Indications, AMM et contre-indications du midazolam dans le VIDAL®	45
5. La voie sublinguale.....	46
II. Les résultats de l'étude	47
A. Anxiété et fibroscopie.....	47
B. Information	48

C.	Pertinence de l'EVA, action du midazolam sur l'anxiété et efficacité de la voie sublinguale.....	49
D.	Tolérance de l'examen	50
E.	Les limites de l'étude	51
III.	Au terme de notre étude	53
A.	Les recommandations	53
1.	En France.....	53
2.	Ailleurs	53
3.	Les autres molécules.....	54
B.	Le protocole actuel du service	54
C.	Les points essentiels qui entourent l'utilisation du midazolam	55
D.	Autres champs d'applications.....	55
Conclusion	57
Références bibliographiques	58
Annexes	62

RESUME

L'endoscopie bronchique est un examen paraclinique très largement prescrit en pneumologie. L'apparition des endoscopes souples a longtemps laissé penser que l'examen était facile à supporter pour les patients. Cependant, il est possible que malgré sa facilité, cet examen soit anxiogène pour le patient. En partant du constat que le confort des patients est amélioré par l'utilisation du midazolam administré par voie intra-veineuse lors des écho endoscopies, nous nous sommes demandés si l'utilisation du midazolam par voie sublinguale permettait aussi d'améliorer le confort des patients devant bénéficier d'un examen endoscopique bronchique standard. Nous avons donc mis au point un questionnaire utilisant une Echelle Visuelle Analogique pour comparer l'évolution de l'anxiété des patients recevant le midazolam versus les patients n'en recevant pas.

Nous avons interrogé 124 patients qui devaient bénéficier d'une bronchoscopie souple standard, sans considération des expériences précédentes du patient ou de l'indication de la fibroscopie. Seules les fibroscopies standard, les fibroscopies avec prélèvements biopsiques et les fibroscopies avec lavage broncho alvéolaire étaient concernées. Les patients jugés anxieux par l'opérateur de la fibroscopie recevaient 0,07 mg/kg de midazolam par voie sublinguale, sauf contre-indications.

Nous avons démontré dans cette étude que l'administration par voie sublinguale du midazolam diminue de façon significative l'anxiété des patients. Même si son utilisation est peu risquée, il est nécessaire de prendre des précautions avant de l'employer. L'analyse de l'anxiété, par le biais d'une échelle visuelle analogique, et la qualité de l'information dont bénéficie le patient sont deux paramètres essentiels dans la prise en charge des patients.

INTRODUCTION

L'endoscopie bronchique est un examen paraclinique très largement prescrit en pneumologie. L'apparition des endoscopes souples a longtemps laissé penser que l'examen était facile à supporter pour les patients. Cependant, il est possible que malgré sa facilité, cet examen soit anxiogène pour le patient. Le but de ce travail est d'évaluer l'importance de cette anxiété et d'apprécier si l'utilisation d'un anxiolytique, en l'occurrence le midazolam (Hypnovel®) par voie sublinguale, peut atténuer cette anxiété de façon significative et améliorer ainsi le confort des patients qui doivent bénéficier d'une endoscopie bronchique souple en ambulatoire.

Le terme « ambulatoire » désigne habituellement un mode d'hospitalisation d'une journée en chirurgie. Dans notre étude, ce terme concerne aussi bien les hospitalisations d'une journée que les actes en externe.

I. La fibroscopie

Si le terme « fibroscopie » est communément admis et utilisé, il n'en reste pas moins incorrect. « Bronchoscopie souple ou flexible » serait plus appropriée. Pour des raisons de commodités, nous emploierons le terme de fibroscopie bronchique (1).

La fibroscopie bronchique est un examen endoscopique de l'arbre respiratoire, qui permet d'explorer la trachée et les bronches. L'appareil souple utilisé actuellement est apparu dans les années 1970, et a permis le développement des examens endoscopiques bronchiques. C'est un examen réalisé fréquemment par les pneumologues, qui se déroule le plus souvent en ambulatoire sous anesthésie locale. A titre d'exemple, plus de 4000 fibroscopies bronchiques sont réalisées par an au CHRU de Lille.

C'est un examen qui ne présente que peu de risques dans sa réalisation. Une étude récente sur plus de 20,000 endoscopies bronchiques (2) faisait état de 1% de complications et d'un taux de mortalité de 0,02%. Les risques encourus par les patients sont principalement liés à leurs antécédents médicaux et aux morbidités. Les risques (peu fréquents) liés à l'examen (2,3) en lui-même sont : les effets secondaires de l'anesthésie

locale, l'hypoxémie, les troubles du rythme cardiaque, les complications hémorragiques, le pneumothorax et les infections. Tous ces facteurs de complications sont évalués avant de réaliser l'examen par l'opérateur et son équipe (recherche de facteurs de complications, antécédents, traitements, allergies).

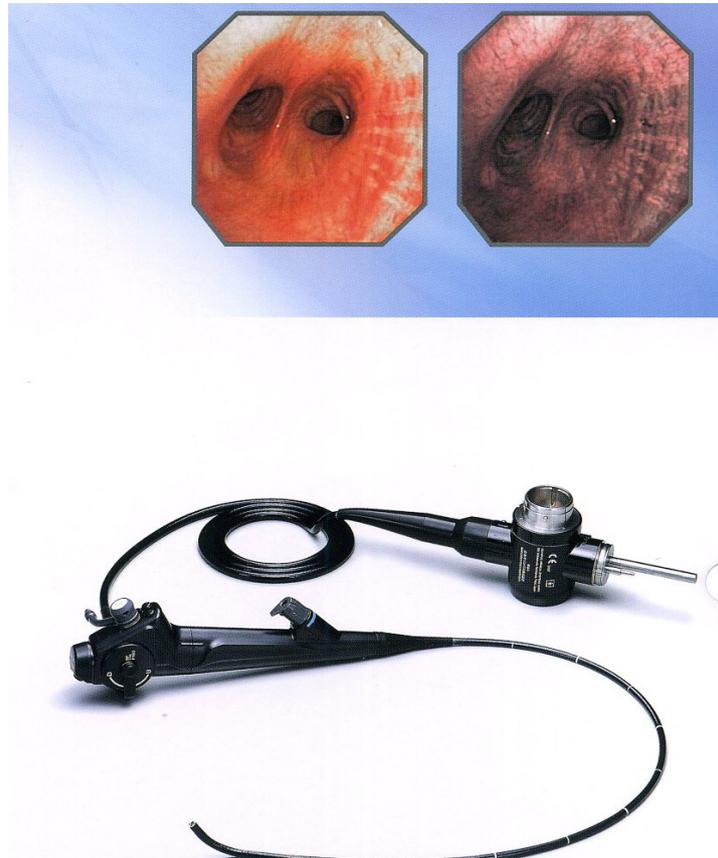


Photo 1 Endoscope bronchique souple et vue endoscopique des bronches

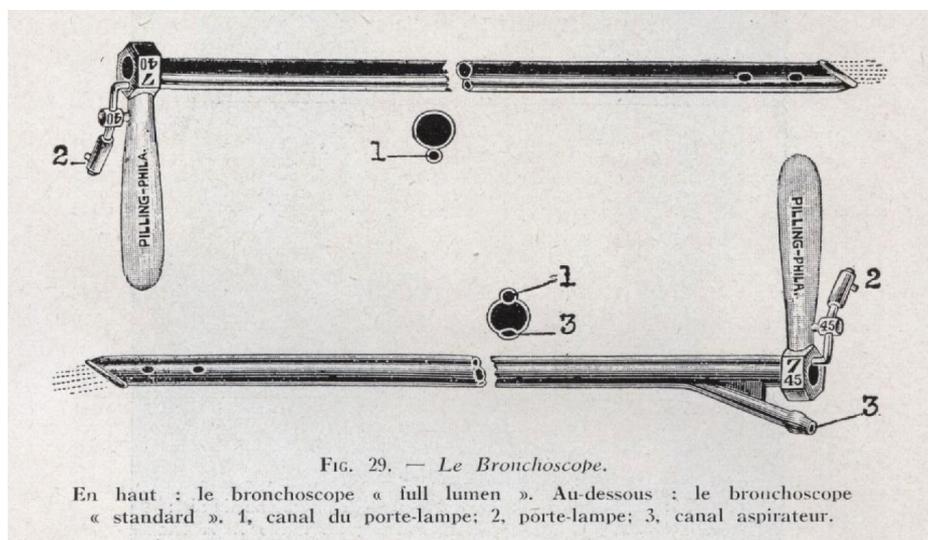
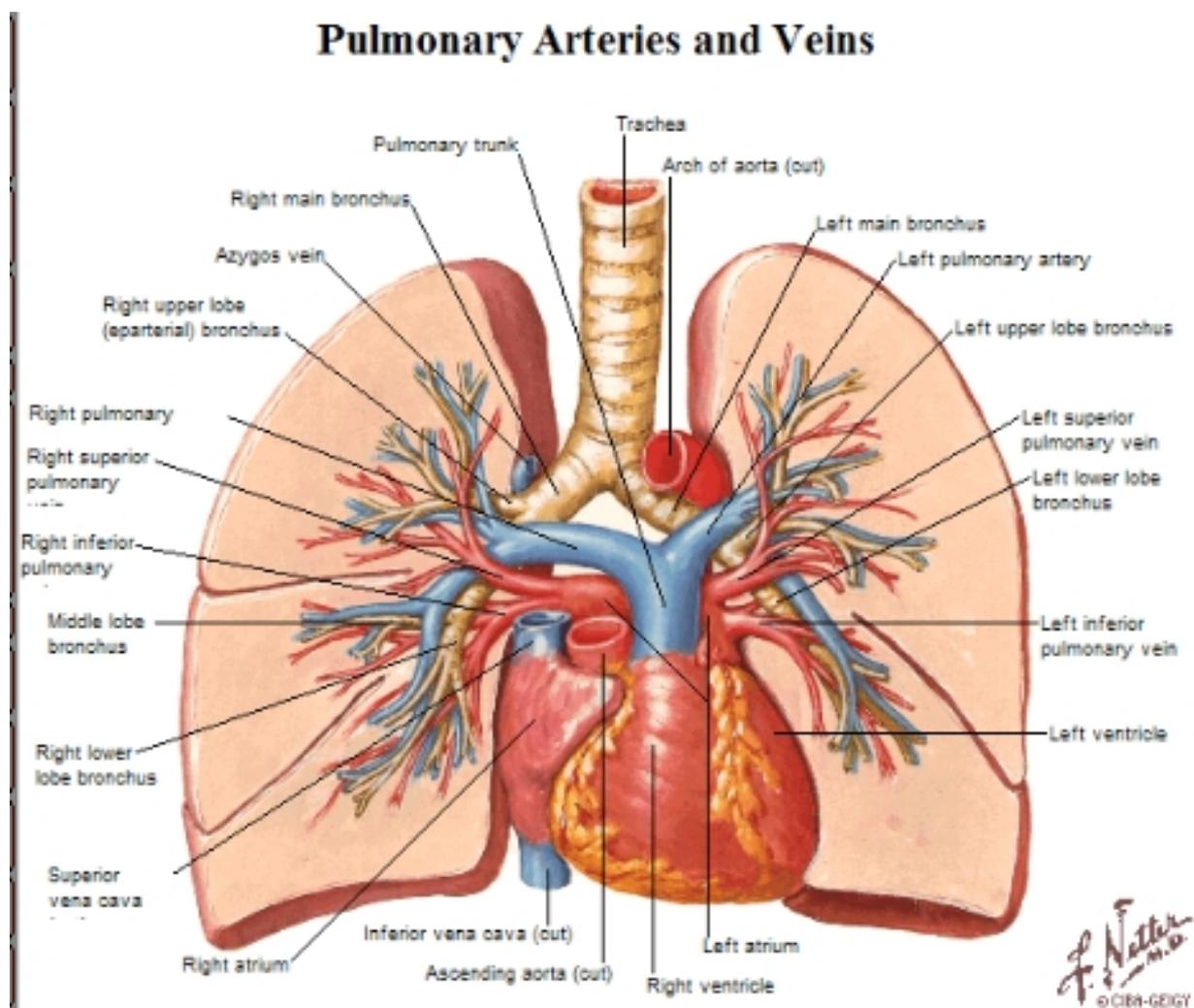


FIG. 29. — Le Bronchoscope.
 En haut : le bronchoscope « full lumen ». Au-dessous : le bronchoscope « standard ». 1, canal du porte-lampe; 2, porte-lampe; 3, canal aspirateur.

Photo 2 Avant les fibroscopes souples: les bronchoscopes rigides

A. Anatomie des voies aériennes

L'arbre respiratoire se compose des voies aériennes supérieures (comprenant les fosses nasales, la cavité buccale, l'oropharynx et le larynx), et des voies aériennes inférieures qui comprennent la trachée, les bronches, les bronchioles et les alvéoles. La trachée se divise en deux bronches souches, droite et gauche, qui pénètrent dans chaque poumon au niveau du hile. De ces bronches souches naissent les bronches lobaires, qui assurent la ventilation de chaque lobe des poumons. Il y a 3 lobes à droite, et 2 à gauche. Chaque bronche lobaire se divise ensuite en bronches segmentaires, puis en bronches de plus en plus petites jusqu'aux bronchioles respiratoires.



