



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Place de la dexmédétomidine chez le patient alcoolique
chronique dans la prévention du delirium en réanimation**

Présentée et soutenue publiquement le 15 mai 2017 à 18h
au Pôle Recherche
Par Johann Lavoisier

Président de jury :

- **Monsieur le Professeur Eric KIPNIS**

Assesseurs :

- **Monsieur le Professeur Raphael FAVORY**
- **Monsieur le Professeur Jean-Michel CONSTANTIN**
- **Madame le Docteur Claire BOULLE**

Directeur de Thèse :

- **Madame le Docteur Anne GUAGUERE**



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Place de la dexmédétomidine chez le patient alcoolique
chronique dans la prévention du delirium en réanimation**

Présentée et soutenue publiquement le 15 mai 2017 à 18h
au Pôle Recherche
Par Johann Lavoisier

Président de jury :

- **Monsieur le Professeur Eric KIPNIS**

Assesseurs :

- **Monsieur le Professeur Raphael FAVORY**
- **Monsieur le Professeur Jean-Michel CONSTANTIN**
- **Madame le Docteur Claire BOULLE**

Directeur de Thèse :

- **Madame le Docteur Anne GUAGUERE**

La Faculté de médecine Henry Warembourg de Lille n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leur auteur.

Résumé

Introduction : Le sevrage ventilatoire des patients alcooliques chroniques est difficile, en raison de la fréquence d'un delirium en réanimation. Nous avons évalué la place de la dexmédétomidine en complément d'une analgo-sédation « classique » pour la prévention du delirium des patients alcooliques chroniques en réanimation.

Méthodologie : Notre étude est rétrospective, de type avant/après, monocentrique. Les patients alcooliques chroniques sous ventilation mécanique recevaient soit une analgo-sédation « classique » seule, soit associée à la dexmédétomidine. Nos critères de jugement étaient la survenue de délirium, reposant sur le nombre de bolus de sédation nécessaires pour maintenir une sédation légère (RASS 0 à -2) et le nombre de sédatifs différents utilisés. Nous avons ensuite comparé la sous-population des patients avec un alcoolisme chronique plus important ($\geq 80\text{g/j}$).

Résultats : Nous avons inclus 117 patients : 49 dans le groupe dexmédétomidine, 68 dans le groupe sédation « classique ». Le groupe dexmédétomidine présentait une diminution significative du nombre moyen de bolus nécessaires ($p < 0,001$) et du nombre moyen de sédatifs utilisés ($p < 0,001$). Il n'y avait aucune différence sur la durée de ventilation mécanique, la mortalité, la survenue de PAVM, de choc septique. La durée de séjour en réanimation était allongée dans le groupe dexmédétomidine ($p = 0,004$). Le sous-groupe des plus éthyliques les plus sévères présentait des caractéristiques sensiblement comparables à notre population générale. Les résultats étaient identiques à ceux de notre population générale, hormis une absence de différence sur la durée de séjour en réanimation.

Conclusion : La dexmédétomidine réduit le delirium chez les patients alcooliques chroniques en réanimation. Son bénéfice sur la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation restent à démontrer pour les patients alcooliques chroniques.

Liste des abréviations

AMM: Autorisation de mise sur le marché

AVC : Accident vasculaire cérébral

BAV: Bloc atrio-ventriculaire

Bpm: Battement cardiaque par minute

BPS: Echelle Behavioral Pain Scale

CAM-ICU: échelle Confusion assessment method - intensive care unit

CH: Centre hospitalier

cmH₂O : centimètres d'eau

CNIL: Commission nationale de l'informatique et des libertés

CPP: Comité de protection des personnes

DEX: Dexmédétomidine

Dr: Docteur

DS : Déviation standard

DSR: Durée de séjour moyenne en réanimation

DVM J60 : Durée libre de ventilation mécanique à 60 jours d'inclusion

EVA: Echelle visuelle analogique

HAS: Haute autorité de santé

g/j : Grammes par jour

IGS II : score simplifié de gravité initiale. Equivalent francophone du score

SAPS II (simplified acute physiology score)

IVD: Intraveineuse directe

kg: Kilogrammes

min: Minutes

mmHg: Millimètres de mercure

OH : alcool

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PEEP : Pression positive de fin d'expiration

Pr: Professeur

Q25-75 : intervalle entre 25^{ème} percentile et 75^{ème} percentile

RASS: échelle de Richmond Agitation-Sedation Scale

SFAR: Société française d'anesthésie réanimation

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$: Microgrammes par kilogrammes de poids du patient par heure

VM : Ventilation mécanique invasive

Sommaire

Introduction	10
1) Sédation et sédation excessive	11
2) Alcoolisme chronique en réanimation	11
3) Delirium de réanimation	12
4) Dexmédétomidine : une sédation coopérative « physiologique »	13
5) Dexmédétomidine en réanimation	14
6) Rationnel de l'étude	15
Méthodologie	16
1) Critères inclusion	17
2) Critères d'exclusion	17
3) Population et constitution des groupes	17
4) Protocole de l'étude	18
5) Recueil de données	19
6) Critères de jugement	19
7) Analyse statistique	20
Résultats	21
1) Population générale	22
a. Caractéristiques de la population	22
b. Critère de jugement principal : delirium	24
c. Critères de jugements secondaires d'efficacité	26
d. Critères de jugements secondaires de tolérance	26
e. Comparaison des sédations « classiques » utilisées	26
2) Sous-population des éthyliques chroniques	28
Discussion	31
1) Reprise des résultats	32
2) Points forts	32

a. Une problématique fréquente	32
b. Une définition du delirium simple et reproductible	32
c. Un recrutement proportionnellement important	33
d. Une sous-population particulière : les patients éthyliques chroniques.....	34
e. Des résultats encourageants	35
f. Recherche d'effet-dose	35
3) Limites	35
a. Type d'étude.....	35
b. Biais de confusion	35
c. Manque de puissance.....	36
d. Un usage différent de la dexmédétomidine ?.....	37
Conclusion.....	38
Annexes	40
Bibliographie	42

Introduction

1) Sédation et sédation excessive

Les soins de réanimation sont destinés à des patients présentant ou susceptibles de développer des défaillances d'organes aigues, mettant en jeu le pronostic vital, et impliquant le recours à des méthodes de suppléances d'organes.

La sédation en réanimation représente un des moyens, notamment pharmacologique, pour assurer le confort et la sécurité du patient, dans ce milieu source d'agressions physiques et psychologiques. Une analgo-sédation de confort est donc souvent nécessaire, en particulier chez les patients sous assistance ventilatoire mécanique. L'objectif est de réduire l'inconfort et l'anxiété, de soulager la douleur, de permettre l'adaptation au ventilateur et de limiter les risques auxquels s'expose le patient durant les périodes d'agitation (auto-extubations, ablations intempestives de cathéters...)

Cependant, l'accumulation des sédatifs dans l'organisme peut également entraîner de nombreuses complications de morbi-mortalité, grevant ainsi le pronostic de ces patients. Il est donc primordial de chercher à optimiser la sédation, afin d'en limiter les effets adverses(1)(2)(3).

2) Alcoolisme chronique en réanimation

La prévalence de l'intoxication alcoolique chronique en France est estimée à 10% selon le dernier rapport de mars 2016 de L'INSERM sous la direction du Professeur Naassila, ce qui amène les réanimateurs à prendre fréquemment en charge des patients éthyliques chroniques.

