

Année 2019/2020

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État  
par

**Lucas REBOUL**

Né(e) 19/08/1986 à Chambray-lès-Tours (37)

---

**TITRE : Travail préparatoire pour le dépôt d'un PHRC interrégional :  
« Evaluation du délai de contrôle de l'agitation par la voie intranasale et  
intraveineuse du midazolam dans la prise en charge aux urgences : essai  
contrôlé en cluster et cross-over »**

---

Présentée et soutenue publiquement le **09/09/2020** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Nicolas BALLON, Psychiatrie - Addictologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury

Professeur Saïd LARIBI, Médecine d'urgence, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Francis REMERAND, Anesthésie et réanimation, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Daniel ANTIER, Pharmacien, Faculté de Pharmacie – Tours

Docteur Florence DUBOIS, Psychiatrie – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Olivier PINCON, Médecine d'urgence – Amboise**

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**  
**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**  
Pr Henri MARRET

**ASSESSEURS**  
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**  
Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**  
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972  
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**  
Pr Daniel ALISON  
Pr Philippe ARBEILLE  
Pr Catherine BARTHELEMY  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Pierre COSNAY  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Dominique GOGA  
Pr Alain GOUDEAU  
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Roland QUENTIN  
Pr Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique .....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs  
POTIER Alain ..... Médecine Générale  
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine ..... Anglais

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

---

BARBIER Louise ..... Chirurgie digestive  
BERHOUE Julien ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BRUNAUT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médicale et technologies de communication  
CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie  
DENIS Frédéric ..... Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure ..... Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine ..... Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe ..... Néphrologie  
GOUILLEUX Valérie ..... Immunologie  
GUILLON Antoine ..... Réanimation  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
HOARAU Cyrille ..... Immunologie



IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine .....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille .....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure .....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
BOREL Stéphanie .....	Orthophonie
NICOGLOU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine .....	Médecine Générale
RUIZ Christophe .....	Médecine Générale
SAMKO Boris .....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

### *Pour l'Ecole d'Orthophonie*

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie .....	Praticien Hospitalier

### *Pour l'Ecole d'Orthoptie*

MAJZOUB Samuel .....	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

### *Pour l'Ethique Médicale*

BIRMELE Béatrice .....	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
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 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.

## **Remerciements**

A Monsieur le Professeur Nicolas Ballon, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, je vous prie d'accepter ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Saïd Laribi, merci d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie du jury.

A Monsieur le Professeur Francis Remérand, merci pour l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à ce travail.

A Monsieur le Professeur Daniel Antier, merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci de m'avoir donné le goût de la recherche et de la curiosité scientifique. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Madame le Docteur Florence Dubois, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, de m'avoir enseigné des subtilités de la psychiatrie. Je vous prie de bien vouloir accepter ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Olivier Pinçon, merci d'avoir accepté de faire ce travail ensemble et de m'avoir accordé ta confiance. Ce travail restera le fruit de longues discussions post gardes, accompagnées de café, d'arrachage de cheveux devant les documents à remplir et le site internet ne marchant qu'une fois sur deux. Merci.

A Madame le Docteur Agnès Caille et Elsa Tavernier, merci pour vos précieux conseils et votre accompagnement durant le processus de fabrication de cet essai clinique.

A Madame Massat, merci pour votre soutien dans ce projet.

A Madame le Professeur Maupoil, merci pour pour l'intérêt que vous avez porté à ce projet. Je vous prie de bien vouloir accepter ma reconnaissance.

Merci aux docteurs Paillard, Lesire, Piquemal, Tudorancéa, Smati et à l'équipe de médecine interne du CH de Blois pour leur bonne humeur, leur gentillesse et tout ce qu'ils m'ont appris. C'est toujours un plaisir de repasser vous voir !

Merci à l'équipe des urgences de Tours et de Blois de m'avoir donné goût aux urgences, ces litres de café avalés et ces bons moments passés en garde.

Merci à l'équipe de pédiatrie du CH de Blois pour ces 6 mois de fous rires.

Merci à l'équipe des urgences psy de Trousseau, pour m'avoir accueilli et accompagné lors de mon stage de FFI. Merci pour votre gentillesse.

Merci à l'équipe de cardiologie du CH de Blois pour leur accueil, pour toutes ces discussions, pour votre bonne humeur, merci d'avoir pris soin de nous. Merci Dr Deturck pour tout. C'était un plaisir d'apprendre à vos côtés. Bichon, Chaton c'est un plaisir de travailler avec vous tous les jours.

Merci à l'équipe de Réa de Blois pour ces 7 mois passés en une période aussi particulière. Merci pour votre bonne humeur, et pour tous ces bons moments passés. Merci aux docteurs Feller, Fermier, Badin, Pagès, Sassi, Rochon, Delale pour leur confiance et les connaissances qu'ils nous ont apporté.

Merci Gatien, Léa, Fanny, Romain pour ces 7 mois ensemble, ce sapin inoubliable, ce bureau de Pioupiou, ces litres de café, et ce covoiturage chantant.

Merci Dr Grouille pour tout ce que tu nous apprends, tous ces bons moments en garde, ton humanité profonde qui nous pousse à être meilleurs et accompagner les familles le mieux possible, pour ton amitié et toutes ces photos de chat. Merci pour tout, tu es vraiment quelqu'un de bien.

Merci aux copains du DES pour ces 3 dernières années,

Merci aux potes du bad Alex, Alex bis, Toinou, François, les badistes du CEST et du SAS, et tous ceux que j'oublie pour tous ces bons moments.

Merci Noc et Vlad pour toutes ces parties endiablées et ces repas improvisés.

Merci aux potes de pharma Binôme, Nath, Ben, Buch, Floflo, Marie, Jess, Mymy, Zaza, Fx, pour cette amitié qui a perduré depuis toutes ces années et malgré parfois la distance.

Merci aux potes de médecine, Vanina, Bilal, Marie, Bel kacem, Malek, Myloune, Romain P, Diane, pour ces années passées ensemble.

Merci Maman Margaux, Céline, Simon pour tous ces moments ensemble, ces congrès ensemble, les soirées de congrès et les accès de gourmandise.

Merci Benjamin, Maxime pour toutes ces soirées à refaire le monde en mieux,

Merci Oriane, Gaby, Marie pour tous ces fous rires, cette complicité, ces moments passés ensemble, cette amitié qui perdure.



Merci Romain et Antoine pour cette amitié, tous ces moments partagés, ces courses à pied improvisées, ces debriefs de journées, tous ces dégustations de rhum et ces deux dernières années de stage passées ensemble.

Merci à ma famille d'adoption Flo, Lou, Romain, Cha, Leslie, David, Rémi, Emilie, Martin, Léa, Charly, Axel, ma filleule Mélody, d'avoir toujours été là, d'être toujours aussi présents, je vous aime.

Merci à mes frères Paul et Rémi, Elisa, Margot, Baptiste Mes beau parents, ma famille, Tom, Ilaria, Pauline, So, Nico, Gui, mes oncles et tantes de me supporter après toutes ces années. Merci c'est un bonheur de vous voir à chaque fois.

Merci à mes parents d'avoir toujours été là, de m'avoir toujours soutenu, de m'avoir permis d'avancer, de progresser. Merci pour tout.

Merci à tous ceux qui ont pu venir et à ceux qui n'ont pas pu venir

Anaïs, mon amour, normalement ce sera la dernière, je n'ai pas de projet de refaire une thèse. Merci pour toutes ces années passées et celles à venir. Si j'en suis là c'est grâce à toi. Nous sommes et serons toujours plus fort tous les deux. Merci de faire partie de ma vie.

# Sommaire

<b>I. Introduction.....</b>	<b>12</b>
<b>II. États d'agitation aux urgences .....</b>	<b>13</b>
II.1 Agitation .....	13
II.2) Critères de gravité potentielle.....	14
II.3) Score d'évaluation de l'agitation.....	16
II.3.1) The overt aggression scale.....	16
II.3.2) The overt agitation severity scale OASS.....	17
II.3.3) The motor agitation and retardation scale (MARS): .....	18
II.3.4) The Cohen-Mansfield agitation inventory (CMAI).....	19
II.3.5) L'échelle de Richards .....	20
II.3.6) L'échelle de Thomas and al.....	20
II.4) Examen clinique et paraclinique du patient agité.....	21
II.4.1) Examen clinique .....	21
II.4.2) Examens complémentaires .....	21
II.5) Etiologies de l'état d'agitation.....	22
II.6) Recommandations .....	26
II.6.1) Conférence de consensus (SFMU, La 9ème conférence de consensus : l'agitation en urgence 2002) .....	26
II.6.2) The expert consensus guidelines series (USA) (C. G.-H. Allen MH 2001).....	29
II.7) Prise en charge thérapeutique et moyens à disposition .....	30
II.7.1) Sédation : .....	30
II.7.2) Les moyens médicamenteux.....	30
<b>III. La voie intranasale.....</b>	<b>38</b>
III.1 ) Rappel anatomique et administration du principe actif .....	39
III.2) Avantages de la voie intranasale : .....	41
III.3) Inconvénients de la voie intranasale.....	42
III.4) Les utilisations de la voie intranasale en médecine .....	43
III.4.1) Intoxications .....	43
III.4.2) Sédation pour les enfants .....	44
III.4.3) Contrôle des crises d'épilepsie .....	45
III.4.4) Analgésie.....	46
III.4.5) Agitation.....	48
<b>IV. PHRC .....</b>	<b>49</b>
IV.1. Objectif du PHRC : .....	49

