



HAL
open science

Effet de la dexmédétomidine sur la durée du délirium de réanimation chez les patients non intubés : essai clinique randomisé en double aveugle : étude 4D

Clémence Louis

► To cite this version:

Clémence Louis. Effet de la dexmédétomidine sur la durée du délirium de réanimation chez les patients non intubés : essai clinique randomisé en double aveugle : étude 4D. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02294437

HAL Id: dumas-02294437

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02294437>

Submitted on 23 Sep 2019

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

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



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE
Pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

LOUIS Clémence, Alicia, Manon

Le 19 avril 2019

à la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

EFFET DE LA DEXMEDETOMIDINE SUR LA DUREE DU DELIRIUM DE
REANIMATION CHEZ LES PATIENTS NON INTUBES : ESSAI CLINIQUE
RANDOMISE EN DOUBLE AVEUGLE

ETUDE 4D

Président :

Monsieur CONSTANTIN Jean-Michel, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur CHANQUES Gérald, Professeur, Faculté de Médecine de Montpellier

Monsieur JABAUDON Matthieu, Maitre de Conférences, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Monsieur GODET Thomas, Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

LOUIS Clémence, Alicia, Manon

Le 19 avril 2019

à la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

EFFET DE LA DEXMEDETOMIDINE SUR LA DUREE DU DELIRIUM DE
REANIMATION CHEZ LES PATIENTS NON INTUBES : ESSAI CLINIQUE
RANDOMISE EN DOUBLE AVEUGLE

ETUDE 4D

Président :

Monsieur CONSTANTIN Jean-Michel, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur CHANQUES Gérald, Professeur, Faculté de Médecine de Montpellier

Monsieur JABAUDON Matthieu, Maître de Conférences, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Monsieur GODET Thomas, Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE D'Auvergne	: JOYON Louis : DOLY Michel : TURPIN Dominique : VEYRE Annie : DULBECCO Philippe : ESCHALIER Alain
PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: CABANES Pierre : FONTAINE Jacques : BOUTIN Christian : MONTEIL Jean-Marc : ODOUARD Albert : LAVIGNOTTE Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: BERNARD Mathias : DEQUIEDT Vianney : WILLIAMS Benjamin : HENRARD Pierre : PEYRARD Françoise : PAQUIS François



**UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES**

DOYENS HONORAIRES : **DETEIX** Patrice

: **CHAZAL** Jean

DOYEN : **CLAVELOU** Pierre

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE : **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale

M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie

M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

PROFESSEURS DE
2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale

M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

MAITRES DE CONFERENCES

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale

M. LEBRETON Aurélien

Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE

2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction

M. JABAUDON-GANDET Matthieu

Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale

M. BOUVIER Damien

Biochimie et Biologie Moléculaire

M. BUISSON Anthony

Gastroentérologie

M. COLL Guillaume

Neurochirurgie

Mme SARRET Catherine

Pédiatrie

M. MASDASY Salwan

Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques

Mme NOURRISSON Céline

Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte

Biophysique et Traitement de l'Image

Mme VAURS-BARRIERE Catherine

Biochimie Biologie Moléculaire

M. BAILLY Jean-Luc

Bactériologie Virologie

Mlle AUBEL Corinne

Oncologie Moléculaire

M. BLANCHON Loïc

Biochimie Biologie Moléculaire

Mlle GUILLET Christelle

Nutrition Humaine

M. BIDET Yannick

Oncogénétique

M. MARCHAND Fabien

Pharmacologie Médicale

M. DALMASSO Guillaume

Bactériologie

M. SOLER Cédric

Biochimie Biologie Moléculaire

M. GIRAUDET Fabrice

Biophysique et Traitement de l'Image

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène

Médecine Générale

Mme LAPORTE Catherine

Médecine Générale

M. LOLIGNIER Stéphane

Ninterlieurosciences – Neuropharmacologie

Mme MARTEIL Gaëlle

Biologie de la Reproduction

M. PINEL Alexandre

Nutrition Humaine

<p>MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES</p>

M. TANGUY Gilles

Médecine Générale

M. BERNARD Pierre

Médecine Générale

Mme ESCHALIER Bénédicte

Médecine Générale

Mme RICHARD Amélie

Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean Michel Constantin,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant ce jury (un vendredi soir !). Mais surtout, merci d'avoir cru en ce projet dès le premier jour et de m'avoir permis de le mener à bien. Je vous remercie également de m'avoir encouragée et conseillée que ce soit dans les projets professionnels (j'ai encore cependant des progrès à faire dans la pose de Swan) ou personnels notamment en matière de voyage. Je vous souhaite bonne continuation à Paris, vous manquerez sans aucun doute au DAR clermontois et j'espère avoir l'occasion de retravailler avec vous à l'avenir. Merci pour tout. Et soyez prudent sur votre scooter !

A Monsieur le Professeur Chanques

Je vous remercie d'avoir accepté mon invitation à Clermont-Ferrand. Vos publications et vos cours sur la sédation analgésie ont été une source d'inspiration pour l'écriture de ce manuscrit. Je vous remercie d'être présent afin de juger ce travail entrepris il y a maintenant quelques années.

A Monsieur Le Docteur Matthieu Jabaudon

Merci à toi d'être présent ce soir et d'être revenu d'un DU qui semblait pourtant fort passionnant afin de juger ce travail qui résume une bonne partie de mon internat. Nous n'avons pas beaucoup eu l'occasion de travailler ensemble mais je tenais à te remercier pour les connaissances médicales que tu m'as apportées, en stage mais aussi durant la totalité de mon cursus. Je te souhaite plein de bonheur, aussi bien sur le plan professionnel que personnel, pour cette année d'aventure qui s'offre à toi. A très vite à Clermont Ferrand.

A Monsieur le Docteur Thomas Godet

Merci à toi d'être présent aujourd'hui dans ce jury et surtout merci de m'avoir plus qu'épaulée dans l'élaboration de cette étude. Je sais déjà que 4D est entre de bonnes mains et que l'aventure ne fait que commencer. Merci pour tes conseils, ton implication, ta rigueur et ta disponibilité. Nous n'avons malheureusement pas eu beaucoup l'occasion de travailler ensemble lors de mon stage en réanimation mais j'espère que nous pourrons remédier à ceci dans les années à venir.

A ma mère, mon pilier. Je n'en serai pas là sans toi, sans tes encouragements, ton écoute et ta patience après toutes ces années. Tu as toujours été là, dans les bons comme les moins bons moments. Lorsque j'ai échoué en première année, tu as su trouver les mots pour me dire de me relever et de recommencer, qu'il fallait persévérer et que je réussirai l'année suivante. Me voilà aujourd'hui, à revêtir cette toge et à apporter un point final à ces années d'études. C'est grâce à toi et j'espère que tu es fière de moi. Je ne trouverai jamais les mots pour te dire à quel point je te suis reconnaissante et à quel point je t'aime.

A mes frangipanes, Mathou, Clara et la Naine. Merci. A Mathou, pour avoir accepté d'emménager et de voyager à mes côtés, ce qui nous a permis de nous rapprocher un peu plus. A Clara, escargot coccinelle, pour avoir fait le déplacement depuis Paris et pour l'ensemble de son œuvre, tes remarques nous font toujours autant rire quand on se retrouve autour d'un café ou d'une bière. A Marlène pour avoir aussi fait le déplacement depuis Marseille et qui restera ma Naine à vie, même si tu grandis. Merci de votre présence durant toutes ces années, même si c'était de loin parfois et même si oui, on a eu nos différents, mais c'est ça aussi être sœurs. Mais surtout, merci pour ces gros fous rires sur tout et n'importe quoi lorsque l'on se retrouve toutes les 4, que ce soit chanter l'intégrale des Disney à tue-tête ou sortir des répliques de Buffy ou Friends à la première occasion en se demandant « alors c'est dans quel épisode celle-là ? ». Que cela ne change jamais.

A mon père, Isabelle et Raphael. Papa, nos rapports ont parfois été compliqués et nous n'avons jamais été doués pour discuter, c'est vrai. Mais sache que le fait que tu sois présent ce soir me touche énormément et est plus important que n'importe quelle parole.

A Domi, Pati, Philippe et le reste de ma famille, qui ont cru en moi tout le long de ce parcours. Et à Mémé, j'espère que d'où tu es, tu es fière de ta petite fille.

A mes bébés cochons devenus grands. A Adrien, mon alter égo de promo pour nos afterworks optimisation de l'happy/critique de nos vies 3 fois par semaine. A Benoit et Julien pour nos bouffes improvisées à l'internat et des vacances à l'autre bout du monde, vous êtes devenus bien sages maintenant. A Lulu la patronne pour avoir eu le courage de supporter mon caractère pendant 1 an en réa mais surtout en dehors (et surtout après plusieurs verres...). A Croustilles, le mec cool, pour avoir fait une remarque lors de notre stage au RMC m'amenant à faire des recherches pour élaborer cette étude. A Floflo, ex colloc de cœur, pour tous ses ah booon ! qui nous font tant rire depuis plusieurs années et à qui je souhaite plein de bonheur avec son homme. A Fernandez le mec le plus gentil au monde, qui depuis 5 ans supporte notre humour lourd sur ce sujet (et sur un autre que nous tiendrons secret, y'a des enfants qui lisent...). Au rouquin chti pour les brunchs le dimanche. A Chaton la mettaleuse discrète mais qui a su nous impressionner aux soirées de cours de DES (ah, la fameuse cale du Sirius...). A Maman Agnès, que je n'ai appris à connaître qu'à la fin de cet internat malheureusement et qui dit

toujours ce qu'elle pense, continue comme ça. A Stouphounie, accroche-toi, tu es la prochaine, c'est la dernière ligne droite. Merci pour cet internat de folie, ces cours de DES, ces vacances au ski ou dans le sud, ces repas de Noël... Nos chemins se séparent mais j'espère que nous garderons la même complicité dans les années à venir. Vous faites quoi le 14 juillet 2021 ? Non qu'on se cale tout de suite une date hein ! en dehors des mariages prévus l'an prochain. Parce qu'on n'est pas à l'abri que Benoit se plante encore dans ses indispos...

A ma Anne So, il s'en est passé des choses en presque 5ans... Passer de simples cointernes au fond de l'Allier à colloc temporaires puis bientôt demoiselle d'honneur... Je suis heureuse d'avoir été à tes côtés pour partager tout ceci. Et ce n'est que le début ! Je vous souhaite tout plein de bonheur à toi et Stéphane (fais attention toi d'ailleurs Stouph, je t'ai à l'œil 😊)

A mon p'tit chat, mon autre coup de cœur rencontré à Moulins City Beach, pour nos moments girly, nos vacances au bout du monde, nos soirées potins qui durent toute la nuit et ton soutien depuis le début de cet internat.

Au reste de l'équipe de Moulins, Cathou, Léo, Quentin, Marco, La Dwin, pour ces moments cultes, une sombre histoire de matelas, des dessins sur des portes, un « vol » de télévision et j'en passe. Probablement le meilleur semestre de mon internat.

Au groupe 7 forever and ever bien sûr, le meilleur groupe d'externat et une pensée particulière pour Bastien pour nos soirées films cultes-quiche et Céline pour sa folie. Et vive Griffondor !

A Nathalie, pour ces soirées questionnement sur notre avenir, partir à l'autre bout du monde élever des lamas ou acheter un appartement avec 3 chambres à Clermont Ferrand à retaper...