Le métabolisme de l'éthanol est très majoritairement hépatique. Chez les alcooliques chroniques, il existe des perturbations des fonctions hépatiques : décuplage de l'induction enzymatique de l'isoenzyme P4502E1 du cytochrome P450, insuffisance hépatocellulaire, ou encore métabolisation de l'éthanol en acétaldéhyde qui est un bloqueur enzymatique direct (4). La pharmacocinétique des agents analgo-sédatifs est ainsi modifiée, expliquant certaines interactions médicamenteuses avec l'alcool (5). Les patients alcooliques chroniques

développent alors un phénomène d'accoutumance physique et psychique aux drogues analgo-sédatives, impliquant notamment la région du locus coeruleus (6).

En pratique clinique, cette imprégnation alcoolique chronique entraîne une relative résistance aux opiacés et sédatifs usuels (7)(8)(9).

3) Delirium de réanimation

En secteur de soins intensifs et réanimation, le terrain d'intoxication éthylique chronique favorise la survenue de delirium de réanimation. Branco et al retrouvent une augmentation par un facteur 5 du delirium chez les patients alcooliques chroniques hospitalisés avec près de 20% d'incidence (10).

Le delirium est défini par les critères du Diagnostic and Statistical Manual IV (DSM IV) comme un changement brutal de l'état mental, ou une modification des humeurs, associé à une baisse des capacités de concentration, une désorganisation de la pensée, une confusion et une altération du niveau de conscience. Ce delirium s'exprime cliniquement par une activité motrice augmentée le plus souvent, c'est-à-dire un dysfonctionnement psychomoteur aigu, avec une augmentation marquée de l'activité motrice et psychologique, souvent accompagnée d'une perte de contrôle de la motricité et d'une désorganisation de la pensée (11)(12).

Le delirium en réanimation entraîne de nombreuses complications (13)(14)(15)(16)(17) : augmentation de la durée de ventilation mécanique invasive (VM) (18) du risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) (19), allongement de la durée de séjour en réanimation et du coût total médico-économique. De plus, il a été prouvé une surmortalité nette en cas de présence de delirium, et ce d'autant plus que le delirium dure longtemps (20). Enfin, le delirium est associé à une qualité de vie post réanimation moindre et à une majoration du syndrome de stress post traumatique (21)(22).

4) Dexmédétomidine : une sédation coopérative « physiologique »

Les méthodes d'analgo-sédation actuelles ont évolué pour viser une sédation plus coopérative, avec des patients non douloureux, calmes, conscients ou facilement éveillables.

La dexmédétomidine (DEX) est une alternative thérapeutique. Elle présente un mode d'action innovant, par son action α_2 agoniste sélective beaucoup plus ciblée que son homologue la clonidine (23)(24). Son site d'action est le locus coeruleus, une région du tronc cérébral, zone carrefour de la neurotransmission médiée par la noradrénaline. Le locus coeruleus est ainsi impliqué dans les phénomènes de peur, d'anxiété et de régulation de l'éveil et du sommeil.

La DEX confère ainsi une sédation coopérative avec un effet on-off (25)(26). Elle augmente le fonctionnement normal des neurones noradrénergiques du locus coeruleus. Ainsi un stimulus excitateur cognitif est accentué par la stimulation de ces neurones, responsable d'une augmentation des performances cognitives. A l'inverse, un stimulus inhibiteur, comme la douleur ou l'inconfort, est sous exprimée par la stimulation de ces mêmes neurones, responsable d'une indifférence à l'environnement et à la douleur. Il s'agit donc là d'une sédation coopérative combinant une indifférence à l'environnement et à la douleur avec une conservation des capacités cognitives (23)(27).

Ces propriétés permettent une inhibition de l'activité sympathique, un meilleur contrôle de l'anxiété (28)(2), une meilleure analgésie et co-analgésie (29)(30). La DEX permet un sommeil lent « like » plus physiologique et plus réparateur (31). Elle préserve les fonctions cognitives (32) et réduit les épisodes amnésiques et l'anxiété chronique post réanimation (32)(33)(34)(35). Elle n'entraîne pas d'effet dépresseur respiratoire (21)(30)(36)(37)(38). Enfin, elle réduit le cout médico-économique en milieu de réanimation (39).

Sur le plan pharmacocinétique, son élimination hépatique est rapide, avec une demi-vie contextuelle de 3,14 heures. Cette élimination indépendante de la fonction rénale est particulièrement intéressante en secteur de soins intensifs où la prévalence de l'insuffisance rénale est élevée (23)(40).

Toutes ces propriétés cliniques et pharmacocinétiques font de la DEX un agent adapté à la sédation continue en réanimation.

5) Dexmédétomidine en réanimation

En 2012 sont parues deux études princeps : MIDEX et PRODEX (25). Elles ont comparé respectivement la DEX seule au midazolam et au propofol, chez des patients sous ventilation mécanique en réanimation. La DEX permettait une diminution significative de la durée médiane de ventilation mécanique. Elle permettait d'augmenter la durée de sédation éveillable, la coopération vigile et la capacité du patient à communiquer sa douleur. La DEX n'était pas inférieure sur le niveau de sédation souhaité (score de sédation RASS 0 à -3) ni sur la durée médiane de séjour en unités de soins intensifs (25).

Ces deux études ont notamment conduit l'HAS à réaliser une commission de transparence (CT-12359) de décembre 2012 concluant que la DEX apportait un service médical rendu important pour la sédation légère à moyenne. La dexmédétomidine a depuis l'AMM en France dans la sédation en unité de soins intensifs chez l'adulte nécessitant un état de sédation permettant une réponse à un stimulus verbal (score de 0 à -2 sur l'échelle de Richmond "RASS") chez des sujets en ventilation mécanique. Il n'a cependant pas été établi d'amélioration du service médical rendu de la dexmédétomidine par rapport au propofol ou au midazolam.

De plus, l'American College of Critical Care Medicine s'est appuyé sur ces études pour établir de nouvelles recommandations sur l'analgésie, l'agitation et le delirium en réanimation. Elle recommande en première intention l'utilisation d'agents sédatifs non benzodiazépines (sans privilégier le propofol ou la dexmédétomidine) pour améliorer le devenir des patients ventilés en réanimation (41).

De nombreuses études ont suivi en réanimation, démontrant sans équivoque la réduction du delirium avec la DEX (2)(42)(43)(44)(45).

En 2016, Constantin et al. ont mené une méta-analyse d'efficacité-sécurité de la dexmédétomidine sur près de 2000 patients au travers de 16 études randomisées en réanimation. Les résultats confirmaient une efficacité de la DEX sur la réduction du sevrage ventilatoire de 48h, sur la réduction de la DSR, et sur le delirium (46).

Des essais prometteurs confirment le bénéfice de la dexmédétomidine dans la prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique chez des patients hospitalisés. La dexmédétomidine semble en effet diminuer l'agitation du patient éthylique chronique (45)(47).

6) Rationnel de l'étude

Au vu des posologies classiquement élevées d'analgo-sédation en réanimation chez les patients éthyliques chroniques, et des complications de la sédation excessive, il paraît légitime de réduire leur utilisation en réanimation.

Il existe des recommandations françaises claires et récentes de 2016 sur la prise en charge du sevrage alcoolique, basée notamment sur l'usage de benzodiazépines en première intention (48).

En revanche, il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation ni étude à notre connaissance sur la prise en charge consensuelle du delirium en réanimation pour les patients alcooliques chroniques. Par conséquent, la place de la DEX dans cette indication reste à définir.