IV.2. Le Midazolam .....	49
IV.2.1 Métabolisme.....	50
IV.2.2. Excrétion .....	50
IV.2.3. Propriétés pharmacologiques : .....	50
IV.2.4. Pharmacocinétique .....	52
IV.2.5. Populations particulières .....	52
IV.2.6. Pharmacocinétique en fonction des voies d'administration .....	53
IV.2.7. Effets indésirables .....	55
IV.2.8. Contre-indications : .....	55
IV.2.9. Antagoniste : .....	55
IV.3 Centres participants .....	55
IV.4 Contexte et hypothèses.....	56
IV.5. Objectifs de l'étude .....	57
IV.6. Matériel et méthode .....	58
IV.6.1 Population .....	58
IV.6.2. Design de l'étude.....	58
IV.6.3. Taille de l'échantillon.....	61
IV.7 Suite de l'étude et résultats .....	61
IV.8 Bénéfices attendus de l'étude.....	62
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>63</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>68</b>
<b>Liste des Tableaux : .....</b>	<b>74</b>
<b>Liste des Figures .....</b>	<b>74</b>

## **I. Introduction**

L'agitation est une problématique récurrente de tous les services d'urgences en France représentant selon certains auteurs jusqu'à 10% des troubles psychiatriques rencontrés dans ces services ( (Alexander J. 2004), (TREC collaborative Group 2003)). Il s'agit d'un trouble du comportement multiforme renvoyant à de nombreuses pathologies tant psychiatriques qu'organiques qui induit des comportements potentiellement dangereux, nécessitant une prise en charge rapide humaine et médicamenteuse pour limiter les risques d'hétéro- et auto-agressivité du patient. La prise en charge est d'autant plus performante qu'elle est rapide, évitant ainsi les risques encourus par le patient et l'équipe de soins, et réduisant la désorganisation des soins provoquée par le patient. Lorsque le risque d'hétéro- ou d'auto-agressivité évalué par l'agitation du patient est trop important, il s'avère souvent indispensable de procéder à une sédation pharmacologique.

Cette sédation pharmacologique devrait utiliser un médicament possédant un délai d'action très court, ayant peu d'effets indésirables, possédant un antidote, avec un minimum de contre-indications. Actuellement, les neuroleptiques demeurent le traitement de référence mais ils ont des effets secondaires potentiellement délétères, principalement hémodynamiques, une administration par voie intramusculaire (si refus de voie orale), aucun antidote et un délai d'action long.

Les benzodiazépines sont également utilisées mais nécessitent un accès veineux, la voie per os étant peu utilisable en cas d'agitation.

Nous avons donc décidé d'étudier l'utilisation du midazolam (Hypnovel®), benzodiazépine répondant aux critères évoqués précédemment. Il s'agit d'un médicament de demi-vie courte, rapide d'action, pouvant être antagonisé par son antidote le flumazémil (Anexate®). Pour pallier la difficulté d'administration de ce produit lors d'un état d'agitation, nous nous sommes tournés vers une autre voie d'administration : la voie intranasale (ayant les avantages lors de cette prise en charge). L'utilisation de cette voie est une pratique ancienne, simple en termes d'accès, protocolisée dans certains services pour la prise en charge de l'agitation mais non reconnue par une AMM. De nombreuses publications existent sur l'intérêt pharmacologique de cette voie d'administration et les différentes molécules utilisables pour l'analgésie et la sédation. Dans la dernière conférence de consensus de 2018 (SRLF-SFMU-GFRUP 2018) sur la prise en charge de crise épileptique, la voie intranasale apparaît comme 4ème ligne de traitement possible. Actuellement la seule autorisation de mise sur le marché pour la voie intranasale est l'utilisation de naloxone dans l'intoxication aux morphiniques (AMM en 2018).

Dans la première partie, nous étudierons l'agitation dans son ensemble. Nous évoquerons ensuite les moyens à notre disposition, détaillerons la voie intranasale et son fonctionnement puis axerons sur la proposition de protocole hospitalier de recherche clinique interrégional (PHRC interrégional) : « Evaluation de la rapidité de sédation par la voie intranasale et intraveineuse du midazolam pour la prise en charge de l'agitation aux urgences : essai contrôlé en cluster et cross-over »

## **II. États d'agitation aux urgences**

L'agitation n'a pas de spécificité diagnostique et peut se rencontrer dans de nombreux troubles. Une cause non psychiatrique doit être systématiquement envisagée chez toute personne présentant un état d'agitation ou des idées délirantes d'apparition récente.

### **II.1 Agitation**

L'agitation se définit selon le DSM-IV (psychiatrie 2016) comme un comportement qui associe une composante motrice, excès et rapidité de mouvements répétitifs et désordonnés, et une composante psychologique, état de tension intérieure (American psychiatric association 2000).

L'activité est en général improductive et stéréotypée. Elle se traduit par des comportements tels que la marche de long en large, l'impossibilité de tenir en place, des frottements des mains, le fait de tirer ses vêtements, l'incapacité de rester assis. Dans la situation d'examen clinique, le sujet est impatient, ne tient pas en place, présentent des gestes répétitifs sans utilité ni but apparent. Les propos, les cris, l'irritabilité, l'anxiété traduisent une tension psychique.

Certaines situations peuvent témoigner d'une agitation intérieure isolée qui ne s'accompagne pas forcément d'un retentissement comportemental. L'association d'une activité improductive et d'une tension interne donne naissance à des tableaux sémiologiques polymorphes. Un état antérieur comme un état psychiatrique sous-jacent mais également des facteurs étiologiques organiques plus spécifiques peuvent se surajouter.

L'agitation doit être distinguée de l'hyperactivité, dans laquelle la motricité est orientée vers un but. Elle doit être également distinguée de l'akathisie (nécessité impérieuse de se déplacer, piétinement) pouvant évoquer les effets secondaires de neuroleptiques. Une violence implicite ou explicite peut ou non s'associer à l'ensemble du tableau.

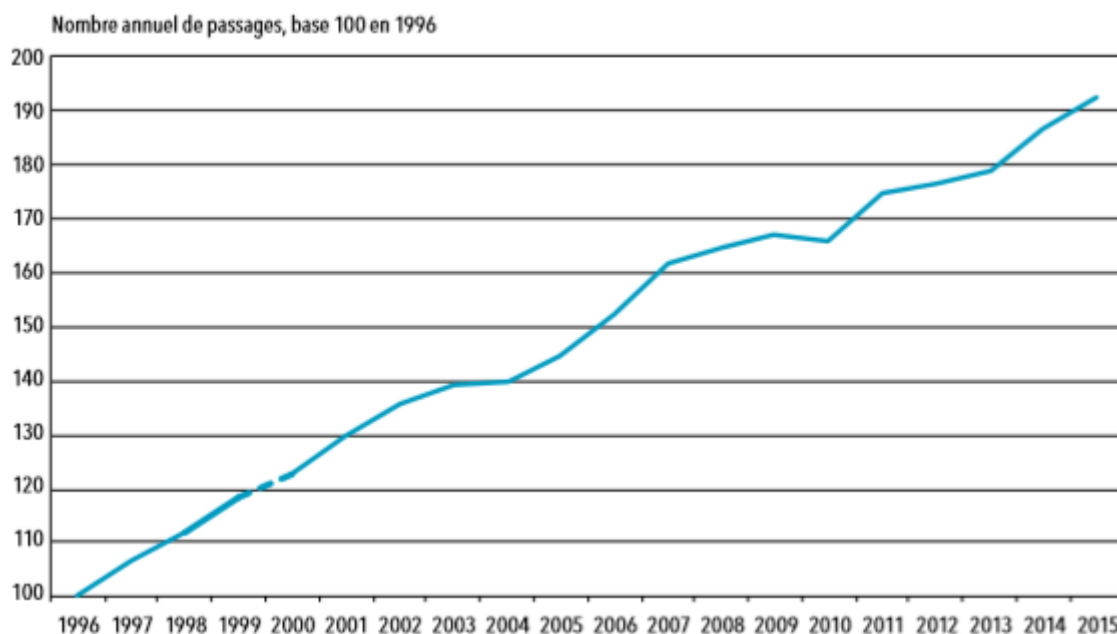
Les tableaux cliniques peuvent être particulièrement dramatiques et entraîner des réponses inadéquates de l'entourage du fait de l'anxiété et de la désorganisation qu'ils induisent. La situation de stress induite peut entraîner une exacerbation et pérenniser l'agitation.

La présence du symptôme agitation complique la démarche habituelle de prise en charge et diagnostique dans un SAU. Elle engendre une anxiété de l'équipe, une mobilisation importante de moyens humains et de temps. De plus la prise en charge de l'agitation peut détourner l'attention des symptômes pouvant permettre une analyse sémiologique correcte.



D'après une étude du BDSP (Banque de données en santé publique) de 2003 (Bourdinaud V. 2003), l'agitation aurait une prévalence de 1.22% du total des admissions dans les SAU (service d'accueil et d'urgence) par an en France avec une prévalence moyenne par mois d'agressions verbales de 36.3% et d'agressions physiques de 1.14%.

Le nombre d'agressions et leurs conséquences sont liés au nombre d'admissions au SAU qui sont en constante augmentation d'environ 3 à 4 % par an (DREES 2018).



*Évolution du nombre de passages annuels aux urgences depuis 1996, DREES, SAE 1996-2015, traitements DREES*

Dans un service d'urgence comme celui de Tours avec 52965 patients en 2019 soit environ 145 Patients par jour, cela représente 1 à 2 Agités au quotidien possibles par jour (source : admissions de Tours).