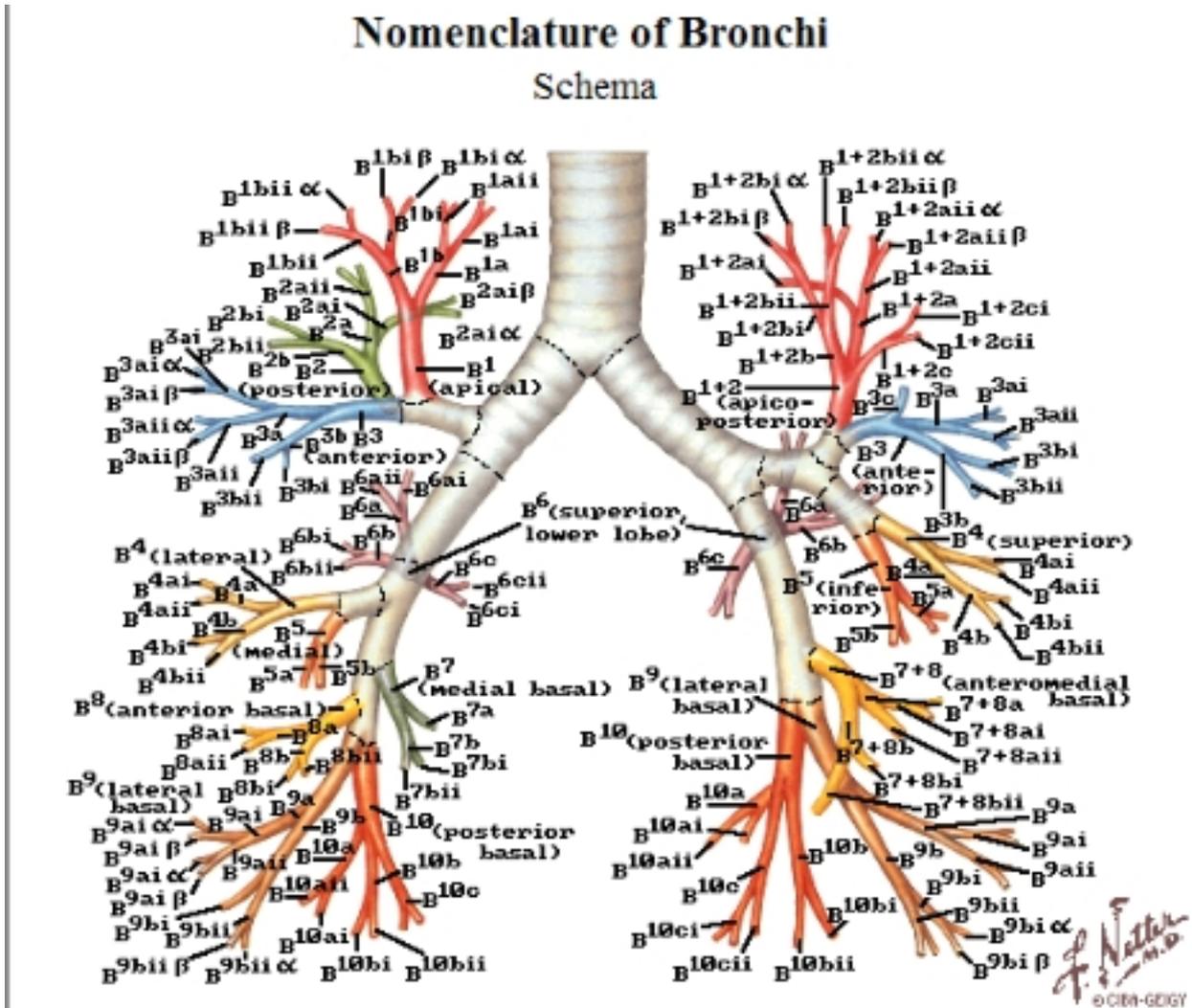


Schéma 2 Les bronches (nomenclature internationale)

B. Le matériel

Initialement, le bronchoscope souple, ou fibroscope optique, était formé d'un faisceau de fibres de verre extrêmement fines qui transmettaient l'image de la lentille frontale à l'oculaire. A partir de 1985, la vision directe dans l'endoscope a été remplacée par un capteur photographique type CCD (*Charge-Coupled Device*) situé à l'extrémité distale de l'endoscope permettant d'obtenir une image sur un écran de télévision. Ceci a permis d'obtenir des images plus grandes et plus faciles à partager (ce qui présente un intérêt pour la formation). Mais cette évolution n'est pas adaptée aux fibroscopes les plus fins et nécessite un équipement plus lourd (colonnes vidéos, écrans) et par conséquent moins mobile. C'est la raison pour laquelle on continue d'utiliser les fibroscopes optiques en pratique quotidienne au lit du malade, en particulier en service de réanimation.

La taille et le calibre de ces fibroscopes sont variables en fonction du patient et des indications. Classiquement, en pneumologie, ces diamètres vont de 3,5mm (pédiatrie) jusque 6,5mm. Les fibroscopes les plus utilisés sont équipés d'un canal opérateur de 2

mm permettant le passage d'instruments. Le fibroscope est équipé d'un dispositif de béquillage à son extrémité distale, ce qui permet à l'opérateur de mobiliser l'extrémité de l'appareil pour pouvoir l'orienter et se diriger dans les bronches. Tous les fibroscopes sont de couleur noire.

C. Les indications de la fibroscopie

La fibroscopie bronchique peut être réalisée dans un but diagnostique ou thérapeutique.

- **La fibroscopie diagnostique**

Elle permet une exploration complète de l'arbre trachéobronchique. On examine la muqueuse et les éperons en recherchant des modifications de morphologie et/ou de couleur, en allant aussi loin que possible. On examine également les bronches de façon dynamique lors de la respiration et de la toux.

Elle permet également de réaliser des prélèvements. Ceux-ci peuvent être cytologiques (par aspiration ou brossage), histologiques (par l'utilisation de pinces), microbiologiques (aspiration de sécrétions), ou par Lavage Broncho Alvéolaire (LBA). Le LBA consiste à injecter du sérum physiologique dans la bronche, puis à le récupérer par aspiration douce pour des études à la fois cytologiques et microbiologiques.

Plus récemment s'est développé l'écho endoscopie bronchique : soit par écho endoscopie radiale (EBUS : endobronchial ultrasound), soit par mini sondes. L'appareil est un endoscope souple de 6,9mm muni à son extrémité d'une sonde d'échographie miniaturisée.



Photo 3 EBUS

L'écho endoscopie est indiquée dans les bilans d'extension des tumeurs bronchiques. Elle permet de repérer les adénopathies et d'y faire des prélèvements cytologiques à l'aide d'une fine aiguille. C'est un examen qui nécessite que les patients soient calmes et le plus immobiles possible. Toutes les écho endoscopies sont réalisées sous sédation intra veineuse par du midazolam dans le service.

- **La fibroscopie thérapeutique (interventionnelle)**

Elle est utilisée en premier lieu pour aspirer les sécrétions présentes dans les bronches. Il peut s'agir de mucus, de sécrétions mucopurulentes ou de sang.

Elle est utilisée également pour l'extraction de corps étrangers, bien qu'on lui préfère souvent l'utilisation du bronchoscope rigide.

Enfin, la fibroscopie peut être utilisée pour détruire des lésions. La destruction peut être immédiate : LASER, thermocoagulation à haute fréquence ou par jet d'argon ionisé. Elle peut aussi être retardée : cryochirurgie, curiethérapie ou photo chimiothérapie.

- Nous désignerons comme « fibroscopies simples », les endoscopies **diagnostiques** :
 - sans prélèvements
 - avec prélèvements (aspiration ou biopsies)
 - avec LBA

En moyenne, ces examens durent entre 5 et 15 minutes

- Les écho endoscopies n'entrent pas dans le cadre de notre étude.

D. Rappels sur les modalités pratiques de réalisation (4–8)

Il est indispensable de réaliser une anesthésie locale du pharynx et du larynx avant la réalisation d'une fibroscopie bronchique. Il s'agit d'abord d'agir sur le réflexe de toux provoqué par le passage et la présence du fibroscope dans les voies respiratoires. Sans cette anesthésie, le passage laryngé est impossible. L'autre objectif est d'agir sur la douleur et l'inconfort provoqués par le passage du fibroscope dans les fosses nasales et la gorge. Il existe plusieurs produits susceptibles d'être utilisés. En France, on utilise la lidocaïne. Il s'agit d'un anesthésique local de la famille des amino-amides dont l'effet est rapide (1 minute) et de durée d'action longue (1 heure).

Elle est utilisée en premier lieu en gel à 2% dans les fosses nasales et en spray à 5% dans l'oropharynx. Historiquement, la lidocaïne était déposée sur les cordes vocales par une seringue courbée après repérage des cordes vocales au miroir laryngé. Actuellement, on utilise la partie plastique d'un cathlon pour délivrer la lidocaïne. Le cathlon est introduit profondément dans la fosse nasale, de façon indolore après l'utilisation du gel de lidocaïne au niveau des narines. Pour injecter la lidocaïne en solution directement dans le cavum et atteindre les cordes vocales et le haut de la trachée, on demande au patient d'inspirer brutalement par le nez en injectant la lidocaïne. Cette technique simple et peu coûteuse améliore la qualité de l'anesthésie en pratique quotidienne.

Puis, lors de l'introduction du fibroscope, on utilise le canal opérateur de l'appareil pour instiller localement la lidocaïne à 1% en solution. Elle sera utilisée sur les cordes vocales, puis sur la bifurcation trachéale et sur les éperons lobaires, sièges principaux du réflexe tussigène. La dose maximale délivrée est de 0,07 mg/kg, soit 50 ml de solution à 1% pour un adulte de 70 kg.

II. L'idée de l'étude

L'écho endoscopie est la dernière technique endoscopique apparue en pneumologie.

Cet examen a justifié l'introduction d'une sédation par du midazolam en intra veineux dès les premiers examens pour 2 raisons :

- La nécessité que le patient soit calme et qu'il ne bouge pas au moment des ponctions car tous les prélèvements se font près des vaisseaux pulmonaires.
- Le coût élevé de l'appareil nécessite des patients calmes et compliants afin de ne pas abîmer l'écho endoscope par des réactions intempestives.

Parallèlement, il est rapidement apparu que le confort des patients était nettement amélioré avec ce protocole. Les patients ayant bénéficié à la fois d'une écho endoscopie (avec prémédication et anesthésie locale) et d'une fibroscopie simple (anesthésie locale seule) rapportaient garder un meilleur souvenir de l'examen écho endoscopique. C'est en particulier ce constat qui a conduit à s'interroger sur l'opportunité d'une sédation pour les endoscopies diagnostiques du quotidien.

Nous nous sommes alors interrogés sur plusieurs points :

- Les patients sont-ils anxieux lors de la réalisation d'une fibroscopie simple ?
- Si c'est le cas, peut-on employer le midazolam pour diminuer cette anxiété lors des fibroscopies réalisées quotidiennement ?

- Par quelle voie administrer le midazolam, sachant que poser un abord veineux chez tous les patients devant bénéficier d'une fibroscopie serait peu commode ?

Après un travail de recherche sur l'utilisation du midazolam et sur la possibilité de son administration par voie sublinguale, nous avons mis au point un questionnaire évaluant l'anxiété et nous avons interrogé des patients devant bénéficier d'une endoscopie bronchique « simple ». Aux patients qui étaient jugés anxieux, nous avons administré le midazolam par voie sublinguale. Nous comparons les résultats de ces questionnaires chez les patients ayant reçu du midazolam à ceux des patients n'en ayant pas reçu.

MATERIEL ET METHODES

I. Matériel

A. Le type d'étude et les méthodes

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle, mono-centrique, non randomisée réalisée au CHRU de Lille entre les mois d'Octobre 2013 et Février 2014.

1. Les objectifs de l'étude

- **L'objectif principal de l'étude** est d'évaluer et de comparer l'anxiété des patients avant l'examen et l'anxiété après l'examen à l'idée de refaire une fibroscopie dans les mêmes conditions. Le critère d'évaluation principal est le score d'anxiété évalué par une Echelle Visuelle Analogique (EVA, mesurée sur 10) réalisée avant l'examen et 15 minutes après celui-ci.



Photo 4 EVA face patient

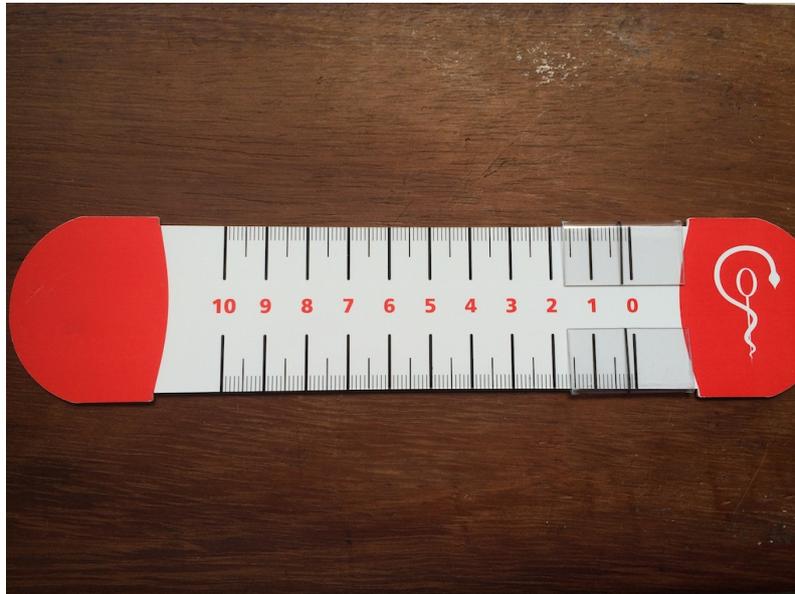


Photo 5 EVA face soignant

- **Les objectifs secondaires de l'étude** sont de répondre aux questions suivantes:

- 1/ Est-ce que l'utilisation du midazolam par la voie sublinguale présente des risques ? (Intolérance, nécessité d'arrêt de l'examen, score d'Aldrete) ?
- 2/ La prise de midazolam rend-elle les patients moins réfractaires à l'idée de réitérer l'examen ? (facilite la réalisation éventuelle d'une deuxième endoscopie ?)
- 3/ Quelles sont les raisons qui peuvent empêcher les patients de bénéficier du midazolam en sublingual ?
- 4/ L'utilisation du cathlon pour l'anesthésie locale a-t-elle une influence sur la qualité de l'examen ?
- 5/ L'expérience personnelle de l'opérateur influence-elle l'anxiété du patient (existe-t-il une différence marquée en terme d'anxiété du patient entre les examens réalisés par les internes et par les séniors) ?
- 6/ L'examen est-il source de douleur ou d'effets indésirables particuliers ?
- 7/ L'information délivrée au patient est-elle correcte ?

2. La population étudiée et les critères de l'étude

Tous les patients, femmes et hommes, devant bénéficier d'une fibroscopie simple (fibroscopie avec ou sans réalisation de prélèvements, biopsies ou lavage broncho-alvéolaire) pour des raisons diagnostiques ou thérapeutiques ont été interrogés.

- **Les critères d'inclusion et d'exclusion** de l'étude sont les mêmes que les critères de réalisation d'une fibroscopie.

Les critères d'inclusion sont :

- Tous les patients de 15 à 90 ans devant bénéficier d'une fibroscopie diagnostique ou thérapeutique « simple ».
- A jeun depuis 6 heures pour les solides et 2h pour les liquides (9).
- Patients en état de comprendre le questionnaire et de répondre clairement aux questions.
- Pas de contre-indication à l'examen.
- Pas d'antécédent d'allergie à la lidocaïne (utilisée pour l'anesthésie locale).

Les critères d'exclusion sont :

- Refus de l'examen.
 - La réalisation d'un examen autre qu'une fibroscopie simple avec ou sans prélèvement. N'ont pas été incluses les fibroscopies réalisées en réanimation et les écho endoscopies.
 - Les contre-indications à la réalisation de la fibroscopie, en particulier : prise d'anticoagulants oraux, instabilité cardiovasculaire ou respiratoire (décompensation en cours), patients non à jeun.
 - Patients incapables de comprendre ou de répondre aux questions.
- De plus, il fallait prendre en compte les **contre-indications et précautions à l'utilisation du midazolam** :
- Femmes enceintes.
 - Allergie au midazolam.
 - Traitement au long cours par plusieurs neuroleptiques.
 - Saturation en oxygène inférieure à 92% en air ambiant.
 - Patient venu seul ou ne pouvant être surveillé ou repartant au volant de sa voiture ou subissant d'autres examens dans un délai de 4 heures (10).

B. Réalisation de l'examen

1. Le déroulement de l'examen

Il nécessitait 2 intervenants différents : l'opérateur, qui réalisait la fibroscopie, et l'observateur qui interrogeait les patients au moyen d'un questionnaire.

Après avoir installé le patient, l'observateur s'entretenait avec le patient sur la première partie du questionnaire. L'objectif était de caractériser les patients, de rechercher leurs antécédents, de rechercher les critères d'inclusion ou d'exclusion, de trouver les facteurs de non délivrance du midazolam sublingual et d'analyser l'anxiété des patients à l'idée de faire l'examen par une EVA. Les informations reçues n'étaient pas transmises à l'opérateur. Ensuite l'opérateur interrogeait lui-même le patient et décidait d'administrer ou non le midazolam.