Au groupe de l'hippocup (Boudi, Agathe, Benjamin, Arnaud, Poey-poey...), à mes cointernes de réanimation adulte et de CJP, aux Patix,

A ceux qui m'ont tant appris durant ces années : Aurélien, Julien P, CFC, Antoine B, Danielle, Sophie, Gauthier, Camille, Renaud, Jules, les iades, les IDE des réanimations clermontoises, aux équipes de Moulins et de CJP et j'en oublie sûrement, j'espère avoir la chance de retravailler avec vous

Au reste de l'équipe de 4D pour l'ensemble du travail accompli : Nathalie Bourguignon, Bruno Pereira, Dominique Morand

A tous ceux qui ont croisé mon chemin durant ces années, que ce soit au travail ou en dehors et ont su me supporter, moi et surtout mon caractère ce qui, je l'avoue, n'est pas toujours la chose la plus facile

Merci à vous tous.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS	4
REMERCIEMENTS	13
TABLE DES MATIERES	16
LISTE DES ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	19
MATERIEL ET METHODES	27
Type d'essai	27
Population étudiée, critères d'inclusion et d'exclusion	27
Consentement et éthique	28
Randomisation	29
Produits à l'étude et interventions	30
Réalisation pratique de l'aveugle	31
Procédure d'arrêt prématuré de traitement.....	33
Critères d'évaluation	33
Critère d'évaluation principal.....	33
Critères d'évaluation secondaire.....	33
Survenue d'effets indésirables	34
Analyse statistique	34
Nombre de sujets à inclure	34
Analyse des données	35
Analyse principale	35
Analyses secondaires.....	35
Données recueillies	37
Durée d'inclusion (suivi) et calendrier prévisionnel.....	40
Ouverture des centres.....	40
Etude ancillaire.....	41
DISCUSSION	43
CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE.....	48
LISTE DES ANNEXES	54
Annexe I : Score RASS.....	55
Annexe II : CAM ICU	56
Annexe III : PAWSS	57
Annexe IV : Formulaire de consentement, famille, personne de confiance ou proches	58

ANNEXE V : Formulaire de consentement patient, poursuite de l'étude	60
Annexe VI : Score ATS.....	62
SERMENT D'HYPPOCRATE	63
RÉSUMÉ.....	65
ABSTRACT	66

LISTE DES ABREVIATIONS

- ATS : American Thoracic Society
- ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament
- BPS : Behavioral Pain Scale
- BPS-NI : Behavioral Pain Scale - Not Intubated
- CAM ICU : Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
- CRP : Protéine C-Réactive
- EVA : Echelle Visuelle Analogique
- EVN : Echelle Visuelle Numérique
- DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – version V
- IC : Intervalle de Confiance
- ICDSG : Intensive Care Delirium Screening Checklist
- IVSE : IntraVeineux à la Seringue Electrique
- HR : Hazard Ratio
- NSE : Neuron-Specific Enolase
- OR : Odds Ratio
- PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1
- PAWSS : Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale
- PRE-DELIRIC : PREdiction of DELIRium in ICU patients
- RR : Risque Relatif
- RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale
- RCP : Résumés des Caractéristiques du Produit
- S100 β : S100 calcium-binding protein B
- SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II
- SF 36 : Short Form Health Survey 36
- SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

INTRODUCTION

Le délirium (ou syndrome confusionnel), quelle que soit sa forme (hypo- ou hyperactive) est une pathologie fréquemment observée chez les patients hospitalisés en réanimation, dont l'incidence varie entre 16 et 89 % selon les études (1,2). Ces disparités de fréquence tiennent au fait que son diagnostic est parfois très difficile.

En effet, la détection du délirium de réanimation est avant tout clinique. Selon les critères du DSM-V (3), il associe une altération de la conscience (concentration altérée, diminution de l'attention) à une altération des fonctions cognitives (désorganisation de la pensée, troubles temporo-spatiaux, troubles de la mémoire, troubles de la perception avec hallucinations...), l'ensemble survenant de manière brutale (en quelques heures le plus souvent), le plus fréquemment quelques jours après le début de l'hospitalisation et d'évolution fluctuante dans le temps. Le délirium ne doit cependant pas pouvoir s'expliquer par une démence préexistante ou en évolution. Contrairement à la forme hypoactive, la forme hyperactive du délirium associe en plus la présence d'une agitation psychomotrice qui peut être quantifiée par des échelles spécifiques telles que l'échelle Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS, Annexe I) (4,5).

Il faut cependant souligner que la présence d'une agitation n'est pas nécessairement en lien avec un délirium (6,7). Dans l'étude de Almeida *et al.* (6), l'agitation, définie comme un RASS ≥ 2 , survenait chez près de 30% des malades dont la durée de séjour prévisible en unité de soins critiques était supérieure à 48 heures. En analyse multivariée, le delirium (OR = 24.14 ; 95% IC [5.15 - 113.14] ; $p < 0.001$), la douleur (OR = 5.74 ; 95% IC [1.73 - 19.10] ; $p = 0.004$) et la ventilation mécanique (OR = 10.14 ; 95% IC [2.93 - 35.10] ; $p < 0.001$) étaient des facteurs de risque indépendants de survenue d'agitation (6). Dans l'étude de Fields *et al.*, le conditionnement du patient apparaissait également comme un facteur de risque d'agitation, que ce soit par exemple la présence d'une sonde d'intubation (OR 16.6 ; 95% IC [7.3–38.2] ; $p < 0.001$), d'une sonde urinaire (OR 7.3 ; 95% IC [4.3–12.2] ; $p < 0.001$), ou encore d'une sonde nasogastrique (OR 4.1 ; 95% IC [1.5–10.9] ; $p = 0.006$) (7).

En 2018, les recommandations nord-américaines concernant la prise en charge de la douleur et de la sédation-analgésie ont été réactualisées et plusieurs points importants en sont ressortis (8,9). Tout d'abord, la douleur doit être identifiée, quantifiée et traitée de manière rapide et efficace. De nombreuses échelles d'auto- et d'hétéroévaluation ont, au fil des années,

été créées afin de la quantifier chez des patients hospitalisés. On peut citer l'échelle visuelle analogique (EVA) ou numérique (EVN) chez les patients communicants, ou encore le Behavioral Pain Scale (BPS) chez les patients non communicants et intubés (10–13). Il est à noter qu'une adaptation du BPS chez les patients non intubés mais non communicants, le BPS-NI a également été développée il y a quelques années (10). L'arsenal thérapeutique à disposition du praticien pour la prise en charge de la douleur est vaste et doit se baser sur des moyens pharmacologiques (utilisation de dérivés morphiniques de manière raisonnée, néfopam, kétamine...) et non pharmacologiques (méthodes de relaxation, analgésie par le froid, massage...) (9).

Si malgré la prise en charge de la douleur, le patient présente une agitation, une sédation adaptée doit être mise en place. En 2007, l'équipe de Ouimet a ainsi démontré que l'utilisation de drogues sédatives et d'analgésiques augmentait le risque de survenue de délirium (OR 3.2 ; 95% IC [1.5–6.8] ; $p < 0,05$) (14). Les recommandations nord-américaines de 2013 soulignaient déjà la nécessité de limiter l'utilisation des drogues sédatives et notamment des benzodiazépines (8). Zaal *et al.* (15) ont démontré en 2015 que l'utilisation de ces molécules augmentait notamment le risque de survenue de délirium (OR 1.04 (pour 5 mg d'équivalent de midazolam) ; 95 % IC [1.02–1.05] ; $p < 0,001$), qui plus est si la benzodiazépine est administrée de manière continue (OR 1.04 ; 95 % IC [1.03–1.06] ; $p < 0,001$). De la même manière, l'utilisation du lorazépam, une benzodiazépine de durée d'action intermédiaire, a été associée de manière significative à la survenue d'un délire de réanimation (OR 1.2 ; IC 95% [1.1-1.4] ; $p = 0.003$) (16).

Il apparait ainsi que douleur, agitation et délirium sont fortement intriqués comme le soulignaient Reade et Finfer en 2014 (17). Identifier et traiter en temps voulu la douleur, l'agitation et le délirium apparaissent donc comme des pivots de la prise en charge du patient critique, en améliorant possiblement leur pronostic.

L'identification du délirium n'est pas aisée. Des études ont démontré que près de 60% des patients ne sont pas identifiés par les équipes médicales et paramédicales en l'absence de questionnaires standardisés (18,19). C'est pourquoi des échelles simples d'utilisation ont été développées afin de ne pas méconnaître le délirium de réanimation et, à ce jour, deux échelles ont été validées pour des patients intubés et ventilés en réanimation. Le CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, Annexe II) a été développée par l'équipe de Wesley Ely en 2001 (20). Une réponse positive à trois des quatre items de ce score permet de déterminer la présence ou non du délirium. Ce questionnaire simple ne prend que quelques

minutes et peut être réalisé au lit du malade. Par ailleurs, cette échelle à l'avantage de disposer d'une traduction française validée par l'équipe de Chanques (21). L'Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) développé(e ?) par Bergeron (2) est quant à lui composé de huit items. Une réponse positive à quatre des huit items suggère la présence d'un délirium avec une gradation de sa sévérité en fonction du nombre de points obtenus. Ces deux échelles, validées en français, ont une haute sensibilité (jusqu'à 93 et 99% respectivement selon les études) et semblent comparables (22–25). Cependant, le CAM-ICU semble plus spécifique, sa spécificité atteignant 100% selon les études (22,25).

Malgré tout, le diagnostic de syndrome confusionnel aigu reste difficile en raison de l'existence de trois sous-types de délirium (26,27). Le délirium hyperactif est caractérisé par une agitation psychomotrice intense, parfois accompagné d'une hétéro- ou d'une auto-agressivité, éventuellement associée à des hallucinations, tandis que dans sa forme hypoactive, un ralentissement psychomoteur, des troubles de la vigilance et une apathie sont au premier plan. Enfin, ces deux formes peuvent coexister chez un seul et même patient. L'étude de Peterson *et al.* (27) en 2006 portait sur 614 patients admis dans une unité de soins intensifs (dont 25,4% âgés de plus de 65 ans) ; la moitié d'entre eux avaient été admis pour détresse respiratoire aiguë ou pathologie pulmonaire et 48,5% bénéficiaient d'une ventilation mécanique à l'inclusion. Peterson *et al.* retrouvaient, dans cette population, une prévalence de délirium supérieure chez les patients âgés de plus de 65 ans (71,8% *versus* 57,4%). La forme mixte était, dans l'ensemble de la population, la forme la plus fréquemment rencontrée (54,9%, *versus* 43,5% pour la forme hypoactive et seulement 1,6% pour la forme hyperactive). En revanche, la forme hypoactive était sur-représentée dans les populations âgées (OR 3.0 ; IC 95% [1.7–5.3] ; $p < 0,001$). Plus récemment, Van Velthuisen *et al.* ont retrouvé que la prévalence de délirium dans la population âgée de plus de 65 ans atteignait jusqu'à 5% des patients hospitalisés dans l'ensemble des services d'un hôpital aux Pays-Bas, avec une large prédominance de délirium hyperactif (77% *versus* 23% d'hypoactif) (28). Une méta-analyse de 2018 (26) portant sur près de 27000 patients d'unités de soins intensifs estimait, quant à elle, la prévalence du délirium à 31% dans l'ensemble de la population, les formes hyperactives représentant 4%, les hypoactives 17% et les mixtes 10%.

La physiopathologie même du délirium reste à ce jour incertaine. Les principales hypothèses avancées sont celles d'une dysrégulation des médiateurs de l'inflammation ou des neurotransmetteurs (29–35). Une réponse inflammatoire systémique inadéquate, pourrait être

responsable de dommages de la barrière hémato-encéphalique et entrainer un relargage de molécules pro-inflammatoires par les cellules cérébrales. Les protéines inflammatoires telles le cortisol, les interleukines 6 et 8 ou encore la procalcitonine ont ainsi été incriminées (29–31). S'ensuivrait une élévation des protéines neuronales tels que la S100 β ou encore la protéine Tau (29,32,33). Une autre hypothèse s'intéresse quant à elle au taux des neurotransmetteurs cérébraux. La chute des taux de tryptophane, et par conséquent de sérotonine et mélatonine pourraient être une des pistes de la survenue de délirium de réanimation (34,35).

Mais d'autres recherches sont encore nécessaires dans ce domaine afin de comprendre la physiopathologie du délirium et une connaissance accrue de ces phénomènes permettrait de trouver le traitement le plus adapté.

Les patients admis en réanimation sont les patients les plus sujets au développement du délirium. En effet, de nombreux facteurs de risque ont, au cours des années, été mis en évidence. Il apparait ainsi que les caractéristiques propres du patient (âge avancé et antécédents de troubles cognitifs) (17,26,27,36), ses habitudes toxiques (tabac, alcool) (17,37,38), la période post-opératoire, l'hospitalisation prolongée (39), les traitements administrés notamment les benzodiazépines ainsi que ceux avec une charge cholinergique importante (8,15–17), l'isolement du patient, son lieu d'hospitalisation (réanimation) et son conditionnement (intubation, drains, cathéters...) (7,17,39) ont été identifiés comme facteurs de risque de développer un délirium. L'ensemble de ces facteurs expliquent pourquoi le patient hospitalisé en unité de soins critiques, qui est exposé à la plupart de ceux-ci, est un sujet plus à risques que d'autres (2,19,37–39). En 2012, afin d'aider le praticien à identifier les patients les plus à risque, l'équipe de Van den Boogaard a créé le score PRE-DELIRIC, un modèle de prédiction de delirium, rassemblant les dix facteurs de risque présumés de survenue de syndrome confusionnel aigu (40,41).

Le délirium est une pathologie grave qui a non seulement des répercussions sur les fonctions neurocognitives du patient mais également un coût socio-économique important. En effet, à long terme, la survenue d'un épisode confusionnel aigu est responsable de séquelles neurocognitives (42). Van den Boogaard a ainsi démontré que les patients survivants ayant présenté un delirium lors de leur hospitalisation présentent plus de troubles de la concentration et de troubles de la mémoire comparativement aux patients indemnes de troubles confusionnels (42). D'un point de vue médico-économique, la présence d'un délirium au cours de

l'hospitalisation est significativement associée à une surmortalité (36,39). Elle est également associée à une augmentation des coûts en réanimation compte-tenu d'une hospitalisation prolongée (43).

La prévention précoce, l'identification des facteurs de risque (utilisation du score PRE-DELIRIC), la détection (par l'utilisation du CAM-ICU ou de l'ICDSC) et le traitement du délirium de réanimation apparaissent ainsi comme des enjeux majeurs de santé publique.