Notre étude a donc cherché à évaluer l'intérêt de l'utilisation de la dexmédétomidine sur le delirium, le sevrage ventilatoire, et la morbi-mortalité chez les patients éthyliques chroniques sédatisés sous ventilation mécanique invasive en réanimation.

Méthodologie

1) Critères inclusion

Les critères d'inclusion étaient : tout patient majeur ≥ 18 ans, avec un alcoolisme chronique, sous ventilation mécanique invasive en réanimation, avec une sédation continue permettant un niveau de sédation modéré, et après correction de défaillance hémodynamique et respiratoire.

Les patients alcooliques chroniques étaient définis par une consommation alcoolique chronique préalable à l'admission en réanimation de plus de 20 grammes par jour chez la femme et plus de 30 grammes par jour chez l'homme. (49)

La défaillance hémodynamique était définie par l'absence d'amines vasopressives ou inotropes pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 65mmHg et l'absence de signes d'hypoperfusion. La défaillance respiratoire se définissait comme une fraction inspiratoire d'oxygène inférieure ou égale à 50% avec une pression expiratoire positive PEEP inférieure ou égale à 5 cmH₂O. Le niveau de sédation modéré était évalué par le score RASS entre 0 et -3.

2) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient une défaillance neurologique majeure (AVC, coma, traumatisme crânien grave...), une instabilité hémodynamique (définie par une hypotension ≤ 65 mmHg de pression artérielle moyenne), une bradycardie inférieure ou égale à 50 battements par minute, la présence d'un bloc atrio-ventriculaire de haut degré II ou III non appareillé, les femmes enceintes, et l'utilisation d' α_2 agoniste dans les 24 heures précédant l'introduction de la DEX dans le groupe intervention.

3) Population et protocole de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective de type avant / après. Tous les patients étaient sous sédation pendant la ventilation mécanique invasive.

- *Groupe intervention : sédation par DEX associée à la sédation « classique »*

Le groupe intervention bénéficiait d'une sédation reposant sur l'administration de DEX en complément d'une sédation dite « classique » pour le service, laissée au libre choix du prescripteur du service qui pouvait utiliser l'un ou plusieurs des sédatifs suivants : midazolam, propofol, sufentanyl ou rémifentanil.

Les équipes infirmières adaptaient les posologies des différentes sédations afin d'obtenir en permanence un niveau de sédation léger avec un score de RASS entre 0 et -2, pour entreprendre le sevrage ventilatoire. Les échelles de sédation utilisées étaient le RASS pour la sédation (50)(cf annexe 1) et le score BPS pour l'analgésie (51)(52)(cf annexe 2).

- *Groupe témoin : sédation « classique libre » seule*

Dans le groupe témoin, les patients ne recevaient qu'une sédation dite « classique » sans DEX, reposant sur une ou plusieurs des quatre molécules précédemment citées : midazolam, propofol, sufentanyl, rémifentanil. Les sédations étaient sevrées progressivement dès que l'objectif de sédation (RASS entre 0 et -2) était atteint, le prescripteur décidant quelle molécule sevrer en premier.

- *Période d'inclusion*

Les patients du groupe « intervention » étaient inclus entre janvier 2015 et juin 2016. Les patients du groupe « témoin » étaient inclus entre janvier 2013 et juin 2014. La période de juin 2014 à janvier 2015 était une période charnière, où les pratiques du service évoluaient avec l'introduction progressive de la DEX.

Notre étude rétrospective a inclus tous les patients éligibles de Réanimation Polyvalente du Centre Hospitalier de Douai sur une période de 3 ans.

- *Protocole de comparaison*

Nous avons comparé tout d'abord les caractéristiques de la population générale de patients alcooliques chroniques ayant reçu soit la sédation DEX associée à une sédation dite « classique » selon notre étude, soit la sédation dite « classique » seule, selon notre étude.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la sous-population des plus gros consommateurs d'alcool (≥ 80 g/j d'alcool), pour rechercher un effet-dose d'alcool sur nos résultats.

4) Recueil de données

Nous avons en premier lieu recueillies les données démographiques (âge, sexe,), les antécédents médicaux (consommation moyenne journalière d'alcool en g/j, nombre de psychotropes dans le traitement habituel chronique au domicile, pathologie cardiovasculaire chronique, pathologie respiratoire chronique, pathologie neurologique chronique) et le niveau de gravité initiale en réanimation (évalué par le score SAPS II dont la traduction française est le score IGS II) (53).

Le recueil des données de morbi-mortalité qui constituent nos critères de jugement primaires et secondaires a été effectué par l'investigateur sur l'analyse rétrospective du dossier médical de chaque patient.

Ces données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des archives du Centre Hospitalier de Douai. L'ensemble des données a été regroupé au niveau d'une base donnée informatisée EXCEL cryptée, laquelle a fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL et du CPP Nord-Ouest.

5) Critères de jugement

Nous avons évalué en critère de jugement principal le delirium agité : défini par le nombre de bolus de sédation nécessaires pour obtenir une sédation légère à modérée (RASS entre 0 et -3) et le nombre de sédatifs différents utilisés.

Les critères de jugement secondaires étaient d'une part des critères

d'efficacité : la durée libre de ventilation mécanique invasive à 60 jours (DVM J60) du début de l'inclusion (définie comme le nombre de journées après extubation, sans nécessité de réintubation dans les 48 heures suivant l'extubation), la durée de séjour en réanimation (DSR), la survenue ou non d'épisodes de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), la survenue ou non de chocs septique et la mortalité.

D'autre part, nous avons relevé des critères de jugement de tolérance de la molécule DEX : survenue de bradycardie (définie comme fréquence cardiaque inférieure à 50 battements par minute), survenue de bradycardie ayant nécessité une intervention thérapeutique pour mauvaise tolérance clinique, hypotension artérielle (définie comme une pression artérielle moyenne inférieure à 65mmHg) et la survenue d'hypotension artérielle ayant nécessité une intervention thérapeutique pour mauvaise tolérance clinique.

6) Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-2 ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

1) Population générale

a. Caractéristiques de la population

Au total, nous avons inclus 117 patients, répartis en 2 groupes : 49 patients dans le groupe intervention DEX et 68 patients dans le groupe témoin.

La population était majoritairement composée de sujets masculins dans environ $\frac{3}{4}$ des cas (36 soit 73,47% dans le groupe dexmédétomidine et 52 soit 76,47% dans le groupe sédation « classique »). L'âge moyen était d'environ 60 ans : 60,45ans dans le groupe dexmédétomidine et 56,9 ans dans le groupe témoin.

Nos patients présentaient des consommations quotidiennes moyennes d'alcool élevées (autour de 80 g/j : 75,71g/j dans le groupe DEX et 81,18g dans le groupe témoin) et de psychotropes (environ 1 par patient : 1,04 dans le groupe DEX et 0.82 dans le groupe témoin).

Les antécédents de maladies cardiovasculaires chroniques, respiratoires chroniques et neurologiques chroniques étaient eux aussi non négligeables.

Enfin, notre population était constituée de patients avec une gravité initiale élevée avec un score IGS II respectivement de 45,08 et 46.01 pour le groupe DEX et le groupe témoin.

Toutes les caractéristiques de population générale sont reprises dans le *tableau 1*, et révèlent l'absence de différence significative.