Puis, l'opérateur réalisait la fibroscopie. L'observateur notait les paramètres de la fibroscopie, les constantes du patient, et les éventuels évènements indésirables ou les raisons de l'interruption éventuelle de la fibroscopie.

Après la fin de la fibroscopie, l'observateur réalisait la mesure du niveau de conscience par le score d'Aldrete (15 min après la fin de la fibroscopie) Annexe1. Un score supérieur ou égal à 9 autorisait la sortie de la salle de fibroscopie. Si le score était inférieur, le patient continuait d'être surveillé. Puis l'observateur réalisait une mesure de l'anxiété à l'idée de refaire une fibroscopie dans les mêmes conditions par une EVA, recherchait les effets indésirables et la douleur ressentis par les patients, et évaluait la qualité globale de l'examen avec les patients.

Annexe 2 et 3

Les données étaient ensuite retranscrites dans un tableur Excel sous forme de variables qualitatives ou quantitatives à des fins d'interprétations statistiques.

2. Mode de délivrance du midazolam et dose

Compte tenu de l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le midazolam dans cette indication et par cette voie, nous avons dû nous baser sur des données récentes de la littérature pour décider de la dose à administrer.

En reprenant le consensus de l'American College of Chest Physicians et celui de la British Thoracic Society (10,11), nous avons décidé de délivrer la dose de 0,07 mg/kg par voie sublinguale. Le midazolam devait être conservé 10 minutes sous la langue, puis recraché (pour éviter une poursuite de l'absorption par voie digestive). Une étude de 2000 (12) montrait qu'une dose plus élevée (0,2 mg/kg) provoquait un niveau de sédation trop profond pour l'objectif que nous nous étions fixé.

La dose délivrée était arbitrairement limitée à 5 mg. Elle était également arbitrairement diminuée de moitié pour les patients de plus de 70 ans.

3. Mesure des paramètres

- Les paramètres physiques du patient et les paramètres de l'examen étaient retranscrits en valeurs numériques.

- L'anxiété était évaluée par une EVA (score sur 10).

- Le score de tolérance du midazolam SL post-fibroscopie utilisé était le score d'Aldrete, coté sur 10.

- L'évaluation de l'acceptation de refaire une nouvelle fibroscopie était une question binaire

0= non, 1= oui.

- Les effets indésirables notés par l'opérateur pendant l'examen étaient retranscrits de la manière suivante :

0= saignement, 1= œdème laryngé post radiothérapie, 2= anesthésie locale peu efficace, 3= toux très importante pendant l'examen, 4= désaturation, 5= réflexe nauséux très important, 6= somnolence, 7= poussée tensionnelle.

- Les causes de l'arrêt de l'examen étaient notées telles que :

0= troubles de la conscience, 1= mauvaise tolérance, 2= désaturation, 3= passage par voie orale impossible dû au réflexe nauséux.

- La douleur, si présente, était analysée par une EVA. Elle était ensuite localisée :

0= nez, 1= gorge, 2= poumon.

- L'existence d'effets indésirables du point de vue des patients après l'examen était évaluée par une question à choix simple de localisation.

0= toux, 1= nausées, 2= essoufflement, 3= stress avant l'examen, 4= goût de l'anesthésie locale, 5= passage dans la narine du fibroscope.

- L'évaluation de l'information était faite par le biais de variables qualitatives ordonnées avec 5 possibilités de choix :

0= très mauvaise, 1= mauvaise, 2= bonne, 3= très bonne et 4= ne sait pas.

II. Les méthodes d'analyse statistiques

La taille de l'échantillon a été estimée en amont de l'étude pour pouvoir parvenir à des résultats statistiquement significatifs.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.2.0 (Copyright (C) 2013 The R Foundation for Statistical Computing) par le Département de statistiques du CHRU de Lille.

En préalable à l'analyse statistique inférentielle, l'ensemble des variables constitutives de la base de données ont été décrites, en stratifiant sur la présence ou non d'une sédation au midazolam.

Des analyses bi variées ont été réalisées pour répondre aux objectifs secondaires. Le seuil de significativité (p) choisi pour ces tests était de 5% (risque de première espèce) (13). En effet, nous étudions les résultats d'un échantillon, et nous cherchons à appliquer ces résultats dans la population générale. Le p du résultat d'un test sur un échantillon est la mesure estimée pour lequel ce résultat est « vrai » dans la population générale. Plus le p est élevé et moins on peut croire que la relation observée entre les variables est un bon indicateur de la relation entre les variables dans la population générale. Pour notre travail, nous considérerons donc que le p doit être inférieur à 0,05 (5%) pour que le résultat du test soit significatif.

Pour l'étude de l'association entre deux variables qualitatives, la méthode statistique employée était le test du Khi2 si les conditions de réalisation étaient réunies (effectifs théoriques supérieurs ou égaux à 5), sinon le test de Fischer exact était réalisé.

Pour l'étude de l'association entre une variable qualitative et une variable quantitative, la méthode statistique employée était le test non paramétrique de Wilcoxon indépendant.

L'évolution du delta anxiété « après - avant » l'examen a été spécifiquement étudiée par un modèle multi varié. Afin de sélectionner les variables à inclure dans le modèle, les variables explicatives ont été croisées avec la variable à expliquer (delta anxiété) ; le seuil d'entrée des variables dans le modèle était de 0,2 afin de n'exclure que les variables très peu significatives. Le modèle réalisé était une régression linéaire multiple mixte, avec effet aléatoire sur l'opérateur.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population

Au total 124 patients ont été inclus dans cette étude.

Groupe sans midazolam :

Ce groupe comprenait 98 patients. Il s'agissait en majorité d'hommes 78% (n=76), âgés en moyenne de 61 ans. 51% de ces patients avaient déjà eu une fibroscopie bronchique dont la dernière datait en moyenne de 13 mois. Ces fibroscopies avaient été réalisées sous anesthésie locale pour 98% des patients. 46% d'entre eux avaient déjà eu une fibroscopie digestive qui datait en moyenne de 59 mois. 4% (n=4) avaient fumé le matin même de l'examen. Egalement 4% (n=4) avaient bénéficié d'une prémédication à domicile ou dans leur service d'origine.

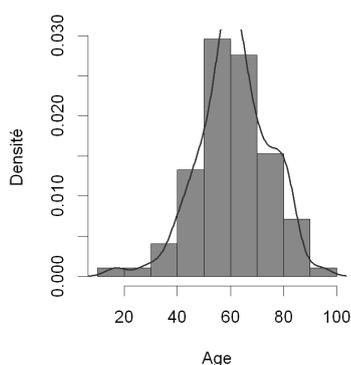


Figure 1 Age des patients en années (groupe sans midazolam)

Groupe avec midazolam :

Ce groupe comprenait 26 patients. On retrouvait également une majorité d'hommes : 73% (n=19), âgés en moyenne de 53 ans. 58% avaient déjà eu une fibroscopie bronchique datant de 39 mois en moyenne. 50% avaient déjà eu une fibroscopie digestive qui datait en moyenne de 22 mois. 8% des patients de ce groupe avaient fumé le matin de l'examen (n=2) et aucun n'avait été prémédiqué.

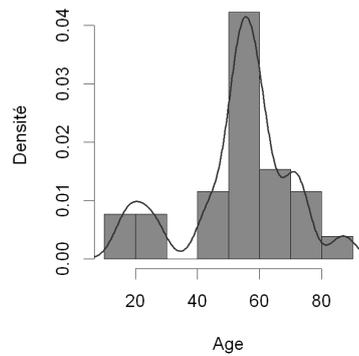


Figure 2 Age des patients en années (groupe avec midazolam)

II. Caractéristiques de l'examen

Dans les 2 groupes confondus, il s'agissait majoritairement de fibroscopies bronchiques standard sans prélèvement. La voie d'introduction la plus employée était la voie nasale. Le type de fibroscope employé était à 94% le fibroscope de 5 mm. La durée moyenne de l'examen était en moyenne de 9,34 minutes pour le groupe avec midazolam et de 9,18 minutes pour le groupe sans midazolam.

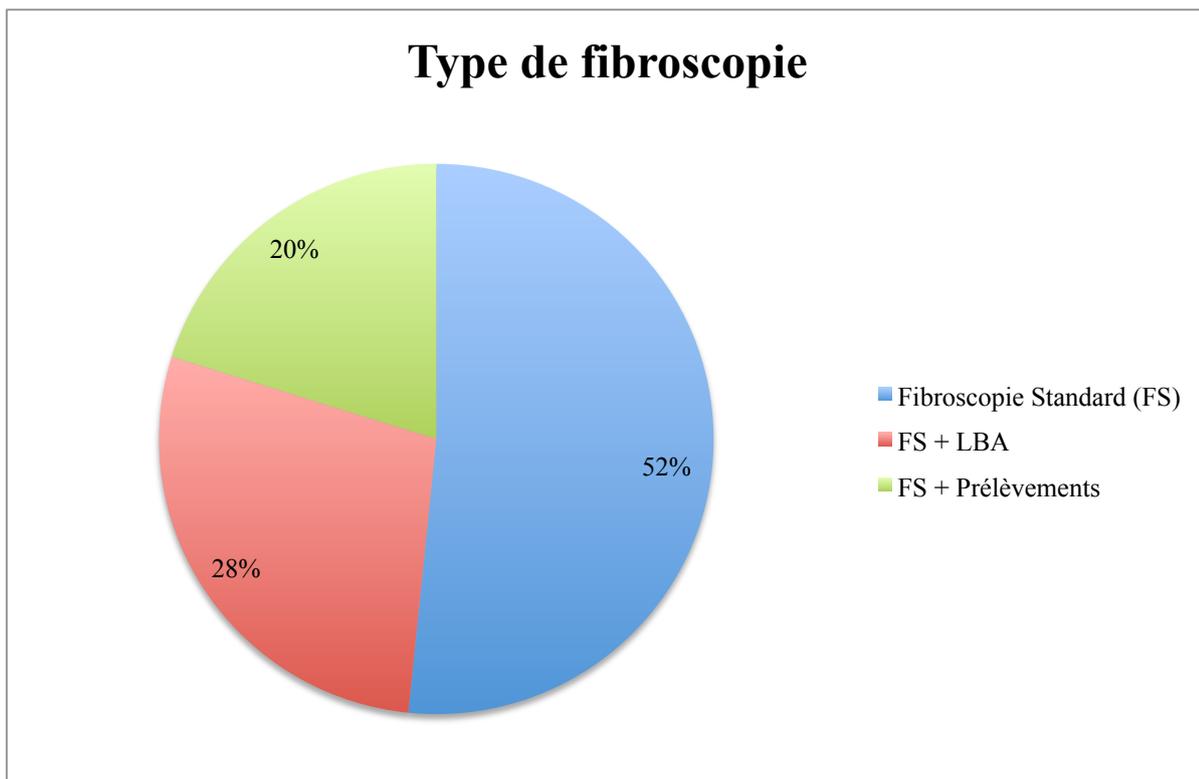


Figure 3 Type de fibroscopie (en pourcentage)

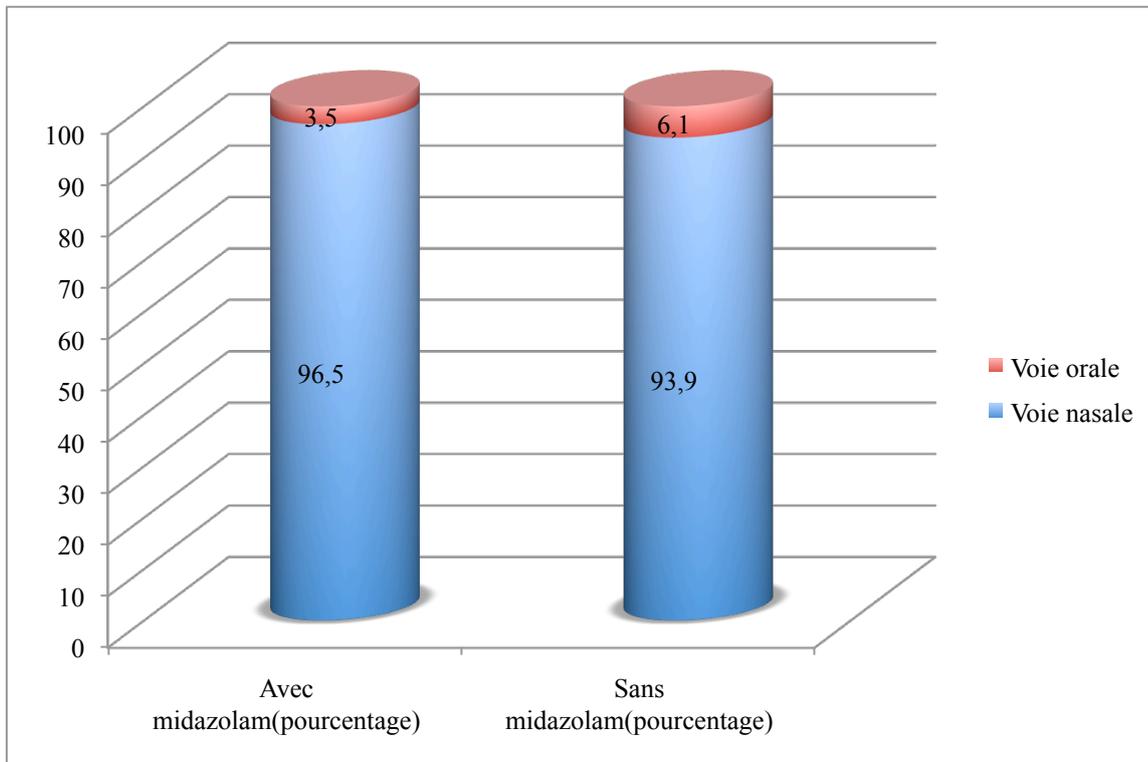


Figure 4 Voie d'insertion du fibroscope (en pourcentage)

Taille du fibroscope	Effectif	Pourcentage
5,0 mm	117	94,35%
4,2mm	7	5,65%
Total	124	100%

Tableau 1 Taille du fibroscope

	Groupe sans midazolam	Groupe midazolam
Durée moyenne en minutes	9,184	9,346
Ecart type	3,438	3,393
Minimum	2	4
Médiane	10	10
Maximum	20	15

Tableau 2 Durée de la fibroscopie (en minutes)

III. Résultats de l'étude

A. Mesure de l'anxiété des patients

L'anxiété des patients ayant reçu du midazolam en sublingual avant l'examen était significativement plus élevée que celle des patients n'en ayant pas reçu ($p < 0,025$).

	Groupe sans midazolam	Groupe midazolam
Effectif	98	26
Moyenne du score EVA avant l'examen	4,431	5,773
Ecart type	2,765	2,401
Minimum	0	0,5
Maximum	10	9,7

Tableau 3 Mesure de l'EVA avant l'examen. Test non paramétrique de Wilcoxon indépendant $p=0,025$

Après l'examen, l'anxiété des patients ayant reçu du midazolam en sublingual à l'idée de refaire une fibroscopie est équivalente à celle des patients n'ayant pas reçu de midazolam, dans notre échantillon. Elle n'est pas statistiquement inférieure à l'échelle de la population ($p = 0,371$).