L'identification des facteurs de risques de développement d'un délirium de réanimation a permis de définir des moyens de prévention qui semblent actuellement plutôt bien codifiés comme en attestent les recommandations nord-américaines de 2002 révisées en 2013 et 2018 (8,9). Il apparaît ainsi que la douleur, l'anxiété, l'hypoglycémie, l'hypoxémie, les habits du patient tels que la dépendance à l'alcool, entre autres, doivent être identifiés et traités précocement. Par ailleurs, de nombreuses approches non pharmacologiques comme un recours rapide à l'extubation, une réhabilitation précoce avec mobilisation rapide ou encore le respect du rythme nyctéméral du patient sont également recommandés afin de prévenir cette pathologie (9).

Il semblerait cependant qu'un traitement pharmacologique et préventif du délirium soit très contesté notamment en termes de choix des molécules. De nombreuses études se sont penchées sur ce sujet sans pour autant être forcément concluantes (8,9,44–51).

Ainsi, il a été démontré que le recours à certains médicaments comme notamment les benzodiazépines augmentent le risque de développer un délirium de réanimation (8). Le recours à l'halopéridol ne semble pas proposer de meilleurs résultats : Page *et al.* ont ainsi démontré que l'administration systématique de cette molécule comparée à un placebo ne diminuait pas le risque de survenue de délirium ni sa durée éventuelle (44). Van den Boogaard *et al.* ont également démontré que l'utilisation d'halopéridol systématique et répétée à différentes posologies (1 ou 2mg) n'améliorait ni la survie à 28 jours (HR 1.003, 95% IC [0.78-1.30] ; $p = 0.82$), ni l'incidence du délirium, ni la durée de ventilation mécanique, ni la durée d'hospitalisation (45). L'administration répétée n'entraînait cependant pas plus d'effet indésirable comparativement à un placebo (2 [0.3%] pour le groupe 2 mg vs 1 [0.1%] pour le groupe placebo ; IC 95% 0.1 [-0.5 to 0.7]) (45). Ces données semblent être confirmées par une

revue systématique de la littérature de 2016 qui regroupait l'ensemble des études portant sur l'utilisation de cette molécule dans la prévention du délirium de réanimation (46). Cependant, en raison de l'hétérogénéité des données, aucune conclusion n'avait pu être émise.

La dexmédétomidine a également été étudiée comme traitement préventif du délirium en comparaison notamment avec le propofol. Cependant, les résultats restent contradictoires notamment dans le cadre de son utilisation lors de la chirurgie cardiovasculaire (47–49). Une méta-analyse de 2016 semblait montrer que cette molécule diminuait l'incidence du délirium (RR = 0.812 ; 95% IC [0.680, 0.968] ; p = 0.02) (50) et la durée d'hospitalisation. L'infusion nocturne de dexmédétomidine, dans le but d'améliorer la qualité du sommeil des patients de soins critiques, a aussi été étudiée (51) : comparée à un placebo, la dexmédétomidine semblait diminuer également la survenue de délirium (RR 0.44 ; 95% IC [0.23-0.82] ; p = 0.006) et améliorer la qualité du sommeil.

Nombreuses sont les études visant à définir la meilleure stratégie de prévention pharmacologique de cette complication, mais à ce jour, et à notre connaissance, aucun traitement pharmacologique préventif du délirium ne s'est révélé efficace. C'est pourquoi les recommandations nord-américaines de 2018 ne retiennent pas d'indication de l'usage de l'halopéridol, de la dexmédétomidine ou encore de la kétamine dans la prévention pharmacologique du délirium (8).

Toujours est-il que l'ensemble de ces approches préventives non pharmacologiques est parfois insuffisant et ne peut empêcher la survenue d'un délirium de réanimation. Son identification et son traitement rapides sont alors nécessaires, notamment dans la forme productive du délirium, le patient pouvant manifester des gestes auto- ou hétéro-agressifs.

Un grand nombre d'études a eu pour but de déterminer le meilleur traitement du délirium de réanimation (44,46,52–62) : hypnotiques (propofol), benzodiazépines (midazolam), neuroleptiques et antipsychotiques ou encore alpha-2 agoniste (clonidine, dexmédétomidine). Il est toutefois à noter que beaucoup de ces études à la recherche d'un traitement curatif portaient sur des patients intubés et hospitalisés en réanimation ou bien sur des patients en situation palliative (52–55). Aucune molécule ne semble être plus efficace qu'une autre de manière univoque.

L'halopéridol, un antagoniste dopaminergique d'action centrale, apparaît souvent comme l'un des traitements pivot du délirium en combinant une action antipsychotique et sédatrice ainsi que l'absence d'effet anticholinergique et un faible effet sur la vigilance. Cette molécule possède également des propriétés sérotoninergiques. Bien que facile d'utilisation compte tenu de la possibilité de titration et d'administration en intra-veineux, cette molécule présente de nombreux effets indésirables (syndrome malin des neuroleptiques, allongement du QT, dyskinésies, syndrome extrapyramidal...) et sa véritable efficacité n'a en soit jamais été démontrée dans le traitement du délirium en réanimation en comparaison à un placebo ni dans sa prévention (46,56,63). De plus, il est à noter que le taux de non-répondants à l'halopéridol peut parfois être élevé et nécessiter un recours à d'autres molécules, au moins pour limiter l'agitation (59,62). Dans l'étude de Carrasco *et al.* (59), après 30mg d'halopéridol sur 24 heures, il persistait un délirium hyperactif chez 34.8% (IC 95% [26.0-43.1%]) des patients et le taux de non répondant à l'halopéridol atteignait 43%. Les molécules proposées dans ce cas sont le plus souvent d'autres neuroleptiques, voire des benzodiazépines. Si celles-ci peuvent-être efficaces à court terme, elles sont directement impliquées dans l'augmentation de l'incidence du délirium puisque étant connues comme facteur de risque.

La dexmédétomidine, un alpha-2 agoniste ayant montré une efficacité dans le traitement du délirium en réanimation chez les patients intubés ou non mais également dans sa prévention (8,9,17,24,47-51,58-61,61), pourrait être une alternative à l'halopéridol. Cette molécule associe plusieurs avantages nécessaires au traitement du délirium : action sédatrice modérée, index thérapeutique relativement large, peu d'adaptation des posologies en dehors de l'insuffisance hépato-cellulaire, effets antalgiques, absence de dépression respiratoire... Reade avait montré en 2009, que l'utilisation de la dexmédétomidine dans le traitement des déliriums de réanimation permettait de diminuer la durée d'intubation (extubation après une durée de 42.5 heures dans le groupe halopéridol vs 19.9 heures dans le groupe dexmédétomidine), le recours à des sédatifs supplémentaires ainsi que la durée d'hospitalisation en réanimation par rapport à l'halopéridol (6,5 jours vs 1,5 jours) (57). L'étude DahLIA a permis de démontrer que l'utilisation de la dexmédétomidine par rapport à un placebo, associée à des traitements conventionnels chez des patients intubés en réanimation et présentant un délirium, diminuait la durée de ce dernier (différence moyenne de 16.0 heures, 95% CI [3.0-28.0 heures] ; p = 0.01) et augmentait le nombre de jours sans ventilation mécanique durant les 7 jours suivants la randomisation (17.0 heures de moins en moyenne, 95% CI [4.0-33.2 heures] ; p = 0.01) (58).

Il apparait cependant que peu d'études ont comparé l'efficacité de la dexmédétomidine à celle de l'halopéridol pour le traitement du délirium productif chez des patients non intubés

Récemment, une étude visant à comparer les deux molécules a été menée par Carrasco *et al.* en Espagne (59). Les patients non intubés et présentant un délirium hyperactif étaient, dans un premier temps, traités par halopéridol en bolus. S'ils s'avéraient être non répondeurs à ce traitement, défini comme la persistance d'une agitation (soit chez 34,8% des patients), ils pouvaient être traités secondairement par dexmédétomidine. Dans le cas contraire, une administration continue d'halopéridol était réalisée. Les objectifs de sédation adéquate étaient plus souvent atteints dans le groupe dexmédétomidine (92.7% vs 59.3% du temps, $p = 0.0001$) et le temps passé avec un ICDSC < 4 plus important (52.0% vs 29.5% du temps, $p < 0.005$).

Il existe donc un faisceau d'arguments pouvant justifier le recours à un traitement pharmacologique du délirium productif. La dexmédétomidine pourrait être la molécule de choix à la lumière des données de la littérature. Nous proposons donc de comparer la dexmédétomidine à un placebo dans une étude randomisée contrôlée multicentrique en double insu afin de traiter le délirium productif (ou hyperactif) de patients non intubés en réanimation ou unité de soins continus.

MATERIEL ET METHODES

Type d'essai

L'étude 4D est un essai thérapeutique multicentrique français, prospectif, contrôlé, randomisé 1 :1, en groupes parallèles et en double aveugle comparant la dexmédétomidine (Dexdor[®], Orion Corporation, Espoo, Finlande) par rapport à un placebo (Chlorure de sodium 0,9%, B.Braun, Allemagne) dans le traitement du délirium hyperactif chez des patients non intubés de réanimation ou de soins continus.

Population étudiée, critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients admis dans les services de réanimation ou unités de soins continus des différents centres et respectant à la fois les critères d'inclusion et de non-inclusion comme décrits ci-dessous sont éligibles au protocole de recherche de l'étude 4D. Le patient présentant des symptômes faisant évoquer un délirium hyperactif (ou productif) défini par un CAM-ICU positif et un RASS $\geq +1$ doit tout d'abord être recadré par l'équipe soignante et donc bénéficier des traitements non pharmacologiques définis par les recommandations nord-américaines de 2018 (9).

Les critères d'inclusion sont :

- Patient âgé de plus de 18 ans
- Patient hospitalisé en réanimation
- Présentant un délirium productif défini comme suit :
 - Survenue brutale sur une durée $< 2h$, d'évolution fluctuante au cours d'une même journée ;
 - D'une altération des fonctions cognitives : désorganisation de la pensée (délire de persécution, incapacité de raisonnement logique), troubles de la perception (hallucinations), troubles de la mémoire, désorientation temporo-spatiale, fausses ou non reconnaissances, troubles du langage (discours précipité, difficulté à nommer des objets, à écrire) ;

- Chez qui un simple recadrage et des moyens non médicamenteux ne sont pas suffisants pour permettre la résolution des symptômes présents depuis quelques heures ;
- Un score RASS $\geq +1$ (Annexe I) ET CAM-ICU positif (Annexe II)
- Non intubé ou extubé depuis plus de 24h
- Pas de contre-indication à l'utilisation de dexmédétomidine ou d'halopéridol.

Les patients présentant un des critères suivants ne sont pas inclus dans l'étude :

- Administration au cours des 72 heures précédentes de dexmédétomidine ou d'halopéridol
- Contre-indication à l'administration de dexmédétomidine et d'halopéridol (notion d'allergie à l'un des composants, maladie de Parkinson, hypotension artérielle, bradycardie, QTc long congénital, dysfonction hépatique sévère (Child-Pugh C) ou rénale...) comme mentionné dans les résumés caractéristiques du produit
- Pathologie neuropsychiatrique jugée par l'investigateur comme source potentielle de biais : toxicomanie active, psychose, patients à risque de développer un syndrome de sevrage alcoolique sévère (Délirium Tremens) défini à l'aide du score PAWSS (Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale) supérieur ou égal à 4 (Annexe III)
- Trachéotomie avec support ventilatoire (ventilation continue en pression positive)
- Femme enceinte
- Majeur protégé (tutelle ou curatelle).
- Refus de participation du patient ou du proche
- Participation du patient à une autre étude pouvant interférer avec le bon déroulement de l'étude et ses critères d'évaluation.

Consentement et éthique

L'inclusion est conditionnée par le recueil du consentement de façon prospective auprès de la personne de confiance ou d'un proche ou selon une procédure d'urgence en l'absence de ceux-ci. Le consentement du patient est par la suite recherché de façon rétrospective au cours de l'hospitalisation dans le service quand le clinicien estime que le patient a retrouvé la faculté de donner son consentement de poursuite de participation à l'étude. Un exemplaire du

consentement initial et du consentement de poursuite sont présents dans les annexes (Annexe IV et V). Le patient peut à tout moment retirer son consentement. Dans ce cas, un maximum de données doit être recueilli en accord avec le patient.

L'étude 4D a été approuvée en commission d'examen par le Centre Hospitalo-Universitaire de Clermont Ferrand (COMVAL) puis par le Comité de Protection des Personnes Sud Est V (Grenoble) le 7 juin 2017 (EudraCT 2017-CHCF-02). L'étude a par ailleurs été enregistrée le 23 octobre 2017 sur <https://www.clinicaltrials.gov> (numéro d'identification NCT 03317067).

Randomisation

Si le patient répond à l'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion, il peut être randomisé soit dans le groupe dexmédétomidine soit dans le groupe placebo de manière informatique et centralisée (Clinsight® Software, Ennov, Paris, France, dont l'accès est restreint à l'aide d'un mot de passe nominatif). Le diagramme de flux prévisionnel (CONSORT diagram) et les recommandations suivies (SPIRIT) sont représentés en Figure 1 et 2. Le protocole complet a été publié dans *Trials* (REF).