Les facteurs prédictifs identifiés d'une agitation sont les intoxications, principalement l'alcool (88%) et la polytoxicomanie (46,3%).

Dans le recueil de l'étude (Bourdinaud V. 2003) seulement 32.3% des SAU en France possédaient un protocole adapté à cette situation et 67% des prises en charge de cette population aboutissaient à une sédation.

La proportion des patients sédatisés parmi ceux agités varie en fonction des services et est en moyenne de 67,7%. Le traitement sédatif utilisé en première intention est la loxapine (Loxapac®) par voie intramusculaire pour 84% d'entre eux.

## II.2) Critères de gravité potentielle

On distingue classiquement deux formes d'agitation :

- l'agitation contrôlable : Cette forme permet un entretien et un examen rapide. Le caractère contrôlable est lié à la détente du patient au fil de sa prise en charge relationnelle.

- l'agitation incontrôlable : le patient est conduit aux urgences par les forces de l'ordre, les pompiers, il menace verbalement, frappe, tente de fuir. Tout entretien est impossible. Le risque de violence est extrême. Avec des signes de passage à l'acte violent imminent (tableau n°1) : ce patient doit être pris en charge immédiatement, faute de quoi, le passage à l'acte violent est probable. Il faut savoir repérer les éléments prédictifs d'un passage à l'acte violent par la simple observation du patient.

Les facteurs de gravité potentielle doivent être identifiés rapidement. Il s'agit d'éléments qui au-delà de l'agitation psychomotrice peuvent préjuger du caractère violent et/ou agressif du patient

Antécédents de comportements violents
Port d'armes
Facteurs sociaux
Sexe masculin
Jeunesse
Toxicomanie
Refus de s'asseoir
Incapacité à rester en place
Sursauts et immobilisation avec ébauche de gestes de menace ou de défense
Changements brutaux inexplicables d'activité
Menaces, insultes
Voix modifiée (timbre, rythme)
Tension musculaire

*Tableau 1 : facteurs de risque d'agitation avec violence, conférence de consensus 2002*

On peut également noter :

- Un contact impossible à établir
- Une agressivité majeure
- Une violence incoercible
- Une agitation extrême
- Un vécu délirant intense associé ou non à des hallucinations
- Une angoisse massive psychotique ou non

(Cremniter D, Jamain S, Meidinger A, Delmas C 1995)

### II.3) Score d'évaluation de l'agitation

Il existe différentes échelles permettant d'évaluer en détail les troubles du comportement selon leur type et leur sévérité. Ces échelles sont régulièrement utilisées en milieu psychiatrique, elles couvrent de multiples aspects du comportement mais elles nécessitent un long délai d'observation par un même informateur et sont mal adaptées aux services d'urgences. Elles ont toutes le même point faible de nécessiter du temps pour pouvoir quoter l'agitation, or il est difficile de s'y consacrer suffisamment lors de la prise en charge d'un patient agité, et de la désorganisation engendrée.

#### II.3.1) The overt aggression scale

The overt aggression scale ( (Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D. 1986), (Moritz F, Bauer F, Boyer A, et al. 1999)) a été créée en 1986 par Yudofsky et son équipe. Elle permet une description simple, quantitative et qualitative de l'agitation. Il existe une traduction française validée par MM.Verlaeten et Charles en 1989 et par Ciadella en 1990 (tableau 2).

<p style="text-align: center;"><u>1 Agression verbale : 1 à 4</u></p> <p>1 Fait beaucoup de bruit, crie de colère</p> <p>2 Lance des insultes personnelles de petite portée, par exemple : « vous êtes stupides »</p> <p>3 Parle vulgairement ; dans sa colère utilise un langage grossier ; fait des menaces modérées envers les autres ou lui-même</p> <p>4 Fait clairement des menaces de violence envers autrui ou lui-même (par ex : « je vais te tuer » ou demande à être aidé pour se contrôler</p> <p style="text-align: center;"><u>2 Agression physique envers les objets : de 1 à 4</u></p> <p>1 Claque les portes ; disperse ses vêtements ; fait du désordre</p> <p>2 Jette des objets par terre, donne des coups de pied dans les meubles sans les casser, abîme les murs</p> <p>3 Casse les objets, fracasse les fenêtres</p> <p>4 Met le feu, jette les objets de façon dangereuse</p> <p style="text-align: center;"><u>3 Agression physique envers soi-même : de 1 à 4</u></p> <p>1 Se pique ou s'arrache la peau ; se frappe ; s'arrache les cheveux (sans s'infliger de lésions sinon bénignes)</p> <p>2 Se heurte violemment la tête; frappe du poing les objets ; se jette par terre ou sur les objets (se fait mal, mais les lésions sont bénignes)</p> <p>3 Petites coupures ou ecchymoses ou brûlures (lésions modérées)</p> <p>4 Se mutile, se fait de larges entailles, se mord jusqu'au sang, provoque des lésion(s) interne(s), fractures (s) ; se casse les dents ;perte de connaissance (lésions graves)</p> <p style="text-align: center;"><u>4 Agression physique envers autrui : de 1 à 4</u></p> <p>1 Fait des gestes menaçants ;tourne autour des gens ; s'agrippe aux vêtements d'autrui</p> <p>2 Frappe, donne des coups de pied, pousse, tire les cheveux d'autrui (sans causer de lésion)</p> <p>3 Attaque les autres causant des lésions minimales ou modérées (ecchymoses, foulures, contusions)</p> <p>4 Attaque les autres causant des lésions graves (fractures, déchirures profondes, lésions internes)</p>
---

Tableau 2 Overt Aggression Scale – traduction française de Verlaeten et collaborateurs

### II.3.2) The overt agitation severity scale OASS

The overt agitation severity scale OASS (Yudofsky SC, Kopecky HJ, Kunik M, Silver JM, Endicott J 1997) est utilisé pour mesurer l'intensité de l'agitation quelle qu'en soit l'étiologie à partir de comportements moteurs et vocaux. Validée en 1997 par 2 études en milieu psychiatrique aux USA, elle nécessite une période d'observation de 15 minutes. Il n'existe pas de traduction française validée. Son utilisation semble intéressante pour des patients agités au cours d'une affection somatique mais difficilement utilisable en urgence et ne prend pas en compte la dimension de la violence et de la dangerosité potentielle du patient.

BEHAVIOR, INTENSITY(I)	FREQUENCY(F)					SEVERITY SCORE(SS)=I*F
	0.not present 1.rarely 2.some time 3 .most of the time 4.always					
<b>A.Vocalizations &amp; Oral/Facial Movements</b>						
1.Whimpering, whining, moaning, grunting, crying	0	1	2	3	4	=
2. Smacking or licking of lips, chewing, clenching jaws, licking, grimacing, spitting	0	1	2	3	4	=
3. Rocking, twisting, banging of head	0	1	2	3	4	=
4. Vocal perseveration, screaming, cursing, threatening, wailing	0	1	2	3	4	=
<b>B.Upper Torsi &amp; Upper Extremity Movements</b>						
1.Tapping fingers, fidgeting,or wringing of hands, swinging or flailing arms	0	1	2	3	4	=
2.Task perseverating (opening or closing drawers, folding and unfolding clothes, picking at objects, clothes, or self, pulling at own hair)	0	1	2	3	4	=
3. Rocking (back & forth, bobbing (up and down), twisting, writhing of torso, rubbing or masturbating self	0	1	2	3	4	=
4. Slapping, swatting, hitting at objects or others	0	1	2	3	4	=
<b>C.Lower Extremity Movements</b>						
1.Tapping toes, clenching toes, tapping heels, extending, flexing or twisting feet	0	1	2	3	4	=
2. Shaking legs, tapping knees and/or thighs, thrusting pelvis, stomping	0	1	2	3	4	=
3. Pacing, wandering	0	1	2	3	4	=
4. Trashing legs, kicking at objects or others	0	1	2	3	4	=

Tableau 3: The overt agitation severity scale

### II.3.3) The motor agitation and retardation scale (MARS):

Ce score, non traduit en français, a été évalué et validé en 1997 aux USA (Sobin C 1998) dont l'utilisation est limitée dans un service prenant en charge des agitations aiguës. Il nécessite une période d'observation du patient de 10 minutes par un clinicien entraîné.

Chaque item est noté sur 4 :

1) aucun – 2) rare ou moyen – 3) périodique ou modéré 4) continu ou sévère

#### Motor agitation

body : (increased axial truncal movement)

hands legs and feet (tension in fingers and hands, hand movement, foot/lower leg movement)

face (movement /tension in mouth, static facial expression)

eyes (abnormal staring, increased blinking, erratic eye movement)

voice

#### Motor retardation scale

body (abnormal gait, immobility of trunk/proximal limbs, postural collapse, motor slowness)

hands, legs, feet

face : lack of facial expressivity

eyes : downcast gaze

voice : reduced voice volume, slurring of speech, delayed speech onset, monotone speech

*Tableau 4 : The motor agitation and retardation scale*



### II.3.4) The Cohen-Mansfield agitation inventory (CMAI)

Il s'agit d'une échelle de mesure permettant de juger de l'agitation des patients agités déments vivant en institution, créé en 1989 par Cohen-Mansfield qui a été traduite en langue française et validée en 1999 par V. Deslauriers (Deslaurier 1999).