	Groupe sans midazolam	Groupe midazolam
Effectif	98	26
Moyenne du score EVA après l'examen	3,846	3,238
Ecart type	2,875	2,616
Minimum	0	0
Maximum	10	10

Tableau 4 Mesure de l'EVA après l'examen. Test non paramétrique de Wilcoxon indépendant $p=0,371$

Le delta de l'anxiété (EVA après – EVA avant) a été mesuré. Une valeur négative correspond à une diminution de l'anxiété. Plus la valeur est négative, plus la diminution est importante. L'évolution est plus importante dans le groupe midazolam (-2,53) que dans le groupe sans midazolam (-0,585)

	Groupe sans midazolam	Groupe midazolam
Effectif	98	26
Moyenne du Delta anxiété (EVA après – EVA avant)	- 0,585	- 2,535
Ecart type	2.404	2,973
Minimum	- 7	- 8,5
Médiane	- 0,5	- 2,9
Maximum	6,2	5

Tableau 5 Calcul du Delta anxiété (EVA après - EVA avant)

L'analyse de la variation du delta d'anxiété entre le groupe avec midazolam sublingual et le groupe sans midazolam a été réalisée par un modèle de régression linéaire multi varié. Il s'agit de décrire la façon dont évolue le Delta anxiété (EVA après – EVA avant) en fonction de plusieurs variables. Les coefficients négatifs correspondent à une évolution du delta anxiété plus importante.

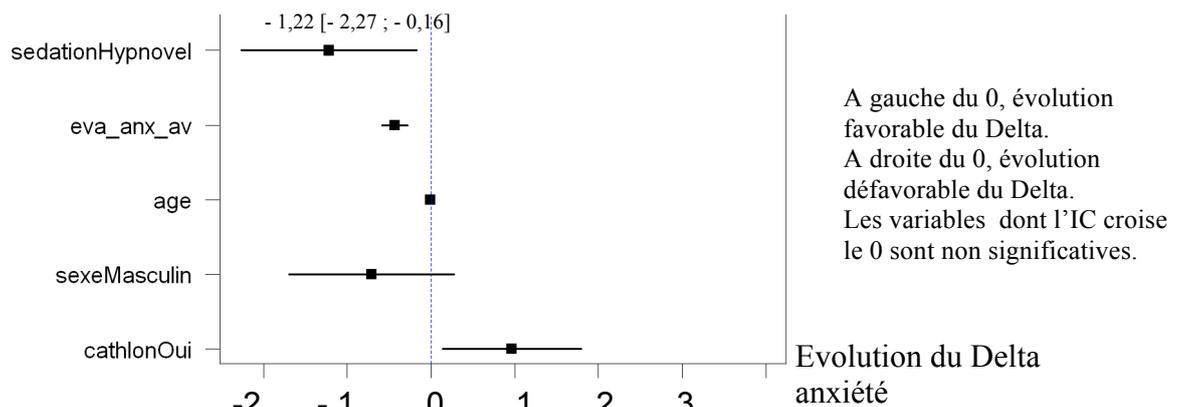
	Evolution du Delta Anxiété	Intervalle de Confiance	p
Utilisation du midazolam SL	- 1,22	[- 2,27 ; - 0,16]	0,02
EVA anxiété avant l'examen	- 0,4311	[- 0,58 ; - 0,27]	0,02
Age	- 0,0056	[- 0,03 ; + 0,02]	0,7
Sexe masculin	- 0,7096	[- 1,69 ; + 0,27]	0,16
Utilisation du cathlon	0,966	[+ 0,13 ; + 1, 79]	0,02

Tableau 6 Régression linéaire. Appariement du Delta anxiété

Le test de régression linéaire est un outil statistique puissant. Il permet d'étudier le comportement de différentes variables sur un paramètre. Dans notre test, le paramètre à étudier est le Delta d'anxiété des deux groupes. Les variables que nous avons inclus dans le modèle sont : la sédation avec le midazolam, la valeur de l'EVA anxiété avant l'examen, l'âge, le sexe et l'utilisation du cathlon. Ce test permet d'étudier l'influence de chaque variable, en tenant compte du potentiel biais (ou « facteur de confusion ») que peuvent représenter les autres, c'est à dire que le résultat du croisement entre une variable et le paramètre est valable quelles que soient les valeurs des autres variables.

- L'utilisation du midazolam entraîne une évolution du delta de l'anxiété des patients de 1,22 points de plus que lorsque les patients ne sont pas sédatisés ($p < 0,05$). Il signifie que pour chaque patient à qui l'on va délivrer le midazolam, son EVA après l'examen sera de 1,22 point inférieure après l'examen à l'EVA d'un patient qui n'en aura pas bénéficié, quelle que soit la valeur de son anxiété avant l'examen, son âge....

- Les patients plus anxieux avant la réalisation de la fibroscopie sont ceux chez qui on observe une plus grande diminution de l'anxiété dans les 2 groupes ($p < 0,05$). Pour chaque point d'anxiété supplémentaire d'un patient par rapport à un autre, son EVA après l'examen diminuera de 0,43 points supplémentaires.
- L'âge n'entraîne pas d'évolution significative.
- Le sexe masculin entraîne une diminution du delta de l'anxiété qui n'est pas significative.
- L'utilisation du cathlon entraîne une augmentation du delta anxiété.



B. Les objectifs secondaires de l'étude

1. L'utilisation du midazolam sublingual présente-t-elle des risques ?

Parmi les 26 patients ayant reçu du midazolam sublingual, un seul examen a dû être interrompu suite à une impossibilité de passage par voie orale du fibroscope, à cause d'un réflexe nauséux trop important.

Il n'a pas été observé de trouble de la conscience, de signes de mauvaise tolérance ou de désaturation pendant l'examen.

6 patients ont, selon l'opérateur, présenté des effets indésirables pendant l'examen n'empêchant pas la réalisation de la fibroscopie: saignement (n=1), œdème pharyngé (n=1), anesthésie locale insuffisante (n=2), toux importante (n=1) et légère somnolence (n=1).

Après l'examen, 3 patients avaient un score d'Aldrete à 15 minutes inférieur à 9. Il s'agissait pour 2 patients d'une légère somnolence et pour le 3ème d'une désaturation à 86% (les scores étaient de 8/10).

La saturation moyenne des patients après l'examen était similaire dans le groupe midazolam 95,35% et dans le groupe sans midazolam 95,89%.

2. La prise de midazolam rend-elle les patients moins réfractaires à l'idée de réitérer l'examen ?

Il n'a pas été observé d'augmentation significative de l'accord pour réitérer l'examen dans les mêmes conditions chez les patients ayant reçu du midazolam en sublingual. 90 % des patients des 2 groupes confondus accepteraient de recommencer l'examen dans les mêmes conditions.

Acceptez vous de refaire l'examen ?	Total effectifs (2 groupes)	Total en pourcentage
non	12	9,7%
oui	112	90,3%
total	124	100%

Tableau 7 Acceptation de réitérer.

	Non	Oui	Pourcentage de non
Groupe midazolam	3	23	11,5%
Groupe sans midazolam	9	89	9,18%

Tableau 8 Acceptation de réitérer. Test de Fisher p=0,714

3. Pour quelles raisons les patients n'ont-ils pas pu bénéficier du midazolam ?

16 patients bien qu'éligibles au groupe midazolam n'ont pas pu en bénéficier. 13 ont été refusé car ils conduisaient eux même leur véhicule, 2 étaient déjà traités par des neuroleptiques, et 1 avait une désaturation inférieure à 92% en oxygène avant l'examen.

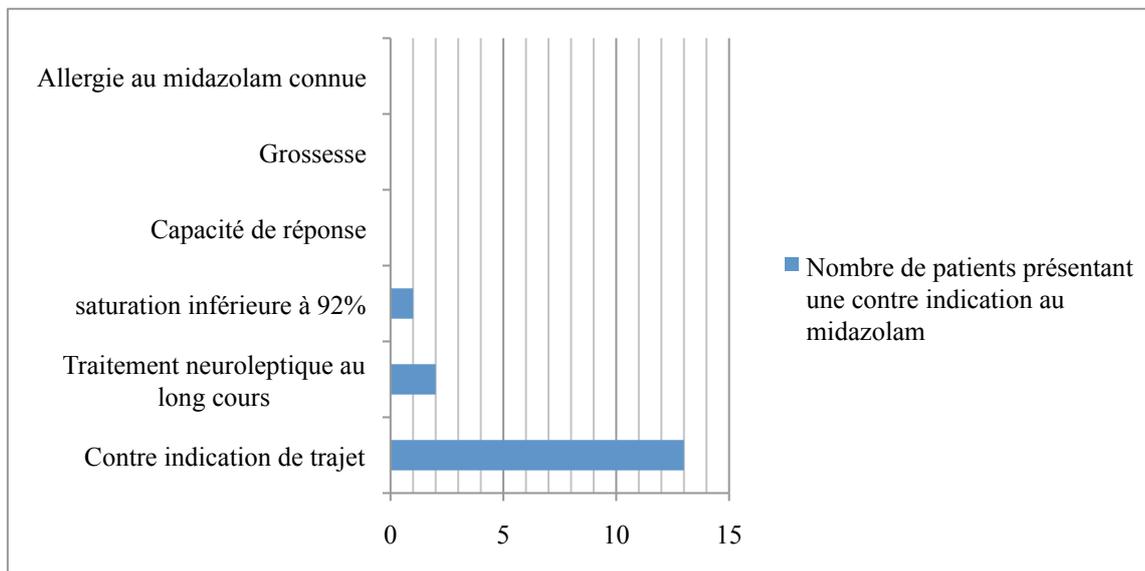


Figure 6 Facteurs de non délivrance du midazolam en nombre de patients

4. L'utilisation du cathlon influe-t-il sur le bon déroulement de l'examen ?

Le résultat de l'influence de l'utilisation du cathlon par le test de régression linéaire est de 0,966 ($p < 0,05$). Il signifie que l'évolution du delta d'anxiété était meilleure dans notre étude sans son utilisation. Cf. tableau 6

5. L'expérience personnelle de l'opérateur influe-t-elle sur l'anxiété du patient ?

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative de l'évolution du delta anxiété en comparant les opérateurs séniors et internes en formation ($p > 0,05$).

	Internes	Seniors
Nombre de fibroscopies réalisées	56	68
Moyenne du delta anxiété	- 0,655	- 1,212
Ecart type	2,545	2,709

Tableau 9 Delta anxiété en fonction de l'opérateur. Test non paramétrique de Wilcoxon indépendant $p=0,119$

6. L'examen est-il source de douleurs ou d'effets indésirables particuliers du point de vue du patient ?

32% des patients des 2 groupes confondus aimeraient, si c'était possible, bénéficier d'une anesthésie générale s'ils devaient refaire une fibroscopie bronchique, soit 42% des patients ayant reçu du midazolam et 30% du groupe n'en ayant pas reçu.

75% des patients de l'étude ont ressenti des effets désagréables pendant l'examen. Toux : 44%, nausées : 24,7%, « goût de l'anesthésie locale désagréable » : 18,3 %, essoufflement : 7,7% et sensation désagréable lors du passage de l'endoscope dans la narine : 5,3%.

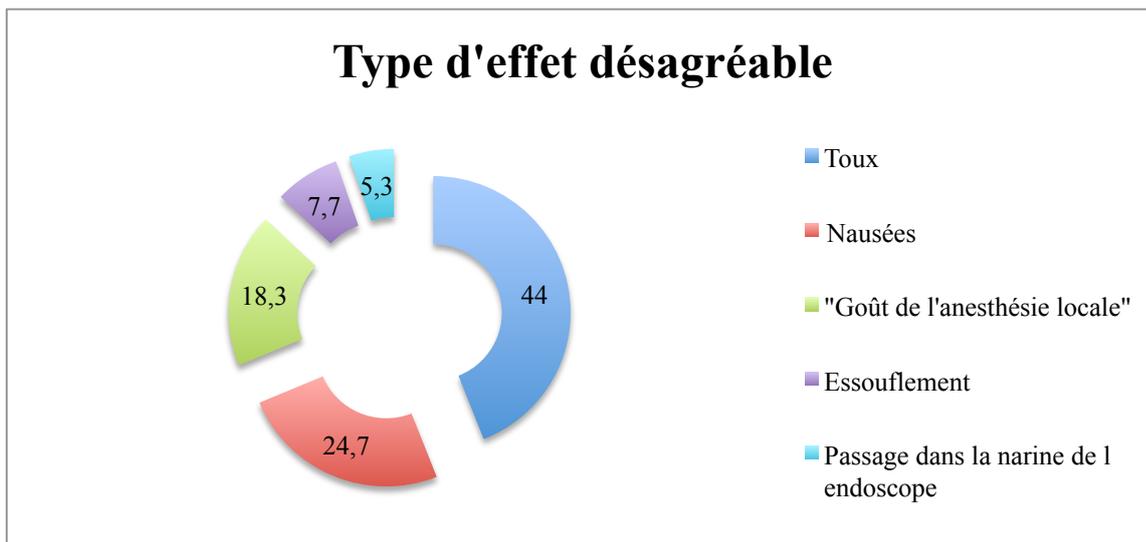


Figure 7 Type d'effet désagréable ressenti par le patient

27% des patients ont ressenti des douleurs. Pour 70,6% d'entre eux, la douleur était localisée au niveau du nez, 17,7% au niveau de la gorge et 11,7% dans les poumons.

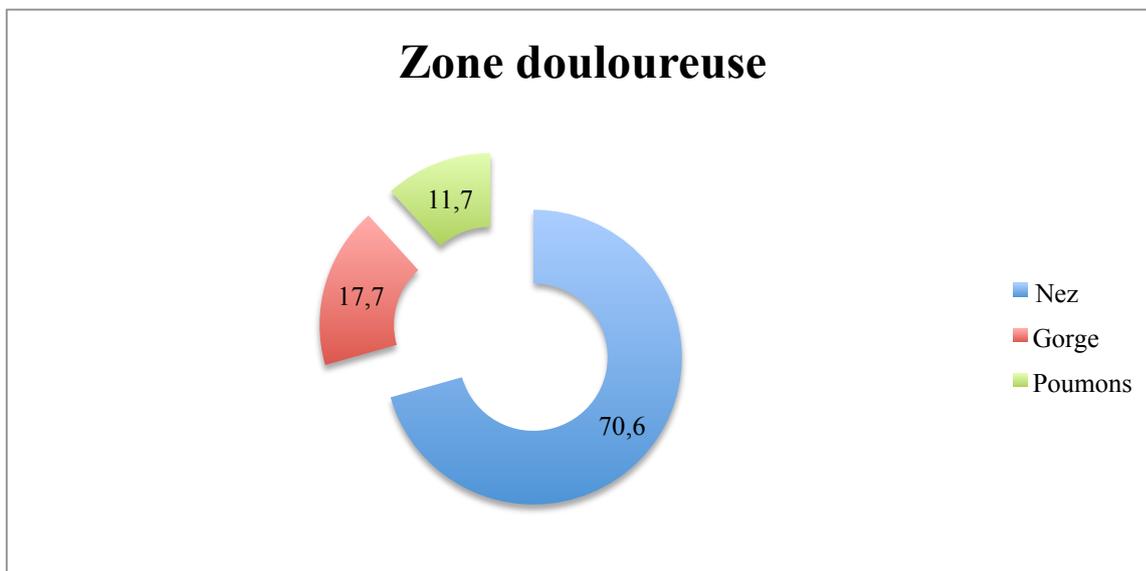


Figure 8 Zone douloureuse

7. L'information délivrée au patient est-elle satisfaisante ?

29% des patients ont reçu la fiche d'information explicative avant l'examen.