Dans le groupe intervention, la DEX était instaurée en moyenne à 7,2 jours de l'admission en réanimation. La dexmédétomidine était administrée en moyenne à une posologie de 0,72 μ g/kg/h, et pour une durée moyenne de 4,5 jours.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques comparées:			
Valeurs exprimées en moyenne +/- Déviation standard (DS) ou en médiane avec interquartile [Q25-75] ou en effectif (%). OH chronique : consommation moyenne d'alcool quotidienne. Psychotropes : consommation moyenne quotidienne de médicaments psychotropes différents. IGS II : indice de gravité simplifié à l'admission en réanimation			
Caractéristiques	Groupe DEX	Groupe témoin	p
Effectifs	49	68	
Age (années): moyenne (DS)	60,4 (11,1)	56,9 (11,5)	0,1
Sexe masculin: moyenne (%)	36 (73,4)	52 (76,4)	0,71
OH chronique (en g/j): moyenne (DS)	75,7 (60,7)	81,1 (61,7)	0,57
médiane [Q25-75]	60 [40-80]	60 [40-100]	0,58
Psychotropes: moyenne (DS)	1 (1,4)	0,8 (1,3)	0,41
médiane [Q25-75]	0 [0-2]	0 [0-1,5]	0,41
Maladie cardiovasculaire chronique: nombre (%)	29 (59,1)	38 (55,8)	0,72
Maladie respiratoire chronique : nombre (%)	18 (36,7)	22 (32,8)	0,62
Maladie neurologique chronique: nombre (%)	17 (34,6)	23 (33,8)	0,92
IGS II: moyenne (DS)	45,08 (15,3)	46,1 (20,8)	0,76
médiane [Q25-75]	44 [35-55]	42,5 [30-57]	0,77

b. Critère de jugement principal : delirium

Sur notre population générale, le nombre de bolus de sédation nécessaires pour obtenir la cible de sédation légère à modérée (RASS 0 à -2) était significativement moindre ($p=0,001$) dans le groupe DEX, avec une moyenne de 0,9 bolus (DS 1,65) versus dans le groupe témoin une moyenne de 5,10 bolus (DS 5,60). La médiane était pour le groupe DEX de 0 [Q25-75 : 0-2] et pour le groupe témoin de 4 [Q25-75 : 1-5].

De même, le nombre de sédatifs différents utilisés au cours du sevrage ventilatoire était statistiquement moindre ($p = 0,0001$) dans le groupe DEX avec le recours à 3 drogues différentes (DS 0,76) versus 4,12 (DS 1,72) dans le groupe témoin (*cf tableau 2*). La médiane pour le groupe DEX était de 3 [Q25-75 : 2-4] et pour le groupe témoin de 4 [Q25-75 : 1-6].

Tableau 2: Morbi-mortalité comparée:

Valeurs exprimées en moyenne +/- Déviation standard (**DS**) ou en médiane avec interquartile [**Q25-75**] ou en effectif (%). **DVM J60**: Durée libre de ventilation mécanique à 60 jours de suivi post inclusion. **DSR**: durée de séjour moyenne en réanimation. **Bolus de sédation**: nombre de bolus de sédation utilisés. **Sédatifs**: nombre de sédatifs différents utilisés. **Présence de PAVM**: Survenue d'au moins un épisode de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. **Présence de choc septique**: Survenue d'au moins un épisode de choc septique. **HypoTA**: épisode d'hypotension artérielle ≤ 65 mmHg de pression artérielle moyenne. **Bradycardie**: épisode de fréquence cardiaque ≤ 50 par minute. **NA** : non évaluable. **Bradycardie ou hypoTA symptomatique**: épisode ayant nécessité une intervention thérapeutique pour mauvaise tolérance clinique.

Morbi-mortalité	Groupe DEX	Groupe témoin	p
Effectifs	49	68	
DVM J60:			
moyenne (DS)	3,6 (4,3)	3,3 (4,5)	0,21
médiane [Q25-75]	2 [1-4]	1 [0-5]	0,22
DSR (jours):			
moyenne (DS)	22,5 (11,8)	13,6 (12,3)	0,004
médiane [Q25-75]	19 [13-30]	14 [4-21,5]	0,003
Bolus de sédation:			
moyenne (DS)	0,9 (1,6)	5,1 (5,6)	<.001
médiane [Q25-75]	0 [0-2]	4 [1-6]	<.001
Sédatifs:			
moyenne (DS)	3 (0,7)	4,1 (1,7)	<.001
médiane [Q25-75]	3 [2-4]	4 [3-5]	<.001
Survenue de PAVM:			
nombre (%)	14 (28,5)	26 (38,2)	0,28
Survenue de choc septique:			
nombre (%)	5 (10,2)	8 (11,8)	0,79
Décès:			
nombre (%)	9 (18,4)	21 (30,9)	0,13
Bradycardie:			
nombre (%)	1 (2)	1 (1,5)	NA
Bradycardie symptomatique			
nombre (%)	0 (0)	1 (1,5)	NA
HypoTA:			
nombre (%)	17 (34,7)	24 (35,3)	0,95
HypoTA symptomatique :			
nombre (%)	5 (10,2)	20 (29,4)	0,012

c. Critères de jugements secondaires d'efficacité

Il n'était pas retrouvé de différence significative ($p=0.21$) concernant la durée libre de ventilation mécanique à 60 jours entre les deux groupes : 3,6 jours (DS 4,3) pour le groupe DEX versus 3,3 jours (DS 4,5) pour le groupe témoin.

La survenue de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique n'était pas différente ($p=0,27$) entre les deux groupes, tout comme la survenue de choc septique ($p=0,79$).

La durée de séjour en réanimation était quant à elle significativement allongée ($p=0,0032$) dans le groupe DEX : 22,5 jours (DS 11,8) versus 13,6 jours (DS 12,3) dans le groupe témoin.

Enfin, le taux de décès était significativement non différent ($p=0,12$) avec 9 décès (18,4%) versus 21 décès (30,9%) (cf *tableau 2*).

d. Critères de jugements secondaires de tolérance

La survenue de bradycardie était un évènement rare avec 1 seul épisode dans chaque groupe, et 1 seule bradycardie symptomatique dans le groupe témoin.

La survenue d'hypotension artérielle était plus fréquente mais restait non différente significativement, survenant chez 17 patients (34,7%) du groupe DEX contre 24 patients (35,3%) dans le groupe témoin ($p=0,94$).

Par contre, on notait une augmentation statistique de la survenue d'hypotension artérielle symptomatique ($p=0,012$) dans le groupe témoin avec 20 patients (29,4%) versus 5 patients (10,2%) dans le groupe DEX (cf *tableau 2*).

e. Comparaison des sédatifs « classiques » utilisés

Il n'y avait pas de différence significative sur l'utilisation du midazolam et sufentanyl, ni sur leurs doses maximales (cf *tableau 3*).

En revanche, les patients du groupe témoin recevaient davantage de propofol (13 patients (26,53%) versus 34 patients (50%), avec $p=0,0106$). Par ailleurs, les doses maximales étaient significativement supérieures dans le groupe témoin (82,31 mg/h (DS 37,11) versus 135mg/h (DS 69,21) et $p=0,0051$).