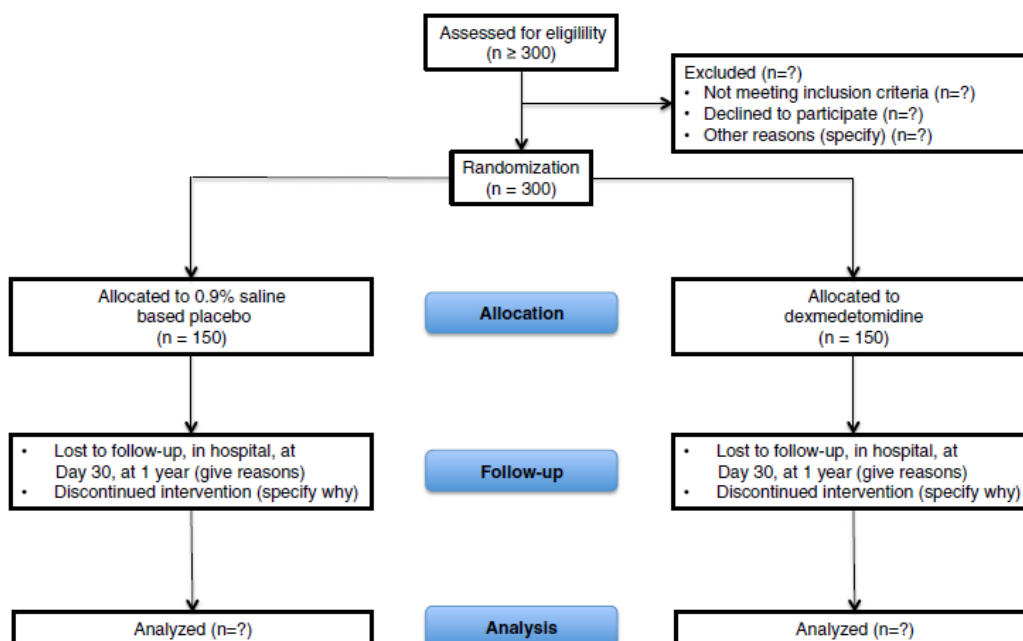


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude 4D (Consort diagram).

diminuer le risque d'auto- ou d'hétéro-agressivité pouvant mettre en danger le patient (ou les soignants) avant la pleine efficacité de la molécule étudiée. Après ce bolus, ou si, malgré l'administration unique d'halopéridol, le score de RASS reste $\geq +2$, le patient peut recevoir d'autres boli d'halopéridol, avec une dose maximale de 30 mg par 24 heures. L'instauration du traitement à l'étude entraîne que le patient inclus recevra :

- Soit de la dexmédétomidine en IVSE (administration intraveineuse continue à la seringue électrique) à une dose initiale 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ adaptable en fonction de l'efficacité et de la tolérance (0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ en cas de cirrhose Child-Pugh A ou B) ;
- Soit le placebo (chlorure de sodium 0,9%) à une posologie équivalente.

En cas de nécessité, et devant une agitation persistante ou selon l'avis du praticien, des boli d'halopéridol peuvent être répétés toutes les 10 à 30 minutes jusqu'à disparition de l'agitation ou atteinte de la posologie maximale de 30 mg par 24 heures. En cas de dépassement de la posologie maximale d'halopéridol, le recours aux benzodiazépines est laissé à la discrétion des cliniciens en favorisant le clorazépate (Tranxène[®]). Le recours à d'autres psychotropes doit, dans tous les cas, être consigné, mais ne fait pas partie d'un algorithme d'administration en l'absence de données factuelles (schéma d'administration présenté en Figure 3).

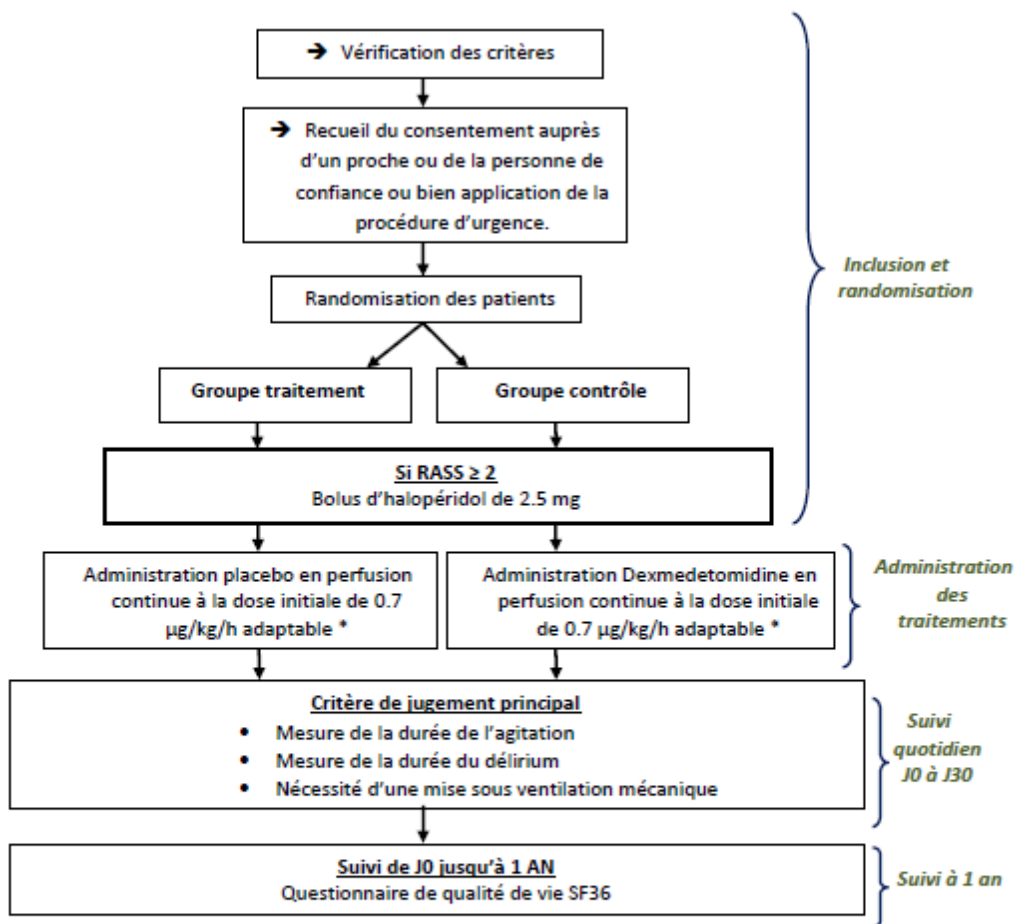
La perfusion continue de dexmédétomidine ou de placebo sera poursuivie au moins 36 heures après disparition du délirium (soit après 4 CAM-ICU négatifs consécutifs), ou jusqu'à la sortie de réanimation ou unité de soins continus du patient. Les posologies de dexmédétomidine pourront être adaptées par les infirmières du service ou les cliniciens entre 0.2 et 1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ en fonction du contrôle de l'agitation et en suivant l'algorithme proposé.

Réalisation pratique de l'aveugle

Le conditionnement de la dexmédétomidine et du placebo n'étant pas la même, plusieurs dispositions sont mises en place afin de maintenir au mieux l'aveugle. Premièrement, des sachets opaques, anonymisés et identifiés seulement par un numéro unique contenant la molécule allouée après randomisation informatique, seront attribués à chaque patient. Deuxièmement, la préparation et la reconstitution du traitement à l'étude devront être effectuées par une personne extérieure à l'étude (praticien ou infirmière ne prenant pas en charge le patient). En cas d'utilisation de la totalité des échantillons présents dans chaque sachet alloué

au patient inclus, un nouveau sachet contenant la même molécule que celle attribuée initialement lors de la randomisation (principe actif ou placebo) pourra être obtenu grâce au système informatisé de ré-attribution. L'ensemble des traitements non administrés devra être retourné à la pharmacie du centre coordinateur. Chaque centre devra disposer d'un nombre suffisant de sachets anonymisés disponibles auprès de sa pharmacie centrale.

L'ensemble de ces mesures devra ainsi permettre l'administration exclusive du traitement alloué lors de la randomisation au patient.



*En cas de nécessité, les bolus d'halopéridol sont répétables toutes les 10 à 30 minutes sans dépasser la dose maximale de 30 mg. Si dépassement de la dose, utilisation de clorzépatate de préférence ou autre

Continuer la perfusion jusqu'à 36 heures après la disparition du délirium ou jusqu'à la sortie si sortie avant les 36 heures post délirium.

Figure 3 : Schéma d'administration des traitements à l'étude et des interventions prévues par le protocole de l'étude 4D.

Procédure d'arrêt prématuré de traitement

Le médecin en charge du patient pourra à tout moment décider de la nécessité d'un arrêt prématuré de l'administration des produits à l'étude en cas de survenue d'un effet indésirable grave non prévu lié à l'administration de ces derniers et en cas de retrait du consentement du patient ou de sa personne de confiance.

Critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est un critère composite incluant :

- La durée de l'agitation (en heures), définie par un RASS $\geq +1$;
- La durée de délirium (en jours), définie par un CAM-ICU positif ;
- La nécessité de recourir à une sédation profonde avec une mise sous ventilation mécanique invasive dans le but de contrôler le délirium.

Pour se faire, le RASS est évalué à H0, H1, H2, H3, H4, H5, H6, puis toutes les 12 heures après l'inclusion par un membre de l'équipe médicale ou paramédicale. Quant au CAM-ICU, il est évalué à H0 puis 2 fois par jour (matin et soir) lors de l'hospitalisation du patient en réanimation ou soins continus.

Enfin, si le recours à la ventilation mécanique invasive est nécessaire, le délai entre l'inclusion et l'intubation devra être consigné.

Critères d'évaluation secondaire

Les critères d'évaluation secondaire de l'étude sont définis comme suit :

- Durée totale du séjour en réanimation (en jours) ;
- SF36 à 1 an ;
- Nombre de jours sans ventilation à J30 ;
- Nombre de pneumopathies (selon la définition ATS : American Thoracic Society, annexe VI) et septicémies durant le séjour. ;

- Durée de contention mécanique prescrite et réalisée ;
- Mortalités à J7 et J28 toutes causes confondues ;
- Survenue de bradycardies, troubles du rythme, tachycardie, augmentation du QT corrigé ou d'infarctus du myocarde ;
- Survenue d'une détresse respiratoire ou d'une apnée ;
- Survenue d'une hypotension nécessitant un traitement par vasopresseurs ;
- Auto-évaluation du sommeil sur échelle numérique.

Survenue d'effets indésirables

La survenue d'effets indésirables sera recueillie, transmise au centre coordinateur sans délai puis à l'Agence Nationale du Médicament (ANSM) selon le code de la Santé Publique. En cas de survenue d'effets indésirables graves, l'aveugle pourra être levé en consultant le site de randomisation.

Analyse statistique

Nombre de sujets à inclure

Au regard des données de la littérature, chez les patients non intubés en réanimation, concernant la durée de l'agitation (240 minutes, différence escomptée relative de 50%), la durée du delirium (3 jours, différence escomptée absolue de 1 jour) et le taux de patients nécessitant une sédation profonde avec une mise sous ventilation mécanique (15%, différence escomptée relative de 50%), 110 patients par groupe sont nécessaires pour mettre en évidence une différence significative pour un risque d'erreur de première espèce de 0.018 (inflation du risque d'erreur due aux différents composants du critère composite) et une puissance de 90%.

Finalement, il est convenu d'inclure 150 patients par groupe soient 300 patients au total. Il est par ailleurs prévu de réaliser une analyse intermédiaire à mi-inclusion (150 patients).

Une différence entre groupes de randomisation sera considérée comme statistiquement significative pour un risque d'erreur de première espèce corrigé de 0.01 (correction de Kim-DeMets).

Analyse des données

L'analyse principale sera effectuée en intention de traiter. Tous les tests statistiques seront effectués au risque d'erreur de première espèce α de 5%. Les variables continues seront présentées sous forme de moyenne et écart-type, sous réserve de la normalité de leur répartition (test de Shapiro-Wilk au besoin). En cas de non normalité, elles seront présentées sous forme de médiane, quartiles et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives seront exprimées en effectifs et pourcentages associés.

Les patients seront décrits et comparés entre groupes à l'inclusion selon les variables suivantes : respect des critères d'éligibilité, caractéristiques épidémiologiques, caractéristiques cliniques et caractéristiques d'éventuels traitements.

La comparabilité initiale des deux bras sera évaluée sur les principales caractéristiques des participants et facteurs potentiels associés au critère de jugement principal. Une différence éventuelle entre les deux groupes sur une de ces caractéristiques sera déterminée selon des considérations cliniques et non uniquement statistiques.

Une description des déviations du protocole, des patients répartis selon ces déviations et des causes d'abandon sera également réalisée.