43% des patients jugent l'information reçue avant d'arriver dans le service mauvaise à très mauvaise.

97% des patients trouvent que l'information délivrée dans le service d'endoscopie est bonne à très bonne.

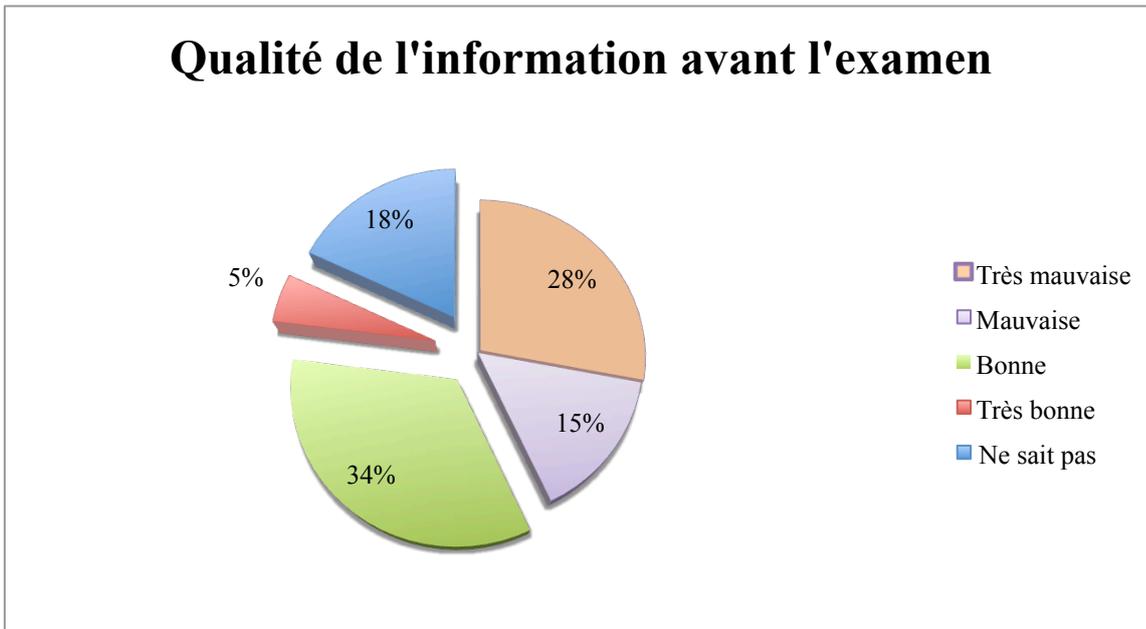


Figure 9 Qualité de l'information avant d'arriver dans le service

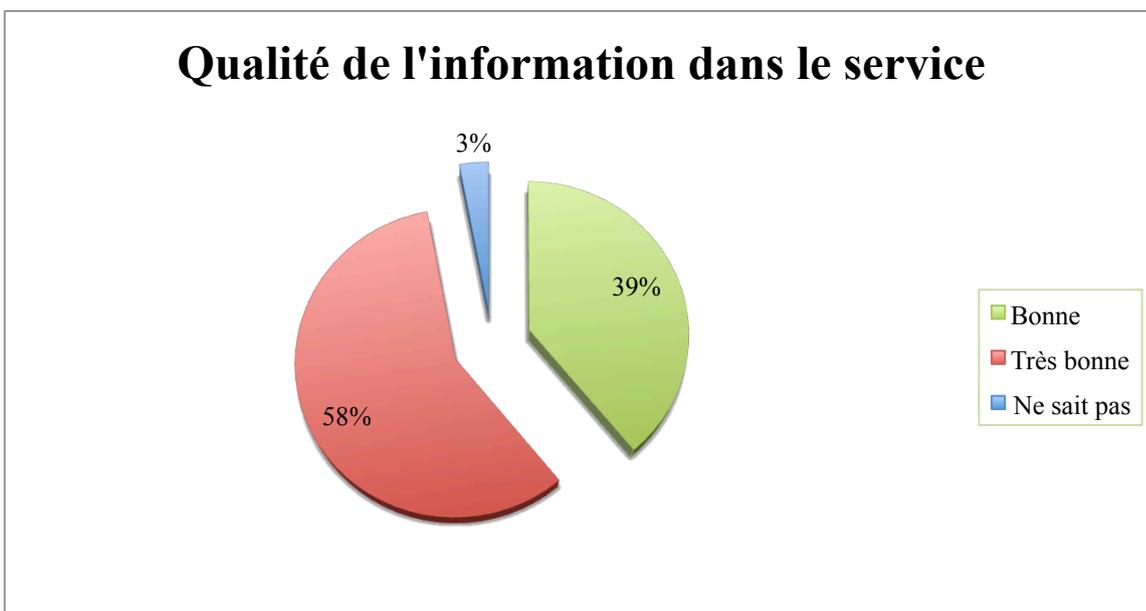


Figure 10 Qualité de l'information dans le service (mauvaise et très mauvaise=0)

DISCUSSION

Notre étude montre que certains patients qui doivent bénéficier d'une fibroscopie bronchique simple ressentent une anxiété plus fréquente que ce que l'on croit habituellement et que le midazolam utilisé par voie sublinguale est un traitement simple et efficace vis à vis de cette anxiété.

Malgré cela, la tolérance globale de l'examen est loin d'être parfaite et, dans cette étude certes courte, des chiffres interpellent, comme le pourcentage de patients se plaignant de douleurs, le nombre de ceux qui aimeraient bénéficier d'une anesthésie générale, même si une forte population accepterait de refaire l'examen dans les mêmes conditions ; d'autre part la faiblesse de la qualité de l'information avant l'examen est à souligner.

Nous allons discuter ces différents points en référence aux données de la littérature.

I. L'anxiété

A. Définition (14).

C'est un état émotionnel qui possède la qualité subjective de la peur, ou d'une émotion très proche : désagréable, négative et parfois exagérée. Elle peut inclure des symptômes corporels tels que la transpiration, l'assèchement de la bouche, l'accélération du rythme cardiaque ou du rythme respiratoire.

Du point de vue neurobiologique, les informations sensorielles qui provoquent cette anxiété sont relayées au niveau cérébral par l'amygdale, court-circuitant le néocortex responsable du raisonnement et du jugement. Cela explique la nature irrationnelle et difficilement contrôlable de l'anxiété. Du point de vue chimique, des neurotransmetteurs cérébraux participent à la régulation de l'anxiété, en particulier la noradrénaline, la sérotonine et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Plusieurs échelles d'évaluation standard de l'anxiété existent. Toutes ne sont pas parfaitement validées, et elles sont de complexité d'utilisation variable:

- L'échelle d'anxiété de Hamilton est une échelle datant de 1959. Il en existe plusieurs versions. La plus fréquemment utilisée est cotée sur 17 items (15).

Annexe 4

- L'échelle de Covi date de 1976 et comprend 3 items.
- L'échelle d'anxiété de Tyrer, date de 1984 et comprend 10 items.
- L'échelle FARD de Ferri date de 1988 et comprend 12 items.
- The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) comprend 40 items.

L'utilisation de ces échelles est longue et laborieuse. Le nombre d'items est peu commode pour une utilisation pratique dans une étude comme la nôtre.

Un autre outil de mesure de l'anxiété, beaucoup plus rapide et pratique, consiste à utiliser, comme nous l'avons fait, une échelle visuelle analogique. Il s'agit d'une réglette avec une face tournée vers le patient représentant une échelle de valeur croissante. Les patients doivent situer sur cette échelle la valeur ou la « quantité » du paramètre que l'on essaye de mesurer (par exemple leur anxiété, ou la douleur ressentie). Du côté du médecin, l'échelle est mise en correspondance avec une valeur chiffrée de 0 à 10, 0 étant le minimum du paramètre mesuré et 10 étant le maximum. L'utilisation de l'EVA est validée par plusieurs articles dans l'évaluation de l'anxiété, comme un moyen fiable, reproductible et surtout beaucoup plus rapide que l'utilisation des échelles standard (16–18).

B. La sédation

La SFAR définit la sédation comme « l'utilisation de moyens médicamenteux dans le but de diminuer l'anxiété, d'assurer une analgésie satisfaisante, de permettre la réalisation de gestes courts mais douloureux ».

Ses objectifs de façon générale sont :

- « d'améliorer le confort du patient en luttant contre la douleur, l'anxiété et d'assurer la sécurité du patient agité, ainsi que celle du personnel, ce qui est notre objectif dans ce travail,
- de faciliter les soins et d'en garantir l'efficacité,
- d'optimiser les bénéfices de la ventilation mécanique en permettant l'adaptation au respirateur, de faciliter les actes à visée diagnostique et thérapeutique de courte durée
- de réduire la réponse neuro-endocrinienne au stress dans les quelques situations où son effet délétère est établi de façon convaincante ».

Selon l'effet recherché, il existe plusieurs niveaux de sédation. Pour évaluer la profondeur de la sédation, nous utilisons dans le service un des scores de référence : le Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/S) (19). Pour notre étude, nous ne voulions pas dépasser le niveau 4 de cette échelle (limite de la sédation consciente) Annexe 5.

Pour mesurer la qualité d'éveil des patients après une sédation, d'autres échelles sont employées. Dans le service, lors des procédures requérant l'utilisation du midazolam IV (EBUS), nous utilisons le score d'Aldrete (20,21). Il est utilisé pour la sortie des salles de réveil post interventionnel en anesthésie. C'est un test qui mesure 5 paramètres : l'activité motrice, la respiration, l'activité circulatoire, la conscience et la saturation.

Classiquement, en France, la sédation est du domaine du médecin anesthésiste réanimateur. Depuis quelques années, la pratique de la sédation légère tend à être utilisée par d'autres spécialistes, non anesthésistes. Devant cette généralisation, non consensuelle, de la sédation légère, plusieurs guides de pratique ont vu le jour, notamment aux Etats-Unis (22), ou dans l'European journal of Anaesthesiology(23). Ces guides ont pour but de sensibiliser sur les risques de l'anesthésie, et constituent un ensemble de conseils et de précautions élémentaires. Des études internationales récentes ont été réalisées pour évaluer les risques de cette pratique par des non anesthésistes (24,25). Les résultats de ces 2 études ne montrent pas de survenue de complications graves.

Dans le cadre de la sédation légère, ou sédation consciente, une des grandes familles de médicaments que l'on peut employer sont les benzodiazépines, dont fait partie le midazolam (Hypnovel®).

C. Le midazolam

1. Historique

Les benzodiazépines (BZD) ont été découvertes et synthétisées par hasard en 1952 par Mr Léo « Jean-Michel » Sternbach, chercheur pour le compte des laboratoires Hoffman-Laroche, en travaillant sur la production de colorants. La première d'entre elles, le chlordiazépoxide (Librium©) a été utilisé cliniquement pour la première fois en 1961.

Le midazolam est une molécule de la famille des benzodiazépines. Il a été découvert en 1976 par Fryer et Walser. Il est commercialisé en France sous le nom d'Hypnovel® et plus

récemment Buccolam®. Il s'agit de la première BZD hydrosoluble et injectable. Elle se démarque du reste des autres molécules disponibles jusqu'alors par une élimination rapide et une courte durée d'action.

2. Pharmacologie (26,27)

- structure physico-chimique

Son nom chimique est le 8 chloro 6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-4H imidazo (1,5-a) (1-4) benzodiazépine (C₁₈ H₁₃ ClFN₃).

Le midazolam est une imidazobenzodiazépine, caractérisée par un cycle imidazole additionnel, accolé à la liaison 1,2 du noyau bi cyclique des benzodiazépines classiques.

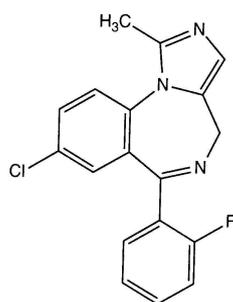


Schéma 3 Structure biochimique du midazolam

- propriétés chimiques

Par sa structure, le midazolam possède des propriétés physico-chimiques particulières :

- Son noyau imidazole lui permet de former des sels hydrosolubles en milieu acide
- Le groupe méthyl lui permet d'avoir une courte durée d'action
- Le cycle imidazole et l'atome de chlore augmentent son activité.

Comme toutes les benzodiazépines, le midazolam possède les propriétés suivantes :

- anxiolytique d'action courte,
- anticonvulsivant à faible dose,
- myorelaxant,
- sédatif,
- hypnotique à fortes doses,
- provoque une amnésie antérograde.

- mécanisme d'action

Les BZD se fixent spécifiquement sur les récepteurs GABA. Le GABA, ou acide gamma amino-butérique, est un neurotransmetteur. 40% des neurones du cerveau sont sensibles au GABA. Les principales zones du cerveau concernées sont celles situées au niveau du système limbique, du cortex, du tronc cérébral et des noyaux gris centraux. Il existe plusieurs types de récepteurs GABA, dont le plus répandu est le récepteur GABA-A.

Le récepteur GABA-A fait partie d'un complexe de 5 sous-unités (2α , 2β et 1γ) délimitant un canal chlore. Lorsqu'il se fixe sur son récepteur, le GABA induit une ouverture de ce canal, induisant une entrée des ions chlores négatifs dans le neurone. Leur entrée hyperpolarise la membrane cellulaire du neurone, ce qui diminue l'excitabilité du neurone. C'est donc un neurotransmetteur inhibiteur.

Le midazolam en se fixant sur son récepteur BZD (une des sous-unités du récepteur GABA-A), favorise l'action du récepteur GABA ce qui augmente l'ouverture du canal chlore et diminue également l'excitabilité du neurone.

Trois types de molécules peuvent se fixer sur ce récepteur BZD :

- * les agonistes BZD
- * les antagonistes de BZD qui entrent en compétition : le flumazénil (Anexate®)
- * les agonistes inverses : Bcarboline.

3. Pharmacocinétique

Le midazolam est la première benzodiazépine hydrosoluble. Ceci permet sa présentation en solution et donc varier son mode d'administration : I.V, I.M, sous-cutané, rectale ou orale.

Formes	Biodisponibilité	$\frac{1}{2}$ vie plasmatique	Début d'action
IV	96%	2 à 4 heures	2 min
IM	90%	2 à 4 heures	5 min
S/C	96%		5 à 10 min
Rectale	Absolue : 50% Après absorption : 5 à 18%		15 min
Orale	30 à 50%		15 min

Tableau 10 Voies d'administration du midazolam

L'absorption orale du midazolam est rapide, le pic plasmatique étant atteint après 20 à 30 minutes. Mais la biodisponibilité orale n'est que de 30 à 50% en raison d'un effet de premier passage hépatique important.

Une fois absorbé, le midazolam est métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes P450 3A4 en hydroxymidazolam qui, même si il est moins actif (10%), participe à l'effet pharmacologique. Le métabolite est essentiellement éliminé par le rein.

4. Indications, AMM et contre-indications du midazolam dans le VIDAL®

Il existe en France deux galéniques de présentation du midazolam : l'Hypnovel® en ampoule, à usage intra veineux et plus récemment le Buccolam® en seringue à usage oral pédiatrique.

Leurs indications officielles sont :

- Pour l'Hypnovel® :
 - Chez l'adulte :
 - Sédation vigile avant et pendant les procédures à visée diagnostique et thérapeutique
 - En anesthésie : en prémédication avant l'induction, pour l'induction ou comme agent sédatif en association
 - Sédation en unité de soins intensifs
 - Chez l'enfant :
 - Mêmes indications hormis l'induction et l'utilisation comme agent sédatif lors de l'anesthésie
- Pour le Buccolam® :
 - Traitement des crises convulsives aiguës et prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents.