Tableau 3: Consommation d'analgo-sédation comparée:			
Valeurs exprimées en moyenne +/- Déviation standard (DS) ou en médiane avec interquartile [Q25-75] ou en effectif (%). mg/h: milligrammes par heure. µg/h: microgrammes par heure.			
Analgo-sédation	Groupe DEX	Groupe témoin	p
Effectifs	49	68	
Patients ayant reçu du midazolam nombre (%)	20 (40,8)	27 (39,7)	0,9
Patients ayant reçu du propofol nombre (%)	13 (26,5)	34 (50)	0,011
Patients ayant reçu du sufentanyl nombre (%)	22 (44,9)	19 (27,9)	0,06
Doses maximales du midazolam (mg/h) moyenne (DS)	21,6 (15,7)	26 (19,4)	
médiane [Q25-75]	20 [8,5-32,5]	20 [15-40]	0.46
Doses maximales du propofol (mg/h) moyenne (DS)	82,3 (37,1)	135 (69,2)	
médiane (DS)	60 [50-100]	110 [100-150]	0.005
Doses maximales du sufentanyl (µg/h) moyenne (DS)	25,2 (12,2)	28,6 (16,5)	0,46
médiane [Q25-75]	20 [15-40]	30 [15-40]	

2) Sous-population des éthyliques chroniques sévères

Dans un second temps, nous avons comparé la sous-population de patients représentés par les plus grands consommateurs d'alcool. Cette sous-population consommant ≥ 80 g/j d'alcool était proche de la population générale concernant la répartition de sexe, l'âge et le score de gravité initiale. En revanche, ces patients présentaient une part nettement supérieure d'antécédents de maladie cardiovasculaire, respiratoire et neurologique chronique (cf *tableau 4*). Parmi cette sous population, la consommation moyenne alcoolique était d'environ 140 g/j (150g/j dans le groupe DEX et 131,03g/j dans le groupe témoin).

La durée libre de ventilation mécanique à 60 jours, la durée de séjour en réanimation, la survenue de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, de choc septique, d'hypotension artérielle, et la mortalité n'étaient pas différentes significativement entre les deux groupes.

Il n'y avait aucun épisode de bradycardie dans les deux groupes.

Le nombre de bolus de sédation était significativement moindre ($p=0,003$) dans le groupe DEX avec une médiane à 0 [Q25-75 : 0-2] versus dans le groupe sédation « classique » une médiane à 6 [Q25-75 : 2-7].

Le nombre de sédatifs utilisés était lui aussi inférieur ($p=0,005$) dans le groupe DEX avec une médiane à 3 [Q25-75 : 2-3] versus une médiane à 4 [Q25-75 : 4-5]. (cf *tableau 5*)

Tableau 4: Caractéristiques démographiques de la sous population de patients grands alcooliques (≥ 80 g/j):

Valeurs exprimées en moyenne +/- Déviation standard (**DS**) ou en médiane avec interquartile [**Q25-75**] ou en effectif (%). **OH chronique**: consommation moyenne d'alcool quotidienne. **Psychotropes**: consommation moyenne quotidienne de médicaments psychotropes différents. **IGS II**: indice de gravité simplifié à l'admission en réanimation

Caractéristiques des populations	Groupe DEX	Groupe témoin	p
Effectifs	13	29	
Age (années): moyenne (DS)	60,8 (12,9)	56,1 (12,7)	0,28
Sexe masculin: moyenne (%)	9 (69,2)	25 (86,2)	0,23
OH chronique (en g/j): moyenne (DS)	150 (76,7)	131,03 (65,8)	0,41
médiane [Q25-75]	130 [90-180]	100 [80-160]	0,39
Psychotropes: moyenne (DS)	1,6 (1,8)	0,7 (1,1)	0,14
médiane [Q25-75]	2 [0-2]	0 [0-1]	0,15
Maladie cardiovasculaire chronique: nombre (%)	5 (38,4)	18 (62,1)	0,16
Maladie respiratoire chronique: nombre (%)	6 (46,1)	11 (37,9)	0,62
Maladie neurologique chronique: nombre (%)	8 (61,5)	11 (37,9)	0,16
IGS II: moyenne (DS)	37,46 (11,8)	50,86 (25,7)	0,11
médiane [Q25-75]	35 [27-51]	41 [34-59]	0,11

Tableau 5: Morbi-mortalité comparée de la sous population de patients grands alcooliques (≥80 g/j):

Valeurs exprimées en moyenne +/- Déviation standard (DS) ou en médiane avec interquartile [Q25-75] ou en effectif (%). **Durée libre de VM à J60:** Durée libre de ventilation mécanique à 60 jours de suivi post inclusion. **DSR:** durée de séjour moyenne en réanimation. **Bolus de sédation:** nombre de bolus de sédation utilisés. **Sédatifs:** nombre de sédatifs différents utilisés. **Présence de PAVM:** Survenue d'au moins un épisode de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. **Présence de choc septique:** Survenue d'au moins un épisode de choc septique. **HypoTA:** épisode d'hypotension artérielle ≤ 65mmHg de pression artérielle moyenne. **Bradycardie:** épisode de fréquence cardiaque ≤ 50 par minute. **Bradycardie ou hypoTA symptomatique:** épisode ayant nécessité une intervention thérapeutique pour mauvaise tolérance clinique.

Morbi-mortalité	Groupe DEX	Groupe témoin	p
Effectifs	13	29	
Durée libre de VM à J60 :			
moyenne (DS)	2,4 (2,9)	2,9 (3,5)	0,48
médiane [Q25-75]	1 [0-3]	2 [0-5]	0,98
DSR (jours):			
moyenne (DS)	24 (12,4)	17,59 (11,8)	0,1
médiane [Q25-75]	22 [14-35]	15 [10-21]	0,1
Bolus de sédation:			
moyenne (DS)	0,9 (1,2)	5,4 (4,9)	0,002
médiane [Q25-75]	0 [0-2]	6 [2-7]	0,003
Sédatifs:			
moyenne (DS)	2,9 (0,7)	4,3 (1,6)	0,003
médiane [Q25-75]	3 [2-3]	4 [4-5]	0,005
Survenue de PAVM:			
nombre (%)	7 (53,8)	12 (41,3)	0,45
Survenue de choc septique:			
nombre (%)	1 (7,6)	5 (17,2)	0,65
Décès:			
nombre (%)	5 (38,4)	10 (34,5)	1
Bradycardie:			
nombre (%)	0 (0)	0 (0)	
Bradycardie symptomatique:			
nombre (%)	0 (0)	0 (0)	
HypoTA:			
nombre (%)	5 (38,4)	9 (31,1)	0,73
HypoTA symptomatique:			
nombre (%)	1 (7,7)	7 (24,1)	0,4

Discussion

1) Reprise des résultats

Dans notre population d'étude, la sédation associant la DEX à la sédation « classique » montrait des bénéfices pour la réduction du delirium : réduction significative du nombre de bolus de sédation pour rester dans la cible de sédation (RASS 0 à -3), et réduction significative du nombre de sédatifs différents utilisés.

En revanche, nous n'avons démontré aucune différence concernant la mortalité, la durée de sevrage ventilatoire, la survenue de PAVM et la survenue de choc septique.

Nous avons établi enfin une augmentation de la durée de séjour en réanimation dans le groupe DEX.

Dans la sous-population des patients les plus éthyliques chroniques (≥ 80 g/j), les résultats étaient similaires, hormis une absence de différence sur la DSR.