Analyse principale

S'agissant d'étudier l'effet de la dexmédétomidine par rapport à un placebo chez des patients non intubés en réanimation, la comparaison entre groupes concernant le critère d'évaluation principal sera réalisée par le test t de Student ou le test non paramétrique de Mann-Whitney si les conditions du test de Student ne sont pas respectées.

Analyses secondaires

Ces analyses concernant le critère de jugement principal seront complétées en situation multivariée par un modèle de régression linéaire mixte permettant de prendre en compte les covariables retenues au regard des résultats d'analyse univariée et de leur pertinence clinique. L'effet centre sera mesuré et pris en compte dans les analyses statistiques comme effet aléatoire.

Les comparaisons entre groupes concernant les critères de nature quantitative (dont la durée de séjour en réanimation, le nombre de jours sans ventilation à J30, la durée de contention mécanique prescrite et réalisée, le nombre de pneumopathies (définitions ATS) et de

septicémies durant le séjour et le SF36 à un an) seront réalisées par test t de Student ou le test non paramétrique de Mann-Whitney si les conditions du test de Student ne sont pas respectées. Une attention particulière sera portée aux distributions statistiques des données quantitatives à l'étude. Si nécessaire, les analyses précédentes pourront être complétées par des régressions linéaires généralisées plus appropriées.

Les comparaisons entre les groupes seront réalisées par test du chi-deux ou test exact de Fisher pour les variables catégorielles (dont la proportion de patients présentant une bradycardie et un trouble du rythme, la proportion de patients avec une hypotension artérielle nécessitant un traitement par vasopresseurs et la mortalité...).

Les données censurées (survie à J28) seront estimées par méthode de Kaplan-Meier et comparées par test du log-rank en situation univariée et modèle de Cox marginal en situation multivariée. Les covariables définies précédemment pour l'analyse principale seront considérées de manière analogue, tout comme l'effet centre qui sera pris en compte comme effet aléatoire.

L'analyse des données longitudinales considèrera des modèles mixtes pour données répétées permettant d'étudier les effets fixes : groupe, temps d'évaluation et leurs interactions, tout en prenant en compte la variabilité inter- et intra-patient (sujet pris comme effet aléatoire).

La plupart des analyses concernant les critères d'évaluation secondaires sont de nature exploratoire et doivent manquer de puissance, au regard des effectifs. L'ajustement du risque d'erreur de 1ère espèce ne sera pas proposé systématiquement, mais au cas par cas au vue des considérations cliniques et non uniquement statistiques. Dans ce sens, chaque composant du critère composite sera étudié selon les approches décrites précédemment, en considérant une correction du risque d'erreur de première espèce.

Enfin une analyse de sensibilité sera réalisée de même qu'une analyse des données manquantes.

Données recueillies

Les données recueillies sont les suivantes au moment de l'inclusion :

- Données démographiques : âge (année), taille (cm), poids (kg), indice de masse corporelle, sexe (H/F)
- Antécédents médicaux (comorbidités, hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque, malnutrition, diabète, exogénose chronique, consommation tabagique) et chirurgicaux
- Données biologiques : dont créatininémie, bilan hépatique, gazométrie sanguine, acidose métabolique...
- Motif d'hospitalisation (postopératoire, médicale, traumatique...) et date d'admission
- Scores de gravité à l'admission : SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) et SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II)
- Caractéristiques du délirium : persécution, hallucinations, troubles de la logique, désorientation temporo-spatiale, fausses reconnaissances, difficultés à nommer des objets/à écrire, caractère fluctuant
- Phénotype du delirium
- Date et heure des premiers symptômes de délirium
- Délai entre admission en réanimation ou soins continus et premiers symptômes
- Score CAM-ICU et RASS
- Score BPS-NI (Behavioral Pain Score Non Intubated) ou EVA si nécessaire

Après randomisation, les données recueillies seront :

- Date et heure de la randomisation et délai entre admission et randomisation
- Score CAM-ICU et RASS au moment de la randomisation à H0
- BPS-NI ou EVA à H0
- Traitements du patient et usage ou non de : morphinique ou opioïdes, drogues

vasopresseurs (et posologies), antipsychotiques, benzodiazépines, antidépresseurs

Ensuite chaque jour depuis la randomisation et jusqu'à J7 :

- Valeurs les plus faibles de : fréquence cardiaque, pression artérielle, saturation veineuse périphérique, fréquence respiratoire et température
- Glycémie sanguine, pH sanguin, créatininémie et clairance de la créatinine, taux de lactates, protéine C réactive (CRP), bilirubine et enzymes hépatiques quotidiennes (si indiquées)
- Score de RASS à H0, H1, H2, H3, H4, H5, H6 après randomisation puis biquotidienne (toutes les douze heures)
- Score CAM-ICU, BPS-NI et EVA toutes les douze heures après randomisation
- Doses cumulatives d'halopéridol à H1, H2, H3, H4, H5, H6 puis toutes les 12 heures
- Débit minimum et maximum de dexmédétomidine ou placebo quotidien en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
- Dose totale cumulée quotidienne de dexmédétomidine ou placebo administré ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
- Temps nécessaire pour obtenir un RASS = 0 après randomisation
- Temps nécessaire pour obtenir un CAM-ICU négatif après randomisation (date d'obtention)
- Nécessité d'intubation pour permettre le contrôle du délirium, date d'intubation
- Survenue d'hypotension, hypertension, tachycardie, troubles du rythme, ischémie myocardique après initiation du traitement
- Survenue d'hypotension nécessitant un traitement vasopresseur (date d'introduction, type de drogue, dose maximale, dose cumulée) après initiation du traitement
- Survenue de bradypnée ou apnée après initiation du traitement
- Nécessité de recours à une drogue de secours (clorazépatate ou autre) quelque soit la dose maximale d'halopéridol (type, dose et durée d'administration)

- Evaluation de la qualité du sommeil quotidienne (utilisation d'une échelle digitale allant de 0 à 10)
- Durée d'hospitalisation en réanimation ou soins intensifs
- Date de sortie de l'hôpital
- Survenue de décès et date de décès au cas échéant

Trente jours après la randomisation, les données recueillies seront les suivantes :

- Durée d'hospitalisation en réanimation (en jours)
- Date de sortie de l'hôpital
- Statut vital à J30 (en cas de décès, date du décès)

En cas d'hospitalisation supérieure à trente jours, les données suivantes sont recueillies :

- Nécessité de recours à l'intubation pour le traitement de l'agitation et du délirium
- Durée de la ventilation mécanique et date d'arrêt
- Nombre de jours sans ventilation à J30
- Statut vital date de décès le cas échéant

Le suivi à un an recherche :

- Le statut vital, date de décès le cas échéant
- Score de Short Form Health Survey, SF 36

L'intégralité des données recueillies devra être colligée dans le formulaire informatique de recueil de données (eCRF, Clinsight[®], Ennov, Paris, France) à partir du dossier médical de patient et réalisé par du personnel médical formé. Elles seront par ailleurs conservées 15 ans

selon la réglementation française.

Durée d'inclusion (suivi) et calendrier prévisionnel

L'étude 4D a été présentée et approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud Est V (Grenoble) en Mars 2017 et autorisée par l'ANSM en Avril 2017. Les premiers patients ont été inclus à partir de Janvier 2018. La durée de l'étude est d'un an pour chaque patient inclus et la fin de l'étude prévisionnelle est estimée à Janvier 2021. Le rapport de fin d'étude est prévu pour Juillet 2021.

Ouverture des centres

Le pôle de Médecine Périopératoire (MPO) du CHU de Clermont-Ferrand est le centre coordinateur principal de l'étude 4D. Les centres secondaires et leur date d'ouverture sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

Il est demandé à chaque centre d'inclure 2 patients par mois.

Ville	Site	Date d'ouverture
Aurillac	Centre Hospitalier Henry Mondor	23/10/2018
Grenoble	Pôle d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Albert Michallon	08/10/2018
Lyon	Hôpital Edouard Herriot	7/11/2018
Montpellier	Département d'Anesthésie et Réanimation, Hôpital St-Eloi	28/11/2018
Dijon	Service d'Anesthésie Réanimation – Hôpital François Mitterrand, CHU le Bocage	05/03/2019
Toulouse	Service d'Anesthésie et de Réanimation – Hôpital de Rangueil	06/03/2019
Bondy	Pôle d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Jean Verdier	Date en attente
Clichy	Service Anesthésie Réanimation, Hôpital Beaujon	Date en attente
Nîmes	Division Anesthésie Réanimation Douleur Urgences, Hôpital Caremeau	Date en attente
Paris	Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Lariboisière	Date en attente
Clermont-Ferrand	Service de réanimation Médicale Polyvalente – Soins intensifs Néphrologie Pneumologie	Date en attente
Marseille	Service d'Anesthésie Réanimation – Hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (APHM)	Date en attente
Le Puy en Velay	Centre Hospitalier Emile Roux	Date en attente
Clermont-Ferrand	Service d'Anesthésie Réanimation – Centre Jean Perrin	Date en attente
Nancy	Réanimation chirurgicale, Hôpitaux de Brabois	Date en attente

Tableau 1: Centres secondaires et date d'ouverture des centres

Etude ancillaire

Vues les données de la littérature, il apparait que la physiopathologie du délirium n'est pas complètement connue. Il est apparu intéressant de réaliser une étude ancillaire à l'essai 4D, *NeuroDex Study*. Cette étude ancillaire a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud Est V (Grenoble) en Juin 2018.

NeuroDex Study a pour but de décrire la fonction endothéliale vasculaire neurologique et les dysfonctions neuronales des patients de réanimation ou d'unité de soins continus non intubés et présentant un délirium productif. L'hypothèse principale de cette étude ancillaire est

que l'administration de dexmédétomidine permettrait de réduire la dysfonction endothéliale vasculaire et neuronale comparativement aux patients traités par placebo.

Elle est menée chez les patients hospitalisés et inclus dans l'étude 4D, dans le centre coordinateur principal, le Pôle de Médecine Péri-Opératoire de Clermont Ferrand et l'Hôpital Saint-Eloi de Montpellier. Il est donc prévu de réaliser chez ces patients des dosages de marqueurs spécifiques de lésions structurelles à différents moments lors de leur hospitalisation.

Le critère de jugement principal est l'évolution de la S100 β en fonction du traitement administré (dexmédétomidine ou placebo) au cours de l'hospitalisation. Les critères d'évaluation secondaires sont l'évolution de marqueurs biologiques de dysfonction endothéliales de la barrière hémato-encéphalique (à savoir PAI-1, NSE, Angiotensine-2, E-selectin notamment) et la durée du délirium, de l'agitation, du recours aux contentions physiques, du délai de recours à l'intubation, de la durée de séjour en réanimation et de la survenue de décès.

Il est prévu d'inclure 35 patients par groupe soit 70 patients, un tel effectif permettant de mettre en évidence une taille d'effet de l'ordre de 0,8 en termes de S100 β soit une différence entre groupe de près de 15%.

DISCUSSION

Les recommandations nord-américaines de 2013 concernant la prise en charge de la douleur, de l'agitation/sédation et du délirium ont été réactualisées en 2018 (8,9). De nouvelles recommandations concernant la réhabilitation et la prise en charge des troubles du sommeil ont par ailleurs été ajoutées dans cette réactualisation de 2018 (9). Le délirium, dont le diagnostic est avant tout clinique, continu d'apparaître comme une pathologie fréquente chez les patients de soins critiques, dont la survenue est associée à une augmentation de la mortalité (1,2,36,39). De plus, sa survenue est également responsable d'une déficience cognitive à long terme et ce d'autant que le sujet est âgé (42,64). Il apparaît donc essentiel d'identifier les sujets à risques, de prévenir le délirium, de l'identifier et de le traiter rapidement.

Ces recommandations s'appuient sur la nécessité de mettre en place des méthodes non pharmacologiques de prévention, puisqu'aucune molécule n'a clairement été identifiée comme efficace, ce qui explique l'absence de conclusion concernant la prévention pharmacologique de cette pathologie (9). De nombreuses molécules ont cependant été étudiées. Les neuroleptiques et plus particulièrement l'halopéridol ne peuvent être recommandés dans la prévention du délirium (8,65). Encore très récemment, Van den Boogaard et son équipe ont démontré dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle sur près de 1800 patients que l'utilisation de l'halopéridol en prévention du délirium n'était pas associée à une diminution de l'incidence du délirium ni de modification en terme de survie à 28 jours (45). Il est cependant à noter que les doses d'halopéridol utilisées dans cet essai étaient peu élevées (1 ou 2 mg trois fois par jour), comme l'atteste l'arrêt des inclusions dans le groupe à la plus faible posologie. L'utilisation de dexmédétomidine à usage sédatif chez les patients intubés et ventilés de réanimation pourrait être associée à la diminution de la prévalence du délirium mais les études ne sont encore pas unanimes (47–50). Une chose est sûre : la sédation et l'analgésie des patients intubés hospitalisés en réanimation doivent rester un enjeu essentiel d'une prise en charge multimodale (17).