Un addendum de la commission nationale des stupéfiants de l'AFSSAPS datant de 2012 fait état de l'usage hors AMM du midazolam par voie orale ou nasale dans plusieurs situations. En médecine d'urgence, la voie intra nasale peut être utilisée en cas d'agitation. En pédiatrie, cette voie est également utilisée pour sédater les nourrissons à partir de l'âge d'1 mois, ainsi que dans certains cas pour traiter la douleur. Plusieurs études ont été menées pour pouvoir utiliser le midazolam au cours des soins dentaires.

Les contre-indications du midazolam dans le VIDAL:

- Hypersensibilité à la substance active
- Myasthénie grave
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère

Précautions d'emploi et interactions :

- Le midazolam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, une insuffisance hépatique ou une insuffisance cardiaque.
- Il doit être évité chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie, et les doses doivent être diminuées chez les patients en mauvais état général.
- Interactions médicamenteuses :
 - Inhibiteurs et inducteurs du CYP 3A4 : antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de la protéase du VIH, inhibiteurs calciques, l'atorvastatine (multiplication par 1,4 des concentrations plasmatiques), la rifampicine, le jus de pamplemousse et le millepertuis.
 - Les autres : le fentanyl, les antiépileptiques (la phénytoïne), les inhibiteurs calciques (vérapamil et diltiazem), les agents dopaminergiques, les myorelaxants, la nabilone, les anti-ulcéreux et les xanthines

5. La voie sublinguale

La voie sublinguale consiste à délivrer le médicament sous la langue. Cette zone, richement vascularisée, permet un passage du médicament directement dans le système sanguin, sans effet de premier passage hépatique, et augmente ainsi sa biodisponibilité. C'est un mode de délivrance du médicament rapide, et qui a déjà démontré son efficacité. En 1997 au Canada (28), une étude comparait l'efficacité de la voie SL par rapport à la voie orale et démontrait que la voie SL était plus efficace. Cette voie présente cependant quelques inconvénients : la quantité de médicament délivrée est limitée et la coopération du patient est nécessaire.

Il n'existe pas de forme commerciale de midazolam destinée à la voie sublinguale (tout comme il n'existe pas de forme orale pour les adultes).

Il existe peu d'articles dans la littérature concernant l'utilisation du midazolam par voie sublinguale. En clinique les articles concernent surtout la sédation en pédiatrie. En 1998 (29), une étude en double aveugle étudiait l'effet du midazolam SL chez des enfants 15 minutes après son administration. La conclusion était que plus de la moitié des enfants recevant des doses suffisantes de midazolam montraient une sédation satisfaisante. 2 études de 2008 ont corroboré ces affirmations (30,31). Du point de vue expérimental, une étude lilloise de 1999 (32) comparait la pharmacocinétique du midazolam sublingual vs IV chez des lapins. Celle ci démontrait l'absence de différence des paramètres pharmacocinétiques entre ces deux voies.

Un protocole est en cours de réalisation à Nantes (le protocole TORSIV) et vise à comparer l'efficacité des voies SL et IV pour la délivrance du midazolam au cours des endoscopies bronchiques.

II. Les résultats de l'étude

A. Anxiété et fibroscopie

Une étude de 2003 (33) montrait que, du point de vue des patients, la tolérance de la fibroscopie bronchique est médiocre sous anesthésie locale seule. Dans cette étude, l'anxiété était présente chez 45% des patients. Ils rapportaient la présence de phénomènes désagréables et douloureux fréquemment, plutôt chez les femmes que chez les hommes. Il semblerait cependant que l'expérience de l'opérateur et l'information délivrée permettaient un meilleur contrôle de l'anxiété des patients et des douleurs ressenties.

Notre étude corrobore ces données puisque, dans les 2 groupes confondus, la moyenne de l'anxiété avant de réaliser l'examen est de 4,72/10. C'est un chiffre élevé, qui traduit l'anxiété et la peur de la population générale devant cet examen. On peut avancer plusieurs hypothèses sur les raisons de cette anxiété avant l'examen. Tout d'abord l'idée que représente cet examen dans la population générale (« on va mettre un tuyau dans la gorge ») est en général mauvaise et probablement liée à la méconnaissance de l'examen, que ce soit par manque d'information, ou par désinformation (récit du vécu d'autres patients, examen qui se sont mal passés selon eux). La peur d'aller à l'hôpital, ou les raisons qui y amènent le patient peuvent participer de cette anxiété. Ça peut être aussi, dans le service lui même, la peur de l'inconnu, des appareils (la couleur noire du

fibroscope n'est pas rassurante), des bruits. Enfin, la peur de la douleur entre aussi en ligne de compte.

Les médecins sous estiment cette anxiété s'ils ne cherchent pas à la dépister et/ou à la quantifier.

B. Information

Pour un acte invasif, la première des mesures est d'informer le patient. Cela doit être réalisé par des explications détaillées du médecin prescripteur, et peut être complété en lui remettant une fiche explicative. L'objectif est de mettre le patient en confiance et d'atténuer l'inquiétude liée au caractère inconnu de l'exploration. Une étude de 1998 (34) qui examinait les craintes des patients subissant une fibroscopie concluait qu'une explication attentive des sensations éprouvées faisait mieux pour apaiser l'anxiété que la description de l'examen lui-même.

Cette information est cependant insuffisante pour une fraction de la population qui va continuer à appréhender l'examen et ressentir une inquiétude impossible à contrôler. C'est là qu'intervient le recours aux thérapeutiques d'appoint comme les benzodiazépines. Dans notre travail, l'information a été jugée insuffisante par 43% des patients avant la réalisation de la fibroscopie, mais elle a été donnée de façon correcte immédiatement avant l'examen dans le service d'endoscopie. Une proportion de patients assez faible avaient eu accès à la fiche d'information : 29%. Celle ci devrait être mise à disposition dans les services d'origine des patients, sur internet, ou délivrée lors de la remise de la convocation au patient.

C'est la responsabilité des médecins prescripteurs de l'examen de délivrer une information « loyale, claire et appropriée » à leurs patients, selon l'article 35 du Code de Déontologie Médicale. C'est cette information adaptée qui permet aux médecins d'obtenir le consentement éclairé des patients.

Quand on interroge les patients cependant, il est dommage que cette information tardive ait pour conséquence de laisser persister l'anxiété la veille de l'examen. (recommandation numéro 1)

C. Pertinence de l'EVA, action du midazolam sur l'anxiété et efficacité de la voie sublinguale

Pour mesurer les effets du midazolam en voie SL, nous avons comparé deux groupes : un groupe qui avait bénéficié du midazolam et un groupe qui n'en avait pas reçu.

Les patients ayant reçu le midazolam sont en moyenne plus jeunes : 53 ans versus 61 ans. L'évaluation de l'anxiété des patients avant l'examen était significativement plus élevée dans le groupe de patients ayant reçu le midazolam. En effet, leur EVA de l'anxiété est en moyenne plus élevée de 1,35 points que dans le groupe sans midazolam ($p < 0,05$). Il existe donc bien une fraction de la population qui est en moyenne plus anxieuse malgré l'information qu'elle a reçue. Avant que nous réalisions cette étude, l'évaluation de cette anxiété était opérateur-dépendante et reposait principalement sur l'expérience. Nous savons maintenant que l'EVA est validée pour l'évaluation de l'anxiété. Depuis cette étude, les pratiques ont été modifiées et l'EVA est utilisée dans le service au quotidien. Cette utilisation de l'EVA devrait être systématique lors de la réalisation d'examens potentiellement anxiogènes (recommandation numéro 2). Simple et pratique, l'évaluation de l'anxiété n'est plus réservée à l'opérateur mais peut ainsi être réalisée par tout membre de l'équipe soignante. (35)

Après l'examen, l'EVA de l'anxiété des patients à l'idée de refaire une fibroscopie est plus basse en moyenne dans le groupe avec midazolam à 3,22 que dans le groupe sans midazolam à 3,85 ($p = 0,371$). On peut en déduire que l'emploi de la benzodiazépine a ramené les patients les plus anxieux à un niveau d'anxiété équivalent à ceux qui l'étaient le moins dans notre échantillon. En comparant l'EVA avant, et l'EVA après, nous obtenons donc un Delta-anxiété plus important dans le groupe avec midazolam à - 2,53 que dans l'autre groupe à - 0,58, ce qui signifie que la différence d'anxiété mesurée est plus importante dans le groupe de patients ayant bénéficié du midazolam. On ne peut cependant exclure l'existence d'un effet placebo, et le degré de significativité de ces résultats est insuffisant.

Pour pouvoir généraliser les résultats à l'échelle de la population, nous avons réalisé un test de régression linéaire pour mesurer l'effet réel du midazolam sur l'évolution du Delta d'anxiété, en s'affranchissant des potentiels biais (ou « facteurs de confusion »). Ainsi, en associant ce Delta avec le fait d'avoir bénéficié de la sédation, nous retrouvons un score de -1,22 ($p < 0,05$). Donc l'utilisation du midazolam par voie sublinguale diminue l'anxiété

des patients de 1,22 point supplémentaires, quels que soient l'âge et le sexe du patient, ou l'importance de son anxiété avant l'examen.

Malgré ces résultats positifs, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes vis à vis de l'acceptation de réitérer l'examen, ce qui est un résultat inattendu, et qui diffère de ce qui avait été retrouvé dans des études précédentes (36,37). On notera cependant qu'une majorité des patients dans les 2 groupes seraient d'accord pour refaire une fibroscopie dans les mêmes conditions (plus de 90%).

L'utilisation de midazolam par voie sublinguale n'a pas eu de complications graves dans notre étude. De plus, l'existence d'un antidote du midazolam, le flumazénil (Anexate®), permet le cas échéant de reverser les effets du midazolam.

Sur 26 patients ayant bénéficié de son utilisation, une fibroscopie a dû être interrompue en raison d'un réflexe nauséux important empêchant le passage par voie orale, sans qu'un lien existe avec l'emploi du midazolam.

Nous n'avons pas observé de troubles de la conscience ou de désaturation motivant un arrêt de la procédure. Nous n'avons pas eu à employer l'anexate. Après l'examen, 3 patients ont présenté un score d'Aldrete inférieur à la valeur autorisant leur sortie après 15 minutes. Il s'agissait pour 2 patients d'une somnolence et pour 1 patient d'une désaturation à 86%. Cela représente 11,5% des patients ayant bénéficié du midazolam. Ces patients ont donc été surveillés plus longtemps. Pour ces 3 patients, le score de 9/10 a été atteint au bout d'une heure. Il est impératif dans ce contexte, de ne pas délivrer le midazolam aux patients se déplaçant seuls ou repartant au volant de leur voiture. (recommandation numéro 3). C'est d'ailleurs cette mesure qui est la principale cause de non délivrance du midazolam dans notre étude : 13 patients sur les 16 récusés étaient venus seuls.

D. Tolérance de l'examen

La fibroscopie bronchique est un examen qui reste globalement désagréable puisque 75% des patients en ont ressenti des effets négatifs. Il s'agit en majorité du réflexe de toux, de nausées et du « goût de l'anesthésie locale » selon les patients. Il n'existe actuellement aucun produit associant la lidocaïne et un parfum masquant le goût de ce médicament. Il semblerait que l'anesthésie locale ne soulage que partiellement ces effets. Contrairement à ce que nous pensions, nous observons un résultat statistiquement négatif de l'emploi du

cathlon. En pratique quotidienne, cette technique est plus rapide que l'utilisation habituelle du spray et du gel de lidocaïne pour l'anesthésie locale.

La fibroscopie est également un examen qui peut être douloureux. Plus de 20% des patients décrivent des douleurs malgré l'anesthésie. Les douleurs sont essentiellement liées au passage de l'endoscope dans la narine (70% des patients). Le gel de lidocaïne est insuffisant pour soulager cette douleur. On pourrait discuter l'intérêt de donner un analgésique avant l'examen, ou d'associer le midazolam avec un analgésique, comme cela est réalisé dans d'autres pays (38). Le traitement de la douleur est actuellement un enjeu médical majeur. Ces douleurs, ainsi que les effets désagréables entrent sans doute en ligne de compte chez les 10% de patients ne souhaitant pas refaire de fibroscopie dans les mêmes conditions. Au total dans notre travail, 42% des patients ayant reçu du midazolam et 30% du groupe n'en ayant pas reçu aimeraient, si ils devaient refaire une fibroscopie bronchique, bénéficier d'une anesthésie générale. Dans d'autres spécialités comme la gastroentérologie, l'anesthésie générale est plus souvent employée. Elle est systématique pour les coloscopies, et de plus en plus fréquemment utilisée pour les endoscopies hautes.

E. Les limites de l'étude

Limites du type d'étude et niveau de preuve.

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective. Cela représente un niveau de preuve scientifique de grade B (Annexe 6). Pour pouvoir obtenir un niveau de preuve de grade A, plus haut niveau de preuve, il faudrait randomiser les échantillons et réaliser une étude en double aveugle. Pour cela, il est nécessaire d'obtenir l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) et trouver un financement pour mettre en place l'étude.

Limites de l'échantillon

La puissance de l'étude est limitée par le faible nombre de patients interrogés. Sur plus de 4000 fibroscopies par an au CHRU de Lille, nous avons étudié 124 patients. De plus, une proportion relativement peu importante de patients a pu bénéficier de la délivrance de midazolam sublingual. Seuls 26 patients sur 124, soit 20%, y ont eu accès, mais 13 autres auraient dû en bénéficier mais n'ont pas pu pour des problèmes de conduite automobile. Un plus gros recrutement et une démarche multicentrique permettraient d'augmenter la puissance de cette étude.

Limites de la sélection

Tous les patients devant réaliser une fibroscopie ont été sélectionnés pour participer à l'étude, sans considération d'antécédents ou d'indication de l'examen. La procédure de sélection des patients à qui délivrer le midazolam en sublingual jusqu'à maintenant était basée uniquement sur l'interrogatoire du patient et sur l'expérience de l'opérateur. Il est probable que l'anxiété de certains des 98 patients du groupe n'ayant pas reçu de midazolam a été sous-évaluée (au moins 1 des patients de ce groupe a obtenu un score de 10/10 avant l'examen). L'utilisation de l'EVA de manière systématique par le personnel soignant pourrait pallier à ce biais de sélection (cf recommandation numéro 2), et fournirait une mesure objective pour pouvoir randomiser une nouvelle étude. En plus de la randomisation, il faudrait que l'étude de ce produit se fasse contre placebo et en double aveugle, pour s'assurer de l'effet réel du midazolam en sublingual.

Limites de la connaissance du midazolam en voie sublinguale

En terme d'utilisation du midazolam, il s'agissait jusqu'à présent d'une utilisation empirique, hors AMM de cette molécule. La voie sublinguale, dans notre étude, montre une efficacité réelle. Cependant, hormis l'étude lilloise du Pr Odou, nous n'avons retrouvé aucune recherche clinique s'attachant à mesurer l'effet pharmacologique du midazolam par voie sublinguale sur l'homme adulte. Même si la dose employée paraît être suffisante pour la majorité des patients, la limitation à 5 mg maximum pourrait être insuffisante pour certains patients (surpoids, obésité). Il en va de même pour l'utilisation d'une demi dose pour les patients de plus de 70 ans. Il est aussi probable que l'effet du midazolam varie en fonction des personnes, de l'âge, du genre, des antécédents médicaux, et de l'habitude d'avoir recours aux benzodiazépines dans la vie quotidienne.