2) Points forts

a. Une problématique fréquente

Notre étude s'intéresse à un problème fréquent en réanimation : le delirium. Dans la littérature, sa fréquence est variable, allant jusqu'à près de 90% selon les formes, les définitions et les populations étudiées (54). La population alcoolique chronique est encore plus prédisposée à cette complication de réanimation (10).

b. Une définition du delirium simple et reproductible

Il n'existe aucune définition consensuelle du delirium en réanimation, En effet, les défaillances d'organe et l'utilisation de sédation peuvent rendre le diagnostic de delirium selon la définition DSM-IV difficile (55).

De plus, il existe environ un tiers de forme de delirium non agité comme l'ont montré Dubois et al. (56).

En 2010, Luetz et al. proposaient le score CAM-ICU (Confusion Assessment

Method for the Intensive Care Unit) pour le diagnostic de delirium en réanimation (57). Récemment, Boettger et al. en 2017 nuançaient ces résultats, avec la mise en évidence que ni le score CAM-ICU ni le score ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) n'étaient pertinents et fiables pour prédire le delirium en réanimation (58). C'est pourquoi nous avons reconnu le delirium sur des critères simples, pratiques et à notre disposition, à savoir le nombre de bolus de sédation nécessaires pour maintenir une sédation légère (RASS 0 à -2), et le nombre de sédatifs différents utilisés pour obtenir la cible de sédation sus citée.

De plus, les études princeps MIDEX et PRODEX (21) avaient également pris en critère de jugement principal l'absence de recours à des bolus de sédation pour définir le temps passé à la cible de sédation souhaitée (25).

c. Un recrutement proportionnellement important

Peu d'études ont évalué la DEX dans la prévention du delirium chez des patients fortement éthyliques chroniques.

Notre région le Nord-Pas-De-Calais possède un des taux d'alcoolisme chronique le plus important, selon les rapports INPES de 2005 et 2010 (59).

Malgré le caractère monocentrique de notre étude, nous avons pu inclure un grand nombre de patients proportionnellement à de nombreuses autres études de la littérature. Sur nos 256 patients éligibles sur les 3 ans d'analyse, 117 patients ont pu finalement être inclus car ils n'avaient pas de critère d'exclusion. En comparaison, les études MIDEX et PRODEX, portant sur 44 centres sur 4 ans, ont recruté plus de 15000 et 19000 patients éligibles pour n'inclure finalement que 500 patients dans chaque étude (25). Nous sommes également, à notre connaissance, parmi les premiers à décrire précisément le degré d'alcoolisme chronique des patients (comparable entre nos groupes étudiés), qui peut constituer un biais évident de confusion, tout comme l'usage de psychotropes au long cours (comparable entre nos groupes étudiés).

Notre étude découle d'une discussion pluridisciplinaire entre médecins réanimateurs du service, médecin réanimateur extérieurs avec une expérience

pratique solide de l'usage de la molécule : Pr. Jean-Michel Constantin du CHRU de Clermont-Ferrand et le Dr Bernard De Jonghe, du CH de Poissy. De plus l'équipe paramédicale du service a été consultée pour une meilleure optimisation de l'usage de la molécule et une bonne satisfaction de l'équipe soignante.

d. Une sous-population particulière : les patients éthyliques chroniques

Enfin, le bénéfice de la DEX est maintenant bien validé dans la population générale de réanimation(25)(46). Son bénéfice a été démontré également dans les sous-populations de patients âgés en réanimation (44), de patients en soins palliatifs (60), pour la continuité de sédation entre ventilation mécanique invasive et ventilation non invasive (38)(61).

En revanche dans la sous-population des patients alcooliques chroniques, la stratégie de gestion des sédations n'est pas consensuelle. Les benzodiazépines restent largement utilisés en premier recours pour la prise en charge du patient alcoolique et du delirium tremens (12). Les benzodiazépines demeurent recommandés en 2016 en France (48) pour le sevrage alcoolique. Cette recommandation s'appuie sur une réduction des convulsions sous benzodiazépines (62), sans aucun bénéfice en terme de réduction du delirium. Les neuroleptiques ont été également proposés, mais la DEX reste supérieure sur la durée de ventilation mécanique et la DSR dans le contexte du delirium persistant retardant le sevrage ventilatoire (28).

La stratégie benzodiazépines associée à la DEX a déjà été étudiée en réanimation chez les patients alcooliques, mais uniquement pour évaluer les symptômes de sevrage alcoolique. Dans la méta-analyse qui a étudié l'ajout de DEX aux benzodiazépines en réanimation (45), les auteurs retrouvaient une réduction des symptômes du sevrage alcoolique, de l'agitation et de la confusion. Cependant, les limites de cette méta-analyse étaient le faible effectif de patients (55 patients sur 4 études), des études rétrospectives de faible puissance, l'absence d'information sur le degré d'alcoolisme chronique et

l'absence d'information sur la gravité des patients en réanimation et le recours à la ventilation mécanique invasive. Cette étude ne s'intéressait pas non plus au delirium ni aux données de morbi-mortalité lié au sevrage ventilatoire.

e. Des résultats encourageants

Dans notre étude, la réduction du delirium sous DEX est significative, en accord avec les données désormais solides de la littérature (25)(46). Bien que nos résultats ne retrouvent pas de diminution significative sur la mortalité dans le groupe DEX, les résultats sont encourageants : 9 décès (18,4%) dans le groupe DEX versus 21 décès (30,9%) dans le groupe témoin.

f. Recherche d'effet-dose

Nous avons par ailleurs évalué si le fait de consommer de fortes quantités d'alcool (80 à 140 grammes d'alcool par jour de moyenne) exposaient les patients à un devenir en terme de morbi-mortalité en réanimation différent. Cette sous-population de patients présentait une réduction du delirium, sans différence significative sur les autres critères de jugement. Il ne semble donc pas y avoir d'effet-dose d'alcool, dans le sens où les résultats obtenus sont similaires pour la population générale de notre étude et la sous-population d'alcoolisme le plus élevé.

3) Limites

a. Type d'étude

Notre étude est tout d'abord rétrospective et monocentrique, avec les limites qui en résultent. Néanmoins, les populations n'étaient pas différentes sur l'ensemble des caractéristiques initiales.

b. Biais de confusion

Nous avons cherché à réduire les biais de confusion liés aux caractéristiques des patients, à leurs comorbidités et leur gravité initiale, la quantité d'alcool

quotidienne et l'usage de psychotropes au long cours. Pour tous ces critères, nos populations étaient comparables.

Nous avons cherché à nous amender du biais lié aux drogues analgo-sédatives de la sédation « classique » puisque chaque praticien pouvait à sa convenance utiliser telle ou telle molécule. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes aussi bien sur le recours à une sédation par midazolam et sufentanyl, que sur les doses maximales de midazolam et sufentanyl. Par contre, le groupe témoin recevait plus fréquemment et à plus grosses doses du propofol. Cela peut constituer un biais de confusion, par l'existence d'une sédation accrue par propofol dans le groupe témoin. Néanmoins, les études sur le sujet dans la littérature comportent souvent des populations inhomogènes quant aux co-sédations utilisées, comme le soulignent Constantin et al. dans leur méta-analyse de 2016 portant sur 16 études randomisées (46).

Par ailleurs, nous n'avons pas relevé les sédatifs administrés par voie per os. Ceux-ci peuvent influencer également le degré de sédation et d'anxiolyse du patient. Nous n'avons pas non plus étudié les moyennes des concentrations administrées d'analgo-sédation. De plus nous n'avons pas suivi la durée du delirium.