Le comportement est évalué à partir des deux dernières semaines par un membre de l'équipe institutionnelle. Il existe une version courte de cette échelle. De par sa nature, l'utilisation de cette échelle n'est pas adaptée à un service d'urgence.

Chaque item est noté de 1 à 7 0 non évaluable 1 jamais 2 moins d'une fois par semaine à une fois par mois 3 une à deux fois par semaine 4 quelques fois au cours de la semaine 5 une à deux fois par jour 6 plusieurs fois par jour 7 plusieurs fois par heure . Le score correspond à la somme de tous les items.	
<u>Agitation physique non agressive</u>	
1	cherche à saisir
2	déchire les affaires
3	mange des produits non comestibles
4	fait
5	déambule
6	se déshabille, se rhabille
7	attitude répétitives
8	essaie d'aller ailleurs ( fugue)
9	manipulation non conforme d'objet
10	agitation
11	recherche constante d'attention
12	cache des objets
13	amasse des objets
<u>Agitation verbale non agressive</u>	
14	répète les mots, phrases
15	se plaint
16	émet des bruits bizarres
17	fait des avances sexuelles verbales
<u>Agitation + agressivité physique</u>	
18	donne des coups
19	bouscule
20	mord
21	crache
22	donne des coups de pied
23	griffe
24	se lève, blesse les autres
25	tombe volontairement
26	lance les objets
<u>Agitation + agressivité verbale</u>	
27	jure
28	est opposant
29	pousse des hurlements

Tableau 5 : Traduction française du Cohen-Mansfield Agitation Inventory, par Deslauriers, 1999

### II.3.5) L'échelle de Richards

Créée par Richards aux Etats-Unis, il s'agit d'une échelle simple dont il existe une traduction française validée. Elle est réalisable par le personnel médical et paramédical, en quelques secondes, et permet de suivre l'évolution du patient après sédation chimique (Moritz 2005).

6	violent, ne se contrôle pas
5	très anxieux, agité, crie
4	anxieux, ne tient pas en place
3	éveillé, coopérant
2	somnolent, peut être facilement réveillé
1	sommeil profond

*Tableau 6 : traduction française de l'échelle de Richards*

### II.3.6) L'échelle de Thomas and al.

L'échelle d'évaluation de Thomas utilisée lors d'une étude en double aveugle sur le dropéridol et halopéridol en 1992, facile d'utilisation, a été validée pour son utilisation aux urgences (Thomas HJ 1992). Cette échelle comprend 5 points permettant d'avoir une vision rapide de l'état d'agitation du patient. Elle est également reproductible dans le temps ce qui permet d'apprécier l'efficacité de la sédation.

1	- Normal
2	-légère agitation, absence de contention
3	-Moins agité, contention partielle, surveillance intermittente
4	-Moins agité, contention permanente, surveillance presque constante
5	-Très violent, contention permanent, surveillance constante

*Tableau 7 : Echelle de Thomas et al.*

Il existe deux autres échelles similaires en langue anglaise, qui n'ont pas de traduction française : The Behavioral Activity Rating Scale (BARS Scores) et The Modified Thomas Combativeness Scale)

La plupart des échelles ne paraît donc pas appropriée à la pratique au sein du SAU. Elles sont chronophages, et nécessitent par ailleurs un temps d'observation qui est inadéquate avec le chaos généré par un patient agité arrivant aux urgences. Seule l'échelle de Richards ou celle de Thomas apparaissent comme efficaces et simples pour une prise de décision rapide de médicalisation du patient et le suivi de l'efficacité de la contention chimique.

## **II.4) Examen clinique et paraclinique du patient agité**

### **II.4.1) Examen clinique**

L'interrogatoire et l'examen clinique chez un patient en état d'agitation ne sont souvent réalisables qu'après contention et sédation.

La priorité est la recherche de symptômes de gravité mettant en jeu le pronostic vital : syndrome confusionnel, intoxication récente, sevrage, douleur, symptômes liés à des troubles hydroélectriques, sepsis, choc, détresse respiratoire aiguë, déshydratation, infection, maladie de système.

Un examen physique est donc indispensable et si celui-ci est anormal quels que soient les antécédents, des examens complémentaires seront nécessaires et devront être orientés par la clinique.

Aucune étude n'a validé une démarche de prescription d'examens complémentaires. Seules les recherches toxicologiques sanguines et urinaires ont fait l'objet d'études et leur réalisation n'a montré qu'un très faible impact sur la prise en charge thérapeutique. Néanmoins, selon la conférence de consensus de 1992 actualisée en 2006 sur l'intoxication éthylique aiguë (IEA) dans les services d'accueil et d'urgences, il semble nécessaire de doser l'éthanolémie puisqu'une étude avait montré que 23 % des patients avec une IEA n'étaient pas identifiés cliniquement (SFMU, Actualisation de la 2ème conférence de consensus: L'intoxication Ethylique Aigüe dans le service d'Accueil et d'Urgence 2006). Une étude réalisée aux urgences de Rouen entre 1997 et 1998 a évalué l'incidence des intoxications par l'alcool et la présence d'autres toxiques dans le sang chez les patients agités aux urgences. Elle a montré que l'on retrouvait de l'alcool et ou des médicaments dans le sérum de la quasi-majorité de ces patients. L'association alcool-benzodiazépine était particulièrement élevée. L'auteur l'explique par l'effet désinhibiteur de ses molécules. Par ailleurs, plusieurs agitations dans cette étude ont été rapportées à des syndromes sérotoninergiques (au cours d'overdose mais aussi à des doses thérapeutiques de drogues sérotoninergiques) (Moritz F 1999).

### **II.4.2) Examens complémentaires**

Le bilan biologique initial minimum doit permettre d'éliminer les étiologies mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel (psychiatrie 2016):

\*Un bilan biologique avec glycémie et ionogramme sanguin, calcémie, hémogramme, hémostase théorique si nécessité de traitement par injection musculaire (si urgence, l'injection se fera en IM sans regard pour l'hémostase).

\*un ECG

Les autres examens sont à déterminer en fonction de l'anamnèse et de l'examen clinique complet :

\*Alcoolémie, dosage urinaire de toxique, bilan hépatique, fonction rénale

\* TSH

\* Ponction lombaire, TDM cérébral, EEG

\* ECBU, goutte épaisse, radiographie pulmonaire

## **II.5) Etiologies de l'état d'agitation**

Une des particularités de la prise en charge des états d'agitation dans les services d'urgences réside dans le peu ou l'absence d'informations disponibles relatives aux habitudes de vie, antécédents médicaux ou traitements médicamenteux. Ces données recueillies habituellement lors de l'interrogatoire du patient constituent un atout essentiel pour l'orientation diagnostique. Ces données, dans le cadre du patient agité, sont souvent difficiles à récupérer.

L'agitation est symptomatique de nombreuses causes. Deux grands cadres étiologiques sont à distinguer : les causes somatiques et les causes psychiatriques, la priorité étant d'éliminer une cause non psychiatrique (Paraskevi Mavrogiorgou 2011).

L'urgence médicale diagnostique et thérapeutique reste le syndrome confusionnel se traduisant par la perturbation de la conscience accompagnée de modifications cognitives, altération de la mémoire, désorientation spatio-temporelle, perturbation du langage, perturbation des perceptions. Cet état, possiblement à l'origine de l'agitation, s'installe en un temps court, et tend à avoir une évolution fluctuante tout au long de la journée.

Il existe une perturbation des fonctions cognitives : la vigilance est fluctuante, l'attention peut être soutenue (distractibilité) et l'élocution est perturbée (dysarthrie). Le manque de mots, la paraphrasie, et les troubles de la compréhension sont habituels. Le discours

spontané est souvent peu informatif, incohérent et le malade passe volontiers d'un sujet à l'autre. La conscience de soi et les pensées peuvent être altérées à tel point qu'un véritable délire puisse apparaître. Ce délire est volontiers complexe, structuré, souvent à tonalité persécutoire, son vécu est intense rendant compte d'une agitation extrême et d'un comportement agressif. Toutes ces raisons rendent difficile la communication verbale avec le patient.

Il existe également une désorientation temporo-spatiale, symptôme important de l'état confusionnel, traduit par des troubles de mémorisation avec « oublis à mesure » expliquant l'amnésie lacunaire qui fera suite à l'épisode confusionnel. Cette perturbation mnésique porte sur la mémoire antérograde et rétrograde.

Tout syndrome confusionnel peut avoir et à long terme aura un retentissement somatique qui peut se traduire par une altération de l'état général, des troubles végétatifs (hyperthermie, déshydratation, oligurie, tachycardie, trouble du sommeil, altération du cycle nyctéméral ...). On peut retrouver également la présence de mouvements anormaux, de tremblements d'attitudes et d'actions, d'astérisis, de secousses myocloniques et d'hypertonie.

L'existence d'un syndrome confusionnel source d'agitation, impose la recherche d'une cause organique et/ou toxique. Le rôle de l'urgentiste est d'en déterminer l'étiologie.