Même si des investigations sont encore nécessaires en matière de prévention, il est cependant essentiel de traiter le délirium une fois qu'il est identifié et ce le plus rapidement possible. Ici encore, l'halopéridol est une des molécules les plus utilisées en raison de ses propriétés pharmacologiques anti-psychotiques, anti-productives et sédatives (66–68). Mais

l'American College of Critical Care Medicine ne recommande toujours pas son utilisation en pour traiter la confusion en réanimation, aucune étude de puissance suffisante n'ayant encore été réalisée à ce jour. Tout récemment, l'étude MIND-USA a tenté de répondre à cette question (56). Cet essai contrôlé randomisé contre placebo sur près de 500 patients, dont le critère de jugement principal était le nombre de jours sans délirium ou sans coma durant une période de suivi de 14 jours après l'inclusion, visait à comparer l'efficacité de l'halopéridol ou d'un antipsychotique atypique (la ziprasidone) dans le traitement du délirium (56). L'utilisation de l'une ou l'autre de ces molécules ne permettait pas de diminuer la durée des symptômes comparé au placebo (OR 0.88 ; 95% IC [0.64-1.21] et 1.04 ; 95% IC [0.73-1.48] ; $p = 0,26$). Il est à noter que dans cette étude, la plupart des délirium recensés étaient des déliriums hypoactifs avec seulement 11% de délirium hyperactifs, cette particularité pouvant expliquer les résultats de cet essai. L'étude 4D, de par son design, ne s'intéresse qu'aux patients présentant un délirium hyperactif. Il conviendra sûrement en temps voulu de s'intéresser aux traitement du délirium hypoactif selon les mêmes modalités, cette entité du délirium étant plus fréquemment rencontrée (26–28,69).

Dès 2013, les recommandations américaines (8) soulevaient la possible efficacité de la dexmédétomidine pour le traitement des déliriums non en lien avec le sevrage alcoolique ou le sevrage en benzodiazépines, cette molécule ayant semble-t-il la propriété de réduire la durée du délirium. L'utilisation de dexmédétomidine reste suggérée dans la réactualisation de 2018 chez les patients intubés mais avec un faible niveau de preuve (9).

De nombreuses études se sont donc intéressées à son utilisation chez les patients intubés en réanimation. Mais peu d'études se sont intéressées à l'usage de cette molécule chez les patients non intubés.

L'absence de données univoques nous a donc conduit à réaliser l'essai 4D. L'étude de Carrasco *et al.* permet de conforter l'idée que l'usage de la dexmédétomidine est possible chez les patients non intubés en réanimation en termes de traitement du délirium (59). Par ailleurs, cette étude montre également que son usage en association à l'halopéridol bénéficie d'une bonne tolérance. Un autre avantage important de la dexmédétomidine est sa demi-vie d'élimination bien plus courte que la plupart des autres molécules possiblement utilisables dans le traitement du délirium chez les patients non intubés, notamment les benzodiazépines ou les neuroleptiques atypiques. En effet celle-ci n'est que de 180 minutes comparativement aux 21

heures de l'halopéridol. Cette caractéristique apparaît essentielle comme l'atteste les recommandations américaines qui stipulent la nécessité de maintenir les patients hospitalisés en réanimation le moins sédatisés possible et de réévaluer l'indication de la sédation pluri-quotidiennement (9). Enfin, la dexmédétomidine, agoniste des récepteurs α_2 et donc responsable d'une hyperpolarisation cellulaire par activation des canaux potassiques, pourrait s'avérer intéressante en raison de ses propriétés analgésiantes. L'équipe de Bielka (70) s'est intéressée à son usage en per-opératoire d'une cholécystectomie par voie laparoscopique. Son utilisation intraveineuse permettait de diminuer par trois la consommation de morphine post-opératoire (passant de 15 (10-20) à 5 (0-10) mg de morphine consommée) et de retarder de deux heures le recours à un antalgique de secours (passant de 80 (60-120) à 180 (130-210) minutes) et ce, de manière significative. Fritsch *et al.* (71) ont démontré que l'adjonction de dexmédétomidine à la ropivacaïne pour la réalisation d'un bloc interscalénique dans le cadre d'une chirurgie programmée d'épaule permettait d'augmenter la durée du bloc de quatre heures (passant ainsi de 14 (IC 95% [14-16]) à 18 (IC 95% [18-20]) heures, $p < 10^{-3}$). Une méta-analyse de 2013 semble confirmer ces résultats (72) : comparée à un placebo ou à des opioïdes, l'utilisation de dexmédétomidine est associée à une réduction significative des scores de douleur (-1,59 unités sur une échelle numérique ; IC95% [-2,37 - -0,82]) et à une baisse de la consommation de morphiniques en période post opératoire (-17 mg ; IC95% [-24 - -10]).

Les résultats de l'étude 4D permettront d'apporter de nouvelles informations concernant l'usage de cette molécule dans le traitement du délirium hyperactif mais également de voir si la mise en pratique des recommandations américaines permet une meilleure prise en charge des patients non intubés en réanimation.

L'optimisation du traitement du délirium ne peut cependant passer que par une meilleure connaissance de la physiopathologie de cette complication. Récemment, l'utilisation de céphalosporines de troisième génération a été incriminée dans la genèse du délirium (73). L'usage de ces molécules, très fréquent en réanimation, augmenterait le risque de développer un délirium (OR 2,20 ; IC 95% (1,28-3,79) ; $p=0,004$). D'autres hypothèses ont déjà été avancées concernant notamment le rôle indirect des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation du rythme nyctéméral, en l'occurrence les dérivés du tryptophane telle la mélatonine (34,35). Ainsi, l'équipe de Mekontso-Dessap (34) a mis en évidence une diminution

de la sécrétion urinaire du métabolite d'élimination de la mélatonine chez les patients présentant un délirium hyperactif lors de leur hospitalisation. Dans ce sens, l'utilisation notamment de la dexmédétomidine dans le but de restituer un rythme veille-sommeil efficace est actuellement en cours d'étude (60) mais a déjà montré des résultats encourageants (51). Les processus inflammatoires et les protéines neuronales semblent également jouer un rôle important dans la genèse du délirium mais les données mériteraient d'être confirmées et étayées (29–33). Des équipes se sont notamment intéressées aux variations des taux sanguins de S100 β ou de NSE chez les patients atteints de délirium. Li *et al.* (61) ont démontré une diminution des taux sanguins de ces marqueurs chez les patients polytraumatisés et traités par dexmédétomidine. Mais les données de cette étude, peu nombreuses de part un petit effectif, mériteraient d'être étayées. Par conséquent, une modification substantielle du protocole de recherche de 4D a donc été demandée et approuvée par le CPP afin de rechercher des marqueurs physiopathologiques pouvant être incriminés dans la genèse du délirium et d'étudier leur variation au cours d'une infusion de dexmédétomidine. En se focalisant sur une cohorte importante de patients, chez lesquels les recommandations américaines sont appliquées, l'ancillaire de l'étude 4D pourrait apporter des informations supplémentaires concernant la physiopathologie de ce syndrome et éventuellement permettre de déterminer son traitement optimal.

Enfin, l'analyse de la qualité de vie à 1 an à l'aide du score SF36 pourrait permettre d'apporter de nouvelles informations concernant les répercussions notamment cognitives de la survenue d'un délirium lors d'une hospitalisation en réanimation, fait déjà soulevé dans de précédentes études (42).

CONCLUSION

La survenue d'un délirium hyperactif, pathologie fréquente chez les patients de soins critiques, est associée à une morbi-mortalité accrue. Identifier les sujets à risques, prévenir le délirium, l'identifier et le traiter rapidement apparaissent comme des enjeux majeurs de Santé Publique. Bien que non recommandé devant l'absence d'efficacité prouvée, l'halopéridol apparaît comme l'une des molécules les plus utilisées pour traiter l'agitation en lien avec le délirium. La dexmédétomidine, un alpha2-agoniste pourrait être une alternative à l'halopéridol. Il n'existe pas à ce jour d'étude s'intéressant à son efficacité dans le traitement des déliriums hyperactifs des patients non intubés en soins critiques.

L'hypothèse principale de l'étude 4D est que l'utilisation de la dexmédétomidine diminue la durée de l'agitation, la durée du délirium ou le recours à l'intubation chez les patients non intubés et développant un délirium hyperactif en réanimation et soins continus.

L'étude 4D pourrait permettre d'apporter plus de données concernant la sécurité de l'utilisation de la dexmédétomidine chez ces patients mais aussi apporter des précisions concernant la physiopathologie du délirium de réanimation.

Ce travail expose la construction et la mise en place du protocole de l'étude 4D.

Clermont-Ferrand, le 29/3/2019
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le
Le Président du Jury

18/03/2019

Professeur Jean-Michel CONSTANTIN
Pôle de Médecine Périnatale
CHU Clermont-Ferrand
1 Place Lucie et Raymond Aubrac
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1
N° RPPS : 10005478607
Tel : 04 73 75 04 76

UFR de Médecine et des Professions Paramédicales
BP 38 • 28, Place Henri-Dunant
63001 Clermont-Ferrand

BIBLIOGRAPHIE

1. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JWW, et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med.* janv 2007;35(1):112-7.
2. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* mai 2001;27(5):859-64.
3. CNFS. Atteintes neurocognitives (DSM V) [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://cnfs.ca/pathologies/depression/19-pathologies/95-atteintes-neurocognitives-dsm-v>
4. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 11 juin 2003;289(22):2983-91.
5. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Verdier R, Henriette K, Lefrant J-Y, et al. [Validation of the french translated Richmond vigilance-agitation scale]. *Ann Fr Anesth Reanim.* juill 2006;25(7):696-701.
6. Almeida TML de, Azevedo LCP de, Nosé PMG, Freitas FGR de, Machado FR. Risk factors for agitation in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* déc 2016;28(4):413-9.
7. Fields A, Huang J, Schroeder D, Sprung J, Weingarten T. Agitation in adults in the post-anaesthesia care unit after general anaesthesia. *Br J Anaesth.* nov 2018;121(5):1052-8.
8. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* janv 2013;41(1):263-306.
9. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* sept 2018;46(9):1532-48.
10. Chanques G, Payen J-F, Mercier G, de Lattre S, Viel E, Jung B, et al. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med.* déc 2009;35(12):2060-7.
11. Thuong M. [Sedation and analgesia assessment tools in ICU patients]. *Ann Fr Anesth Reanim.* août 2008;27(7-8):581-95.
12. Puntillo K, Pasero C, Li D, Mularski RA, Grap MJ, Erstad BL, et al. Evaluation of pain in ICU patients. *Chest.* avr 2009;135(4):1069-74.
13. Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, Mantz J, Labarere J, DOLOREA Investigators. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology.* déc 2009;111(6):1308-16.
14. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.* janv 2007;33(1):66-73.

15. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg PMC, van der Kooi AW, Ong DSY, et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med.* déc 2015;41(12):2130-7.
16. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Anesthes.* 1 janv 2006;104(1):21-6.
17. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 30 janv 2014;370(5):444-54.
18. Immers HE, Schuurmans MJ, van de Bijl JJ. Recognition of delirium in ICU patients: a diagnostic study of the NEECHAM confusion scale in ICU patients. *BMC Nurs.* 13 déc 2005;4:7.
19. Aldemir M, Özen S, Kara IH, Sir A, Baç B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care.* 2001;5(5):265-70.
20. 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.* 5 déc 2001;286(21):2703-10.
21. Chanques G, Garnier O, Carr J, Conseil M, de Jong A, Rowan CM, et al. The CAM-ICU has now a French « official » version. The translation process of the 2014 updated Complete Training Manual of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit in French (CAM-ICU.fr). *Anaesth Crit Care Pain Med.* oct 2017;36(5):297-300.
22. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, Soares M, Giombelli VR, Cascaes S, et al. Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *Journal of Critical Care.* 1 avr 2012;27(2):212-7.
23. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, et al. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med.* mars 2008;34(3):431-6.
24. Skrobik Y. Le delirium aux soins intensifs. *Réanimation.* oct 2008;17(7):618-24.
25. Chanques G, Ely EW, Garnier O, Perrigault F, Eloi A, Carr J, et al. The 2014 updated version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit compared to the 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and other current methods used by intensivists. *Ann Intensive Care.* 1 mars 2018;8(1):33.
26. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* déc 2018;46(12):2029-35.
27. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JWW, Jackson JC, Shintani AK, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc.* mars 2006;54(3):479-84.
28. van Velthuisen EL, Zwakhalen SMG, Mulder WJ, Verhey FRJ, Kempen GIJM. Detection and management of hyperactive and hypoactive delirium in older patients during hospitalization: a retrospective cohort study evaluating daily practice. *Int J Geriatr Psychiatry.* nov 2018;33(11):1521-9.