La durée de conservation du produit sous la langue de même que le délai de délivrance avant l'examen doivent être évalués plus précisément. Le pic d'action a été estimé à 10 minutes pour cette étude mais, dans la mesure où certains patients ont présenté une somnolence après l'examen, peut-être le pic est-il plus tardif (15 minutes).

Une nouvelle étude devrait s'atteler à étudier de manière précise la pharmacocinétique et la biodisponibilité du midazolam, par voie sublinguale, avant de pouvoir généraliser son emploi.

III. Au terme de notre étude

A. Les recommandations

1. En France

Il n'existe pas, en France, de recommandation particulière portant sur la sédation pendant une fibroscopie bronchique. En effet, la sédation avec perte de conscience est du domaine du médecin anesthésiste réanimateur. Pour réaliser l'examen et améliorer le confort des patients, seuls sont reconnus le mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote, la prémédication orale (par lorazépam Temesta® ou par hydroxyzine Atarax®) et l'anesthésie locale. Le mélange équimolaire a montré son effet sur la douleur et la toux dans un essai randomisé(9). Quant à l'anesthésie locale, l'utilisation de la lidocaïne est systématique.

2. Ailleurs

En Angleterre, des articles de 2001 et 2003 (39,40) précisent qu'il est intéressant que tous les patients puissent bénéficier d'une sédation, sauf contre indication, lors de la réalisation d'une fibroscopie. Mais ces deux articles s'accordent sur le fait qu'aucune recommandation précise n'existait alors.

Au Mexique, en 2003 (41), devant l'absence de recommandation vis-à-vis de la sédation, l'intérêt du propofol était étudié versus l'anesthésie locale seule. La conclusion était que la tolérance est bien meilleure sous sédation.

Dans l'American College of Chest Physicians de 2011 (11), il est dit que la tolérance de l'examen et la satisfaction des patients étaient significativement améliorés sous sédation. Cette sédation était recommandée pour tous les patients devant bénéficier d'une fibroscopie. Pour le type de sédatif à employer, plusieurs options étaient envisageables, mais la préférence allait à l'utilisation des benzodiazépines, en particulier en raison de leurs effets : la sédation et l'amnésie antérograde diminuaient l'inconfort du patient, augmentaient la tolérance et l'acceptation de réitérer l'examen et amélioraient les conditions de travail des médecins. Dans cette catégorie de médicament, le choix se portait sur le midazolam notamment à cause de sa action rapide et de la courte durée de cette action.

En 2013 dans l'European Respiratory Journal (42), il était réalisé un état des lieux des pratiques concernant la sédation en fibroscopie. Il y était fait état de l'absolue nécessité de la présence d'un anesthésiste pour la réalisation d'une sédation profonde, dite « inconsciente ». Pourtant, il apparaissait nécessaire de porter plus d'attention à la formation des spécialistes à la sédation modérée (« proceduralist-administered sedation »), notamment concernant l'utilisation du midazolam et du propofol. Finalement, même si les procédures varient selon les pays, beaucoup recommandent maintenant l'utilisation de la sédation. A l'heure actuelle et avec les moyens dont nous disposons, « It is time for patient to undergo bronchoscopy without discomfort » S.Gasparini (43).

3. Les autres molécules

Dans la sédation consciente, d'autres molécules ont été étudiées:

- le propofol (Diprivan®)

C'est un sédatif hypnotique utilisé en anesthésie. Il agit sur les récepteurs GABA de la même manière que le midazolam. Deux études de 1993 (44,45) comparaient le propofol et le midazolam (en intraveineux). Celles-ci montrent que le propofol agit plus rapidement, que les patients récupèrent plus vite et qu'il n'y a pas de différence significative en termes d'efficacité entre les 2 molécules. Toutefois, le propofol ne peut être utilisé en France que par un anesthésiste-réanimateur. Une étude de 2011 montrait que l'utilisation du propofol lors des fibroscopies pouvait se faire en sécurité (25)

-les opioïdes

Souvent employés en association avec les benzodiazépines, ils fonctionnent en synergie avec elles, et possèdent des propriétés propres antitussives. En règle générale, le plus utilisé est le Fentanyl® ou l'oxycodone aux USA.

B. Le protocole actuel du service

La réalisation de cette étude a impacté la pratique quotidienne, et nous avons mis au point un protocole à usage interne. L'utilisation de l'EVA est maintenant quotidienne. Si l'EVA de l'anxiété des patients avant l'examen dépasse 5, et qu'il n'existe pas de contre indications, les patients peuvent bénéficier d'une sédation par midazolam sublingual avant

la fibroscopie. La dose de 0,07mg/kg est délivrée avant l'examen, en conservant le produit 10 minutes sous la langue. Pendant l'examen, les patients sont surveillés par l'opérateur et par oxymétrie (systématique au cours des fibroscopies). Après l'examen, le patient est surveillé pendant 60 minutes au minimum. Le niveau de sédation est évalué par le score d'Aldrete. Un score supérieur ou égal à 9/10 autorise le départ du service.

Le temps de réalisation de l'examen dans cette étude ne reflète que la durée de l'examen endoscopique proprement dit. Si on y ajoute la délivrance du midazolam et son délai d'action, le temps total d'une fibroscopie avec le midazolam en sublingual est plus long. Cela nécessite une adaptation de l'organisation.

Le flumazénil (Anexate®) est conservé dans le chariot d'urgence. En cas d'utilisation, il faut délivrer une dose initiale de 0,2 mg I.V, puis 0,1 mg par 0,1 mg, jusqu'au réveil du patient.

C. Les points essentiels qui entourent l'utilisation du midazolam

Recommandation numéro 1: L'information délivrée au patient avant l'examen doit être améliorée par les explications du médecin prescripteur et par le biais d'une notice explicative en amont de la réalisation de l'acte lui-même.

Recommandation numéro 2: Utiliser l'EVA de manière systématique pour évaluer l'anxiété des patients avant de réaliser un examen potentiellement anxiogène, dans notre cas la fibroscopie bronchique. Dans notre étude, nous retenons un niveau de 5/10 pour délivrer le midazolam.

Recommandation numéro 3: Les patients doivent nécessairement venir et repartir accompagnés d'un tiers lors de la réalisation d'une fibroscopie avec midazolam. Ceci doit être prévu lors de la première consultation.

D. Autres champs d'applications

L'usage du midazolam en sublingual montre une amélioration de l'anxiété dans notre étude sur la fibroscopie bronchique. Il existe, en pratique quotidienne de la médecine que ce soit en hospitalisation, en ambulatoire ou en externe (libéral), beaucoup d'autres examens invasifs proposés aux patients. Tout en prenant soin de respecter les précautions de base que nous avons mises en évidence, et les contre indications du

midazolam, il peut être intéressant de réfléchir à ce nouveau champ potentiel d'applications.

Ce protocole pourrait par exemple être employé lors d'examens radiologiques. On pense notamment à la réalisation d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) chez des patients claustrophobes.

Plus couramment, d'autres examens sont réalisés régulièrement sans que la question de l'anxiété du patient soit particulièrement prise en charge. Il existe beaucoup d'examens dont la réalisation est rapide et dont l'intérêt diagnostique ou thérapeutique est essentiel. Mais ces examens sont aussi potentiellement très anxiogènes et/ou douloureux : les ponctions diverses (pleurales, lombaires), la réalisation de myélogrammes.

CONCLUSION

Dans cette étude, nous nous sommes attachés à démontrer que l'emploi du midazolam en sublingual était efficace sur l'anxiété des patients. Pour évaluer cette anxiété, l'utilisation d'une Echelle Visuelle Analogique s'est révélée être une méthode valable, pratique et rapide. Les résultats positifs de cette étude sont encourageants quant à l'utilisation de ce médicament via cette voie d'administration. Son efficacité, ainsi que l'absence de complications sévères, justifie sa présence dans l'arsenal thérapeutique du pneumologue devant réaliser une endoscopie bronchique. Mais son utilisation nécessite des précautions, que ce soit avant l'examen (contre-indications) ou après l'examen (surveillance et risques des transports). Il reste cependant du travail vis à vis de ce nouveau mode d'administration du midazolam. Même si le niveau de preuve de cette étude est modéré, cette étude pose les bases d'une réflexion qui pourrait déboucher sur un projet de plus grande envergure. Si nos conclusions sont corroborées, une nouvelle indication ainsi qu'une nouvelle galénique pour le midazolam pourraient voir le jour.

En dépit de cette prise en charge, cette étude met également en exergue la persistance de phénomènes douloureux et désagréables subis par le patient au cours de cet examen. Le praticien doit s'attacher à trouver un moyen d'améliorer les techniques de soins et d'anesthésie pour diminuer l'inconfort du patient. La mise en place d'une analgésie avant l'examen pourrait être un moyen intéressant pour y parvenir.

La qualité de l'information reçue par le patient en amont de l'examen est un point primordial dans la prise en charge de l'anxiété des patients. Dans notre étude, les patients l'ont jugée globalement insuffisante. Les médecins prescripteurs devront s'attacher à prendre le temps d'expliquer au patient en détail les modalités d'une endoscopie bronchique. Dans leur majorité, et malgré l'anxiété et l'inconfort provoqué par la fibroscopie, les patients sont volontaires pour bénéficier à nouveau de l'examen, si cela était nécessaire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. JP Homasson. Fibroscopie bronchique et interventionnelle. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0975, 20 03,6p .
2. Facciolongo N¹, Patelli M, Gasparini S, Lazzari Agli L, Salio M, Simonassi C, Del Prato B, Zanoni P Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009 Mar;71(1):8-14.
3. Perruchoud A, Tschan M, Heitz M, Anderes U, Henchoz L, Herzog H. Complications of bronchoscopy. *Schweiz Med Wochenschr.* mai 1982;112(22):784-789.
4. Randell T, Yli-Hankala A, Valli H, Lindgren L. Topical Anaesthesia of the Nasal Mucosa for Fibreoptic Airway Endoscopy. *Br J Anaesth.* 2 janv 1992;68(2):164-167.
5. Rubin HJ, Kully BM. Topical anesthesia in bronchoscopy. *AMA Arch Otolaryngol.* 1 juill 1952;56(1):13-23.
6. Middleton RM, Shah A, Kirkpatrick MB. Topical nasal anesthesia for flexible bronchoscopy. a comparison of four methods in normal subjects and in patients undergoing transnasal bronchoscopy. *CHEST J.* 1 mai 1991;99(5):1093-1096.
7. Graham DR, Hay JG, Clague J, Nisar M, Earis JE. Comparison of three different methods used to achieve local anesthesia for fiberoptic bronchoscopy. *CHEST J.* 1 sept 1992;102(3):704-707.
8. Stolz D, Chhajed PN, Leuppi J, Pflimlin E, Tamm M. Nebulized lidocaine for flexible bronchoscopy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CHEST J.* 1 sept 2005;128(3):1756-1760.
9. Febvre M, Trosini-Desert V, Atassi K, Hermant C, Colchen A, Raspaud C, et al. Les bonnes pratiques de la bronchoscopie souple diagnostique, en 2007. *Rev Mal Respir.* déc 2007;24(10):1363-1392.
10. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee a S of the S of CC of the BTS. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax.* 2 janv 2001;56(suppl 1):i1-i21.
11. Wahidi MM, Jain P, Jantz M, Lee P, Mackensen GB, Barbour SY, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients. *Chest.* nov 2011;140(5):1342-1350.
12. Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: a double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* août 2000;91(2):473-479.

13. Rice WR. Analyzing Tables of Statistical Tests. *Evolution*. janv 1989;43(1):223.
14. Berrada S, Khoubila A, Moussaoui D, Kadiri N. Définition et étiopathogénie des troubles anxieux. *Espérance Médicale*. Mai 2010. Tome 17.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1960;23(1):56-62.
16. Davey HM, Barratt AL, Butow PN, Deeks JJ. A one-item question with a Likert or Visual Analog Scale adequately measured current anxiety. *J Clin Epidemiol*. avr 2007;60(4):356-360.
17. Elkins G, Staniunas R, Rajab MH, Marcus J, Snyder T. Use of a numeric visual analog anxiety scale among patients undergoing colorectal surgery. *Clin Nurs Res*. août 2004;13(3):237-244.
18. Romanik W, Kanski A, Soluch P, Szymanska O. Preoperative anxiety assessed by questionnaires and patient declarations. *Anestezjol Intensywna Ter*. déc 2008;41(2):94-99.
19. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol*. août 1990;10(4):244-251.
20. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg*. déc 1970;49(6):924-934.
21. White PF, Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth Analg*. mai 1999;88(5):1069-1072.
22. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002;96.4: 1004-17.
23. Knape JTA, Adriaensen H, Aken H van, Blunnie WP, Carlsson C, Dupont M, et al. Guidelines for sedation and/or analgesia by non-anaesthesiology doctors. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(07):563-567.
24. Dang D, Robinson PC, Winnicki S, Jersmann HPA. The safety of flexible fibre-optic bronchoscopy and proceduralist-administered sedation: a tertiary referral centre experience. *Intern Med J*. 1 mars 2012;42(3):300-305.
25. Grendelmeier P, Kurer G, Pflimlin E, Tamm M, Stolz D. Feasibility and safety of propofol sedation in flexible bronchoscopy. *Swiss Med Wkly* 2011 Aug 26;141:w13248. doi: 10.4414/smw.2011.13248.
26. Du Cailar J. Midazolam. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 1984;3(3):151-152.
27. Bolon M, Boulieu R, Flamens C, Paulus S, Bastien O. Sedation induced by midazolam in intensive care: pharmacologic and pharmacokinetic aspects. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. juin 2002;21(6):478-492.