L'ensemble des étiologies de l'état d'agitation est résumé dans le tableau suivant :



PATHOLOGIE	CLINIQUE
<b>Agitations « psychiatriques »</b>	
Pas de pathologie	Après un traumatisme aigu. Absence d'antécédents.
Agitations névrotiques	Le sujet peut indiquer les circonstances déclenchantes. Souvent personnalité histrionique
Agitations « caractérielles »	Contexte d'intolérance à la frustration. Agitation parfois majeure. Souvent personnalité antisociale
Bouffée délirante aiguë	Début brutal, délire hallucinatoire polymorphe. Agitation parfois difficile à maîtriser.
Schizophrénie	Episode inaugural ou poussée évolutive. Idées délirantes bizarres, hallucinations auditives, dissociation
Délire chronique	Agitation rare, souvent au cours d'une délire de persécution ou érotomane décompensé Sujets potentiellement dangereux Délire structuré en réseau
Etat maniaque	Exaltation de l'humeur, euphorie ou dysphorie, désinhibition ; rare manie furieuse ; épisodes semblables fréquents
Etat mélancolique	L'agitation peut se produire lorsque l'anxiété est au premier plan
<b>Agitations « organiques »</b>	
Ivresse pathologique	Fréquence des agitations avec violence : action désinhibitrice de l'alcool
Agitation induite par d'autres substances : opiacés, cannabis, cocaïne, hallucinogènes, solvants, médicaments psychotropes (sédatifs et hypnotiques, parfois antidépresseurs) Sevrage aux benzodiazépines	Clinique varie selon la substance
Etats confusionnels = pathologies organiques sous-jacentes : - infections générales - affections intra-crâniennes (méningites, encéphalites etc...) - affections métaboliques (insuffisance rénale, hépatique, pulmonaire, troubles électrolytiques, hypoxie, troubles endocriniens)	Délire confuso onirique, désorientation temporo-spatiale, troubles de la mémoire, agitation parfois violente
Agitation dans le cadre d'une démence	Souvent nocturne, peut être progressive Penser à la déshydratation ou à la rétention urinaire et/ou fécale
Intoxications médicamenteuses	Volontaires ou involontaires par surdosage Clinique varie selon la molécule
Intoxications professionnelles (plomb, oxyde de carbone, solvants)	Clinique varie selon le produit
Fureur épileptique	Avec violence incontrôlée, avec confusion et amnésie consécutives

Tableau 8: Etiologies de l'état confusionnel.

	Chez un sujet âgé	Chez un sujet jeune sans antécédent connu	Chez un sujet ayant des antécédents psychiatriques
<b>Étiologie médicamenteuse</b>	une iatrogénie médicamenteuse	une iatrogénie médicamenteuse effets paradoxaux des benzodiazépines	un virage maniaque, hypomaniaque ou mixte suite à l'initiation d'un antidépresseur un syndrome sérotoninergique chez un patient suite à l'initiation d'antidépresseur un effet paradoxal des benzodiazépines un syndrome extrapyramidal des antipsychotiques (dyskinésie aiguë ou akathisie) un syndrome confusionnel induit par les psychotropes à action anticholinergique
<b>Étiologie toxique</b>	une intoxication alcoolique aiguë ou un sevrage alcoolique (delirium tremens) Intoxication aiguë à des substances psychoactives un sevrage de substance psychoactive une intoxication au monoxyde d'azote	une intoxication alcoolique aiguë ou un sevrage alcoolique (delirium tremens) Intoxication aiguë à des substances psychoactives un sevrage de substance psychoactive une intoxication au monoxyde d'azote	une intoxication alcoolique aiguë ou un sevrage alcoolique (delirium tremens) Intoxication aiguë à des substances psychoactives un sevrage de substance psychoactive une intoxication au monoxyde d'azote
<b>Autres étiologies</b>	un trouble hydro-électrolytique, une pathologie endocrinienne ou métabolique une infection un globe vésical ou un fécalome une pathologie cardiovasculaire une pathologie neurologique ou neurochirurgicale	une pathologie métabolique ou endocrinienne une pathologie infectieuse une pathologie neurologique non infectieuse une embolie pulmonaire...	une pathologie médicale non psychiatrique en priorité

Tableau 9: étiologie des agitations selon l'âge d'après le référentiel de psychiatrie

## II.6) Recommandations

### II.6.1) Conférence de consensus (SFMU, La 9ème conférence de consensus : l'agitation en urgence 2002)

La dernière conférence de consensus donnant des guidelines dans la prise en charge de l'agitation aux urgences est La 9ème conférence de consensus parue en décembre 2002 (SFMU, La 9ème conférence de consensus : l'agitation en urgence 2002) . réévaluée en 2003 et perfectionnée en 2006 sur l'éthylique chronique (SFMU, Actualisation de la 2ème conférence de consensus: L'intoxication Ethylique Aigüe dans le service d'Accueil et d'Urgence 2006). Il n'y a pas eu de réévaluation officielle des pratiques depuis 2006.

Dans la conférence de consensus, plusieurs points sont soulevés :

a) Les explorations à réaliser en urgence : les examens systématiques sont un examen clinique, une glycémie capillaire et une mesure de la saturation artérielle en oxygène. Aucune stratégie de prescription pour le reste des examens n'est validée à ce jour. L'âge, l'anamnèse et la clinique orienteront les examens complémentaires.

b) L'approche relationnelle : elle est obligatoire et nécessaire tout au long de la prise en charge. Elle est encadrée par la circulaire du 15 décembre 2000 relative à la prévention et à l'encadrement des situations de violence (MINISTÈRE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE 2000).

c) La contention : la contention physique est une mesure d'exception, temporaire, reliée à une prescription médicale immédiate ou différée, et devant toujours être associée à une prise en charge médicamenteuse.

d) Le traitement médicamenteux : Il est préférable d'utiliser un nombre restreint de molécules que l'on maîtrise bien, en évitant des associations complexes et en privilégiant la voie orale. Aucune étude de niveau de preuve élevé ne permet la comparaison des molécules entre elles dans les situations cliniques autres que psychiatriques. Le traitement est étiologique quand il existe une cause somatique et un traitement curatif. La prise en charge de l'ivresse aigüe et de son sevrage a fait l'objet d'une conférence de consensus qui préconise l'utilisation des benzodiazépines. De même, les benzodiazépines sont recommandées dans les agitations liées à une intoxication aigüe à la cocaïne. Les neuroleptiques seront utilisés préférentiellement dans les indications suivantes : - agitation chez un patient ayant un trouble bipolaire : antipsychotique (loxapine) et/ou benzodiazépine (lorazépam) - états d'agitation au cours des démences : rispéridone ou autre anti-psychotiques - agitation du sujet âgé : les anti-psychotiques sont indiqués en première intention (rispéridone et loxapine).

Lorsque l'étiologie de l'agitation est inconnue et nécessitant l'utilisation de médicaments, il semble que la loxapine fasse l'unanimité des professionnels. Elle est le plus souvent associée à une benzodiazépine qui a pour avantage de diminuer les effets secondaires des neuroleptiques et l'association de ces molécules a pour effet de diminuer leur posologie respective.

Dans les recommandations de la SFMU, les experts soulignent que la thérapeutique la plus sûre reste l'utilisation de benzodiazépines.

e) Le recours aux forces de l'ordre : s'il est impossible d'approcher le patient, l'administrateur de garde peut être sollicité par le médecin et le cadre infirmier pour avoir recours aux forces de l'ordre (MINISTÈRE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE 2000), sur la base d'un protocole élaboré entre l'établissement hospitalier et la police.

f) La surveillance : il n'y a pas vraiment de recommandations dans ce cadre. Le patient n'ayant pas nécessité de contrôle de l'agitation par traitement médical, si l'agitation est sous contrôle, celui-ci doit être mis à l'écart au calme et avoir une surveillance clinique rapprochée toutes les 15 minutes. Dans le cadre d'un contrôle de l'agitation par traitement médicamenteux, la surveillance dépend des anomalies cliniques observées, du traitement administré, et de l'expertise du prescripteur (pression artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire, oxymétrie de pouls, monitoring cardiaque et score de Glasgow). En cas de sédation, le relevé des paramètres vitaux est effectué toutes les 30 minutes et doit apparaître dans la fiche de surveillance, qui fait partie du dossier médical. Un examen clinique s'effectue au terme de la surveillance hospitalière et précède la sortie du patient.

Le recours à la contention physique implique systématiquement l'ouverture d'une fiche de surveillance de mise sous contention. Le patient ne doit, en aucun cas, être isolé et/ou enfermé. La surveillance sous contention est stricte (surveillance des sangles, hydratation, nourriture, besoins naturels). La surveillance doit être réalisée toutes les 15 minutes.

g) structure d'accueil : le service d'urgence doit être en mesure de fournir un espace calme ayant un accès ouvert et avoir un personnel à proximité en nombre suffisant.

h) Le psychiatre : si cela est nécessaire, il doit pouvoir intervenir 24 h sur 24, à la demande du médecin urgentiste.