29. van Munster BC, Bisschop PH, Zwinderman AH, Korevaar JC, Endert E, Wiersinga WJ, et al. Cortisol, interleukins and S100B in delirium in the elderly. *Brain Cogn.* oct 2010;74(1):18-23.
30. van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Schoonhoven L, et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Crit Care.* 2011;15(6):R297.
31. de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res.* mai 2007;62(5):521-5.
32. Hughes CG, Pandharipande PP, Thompson JL, Chandrasekhar R, Ware LB, Ely EW, et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Injury as Risk Factors for Delirium in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* sept 2016;44(9):e809-17.
33. Hughes CG, Patel MB, Brummel NE, Thompson JL, McNeil JB, Pandharipande PP, et al. Relationships between markers of neurologic and endothelial injury during critical illness and long-term cognitive impairment and disability. *Intensive Care Med.* 1 mars 2018;44(3):345-55.
34. Dessap AM, Roche-Campo F, Launay J-M, Charles-Nelson A, Katsahian S, Brun-Buisson C, et al. Delirium and Circadian Rhythm of Melatonin During Weaning From Mechanical Ventilation: An Ancillary Study of a Weaning Trial. *Chest.* nov 2015;148(5):1231-41.
35. Lewis MC, Barnett SR. Postoperative delirium: the tryptophan dyregulation model. *Medical Hypotheses.* 1 janv 2004;63(3):402-6.
36. 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.* 1 déc 2009;180(11):1092-7.
37. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med.* août 2001;27(8):1297-304.
38. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl J Med.* 26 févr 1998;338(9):592-602.
39. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 14 avr 2004;291(14):1753-62.
40. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJC, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PHJ, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ.* 9 févr 2012;344:e420.
41. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, Plowright C, Jones C, Luetz A, et al. Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): a multinational observational study. *Intensive Care Med.* mars 2014;40(3):361-9.
42. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AWM, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med.* janv 2012;40(1):112-8.

43. 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.* avr 2004;32(4):955-62.
44. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* sept 2013;1(7):515-23.
45. van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, et al. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 20 2018;319(7):680-90.
46. Schrijver EJM, de Graaf K, de Vries OJ, Maier AB, Nanayakkara PWB. Efficacy and safety of haloperidol for in-hospital delirium prevention and treatment: A systematic review of current evidence. *Eur J Intern Med.* janv 2016;27:14-23.
47. Djaiani G, Silverton N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, et al. Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* févr 2016;124(2):362-8.
48. Liu X, Xie G, Zhang K, Song S, Song F, Jin Y, et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* avr 2017;38:190-6.
49. Nelson S, Muzyk AJ, Bucklin MH, Brudney S, Gagliardi JP. Defining the Role of Dexmedetomidine in the Prevention of Delirium in the Intensive Care Unit. *Biomed Res Int.* 2015;2015:635737.
50. 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.* févr 2016;35(1):7-15.
51. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2018;197(9):1147-56.
52. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1 janv 2017;177(1):34-42.
53. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, Dibaj SS, Nguyen T, De La Cruz M, et al. Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 19 2017;318(11):1047-56.
54. Hui D, Dev R, Bruera E. Neuroleptics in the management of delirium in patients with advanced cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* déc 2016;10(4):316-23.
55. Fox MA, Elefritz JL, Huang BM, Hunley C. Comparison of Lurasidone Versus Quetiapine for the Treatment of Delirium in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med.* 1 janv 2018;885066617754187.
56. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med.* 22 oct 2018;

57. 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*. 2009;13(3):R75.
58. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 12 avr 2016;315(14):1460-8.
59. Carrasco G, Baeza N, Cabré L, Portillo E, Gimeno G, Manzanedo D, et al. Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients: A Nonrandomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. juill 2016;44(7):1295-306.
60. Hollinger A, Ledergerber K, von Felten S, Sutter R, Rüegg S, Gantner L, et al. Comparison of propofol and dexmedetomidine infused overnight to treat hyperactive and mixed ICU delirium: a protocol for the Basel ProDex clinical trial. *BMJ Open*. 13 juill 2017;7(7):e015783.
61. Li Y, Yu Z-X, Ji M-S, Yan J, Cai Y, Liu J, et al. A Pilot Study of the Use of Dexmedetomidine for the Control of Delirium by Reducing the Serum Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neuron-Specific Enolase, and S100B in Polytrauma Patients. *J Intensive Care Med*. 1 janv 2017;885066617710643.
62. Parker RO, King AB, Hughes CG. Dexmedetomidine for the treatment of hyperactive delirium refractory to haloperidol in non-intubated patients. *J Thorac Dis*. juill 2016;8(7):E596-8.
63. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2017 August;84:616-622. Delirium in hospitalized patients: Risks and benefits of antipsychotics [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.mdedge.com/ccjm/article/143363/cardiology/delirium-hospitalized-patients-risks-and-benefits-antipsychotics>
64. Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 26 2017;318(12):1161-74.
65. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2007 [cité 16 mars 2019];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005594.pub2/full>
66. Collet MO, Caballero J, Sonnevile R, Bozza FA, Nydahl P, Schandl A, et al. Prevalence and risk factors related to haloperidol use for delirium in adult intensive care patients: the multinational AID-ICU inception cohort study. *Intensive Care Med*. 1 juill 2018;44(7):1081-9.
67. Latronico N. Haloperidol and delirium in the ICU: the finger pointing to the moon. *Intensive Care Med*. 1 août 2018;44(8):1346-8.
68. Mo Y, Yam FK. Rational Use of Second-Generation Antipsychotics for the Treatment of ICU Delirium: A Neuropharmacological Approach. *Journal of Pharmacy Practice*. 1 févr 2017;30(1):121-9.
69. Camus V, Gonthier R, Dubos G, Schwed P, Simeone I. Etiologic and outcome profiles in hypoactive and hyperactive subtypes of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2000;13(1):38-42.
70. Bielka K, Kuchyn I, Babych V, Martycshenko K, Inozemtsev O. Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvant during laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 20 2018;18(1):44.

71. Fritsch G, Danninger T, Allerberger K, Tsodikov A, Felder TK, Kapeller M, et al. Dexmedetomidine added to ropivacaine extends the duration of interscalene brachial plexus blocks for elective shoulder surgery when compared with ropivacaine alone: a single-center, prospective, triple-blind, randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* févr 2014;39(1):37-47.
72. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* juill 2013;154(7):1140-9.
73. Grahl JJ, Stollings JL, Rakhit S, Person AK, Wang L, Thompson JL, et al. Antimicrobial exposure and the risk of delirium in critically ill patients. *Crit Care.* 12 2018;22(1):337.

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I : Score RASS

ANNEXE II : CAM-ICU

ANNEXE III : PAWSS

ANNEXE IV : Formulaire de consentement famille, personne de confiance ou proches

ANNEXE V : Formulaire de consentement patient, poursuite de l'étude

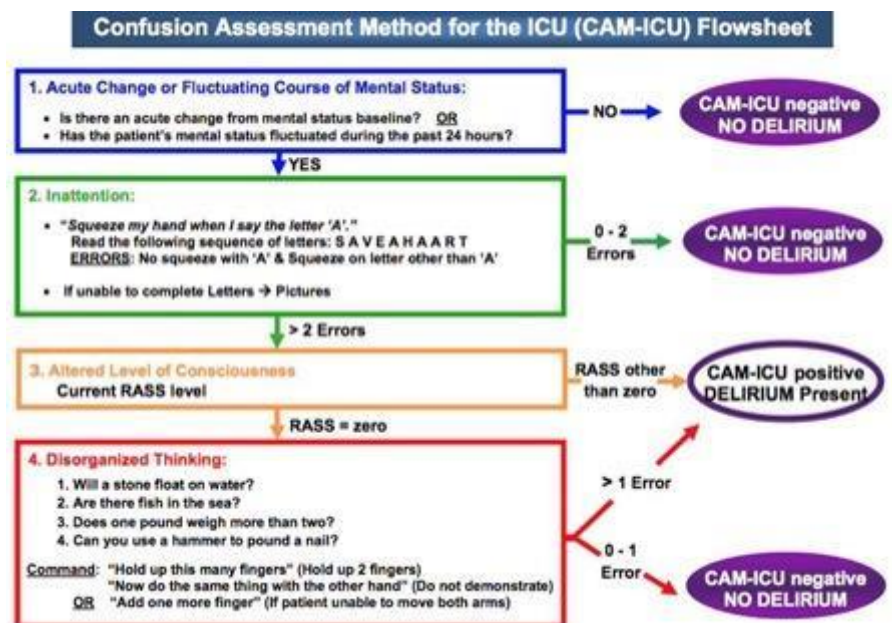
ANNEXE VI : Score ATS

Annexe I : Score RASS

RASS score			
Richmond Agitation & Sedation Scale			CAM-ICU
Score	Description		
+4	Combative	Violent, immediate danger to staff	RASS ≥ -2 Proceed to CAM-ICU assessment
+3	Very agitated	Pulls at or removes tubes, aggressive	
+2	Agitated	Frequent non-purposeful movements, fights ventilator	
+1	Restless	Anxious, apprehensive but movements not aggressive or vigorous	
0	Alert & calm		
-1	Drowsy	Not fully alert, sustained awakening to voice (eye opening & contact >10 secs)	
-2	Light sedation	Briefly awakens to voice (eye opening & contact < 10 secs)	RASS < -2 STOP Recheck later
-3	Moderate sedation	Movement or eye-opening to voice (no eye contact)	
-4	Deep sedation	No response to voice, but movement or eye opening to physical stimulation	
-5	Un-rousable	No response to voice or physical stimulation	
			Voice
			Touch

Annexe I : RASS score, échelle de l'agitation en réanimation

Annexe II : CAM ICU



Annexe II : CAM ICU, échelle diagnostique de présence de délirium de réanimation, Ely et al., 2001

Annexe III : PAWSS

Etape 1 : Sélection des patients (OUI ou NON, pas de point)

Avez-vous consommé de l'alcool (avez-vous bu, quelle que soit la quantité) durant les 30 derniers jours ?
OU

Le patient avait-il une alcoolémie positive à l'admission ?

Si une des réponses est « OUI », poursuivre avec le test suivant.

Etape 2 : Interrogatoire du patient (1 point par item positif)

1. Avez-vous déjà présenté un épisode de sevrage alcoolique ?
2. Avez-vous déjà présenté des convulsions liées au sevrage alcoolique ?
3. Avez-vous déjà présenté un *Delirium Tremens* ou *DT* ?
4. Avez-vous déjà suivi une thérapie de sevrage alcoolique (en ambulatoire ou en hospitalisation) ou suivi des réunions des Alcooliques Anonymes ?
5. Avez-vous déjà présenté des « trous noirs » ?
6. Avez-vous déjà mélangé alcool et des médicaments sédatifs comme des benzodiazépines ou des barbituriques durant les 90 derniers jours ?
7. Avez-vous déjà combiné alcool avec d'autres substances addictives durant les 90 derniers jours ?

Etape 3 : Examen clinique du patient (1 point par item positif)

1. Est-ce que l'alcoolémie du patient à son admission était supérieure à 2 g/L ?
2. Y-a-t-il des signes d'hyperactivité autonome (par ex. FC > 120/min, tremblements, sueurs, agitation, nausées) ?

Score maximum 10. Cet instrument est un outil de screening. Plus le score est élevé, plus le risque de développer un syndrome de sevrage alcoolique est important.

Un score supérieur à 4 suggère un haut risque de développer un sevrage alcoolique modéré ou sévère (compliqué). Une prophylaxie et/ou un traitement peuvent être indiqués.

Annexe III : Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale (PAWSS), traduction française du score PAWSS de Maldonado et al, score de prédiction d'un syndrome de sevrage alcoolique grave pouvant évoluer vers un délirium tremens

**Effet de la Dexmedetomidine sur la Durée du Délirium chez des patients non intubés en réanimation : Etude contrôlée, randomisée en double aveugle.
Etude 4D**

Promoteur : C.H.U. de Clermont-Ferrand - 58 Rue de Montalembert - BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

Investigateur principal : Pr. Jean-Michel Constantin
Pôle MPO, Anesthésie-Réanimation – CHU Clermont-Ferrand
Tel : 04-73-750-501

Remis à M^{me}, M^{lle}, M. (*rayez les mentions inutiles*) (*nom, prénom*).....

Né(e) le : Demeurant :

.....

En raison de l'état de santé de votre proche, son consentement ne peut pas être recueilli avant le début de l'étude. Conformément à la loi (art. L. 1122-1-2 du Code de la Santé Publique), c'est à vous qu'est demandé l'accord de participation de votre proche à cette recherche.

Le Docteur me propose la participation de mon proche dans l'étude mentionnée ci-dessus, organisée par le CHU de Clermont-Ferrand. Le docteur m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de faire participer mon proche à l'étude, ceci n'affectera en rien nos relations. Les objectifs, les risques, la durée de cette étude et sa réalisation pratique m'ont été clairement expliqués. J'ai bien compris toutes les informations qui m'ont été fournies.

Je pourrai à tout moment demander une information complémentaire au médecin. Je recevrai pendant toute la durée de l'étude et quand je le désirerai, une information sur le déroulement de l'essai. Toute nouvelle information pertinente au cours de l'étude pouvant modifier le consentement sera fournie par l'investigateur.