Enfin, la DEX a une élimination par voie hépatique. Nous n'avons pas relevé la présence ou non d'insuffisance hépatique. Cela pourrait constituer un biais de confusion, par modification des propriétés pharmacocinétiques : accumulation ou élimination des drogues analgo-sédatives utilisées.

c. Manque de puissance

Notre étude ne retrouve pas de réduction de la durée de ventilation mécanique ni de la durée de séjour en réanimation, mais plutôt une augmentation de cette dernière. Ces résultats sont contradictoires avec les données récentes de la littérature, notamment la méta-analyse de Constantin et al. (46).

Nos résultats inattendus peuvent s'expliquer par un manque de puissance de notre étude lié à un effectif insuffisant, puisque nous avons 117 patients inclus

dont 49 ayant reçu la DEX, alors que les autres études positives regroupaient une population plus large : 501 patients dans l'étude MIDEX (25), 500 patients dans l'étude PRODEX(25), 366 dans l'étude Riker et al. (63).

d. Un usage différent de la dexmédétomidine ?

Dans la littérature, la DEX est souvent instaurée précocement : Riker et al introduisaient la DEX dans les 96 heures qui suivaient l'intubation (63), Shehabi et al. dans les 12 heures qui suivaient l'intubation (54), et Jakob et al. dans les 3 jours post admission en réanimation (25). Dans notre étude, la DEX était introduite plus tardivement, en moyenne à 7,2 jours après leur admission en réanimation ; délai pendant lequel le recours aux sédatifs « classiques » était important, comme en témoignent nos fortes doses maximales requises. On ne peut exclure que cette introduction tardive de DEX ait pu être délétère avec une escalade thérapeutique des sédatifs « classiques », faisant le lit du delirium. Le délai d'initiation tardif dans notre étude explique peut-être en partie l'absence de bénéfice de la DEX sur les autres critères de morbi-mortalité.

De plus, nous avons comparé la DEX en association avec des drogues analgo-sédatives classiques versus ces mêmes drogues « classiques seules. En comparaison, plusieurs autres études de la littérature, telles MIDEX et PRODEX, ont utilisé la DEX seule dans le groupe intervention (25).

A l'inverse de notre étude, leurs résultats retrouvaient une réduction significative sur la durée de ventilation mécanique, et la durée de séjour en réanimation. La DEX seule est peut-être plus adaptée que son association à d'autres sédatifs (midazolam, propofol...) pour lequel le terrain éthylique chronique induit une relative tachyphylaxie. Il n'est pas exclu que l'absence de significativité sur le sevrage ventilatoire et la durée de séjour en réanimation dans notre étude soient liés à ce recours aux analgo-sédatifs non $\alpha 2$ agonistes. Cela peut constituer un biais de confusion, masquant ainsi l'effet bénéfique de la DEX.

Conclusion

En conclusion, notre étude suggère que l'utilisation de dexmédétomidine confère une réduction du delirium chez les patients alcooliques chroniques sous ventilation mécanique invasive en réanimation. Notre étude ne retrouve de bénéfice en termes de durée de ventilation mécanique, de durée de séjour en réanimation ni sur les autres critères de morbi-mortalité.

Ce travail nous a permis dans le service de réaliser des protocoles de sédation légère, en privilégiant la dexmédétomidine chez les profils de patients éthyliques chroniques.

La place et le délai d'initiation de la dexmédétomidine sur les patients alcooliques chroniques en réanimation restent à définir, au vu de nos résultats et du peu d'études actuelles disponibles sur le sujet. Le bénéfice démontré par notre étude sur le delirium reste à confirmer sur la population générale des éthyliques chroniques. Il semble y avoir un effet de la DEX sur la réduction de mortalité, sans significativité statistique. Malgré de nombreuses limites, ces résultats prometteurs encouragent la réalisation d'études randomisées de plus grands effectifs, avec une randomisation sur le degré d'alcoolisme chronique, le degré d'insuffisance hépatique et les drogues analgo-sédatives co-utilisées.

Annexes

Annexe 1 : Score de sédation RASS

Niveau	Description	Définition
+4	Combatif	Combatif ou violent, danger immédiat envers l'équipe
+3	Très agité	Tire, arrache tuyaux et cathéters et/ou agressif envers l'équipe
+2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
+1	Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressifs
0	Eveillé et calme	
-1	Somnolent	Non complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10 s)
-2	Diminution légère de la vigilance	Ne reste éveillé que brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10 s)
-3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel mais sans contact visuel
-4	Diminution profonde de la vigilance	Aucune réponse à l'appel, mais n'importe quel mouvement à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)
-5	Non réveillable	Aucune réponse, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)

Annexe 2 : Echelle d'analgésie BPS

Critères	Description	Score
Expression du visage	Détendu	1
	Plissement du front	2
	Fermeture des yeux	3
	Grimace	4
Tonus des membres supérieurs	Aucun	1
	Flexion partielle	2
	Flexion complète	3
	Rétraction	4
Adaptation au respirateur	Adapté	1
	Lutte ponctuellement	2
	Lutte contre ventilateur	3
	Non ventilable	4

Bibliographie

1. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 15;186(8):724–31.
2. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1460–8.
3. Salgado DR, Favory R, Goulart M, Brimiouille S, Vincent J-L. Toward less sedation in the intensive care unit: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2011 Apr;26(2):113–21.
4. Djordjević D, Nikolić J, Stefanović V. Ethanol interactions with other cytochrome P450 substrates including drugs, xenobiotics, and carcinogens. *Pathol Biol (Paris)*. 1998 Dec;46(10):760–70.
5. Crabb DW, Bosron WF, Li TK. Ethanol metabolism. *Pharmacol Ther*. 1987;34(1):59–73.
6. Marie N, Noble F. Dépendance aux drogues : avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques. *Presse Médicale*. 2012 Dec;41(12):1259–70.
7. Reid LD. Endogenous opioids and alcohol dependence: opioid alkaloids and the propensity to drink alcoholic beverages. *Alcohol Fayettev N*. 1996 Feb;13(1):5–11.
8. St Haxholdt O, Krintel JJ, Johansson G. Pre-operative alcohol infusion. The need for analgesic supplementation in chronic alcoholics. *Anaesthesia*. 1984 Mar;39(3):240–5.
9. Fidecka S, Tamborska E, Malec D, Langwiński R. The development of cross tolerance between ethanol and morphine. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1986 Jun;38(3):277–84.

10. Branco BC, Inaba K, Bukur M, Talving P, Oliver M, David J-S, et al. Risk factors for delirium in trauma patients: the impact of ethanol use and lack of insurance. *Am Surg*. 2011 May;77(5):621–6.
11. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *JAMA J Am Med Assoc*. 1994 Sep 14;272(10):828.
12. Sztrymf B, Jacobs F, Brivet F, Ricard J-D, Dreyfuss D. Delirium en réanimation : place des neuroleptiques. *Réanimation*. 2010 Oct;19(6):479–85.
13. Stewart R, Perez R, Musial B, Lukens C, Adjepong YA, Manthous CA. Outcomes of Patients with Alcohol Withdrawal Syndrome Treated with High-Dose Sedatives and Deferred Intubation. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Feb;13(2):248–52.
14. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007 Jan;33(1):66–73.
15. Pisani MA, Kong SYJ, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KLB, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Dec 1;180(11):1092–7.
16. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*. 2001 Dec;27(12):1892–900.
17. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004 Apr;32(4):955–62.
18. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade J-C, Jabot J, Appéré-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med*. 2005 Jan;33(1):120–7.