Protocole de contention d'un patient agité et violent
<p><b>Définition</b></p> <p>La contention est un soin réalisé sur prescription médicale qui consiste à restreindre à maîtriser les mouvements d'un patient en l'immobilisant sur un brancard ou un lit muni d'attaches verrouillées.</p> <p><b>Objectifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Assurer la sécurité du patient et de son environnement.</li> <li>— Prévenir la rupture thérapeutique.</li> </ul> <p><b>Contre-indications</b></p> <p><i>Somatiques :</i></p> <p>Affections organiques non stabilisées dont le diagnostic ou pronostic peut être grave.</p> <p><i>Non somatiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Utilisation à titre de punition</li> <li>— Etat clinique ne nécessitant pas ces mesures.</li> <li>— Uniquement pour réduire l'anxiété de l'équipe ou pour son confort.</li> <li>— Uniquement liée au manque de personnel.</li> </ul> <p><b>Matériels</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Un brancard équipé d'une ceinture ventrale et d'attaches pour chaque membre.</li> <li>— Une chambre sécurisée avec un lit fixé au sol au centre de la pièce.</li> <li>— Une feuille de prescription médicale.</li> <li>— Une fiche de traçabilité nominative.</li> </ul> <p><b>Modalités</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Prévoir au moins 5 membres de l'équipe médicale et paramédicale dont un coordinateur.</li> <li>— Appel des agents de la sécurité.</li> <li>— Le coordonnateur assure la continuité du lien relationnel.</li> </ul> <p><b>Réalisation pratique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Le patient agité est saisi par quatre soignants (un par membre, empaumant chacun le bras et l'avant-bras ou le mollet et la cuisse), sur ordre du cinquième soignant (le coordonnateur) qui saisit la tête dès que possible, la maintenant sur le côté, ce qui évite les morsures et que le regard du patient croise celui des soignants qui l'attachent. Il est couché sur le dos, sur un brancard, chaque membre étant maintenu par une attache, la ceinture ventrale bouclée, puis les attaches verrouillées.</li> <li>— Le patient est partiellement déshabillé et couvert d'un drap, ce qui permet de préserver sa dignité. Il est fouillé pour supprimer tout objet potentiellement dangereux et sa ceinture de pantalon est retirée. Puis la tête du brancard est surélevée pour éviter les risques d'inhalation.</li> <li>— Application de la sédation médicamenteuse.</li> <li>— Ouverture de la fiche de traçabilité et surveillance rapprochée (suivant la prescription médicale).</li> <li>— En attendant l'efficacité de la sédation médicamenteuse, les pieds sont surélevés afin de diminuer l'amplitude des mouvements, et le lien relationnel est entretenu.</li> <li>— Le brancard est coincé dans l'angle d'une pièce (si le patient n'est pas maintenu sur un lit fixé au sol).</li> <li>— Vérification que les attaches sont vérifiées et verrouillées (par sur les articulations ni trop serrées, ni trop lâches).</li> <li>— Réévaluation de l'état clinique.</li> <li>— Levée partielle, puis complète de la contention au plus tôt.</li> </ul> <p><i>Clôture de la fiche de traçabilité</i></p>

Tableau 10 : recommandation SFMU 2002 sur la contention physique



### II.6.2) The expert consensus guidelines series (USA) (C. G.-H. Allen MH 2001)

Ce texte est une série de recommandations faites par un groupe de 50 experts (regroupant des membres de l'Association Américaine d'urgences psychiatriques, et des auteurs ayant publié sur les urgences psychiatriques). Il a été publié en mai 2001 et revu en 2005 (C. G. Allen MH 2005). 61 questions (soit 1020 options différentes) ont été posées à 50 experts sur des éléments clés des troubles aigus du comportement et leur prise en charge. Ces recommandations s'adressent d'abord aux cliniciens psychiatres, puis s'étendent aux praticiens qui prennent en charge les patients agités. Il s'agit de recommandations précises, détaillant la prise en charge des différents cadres étiologiques, ainsi qu'une hiérarchisation des prescriptions médicales en fonction des niveaux de preuves obtenus dans les différentes études.

Ces recommandations rapportent que chez un patient imminemment violent, il faut d'abord s'entretenir avec le patient, lui proposer une médication par voie orale volontaire, lui montrer le potentiel physique qui peut intervenir, lui offrir à boire et à manger ou tout autre assistance et l'isoler en fermant la porte. Selon ces experts, il n'y a pas lieu dans 80 % des cas d'utiliser des drogues parentérales ou la contention.

Il semble que contrairement aux britanniques, la contention soit en première ligne de traitement de l'agitation aux Etats-Unis. Si celle-ci semble efficace, et qu'il existe une amélioration, il ne faut pas utiliser de traitement médical parentéral, mais un traitement par voie orale seulement si besoin. Si cela s'avère inefficace, un traitement parentéral sera mis en place. La réévaluation de l'indication de la contention physique devra être réalisée au bout d'une heure (au maximum au bout de 2 heures).

Dans ces recommandations, le choix de la thérapeutique est largement détaillé. Il existe cinq tableaux regroupant les molécules adaptées, en distinguant le premier et le deuxième choix, en fonction de différentes situations rencontrées (L'agitation est d'origine psychiatrique, l'agitation est d'origine organique ou inconnue, première manifestation psychiatrique, problèmes médicaux associés, stratégie de deuxième intention après l'échec de la première intention).

La voie per os est préférée à la voie intra-musculaire car celle-ci pourrait engendrer un traumatisme mental et physique pour le patient pouvant ainsi compromettre la future relation médecin-malade et la compliance à long terme. La voie intramusculaire possède également des effets indésirables (risque de contamination par l'aiguille, hématome, infections).

De cet article ressortent des recommandations de prise en charge :

- en cas d'agitation liée à une origine psychiatrique, on préférera des benzodiazépines seules ou des antipsychotiques conventionnels ou atypiques seuls ou associés en cas d'utilisation de la voie parentérale.

- en cas d'agitation liée à une étiologie organique, on préférera les benzodiazépines ou les antipsychotiques seuls ou associés, ou le rispéridone seul. Il n'y a pas de recommandations de première ligne.

-une surveillance continue est nécessaire pendant la période de contention physique. Ils estiment qu'un passage toutes les 15 minutes est raisonnable (au maximum toutes les 30 minutes).

## **II.7) Prise en charge thérapeutique et moyens à disposition**

### **II.7.1) Sédation :**

« La sédation peut se définir comme l'utilisation de moyens, médicamenteux ou non, destiné à assurer un confort physique et psychique du malade et à faciliter les techniques de soins. L'ensemble de ces moyens thérapeutiques devrait au moins ne pas accroître la morbidité et la mortalité, et si possible contribuer à les réduire. Les objectifs de la sédation sont d'améliorer le confort du patient en luttant contre la douleur, l'anxiété, et le manque de sommeil, d'assurer la sécurité du patient agité, ainsi que celle du personnel, faciliter les soins, et en garantir l'efficacité, faciliter les actes à visée diagnostique et thérapeutique de durée courte » (SFAR/SFMU 1993 - 2010).

Le but de la sédation chez un patient agité aux urgences, est de permettre un examen clinique soigneux, des examens biologiques et de réaliser les examens complémentaires nécessaires pour pouvoir établir un diagnostic. Elle permet ainsi une prise en charge optimale chez un patient non compliant en évitant l'auto et l'hétéro-agressivité.

Le contact verbal est à privilégier dans toute tentative de désamorçage face aux patients agités. Il s'agit de maintenir un climat de confiance, de réassurance, sans élever la voix. Si l'agitation devient dangereuse pour le patient et/ou le personnel, ou si aucun contact verbal ne peut être établi, la sédation est à envisager.

### **II.7.2) Les moyens médicamenteux**

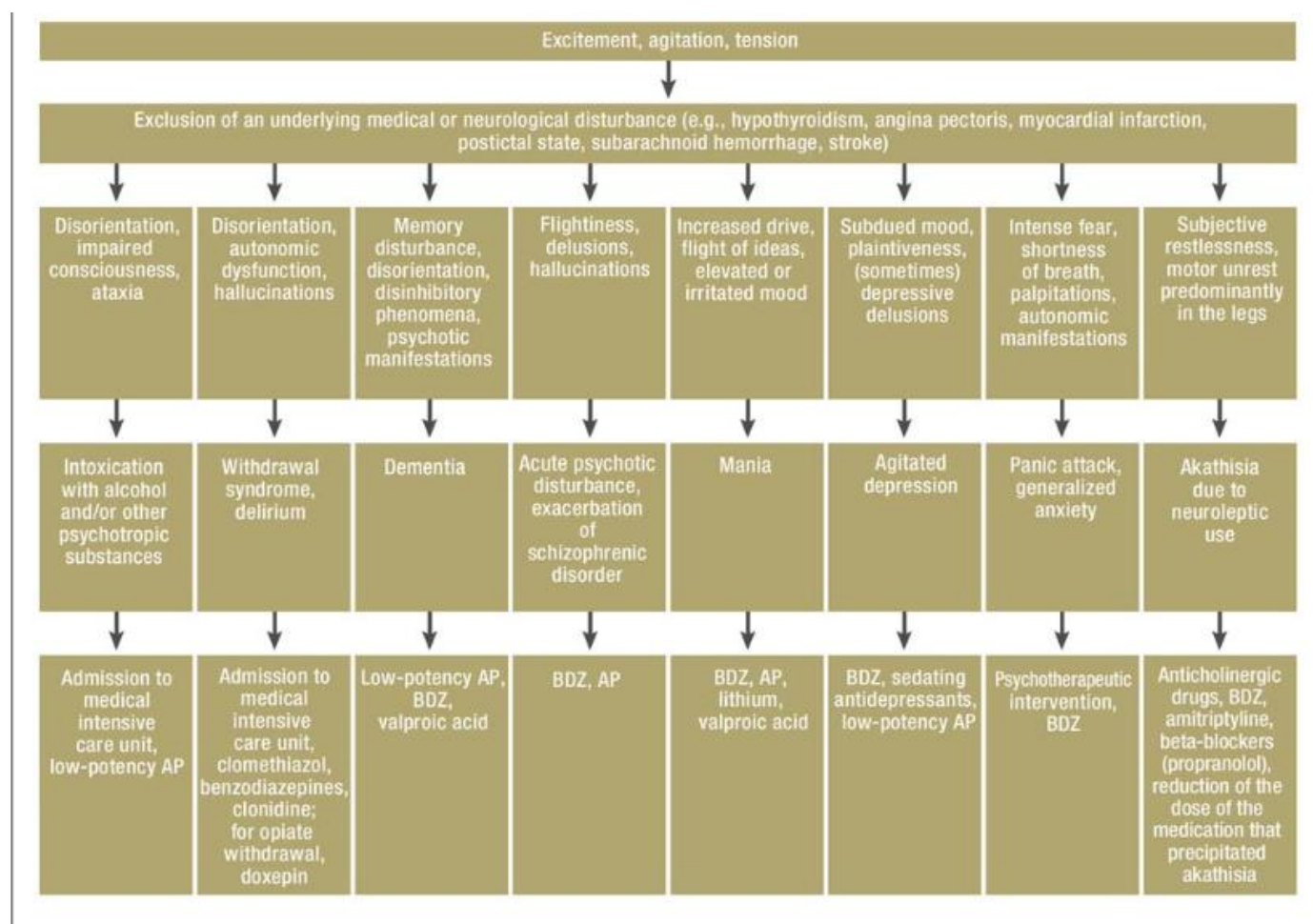
La pharmacopée psychiatrique utilise certains psychotropes dans les services d'urgences du fait de leurs propriétés pharmacologiques d'action rapides et puissantes.