Il m'a été signalé que les données concernant mon proche pourraient faire l'objet d'une informatisation partielle selon les modalités prévues par la loi, sans que son identité ne soit révélée. J'accepte que ces résultats soient consultés par des personnes soumises au secret professionnel et collaborant à cette recherche et par des personnes habilitées par un médecin pour le compte du promoteur et/ou que ces résultats soient transmis aux Autorités Médicales légalement concernées en France et dans tout autre pays. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi « Informatique et Liberté » (article 40) s'exerce à tout moment auprès du Docteur

..... Moi ou mon proche pourront exercer le droit de rectification auprès de lui.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve, ainsi que mon proche, tous les droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation à cet essai. J'en informerai alors immédiatement l'investigateur.

Je m'engage à ne cacher, aux médecins investigateurs, aucune information relative à son état de santé et à ses habitudes de vies et à répondre en toute franchise aux questions qui me sont posées.

Je sais que cette étude a reçu l'approbation d'un Comité de Protection des Personnes le ___/___/___.

Le CHU de Clermont Ferrand, promoteur de l'étude, a souscrit une assurance responsabilité civile couvrant cette recherche (contrat n°).

J'ACCEPTÉ DE POURSUIVRE CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRÉCISÉES DANS LA NOTICE D'INFORMATION QUI M'A ÉTÉ REMISE AVEC CE FORMULAIRE ET QUE J'AI LUE AVEC ATTENTION. J'ACCEPTÉ QUE LES DONNÉES ME CONCERNANT SOIENT UTILISÉES.

Fait à :.....
:.....

Date :...../...../.....

Signature

(Précédée de la mention « Lu et compris »)

L'investigateur

Date :...../...../.....

Signature :

Effet de la Dexmedetomidine sur la Durée du Délirium chez des patients non intubés en réanimation : Etude contrôlée, randomisée en double aveugle. Etude 4D

Promoteur : C.H.U. de Clermont-Ferrand - 58 Rue de Montalembert - BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

Investigateur principal : Pr. Jean-Michel Constantin
Pôle MPO, Anesthésie-Réanimation - CHU Clermont-Ferrand
Tel : 04-73-750-501

Remis à M^{me}, M^{lle}, M. (*rayez les mentions inutiles*) (*nom, prénom*).....

Né(e) le : Demeurant :

.....

En raison de votre état de santé, votre consentement n'a pas pu être recueilli avant le début de l'étude. Conformément à la loi (art. L. 1122-1-2 du Code de la Santé Publique), nous vous demandons votre accord pour la poursuite de l'étude et l'utilisation des données.

Le Docteur m'a inclus dans l'étude mentionnée ci-dessus, organisée par le CHU de Clermont-Ferrand. Le docteur m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de poursuivre l'étude, ceci n'affectera en rien nos relations. Les objectifs, les risques, la durée de cette étude et sa réalisation pratique m'ont été clairement expliqués. J'ai bien compris toutes les informations qui m'ont été fournies.

Je pourrai à tout moment demander une information complémentaire au médecin. Je recevrai pendant toute la durée de l'étude et quand je le désirerai, une information sur le déroulement de l'essai. Toute nouvelle information pertinente au cours de l'étude pouvant modifier mon consentement me sera fournie par l'investigateur.

Il m'a été signalé que les données me concernant pourraient faire l'objet d'une informatisation partielle selon les modalités prévues par la loi, sans que mon identité ne soit révélée. J'accepte que ces résultats soient consultés par des personnes soumises au secret professionnel et collaborant à cette recherche et par des personnes habilitées par un médecin pour le compte du promoteur et/ou que ces résultats soient transmis aux Autorités Médicales légalement concernées en France et dans tout autre pays. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi « Informatique et Liberté » (article 40) s'exerce à tout moment auprès du Docteur Je pourrai exercer mon droit de rectification auprès de lui.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation à cet essai. J'en informerai alors immédiatement l'investigateur.

Je m'engage à ne cacher, aux médecins investigateurs, aucune information relative à mon état de santé et à mes habitudes de vies et à répondre en toute franchise aux questions qui me sont posées.

Je sais que cette étude a reçu l'approbation d'un Comité de Protection des Personnes
le __/__/__.

Le CHU de Clermont Ferrand, promoteur de l'étude, a souscrit une assurance
responsabilité civile couvrant cette recherche (contrat n°).

**J'ACCEPTÉ DE POURSUIVRE CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRÉCISÉES DANS LA
NOTICE D'INFORMATION QUI M'A ÉTÉ REMISE AVEC CE FORMULAIRE ET QUE J'AI LUE AVEC
ATTENTION. J'ACCEPTÉ QUE LES DONNÉES ME CONCERNANT SOIENT UTILISÉES.**

Fait à :.....

Date :...../...../.....

Signature

(Précédée de la mention « Lu et compris »

L'investigateur :.....

Date :...../...../.....

Signature :

Annexe VI : Score ATS

CRITERES MAJEURS	CRITERES MINEURS
<ul style="list-style-type: none">- Recours à une ventilation mécanique- Présence d'un choc septique	<ul style="list-style-type: none">- Fréquence respiratoire > 30/min- PaO₂/FiO₂ < 250- Infiltrat multilobaire- Confusion et/ou désorientation- Urée > 7 mmol/l- Leucopénie < 4G/l- Thrombopénie < 100 G/l- Hypothermie < 36°C- Hypotension PAS < 90mmHg nécessitant un remplissage agressif

Annexe VI: American Thoracic Society ou score ATS : L'association d'un critère majeur et deux critères mineurs permet de poser le diagnostic de pneumopathie

SERMENT D'HYPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HYPPOCRATE VERSION COURTE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RÉSUMÉ

CONTEXTE : Le délirium, pathologie fréquente en réanimation dont l'incidence varie entre 16 et 89 % selon les études, est associé à une augmentation de la morbi-mortalité et du coût hospitalier. Le diagnostic repose sur une évaluation clinique du patient ainsi que sur des scores tels que le CAM ICU. Les recommandations internationales mettent l'accent sur la prévention du delirium. En ce qui concerne le traitement curatif, peu de données sont disponibles. En dépit d'une littérature non univoque, l'halopéridol reste le neuroleptique le plus utilisé pour traiter le delirium agité. La dexmédétomidine a récemment montré une efficacité dans le traitement du délirium en réanimation chez les patients intubés mais également dans sa prévention, et pourrait être une alternative à l'halopéridol. Cependant peu d'études permettent de comparer l'efficacité de la dexmédétomidine chez des patients délirants, agités et non intubés en réanimation.

OBJECTIF : Démontrer que la dexmédétomidine diminue la durée du délirium et de l'agitation chez les patients non intubés en réanimation par rapport à un placebo en association avec l'halopéridol.

MATERIEL ET METHODE : Etude multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée, en groupes parallèles et en double aveugle. Les patients majeurs hospitalisés en réanimation, non intubés et présentant des critères de délirium seront inclus. Trois cents patients (150 dans chaque bras) devront être inclus. Une fois le diagnostic de délirium posé, le patient bénéficiera si nécessaire d'un traitement par halopéridol associé à de la dexmédétomidine ou à son placebo à une dose initiale de $0,7\mu\text{kg/h}$ jusqu'à résolution complète des symptômes ou sortie de réanimation. Le critère de jugement principal est un critère composite incluant la durée de l'agitation, définie par un RASS $\geq +1$, la durée de délirium (CAM ICU positif), ou la nécessité de recourir à une sédation profonde avec une mise sous ventilation mécanique. Une analyse intermédiaire est prévue dans le design de l'étude à mi-inclusions. Les critères secondaires sont la notamment la mortalité à 7 et 28 jours, la survenue d'effets indésirables (bradycardie, hypotension...) et la durée d'hospitalisation en réanimation.

DISCUSSION : L'étude 4D pourrait permettre d'apporter plus de données concernant la sécurité de l'utilisation de la dexmédétomidine pour le traitement des déliriums productifs de patients non intubés en réanimation.

ABSTRACT

Background: Delirium during intensive care unit (ICU) stay is frequent and associated with significant morbidity, mortality and healthcare-related costs. International guidelines suggest its prevention. However, curative treatment remains unclearly established. Despite contradictory and ambiguous academic literature, international guidelines suggest the use of second-generation (atypical) antipsychotics over haloperidol. However, haloperidol remains the most widely used neuroleptic worldwide as a first-line treatment of agitation and/or delirium. Dexmedetomidine, an alpha₂-adrenergic receptors agonist, has shown its efficiency in the treatment of delirium in intubated patients but also in its prevention. Dexmedetomidine represents a widely used alternative to haloperidol. Only few studies have compared the efficacy of dexmedetomidine in non-intubated ICU patients as a first-line curative treatment of delirium. The main objective of the 4D trial is to demonstrate that dexmedetomidine decreases delirium duration compared to placebo. **Methods/design:** The 4D trial is an investigator-initiated, prospective, multicenter, randomized, double-blinded, two-arm trial, randomizing 300 non-intubated ICU patients with a diagnosis of agitated delirium to receive dexmedetomidine or placebo as a cure. In case of agitation (RASS $\geq + 2$), immediate haloperidol administration will be allowed, to protect patient and staff in charge, while waiting for study treatment action. The primary outcome measure is a composite of duration of agitation or delirium or the use of intubation with deep sedation and mechanical ventilation. Secondary outcomes include mortalities at 7 and 30 days, ICU length of stay and occurrence of adverse effects related to dexmedetomidine use (bradycardia or hypotension requesting any treatment; or haloperidol use (neuroleptic malignant syndrome, extrapyramidal syndrome, prolonged QTc). The sample size will allow the detection of a 50% decrease of agitation duration (120 min), of an absolute reduction of delirium duration (1 day) and of a 50% relative decrease of intubation and mechanical ventilation, with a type 1 error rate of 1.8% (error risk inflation due to components of composite) and power of 90%, assuming a 15% incidence of intubation and mechanical ventilation requirements, an agitation duration of 240 min and a delirium duration of 3 days. One hundred and ten patients by group will be needed. An intermediate analysis is scheduled and requires the inclusion of 150 patients. **Discussion:** The 4D trial may provide important data on the safety of commonly used sedative dexmedetomidine and could have a significant impact on future treatment of non-intubated ICU patients presenting with agitated delirium.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, ID: NCT 03317067. Registered on October 23th, 2017.

Keywords: Dexmedetomidine, Haloperidol, Delirium, ICU patients, Sedation, Mechanical ventilation, Intubation

Effects of dexmedetomidine on delirium duration of non-intubated ICU patients (4D trial) : study protocol for a randomized trial

Background : Delirium during intensive care unit (ICU) stay is frequent and associated with significant morbidity, mortality and healthcare-related costs. International guidelines suggest its prevention. However, curative treatment remains unclearly established. Despite contradictory and ambiguous academic literature, international guidelines suggest the use of second-generation (atypical) antipsychotics over haloperidol. However, haloperidol remains the most widely used neuroleptic worldwide as a first-line treatment of agitation and/or delirium. Dexmedetomidine, an alpha₂-adrenergic receptors agonist, has shown its efficiency in the treatment of delirium in intubated patients but also in its prevention. Dexmedetomidine represents a widely used alternative to haloperidol. Only few studies have compared the efficacy of dexmedetomidine in non-intubated ICU patients as a first-line curative treatment of delirium. The main objective of the 4D trial is to demonstrate that dexmedetomidine decreases delirium duration compared to placebo.

Methods/design : The 4D trial is an investigator-initiated, prospective, multicenter, randomized, double-blinded, two-arm trial, randomizing 300 non-intubated ICU patients with a diagnosis of agitated delirium to receive dexmedetomidine or placebo as a cure. In case of agitation (RASS $\geq + 2$), immediate haloperidol administration will be allowed, to protect patient and staff in charge, while waiting for study treatment action. The primary outcome measure is a composite of duration of agitation or delirium or the use of intubation with deep sedation and mechanical ventilation. Secondary outcomes include mortalities at 7 and 30 days, ICU length of stay and occurrence of adverse effects related to dexmedetomidine use (bradycardia or hypotension requesting any treatment; or haloperidol use (neuroleptic malignant syndrome, extrapyramidal syndrome, prolonged QTc). The sample size will allow the detection of a 50% decrease of agitation duration (120 min), of an absolute reduction of delirium duration (1 day) and of a 50% relative decrease of intubation and mechanical ventilation, with a type 1 error rate of 1.8% (error risk inflation due to components of composite) and power of 90%, assuming a 15% incidence of intubation and mechanical ventilation requirements, an agitation duration of 240 min and a delirium duration of 3 days. One hundred and ten patients by group will be needed. An intermediate analysis is scheduled and requires the inclusion of 150 patients.

Discussion : The 4D trial may provide important data on the safety of commonly used sedative dexmedetomidine and could have a significant impact on future treatment of non-intubated ICU patients presenting with agitated delirium.

Keywords: Dexmedetomidine, Haloperidol, Delirium, ICU patients, Sedation, Mechanical ventilation, Intubation