19. Quenot J-P, Ladoire S, Devoucoux F, Doise J-M, Cailliod R, Cunin N, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(9):2031–6.
20. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med*. 2010 Dec;38(12):2311–8.
21. Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL, Marinelli WA, Gross CR. Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit Care Med*. 2000 Nov;28(11):3626–30.
22. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirrow PM. Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med*. 2001 Mar;29(3):573–80.
23. Pichot C, Longrois D, Ghignone M, Quintin L. [Dexmedetomidine and clonidine: a review of their pharmacodynamics to define their role for sedation in intensive care patients]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012 Nov;31(11):876–96.
24. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003 Feb;98(2):428–36.
25. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012 Mar 21;307(11):1151–60.
26. Mirski MA, Lewin JJ, Ledroux S, Thompson C, Murakami P, Zink EK, et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med*. 2010 Sep;36(9):1505–13.

27. Aston-Jones G, Cohen JD. Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J Comp Neurol.* 2005 Dec 5;493(1):99–110.
28. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WRSTJ, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(3):R75.
29. Ramsay MAE, Luterman DL. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology.* 2004 Sep;101(3):787–90.
30. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel DJ. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can J Anaesth J Can Anesth.* 2005 Feb;52(2):176–80.
31. Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, Särkelä M, Saastamoinen A, Snapir A, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Feb;52(2):289–94.
32. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000 Aug;93(2):382–94.
33. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth.* 2001 Nov;87(5):684–90.
34. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009 Feb;35(2):282–90.
35. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping STJ. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2003 Feb;18(1):29–41.

36. Akada S, Takeda S, Yoshida Y, Nakazato K, Mori M, Hongo T, et al. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):167–70.
37. Hsu Y-W, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004 Nov;101(5):1066–76.
38. Devlin JW, Al-Qadheeb NS, Chi A, Roberts RJ, Qawi I, Garpestad E, et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Chest*. 2014 Jun;145(6):1204–12.
39. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, Shehabi Y, Bokesch PM, Wisemandle W, et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):497–503.
40. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth*. 2002 May;88(5):669–75.
41. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013 Jan;41(1):263–306.
42. Pasin L, Landoni G, Nardelli P, Belletti A, Di Prima AL, Taddeo D, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Dec;28(6):1459–66.
43. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial

- (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study).
Anesthesiology. 2009 Nov;111(5):1075–84.
44. Su X, Meng Z-T, Wu X-H, Cui F, Li H-L, Wang D-X, et al.
Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
Lancet Lond Engl. 2016 Oct 15;388(10054):1893–902.
 45. Woods AD, Giometti R, Weeks SM. The use of dexmedetomidine as an adjuvant to benzodiazepine-based therapy to decrease the severity of delirium in alcohol withdrawal in adult intensive care unit patients: a systematic review. *JBI Database Syst Rev Implement Rep*. 2015 Jan;13(1):224–52.
 46. Constantin J-M, Momon A, Mantz J, Payen J-F, De Jonghe B, Perbet S, et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016 Feb;35(1):7–15.
 47. DeMuro JP, Botros DG, Wirkowski E, Hanna AF. Use of dexmedetomidine for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: a retrospective case series. *J Anesth*. 2012 Aug;26(4):601–5.
 48. Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, et al. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther*. 2016 Jan;22(1):25–37.
 49. SFAR. Société Française d'Alcoologie. Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. *Alcoologie et Addictologie*. 2015;5–84.
 50. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):2983–91.

51. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. 2001 Dec;29(12):2258–63.
52. Payen J-F, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou J-L, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*. 2007 Apr;106(4):687-695; quiz 891-892.
53. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
54. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001 Dec 5;286(21):2703–10.
55. Labbe D, Blanloeil Y, Rozec B, Letournier Y, Michel P. *Etats d'agitation en réanimation*. Mapar ed, Paris, 2001 : 4.
56. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med*. 2001 Aug;27(8):1297–304.
57. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, et al. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):409–18.
58. Boettger S, Nuñez DG, Meyer R, Richter A, Fernandez SF, Rudiger A, et al. Delirium in the intensive care setting: A reevaluation of the validity of the CAM-ICU and ICDSC versus the DSM-IV-TR in determining a diagnosis of delirium as part of the daily clinical routine. *Palliat Support Care*. 2017 Feb 8;1–9.
59. *Alcool, tabac et drogues illicites : Géographie des pratiques addictives en France*. Baromètre santé, Inpes 2010.

60. Soares LGL, Naylor C, Martins MA, Peixoto G. Dexmedetomidine: a new option for intractable distress in the dying. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Jul;24(1):6–8.
61. Leroux A, Oudinot X, Pfister GD, Laurent M. Mise en place de la dexmedetomidine dans un CHU : suivi de l'utilisation dans quatre réanimations. *Pharm Hosp Clin*. 2014 Dec;49(4):315.
62. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD005063.
63. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):489–99.

Auteur : Johann LAVOISIER

Date de soutenance : 15 mai 2017

Titre de la thèse : Place de la dexmédétomidine chez les patients alcooliques chroniques dans la prévention du delirium en réanimation

Thèse – Médecine – Lille 2017

Cadre de classement : Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie – Réanimation

Mots clés : Delirium, Dexmédétomidine, Prévention, réanimation, Alcoolisme chronique

Résumé

Introduction : Le sevrage ventilatoire des patients alcooliques chroniques est difficile, en raison de la fréquence d'un delirium en réanimation. Nous avons évalué la place de la dexmédétomidine en complément d'une analgo-sédation « classique » pour la prévention du delirium des patients alcooliques chroniques en réanimation.

Méthodologie : Notre étude est rétrospective, de type avant/après, monocentrique. Les patients alcooliques chroniques sous ventilation mécanique recevaient soit une analgo-sédation « classique » seule, soit associée à la dexmédétomidine. Nos critères de jugement étaient la survenue de délirium, reposant sur le nombre de bolus de sédation nécessaires pour maintenir une sédation légère (RASS 0 à -2) et le nombre de sédatifs différents utilisés. Nous avons ensuite comparé la sous population des patients avec l'alcoolisme chronique le plus important ($\geq 80\text{g/j}$).

Résultats : Nous avons inclus 117 patients : 49 dans le groupe dexmédétomidine, 68 dans le groupe sédation « classique ». Le groupe dexmédétomidine présentait une diminution significative du nombre moyen de bolus nécessaires ($p < 0,001$) et du nombre moyen de sédatifs utilisés ($p < 0,001$). Il n'y avait aucune différence sur la durée de ventilation mécanique, la mortalité, la survenue de PAVM, de choc septique. La durée de séjour en réanimation était allongée dans le groupe dexmédétomidine ($p = 0,004$). Le sous-groupe des plus éthyliques les plus sévères présentait des caractéristiques sensiblement comparables à notre population générale. Les résultats étaient identiques à ceux de notre population générale, hormis une absence de différence sur la durée de séjour en réanimation.

Conclusion : La dexmédétomidine réduit le delirium chez les patients alcooliques chroniques en réanimation. Son bénéfice sur la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation reste à démontrer pour les patients alcooliques chroniques.

Président :

- Monsieur le Professeur Eric Kipnis

Assesseurs :

- Monsieur le Professeur Raphael Favory,

- Monsieur le Professeur Jean Michel Constantin,

- Madame le Docteur Claire Boulle

Directrice de thèse :

- Madame le Docteur Anne Guaguère