Leur prescription est soumise à la recherche, dans la mesure du possible, de l'absence d'allergie médicamenteuse et de contre-indications aux molécules. Une prise associée de toxiques est également à considérer dans le but d'éviter toute interaction médicamenteuse. Le traitement de l'étiologie de l'agitation, s'il est connu, doit être débuté.

Contrairement aux protocoles précis établis pour la prise en charge urgente de pathologies organiques, les états d'agitations dans les services d'urgences font l'objet de prises en charge variées en ce qui concerne les médicaments utilisés. Leur administration par voie orale ou intraveineuse est souvent irréalisable pour ces patients agités et difficiles

à contenir ( (Trec collaborative group 2003) (C. D. Allen MH 2006)). Par conséquent, la voie privilégiée est la voie intramusculaire (IM), qui peut être délivrée malgré l'absence de consentement du patient et son état d'agitation. Les produits utilisables par voie IM dans ce contexte sont les benzodiazépines, les antipsychotiques de première génération et de deuxième génération. En l'absence de protocole établi, l'utilisation de ces différentes molécules, seule ou en association, se fait selon des schémas très variables en fonction des praticiens, des différences de disponibilité selon les pays (ex : indisponibilité du lorazépam en voie IM).

Les données scientifiques en termes d'efficacité et de rapidité d'apaisement des patients agités, par des traitements disponibles par voie IM sont très limitées (Goedhard 2006). Il existe des recommandations sur les traitements psychotropes à utiliser dans les situations d'agitations liées à des troubles psychiatriques (Expert Consensus Guidelines for the treatment of Behavioral Emergency (C. D. Allen MH 2006), Psychiatry Emergency Research Collaboration (Boudreaux ED 2009), American Association for Emergency Psychiatry (Wilson MP 2012). Il a été reconnu l'efficacité des antipsychotiques (AP) et des benzodiazépines seuls ou en association. En l'absence d'information, l'utilisation d'une benzodiazépine est recommandée. Cependant, il n'existe pas de protocole précis sur l'utilisation des traitements injectables dans la gestion de l'agitation. Il est suggéré d'orienter la prise en charge en fonction de l'étiologie supposée de l'état d'agitation (Marder 2006). En service d'urgence, le diagnostic est fréquemment inconnu, ou posé provisoirement. La décision de traitement dépend donc des pratiques du médecin et de ses connaissances. Il a d'ailleurs été mis en avant que le diagnostic influencerait peu la réponse au traitement dans le contexte de patients agités (MH 2000).



**The differential diagnosis and acute treatment of psychomotor excitement and agitation**

AP, antipsychotic drugs; BDZ, benzodiazepines

Tableau 11 : agitation, étiologie et traitement (Paraskevi Mavrogiorgou 2011)

## **A) Les Neuroleptiques**

Les neuroleptiques ou antipsychotiques sont définis par Delay et Deniker comme étant des molécules psycholeptiques possédant 5 propriétés (psychiatrie 2016) :

- création d'un état d'indifférence psychomotrice mais sans action hypnotique
- diminution de l'agressivité, de l'excitabilité et de l'agitation
- action réductrice sur les psychoses aiguës et chroniques
- production d'effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs
- action sous corticale dominante

Dans les années 1990, une nouvelle génération de molécules a été développée. Elles allient une efficacité équivalente sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance neurologique et sont appelées antipsychotiques de seconde génération.

Les neuroleptiques sont fréquemment utilisés en raison de leurs propriétés sédatives puissantes et de leurs délais d'action court. Leur indication type est l'agitation majeure associée à un processus psychotique sous-jacent. La Loxapine est le neuroleptique majoritairement utilisé dans les services d'urgences par voie intramusculaire. Les autres voies d'administrations possibles sont la voie intraveineuse et orale. La voie intramusculaire est privilégiée car plus facile d'accès chez un patient agité que la voie intraveineuse. La voie per os, outre la nécessité de compliance du patient, présente l'inconvénient d'un délai d'action plus long ( (Ducreux JC 1997) (psychiatrie 2016)).

Leurs contre-indications sont : les troubles urétroprostatiques, le glaucome, les réactions allergiques.

**-Les antipsychotiques typiques** ou APT sont utilisés dans le traitement de l'agitation pour leur effet anti-anxiogène par diminution de la transmission dopaminergique cérébrale (Marder 2006). Parmi eux, l'halopéridol est le plus fréquemment utilisé, du fait des moindres effets secondaires engendrés comparativement aux autres médicaments de la même classe ( (Marder 2006), (Rocca 2006), (Currier 2004)).

L'halopéridol a été largement prescrit dans le traitement des états d'agitation en raison de son efficacité, de sa facilité d'utilisation et de titration, et de sa disponibilité sous toutes formes (Rocca 2006). L'utilisation du dropéridol a été proscrite en raison des effets secondaires graves imputés à cette molécule (Wilson MP 2012). L'utilisation de l'acétate de zuclopenthixol, actif durant deux à trois jours, pourrait permettre de diminuer le nombre d'injections. Toutefois, il n'a été démontré aucune preuve de supériorité en termes d'efficacité ou de tolérance de cette molécule par rapport aux autres APT (Jayakody K 2012).

Comparativement aux benzodiazépines, les APT ont une demi-vie plus longue. Bien qu'une longue durée d'action puisse entraver le suivi de l'évolution clinique du patient, celle-ci est parfois recherchée afin d'éviter les injections multiples. Néanmoins, les APT sont à l'origine d'effets secondaires plus fréquents que ceux induits par les BZD. Ce sont

essentiellement l'hypotension, les symptômes extrapyramidaux, l'akathisie, et plus rarement les troubles du rythme cardiaque ainsi que le syndrome malin des neuroleptiques.

Celui-ci est caractérisé par un désordre de la thermorégulation, une tachycardie, sueur, pâleur, accompagné d'un syndrome extrapyramidal intense. Il est important de rappeler qu'il n'existe pas d'antidote pour les neuroleptiques et que devant ces symptômes et le risque de mortalité, un transfert en réanimation est nécessaire (Pileggi DJ 2016). Konikoff et coll. avaient décrit ce syndrome après une simple injection d'halopéridol intramusculaire (Konikoff 1984)

En effet, le risque est important d'associer cet effet secondaire à l'état d'agitation, et ainsi de poursuivre l'administration du traitement, risquant alors d'augmenter les effets secondaires.

### **- les Antipsychotiques de 2e génération ou antipsychotiques atypiques.**

Ces molécules sont, comme les APT, des antagonistes dopaminergiques, mais ont également des propriétés antagonistes sur d'autres types de récepteurs, en particulier sérotoninergiques (Wilson MP 2012). Le développement récent des antipsychotiques atypiques (APA) a ajouté une nouvelle dimension dans la prise en charge des épisodes d'agitation psychiatrique. Les différentes études montrent que ces molécules ont une efficacité comparable à celle des APT avec moins d'effets secondaires (C. D. Allen MH 2006), (Wilson MP 2012)).

Cette meilleure tolérance a un intérêt majeur pour l'observance à moyen et long terme, surtout si un traitement au long cours est envisagé avec le même type de molécule. Cependant, la plupart de ces molécules ne sont pas utilisées dans les services d'urgence, probablement en raison de la titration progressive recommandée, inadaptée à ces situations (C. D. Allen MH 2006). Les molécules disponibles par voie IM sont la ziprasidone, l'olanzapine et l'aripiprazole. La ziprasidone a une demi-vie courte (2 à 4 h), à l'inverse de l'olanzapine dont la demi-vie est comparable à celle de l'halopéridol (30 h). Par ailleurs, l'utilisation de l'olanzapine est associée à un risque de dépression respiratoire qui rend son administration incompatible avec celle des BZD (Wilson MP 2012). Enfin, l'aripiprazole reste modérément utilisée du fait de son délai d'action plus tardif (1 à 3 h) et de sa longue demi-vie (75 h).

Dans la famille des neuroleptiques atypiques ou apparentés, la loxapine reste la molécule la plus utilisée par son action relativement rapide et puissante. Bien tolérée et maniable, elle provoque un effet sédatif qui lui confère une certaine fiabilité pour réduire l'agitation. Son action est efficace dès la première injection dans un délai de 30 minutes (Gaussares C 1989) avec une demi-vie de 8h.