28. Lim TW, Thomas E, Choo SM. Premedication with midazolam is more effective by the sublingual than oral route. *Can J Anaesth J Can Anesth.* juill 1997;44(7):723-726.
29. Khalil S, Philbrook L, Rabb M, Wagner K, Jennings C, Chuang AZ, et al. Sublingual midazolam premedication in children: a dose response study. *Paediatr Anaesth.* 1998;8(6):461-465.
30. Layangool T, Sangtawesin C, Kirawittaya T, Prompan W, Attachoo A, Pechdamrongsakul A, et al. A comparison of oral chloral hydrate and sublingual midazolam sedation for echocardiogram in children. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet.* oct 2008;91 Suppl 3:S45-52.
31. Kattoh T, Katome K, Makino S, Wakamatsu N, Toriumi S. Comparative study of sublingual midazolam with oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia. *Masui.* oct 2008;57(10):1227-1232.
32. Odou P, Barthélémy C, Chatelier D, Luyckx M, Brunet C, Dine T, et al. Pharmacokinetics of midazolam: comparison of sublingual and intravenous routes in rabbit. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1 mars 1999;24(1):1-7.
33. Barlési, F., et al. Évaluation de la tolérance de la fibroscopie bronchique par auto-questionnaire: la parole aux patients... *Revue des maladies respiratoires* 20.3-C1 (2003): 335-340.
34. Poi PJ, Chuah SY, Srinivas P, Liam CK. Common fears of patients undergoing bronchoscopy. *Eur Respir J.* mai 1998;11(5):1147-1149.
35. Yildirim F, Yurdakul A, Özkaya S. The Factors Affecting the Patient Comfort During Fiberoptic Bronchoscopy and Endobronchial Ultrasound. *CHEST J.* 1 mars 2014;145(3_MeetingAbstracts):493A.
36. Cases Viedma E, Pérez Pallarés J, Martínez García MA, López Reyes R, Sanchís Moret F, Sanchís Aldás JL. A randomised study of midazolam for sedation in flexible bronchoscopy. *Arch Bronconeumol.* juin 2010;46(6):302-309.
37. Maguire GP, Rubinfeld AR, Trembath PW, Pain MC. Patients prefer sedation for fibreoptic bronchoscopy. *Respirol Carlton Vic.* juin 1998;3(2):81-85.
38. Hasen KV, Samartzis D, Casas LA, Mustoe TA. An outcome study comparing intravenous sedation with midazolam/fentanyl (conscious sedation) versus propofol infusion (deep sedation) for aesthetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* nov 2003;112(6):1683-1689; discussion 1690-1691.
39. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee a S of the S of CC of the BTS. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax.* 2 janv 2001;56(suppl 1):i1-i21.
40. Pickles J, Jeffrey M, Datta A, Jeffrey AA. Is preparation for bronchoscopy optimal? *Eur Respir J.* août 2003;22(2):203-206.
41. Gonzalez R, De-La-Rosa-Ramirez I, Maldonado-Hernandez A, Dominguez-Cherit G. Should patients undergoing a bronchoscopy be sedated? *Acta Anaesthesiol Scand.* avr 2003;47(4):411-415.

42. José RJ, Shaefi S, Navani N. Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 1 juin 2013;22(128):106-116.
43. Gasparini S. It is time for patients to undergo bronchoscopy without discomfort. *Eur Respir J.* 9 janv 2011;38(3):507-509.
44. Clarkson K, Power CK, O'Connell F, Pathmakanthan S, Burke CM. A comparative evaluation of propofol and midazolam as sedative agents in fiberoptic bronchoscopy. *CHEST J.* 1 oct 1993;104(4):1029-1031.
45. Crawford M, Pollock J, Anderson K, Glavin RJ, Macintyre D, Vernon D. Comparison of Midazolam with Propofol for Sedation in Outpatient Bronchoscopy. *Br J Anaesth.* 4 janv 1993;70(4):419-422.

ANNEXES

Annexe 1 Score d'Aldrete modifié

Score de réveil d'Aldrete modifié		
Critères	Score	Signes cliniques
Activité motrice	2	Mobilise ses quatre membres
	1	Mobilise deux membres
	0	Aucun mouvement
Respiration	2	Grands mouvements respiratoires
	1	Efforts respiratoires limités ou dyspnée
	0	Aucune activité respiratoire spontanée
Activité circulatoire	2	PA systolique +/- 20% valeur préopératoire
	1	PA systolique +/- 20-50% valeur préopératoire
	0	PA systolique +/- 50% valeur préopératoire
Conscience	2	Complètement réveillé
	1	Réveillé à l'appel de son nom
	0	Aucun réveil à l'appel
SpO ₂ (saturation pulsée en oxygène)	2	> 92% à l'air
	1	Complément d'O ₂ nécessaire pour SpO ₂ >90%
	0	< 92% avec complément O ₂

Annexe 2 Questionnaire partie 1

QUESTIONNAIRE SEDATION

Date :
 Hypnovel Pas d'hypnovel Nom (anonymisé):sigma
 Refus de l'examen sans hypnovel

Avant la fibroscopie***Le patient :**

Sexe : F H
 Age : Ans Poids du patient : Kgs

***Antécédents :**

Q1/ Avez-vous déjà eu une fibroscopie digestive ?
 non Oui il y a mois

Q2/ Avez-vous déjà eu une fibroscopie bronchique ?
 non Oui il y amois

Comment ? locale seule AG

Q3/ Contre –indications à la fibroscopie : (1 item coché, exclusion de l'étude)

- patient incapable de répondre aux questions (état grave, problèmes linguistiques)
 Allergie midazolam ou lidocaïne

Q3 bis/ contre indications à l'hypnovel :

- grossesse
 traité au long cours par des traitements neuroleptiques
 Saturation inférieure à 92% en Air ambiant
 Patient venu seul OU repartant en voiture et ne pouvant rester OU ayant des examens dans un délai de 4h

Q4 / Avez vous fumé ce matin ?

Oui Non

Q5/ Vous a-t-on délivré, ou avez vous pris, un médicament pour calmer l'anxiété avant cet examen ?

Oui Non

***Evaluation de l'anxiété**

Q6/ Evaluation de l'anxiété par une EVA.

Est-ce que cet examen vous angoisse ? Avez-vous peur de cet examen?

Score EVA :

Pendant la fibroscopie

Opérateur : PhR CF XD JS FV JLL SB CR

Type examen : Fibroscopie standard (FS) FS + LBA FS + biopsies

Durée de l'examen : minutes

Type de fibroscope : 5,0mm 4,2mm

Voie d'introduction de l'endoscope : Nasale Orale

Dose d'Hypnovel administrée :

(0.07 mg/kg, max 5 mg, ½ dose si >70 ans)

Utilisation du cathlon pour anesthésie locale : Oui Non

Paramètres vitaux :

Saturation avant : Saturation fin d'examen : TA :

Oxygène pendant l'examen : Oui Non Aérosols après : Oui Non

Annexe 3 Questionnaire partie 2

Présence d'effets indésirables pendant l'examen (rempli par opérateur) :

Oui Non

Si oui, lesquels :

Nécessité d'arrêt prématuré de l'examen :

Oui Non

Si oui, pour quelle raison ?

.....

<u>Après la fibroscopie</u>

Q7/ Pendant l'examen, avez vous ressenti des douleurs ?

Oui Non

Q8/ Si oui, évaluez le niveau de douleur ressentie pendant l'examen sur cette échelle :

Score EVA :

Q9/ Si oui, où avez vous eu mal ? :

Nez Gorge Poumon Autre :

Q10/ Avez vous, pendant l'examen, ressenti d'autres effets désagréables ?

Oui Non

Q 11/ Si oui, lesquels ?

Toux Nausées Essoufflement Autre :

Q12/ Referiez vous cet examen dans les mêmes conditions ?

Oui Non

Q13/ Ré-évaluez maintenant votre anxiété si vous deviez refaire cet examen dans les même conditions qu'aujourd'hui :

EVA :

Q14/ Souhaiteriez vous pouvoir bénéficier d'une sédation ou d'une anesthésie générale si on devait vous refaire cet examen ?

Oui Non

Q15/ Evaluation de la conscience par le score d'Aldrete (à remplir par l'opérateur) :

- 30 minutes après l'administration d'hypnovel :

Q16/ Estimez vous que l'information dont vous avez bénéficié au sujet de cet examen **avant d'arriver dans le service d'endoscopie** était :

Très mauvaise Mauvaise Bonne Très bonne Ne sait pas

Q17/ Estimez vous que l'information dont vous avez bénéficié au sujet de cet examen **dans le service d'endoscopie** était :

Très mauvaise Mauvaise Bonne Très bonne Ne sait pas

Q18/ Vous a-t-on remis une fiche d'information sur la fibroscopie ?

Oui / Non

Annexe 4 Echelle de Hamilton

APPENDIX I

ASSESSMENT OF DEPRESSION

Item No.	Score Range	Symptom	Score
1	0-4	Depressed mood	
2	0-4	Guilt	
3	0-4	Suicide	
4	0-2	Insomnia, initial	
5	0-2	" middle	
6	0-2	" delayed	
7	0-4	Work and interests	
8	0-4	Retardation	
9	0-2	Agitation	
10	0-4	Anxiety, psychic	
11	0-4	" somatic	
12	0-2	Somatic symptoms, gastrointestinal	
13	0-2	" general	
14	0-2	Genital symptoms	
15	0-4	Hypochondriasis	
16	0-2	Loss of insight	
17	0-2	" weight	
18	0-2	Diurnal variation { M E	
19	0-4	Depersonalization, etc.	
20	0-4	Paranoid symptoms	
21	0-2	Obsessional symptoms	

Grading

0 Absent
1 Mild or trivial
2 Moderate
3 }
4 Severe

0 Absent
1 Slight or doubtful
2 Clearly present

62

MAX HAMILTON

APPENDIX II

CHECK LIST OF SYMPTOMS OF DEPRESSIVE STATES

Item No.	Range of Scores	Symptom	Item No.	Range of Scores	Symptom
1	0-4	<i>Depressed Mood</i> Gloomy attitude, pessimism about the future Feeling of sadness Tendency to weep Sadness, etc. 1 Occasional weeping . . . 2 Frequent weeping 3 Extreme symptoms 4	10	0-4	<i>Anxiety, psychic</i> Tension and irritability Worrying about minor matters Apprehensive attitude Fears
2	0-4	<i>Guilt</i> Self-reproach, feels he has let people down Ideas of guilt Present illness is a punishment Delusions of guilt Hallucinations of guilt	11	0	<i>Anxiety, somatic</i> Gastrointestinal, wind, indigestion Cardiovascular, palpitations, headaches Respiratory, genito-urinary, etc.
3	0-4	<i>Suicide</i> Feels life is not worth living Wishes he were dead Suicidal ideas Attempts at suicide	12	0-2	<i>Somatic Symptoms, Gastrointestinal</i> Loss of appetite Heavy feelings in abdomen Constipation
4	0-2	<i>Insomnia, initial</i> Difficulty in falling asleep	13	0-2	<i>Somatic Symptoms, General</i> Heaviness in limbs, back, or head Diffuse backache
5	0-2	<i>Insomnia, middle</i> Patient restless and disturbed during the night	14	0-2	<i>Genital Symptoms</i> Loss of libido Menstrual disturbances
6	0-2	<i>Insomnia, delayed</i> Waking during the night Waking in early hours of the morning and unable to fall asleep again	15	0-4	<i>Hypochondriasis</i> Self-absorption (bodily) Preoccupation with health Querulous attitude Hypochondriacal delusions
7	0-4	<i>Work and Interests</i> Feelings of incapacity Listlessness, indecision and vacillation Loss of interest in hobbies Decreased social activities Productivity decreased Unable to work Stopped working because of present illness only 4 (Absence from work after treatment or recovery may rate a lower score.)	16	0-2	<i>Loss of Weight</i>
8	0-4	<i>Retardation</i> Slowness of thought, speech, and activity Apathy Stupor Slight retardation at interview . . 1 Obvious retardation at interview . . 2 Interview difficult 3 Complete stupor 4	17	2-0	<i>Insight</i> Loss of insight 2 Partial or doubtful loss 1 No loss 0 (Insight must be interpreted in terms of patient's understanding and background.)
9	0-2	<i>Agitation</i> Restlessness associated with anxiety	18	0-2	<i>Diurnal Variation</i> Symptoms worse in morning or evening. Note which it is.
			19	0-4	<i>Depersonalization and Derealization</i> Feelings of unreality Nihilistic ideas } Specify
			20	0-4	<i>Paranoid Symptoms</i> Suspicious Ideas of reference Delusions of reference and persecution } Not with a depressive quality Hallucinations, persecutory }
			21	0-2	<i>Obsessional Symptoms</i> Obsessive thoughts and compulsions against which the patient struggles

Annexe 5 Modified Observer's: Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/S)

Response	Score level
Responds readily to their name spoken in a normal tone	5 (Alert)
Lethargic response to their name spoken in a normal tone	4
Response only after their name is called loudly and/or repeatedly	3
Response only after name spoken with mild prodding or shaking	2
Does not respond to mild prodding or shaking	1
Does not respond to noxious stimuli (Trapezius squeezing)	0

Annexe 6 Niveaux de preuve scientifique d'une étude

Niveau 1	
Essais comparatifs randomisés de forte puissance	A
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie
Niveau 2	
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	B
Études comparatives non randomisées bien menées	
Études de cohorte	Présomption scientifique
Niveau 3	
Études cas-témoins	
Niveau 4	
Études comparatives comportant des biais importants	C
Études rétrospectives	
Séries de cas	
Études épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)	Faible niveau de preuve scientifique

AUTEUR : MEIGNIE Louis

Date de Soutenance : Mardi 1^{er} Juillet 2014

Titre de la Thèse : Evaluation de l'efficacité du midazolam par voie sublinguale sur l'anxiété des patients lors de la réalisation d'une endoscopie bronchique souple en ambulatoire. Etude observationnelle au CHRU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Pneumologie

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : Sédation – Midazolam – Sublingual – Echelle Visuelle Analogique – Bronchoscopie souple – Fibroscopie – Anxiété

Evaluation de l'efficacité du midazolam par voie sublinguale sur l'anxiété des patients lors de la réalisation d'une endoscopie bronchique souple en ambulatoire. Etude observationnelle au CHRU de Lille.

Contexte : En pneumologie, la fibroscopie bronchique est un examen réalisé quotidiennement. Sa réalisation nécessite systématiquement une anesthésie locale. Mais l'anxiété des patients lors de cet examen est souvent sous-estimée. Même si, au niveau international, la sédation est recommandée pour prendre en charge cette anxiété, il n'existe pas de consensus sur le type de sédation à employer. Cette étude se porte sur l'utilisation du midazolam par voie sublinguale pour diminuer cette anxiété.

Méthode : Dans cette étude observationnelle non randomisée réalisée en 2013-2014, nous avons comparé la mesure de l'anxiété, par une échelle visuelle analogique, avant et après l'examen de deux groupes de patients : un premier groupe ayant bénéficié de l'administration de midazolam par voie sublinguale, et un second n'en ayant pas reçu. Le mode de sélection des patients recevant le midazolam reposait sur l'appréciation de l'opérateur de la fibroscopie. Un score d'Aldrete à 9/10 permettait la sortie du service.

Résultats : Sur 124 patients inclus dans cette étude, 26 ont bénéficié de l'administration de midazolam en sublingual. Ce sont les patients les plus anxieux qui ont bénéficié de l'administration du midazolam : leur EVA-anxiété avant est plus élevée à 5,8/10 contre 4,4/10 dans le groupe sans midazolam ($p < 0,05$). Le Delta d'anxiété est modifié d'1,22 point de plus dans le groupe ayant reçu du midazolam ($p < 0,05$). L'acceptation de réitérer l'examen n'est pas modifiée significativement dans notre étude par la prise de midazolam. 3 patients sur 26 ont présenté un score d'Aldrete à 8/10 (2 somnolence légères et 1 désaturation à 86%). 75% des 2 groupes confondus ont rapporté des effets désagréables et plus de 20% décrivent des douleurs malgré l'anesthésie. 43% des patients jugeait l'information donnée en amont de l'examen comme mauvaise à très mauvaise. En revanche, celle-ci était jugée comme bonne à très bonne pour 97% des patients dans le service.

Conclusion : L'utilisation du midazolam diminue significativement l'anxiété des patients, mais il est indispensable de prendre des précautions. L'utilisation de l'EVA pour évaluer l'anxiété devrait être systématique avant la réalisation d'un examen invasif potentiellement anxiogène, et plus d'attention doit être portée à l'information délivrée au patient en amont de cet examen.

Composition du Jury :

Président : Pr Benoit Wallaert

Assesseurs : Pr Gilles Lebuffe

Pr Raymond Glantenet

Dr Philippe Ramon

Dr Jacques Soots

Directeur de thèse : Dr Philippe Ramon