	Classe	Molécule	Per os	IM	IM Retard
Antipsychotiques classiques	Phénothiazines aliphatiques	Chlorpromazine	X	X	
		Cyamémazine	X	X	
		Alimémazine	X		
		Lévomépromazine	X	X	
	Phénothiazines piperazinées	Fluphénazine	X		X
	Phénothiazines piperidinées	Pipotiazine	X		X
		Propericiazine	X		
	Butyrophénones	Halopéridol	X	X	X
		Pipampérone	X		
		Dropéridol		X	
	Thio-xanthènes	Flupentixol	X		X
		Zuclopenthixol	X	SP	X
	Benzamides	Sulpiride	X		
		Tiapride	X		
		Amisulpride	X		
Antipsychotiques atypiques	Dibenzo-oxazépines	Loxapine	X	X	
		Olanzapine	X		X
	Dibenzo-diazépines	Clozapine	X		
		Quetiapine	X		
	Benzisoxazoles	Risperidone	X		X
		Paliperidone			X
	Quilonolones	Aripiprazole	X		EC
SP = Semi prolongée EC = En cours d'évaluation					

Tableau 12 : principaux neuroleptiques utilisés et leurs voies d'administration, collège de psychiatrie 2016



## B) Les Benzodiazépines

L'utilisation des BZD est fréquente pour leur effet anxiolytique et sédatif, qui concourt à diminuer le sentiment de tension interne caractérisant les patients agités. Cet effet résulte de l'action facilitatrice des BZD sur la neurotransmission d'acide gamma-aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur (Wilson MP 2012). Parmi les molécules utilisées, le lorazépam constitue le traitement de référence, en raison de sa très bonne tolérance et de sa courte demi-vie (10 à 20 h) (Marder 2006), (Currier 2004)). De plus, c'est la seule BZD parfaitement absorbée après une administration par voie IM, et qui ne produit pas de métabolite actif au cours de son élimination (Mohr P 2005). Il est cependant à noter que la forme injectable du lorazépam n'est pas commercialisée en France. Plus récemment, différents auteurs ont suggéré l'utilisation du midazolam, qui permet une anxiolyse très rapide, avec un délai d'action inférieur à 1 min et une courte durée d'action (1 à 2 h) (TREC collaborative Group 2003). De manière générale, les BZD sont très bien tolérées ; les rares effets secondaires décrits étant les réactions paradoxales ou les dépressions respiratoires. De plus, leur rapidité d'action et leur demi-vie relativement faible permettent des temps d'évaluation clinique rapprochés, peu entravés par l'effet des agents pharmacologiques reçus, et une adaptation rapide de la prise en charge.

	Posologie (mg)	Début d'action	Pic plasmatique	Demi-vie	Durée d'action
Lorazépam	0,5-2	2-3 min	30 min-4 h	10-20 h	8-10 h
Midazolam	5	< 1 min	30 min	1h30-2h30	1-2 h
Halopéridol	2,5-15	–	20 min	12-36 h	24 h
Zuclopenthixol acétate	50	2 h	36 h		2-3 j
Ziprasidone	10-20	15-30 min	30-45 min	2-4 h	–
Olanzapine	2,5-10	–	15-45 min	30 h	24 h
Aripiprazole	5,25-15	–	1-3 h	75 h	–

Tableau 13: molécules utilisées aux urgences pour l'état d'agitation

Les effets indésirables communs aux benzodiazépines sont les troubles de la vigilance et troubles mnésiques, l'hypotonie musculaire, les sensations ébrieuses, des effets paradoxaux, une hypotension artérielle.

Lors d'un surdosage aigu, on peut observer une confusion, un coma avec dépression respiratoire. Cependant contrairement aux neuroleptiques, un antidote est disponible pour les benzodiazépines : le flumazénil (Anexate®).

Les voies d'administration possibles des benzodiazépines sont les voies intraveineuse, intramusculaire, orale, rectale et intranasale. Comme pour les neuroleptiques l'administration par voie intraveineuse et intramusculaire n'est pas facilitée chez le patient agité. La voie orale nécessite la compliance du patient et la voie rectale utilisée chez l'enfant ne paraît pas appropriée pour la prise en charge d'un patient agité aux urgences adultes.

Dans ce contexte, nous étudierons les possibilités offertes par la voie intranasale dans la prise en charge des états d'agitation au SAU.

En résumé, l'agitation est une Urgence absolue :

- ▶ Tout retard de prise en charge majeure le risque de passage à l'acte
- ▶ Ne pas confondre agitation et confusion
- ▶ 1% des passages aux urgences
- ▶ Toujours tenter et privilégier l'approche relationnelle
- ▶ Eliminer une cause somatique
- ▶ Si nécessité d'une contention mécanique, toujours y associer une contention chimique

Les benzodiazépines peuvent être maniées via différentes voies d'administrations et possèdent un antidote)

### **III. La voie intranasale**

L'obtention rapide de taux sanguins efficaces des principes actifs n'est jamais aisée. La voie d'administration de référence en urgence reste la voie intraveineuse (IV) qui n'est pas toujours d'accès facile et provoque douleur et angoisse. Les voies intramusculaire (IM) et intra-osseuse (IO) peuvent être utilisées dans certaines situations spécifiques mais sont également source de douleurs et, comme la voie IV, sont réservées à l'usage hospitalier. La voie orale est la plus aisée mais elle nécessite la collaboration du patient (impossible si inconscient ou refus d'avaler) et l'action du médicament n'apparaît qu'après un temps de latence correspondant au temps d'absorption. Parfois la voie rectale (IR) est utilisée, également par des parents, mais elle s'avère mal tolérée socialement, surtout pour les grands enfants. De plus, par la voie IR, l'absorption est parfois erratique et la biodisponibilité s'avère fort variable, de 50 à 100%, d'un individu à l'autre (Rey E, Tréluyer JM, Pons G. 1999) ( ; (Piers A, Fortuna A, Alves G, Falcao A. 2009)). La voie IN offre la possibilité d'administrer un médicament de façon rapide, indolore et non-invasive, surtout pour une action au niveau du système nerveux central, et avec une efficacité souvent comparable à la voie IV.

L'utilisation de la voie intranasale (IN) n'est pas nouvelle, les premiers articles retraçant l'utilisation de cette voie sur pubmed remontent à 1974 (Catane, et al., 1974) « Rétinal vein thrombosis after intranasal injection of prednisolone ». De nombreux articles ne cessent de sortir sur l'utilisation de cette voie beaucoup plus utilisée dans d'autres pays comme les Etats-Unis, mais également dans certains pays européens tels que la Suisse ou l'Autriche.



*Figure 1 : état de Pubmed sur les publications sur l'intranasal en janvier 2020*

Certains auteurs de la littérature médicale préconisent l'utilisation de cette voie. Ainsi, une étude de McDermott et Collins en 2012 conclut que la voie IN est significativement plus rapide, mieux acceptée et ressentie comme plus sûre que la voie IV (Mc Dermott C, Collins NC. 2012).

Pourtant, en pratique, son utilisation dans notre pays est encore limitée. Il est parfois mention de son utilisation dans la littérature) (site RENAUI, recommandation en 4ème voie pour le midazolam dans l'épilepsie (SRLF-SFMU-GFRUP 2018)), mais dans les faits, seul le Narcan® possède une AMM pour son utilisation par la voie IN.

### III.1 ) Rappel anatomique et administration du principe actif

Chaque narine peut être divisée anatomiquement en 4 parties : le vestibule, l'atrium, la région respiratoire et la région olfactive. La muqueuse respiratoire, richement vascularisée, est responsable de l'absorption médicamenteuse.

La voie nasale utilise en effet l'importante surface des capillaires située à la surface de la muqueuse nasale, principalement au niveau du cornet inférieur. Chaque cellule épithéliale dispose à son sommet d'environ 300 microvillosités, représentant une surface estimée à 120-150 cm<sup>2</sup>, permettent de façon spécifique le transport rapide de molécules au travers des membranes capillaires.

Idéalement, le principe actif, pour la voie IN est lipophile, de faible poids moléculaire et proche du pH physiologique : il peut ainsi traverser très rapidement les cellules épithéliales et rejoindre la circulation systémique.

Le principe actif passe ainsi directement dans la circulation systémique permettant de court-circuiter le passage hépatique et d'éviter une première métabolisation, optimisant l'efficacité du médicament.

La proximité entre la muqueuse nasale et le système nerveux central (SNC) permet au principe actif d'atteindre aisément son organe cible, le SNC. Lorsqu'une substance atteint la muqueuse olfactive, petite surface de 1 à 5 cm<sup>2</sup> située à la partie supérieure de la cavité nasale, elle est absorbée immédiatement et diffuse au niveau du cerveau et parvient rapidement dans le LCR. Cette voie privilégiée permet une action rapide au niveau cérébral en évitant le barrage de la barrière hémato-encéphalique. Il en résulte que malgré une biodisponibilité moindre de la voie IN par rapport à la voie IV (voie de référence en médecine d'urgence), cette absorption directe dans le SNC permet une action rapide et d'efficacité comparable.

Cependant, Les doses nécessaires selon la molécule utilisée, pourront être majorées par rapport aux doses recommandées pour la voie IV pour pouvoir atteindre une même efficacité.

Si l'on pratique une injection simple de produit dans la cavité nasale, par le biais de gouttes, une quantité importante coulerait dans la gorge ou en dehors du nez et la quantité réellement absorbée ne serait pas quantifiable.

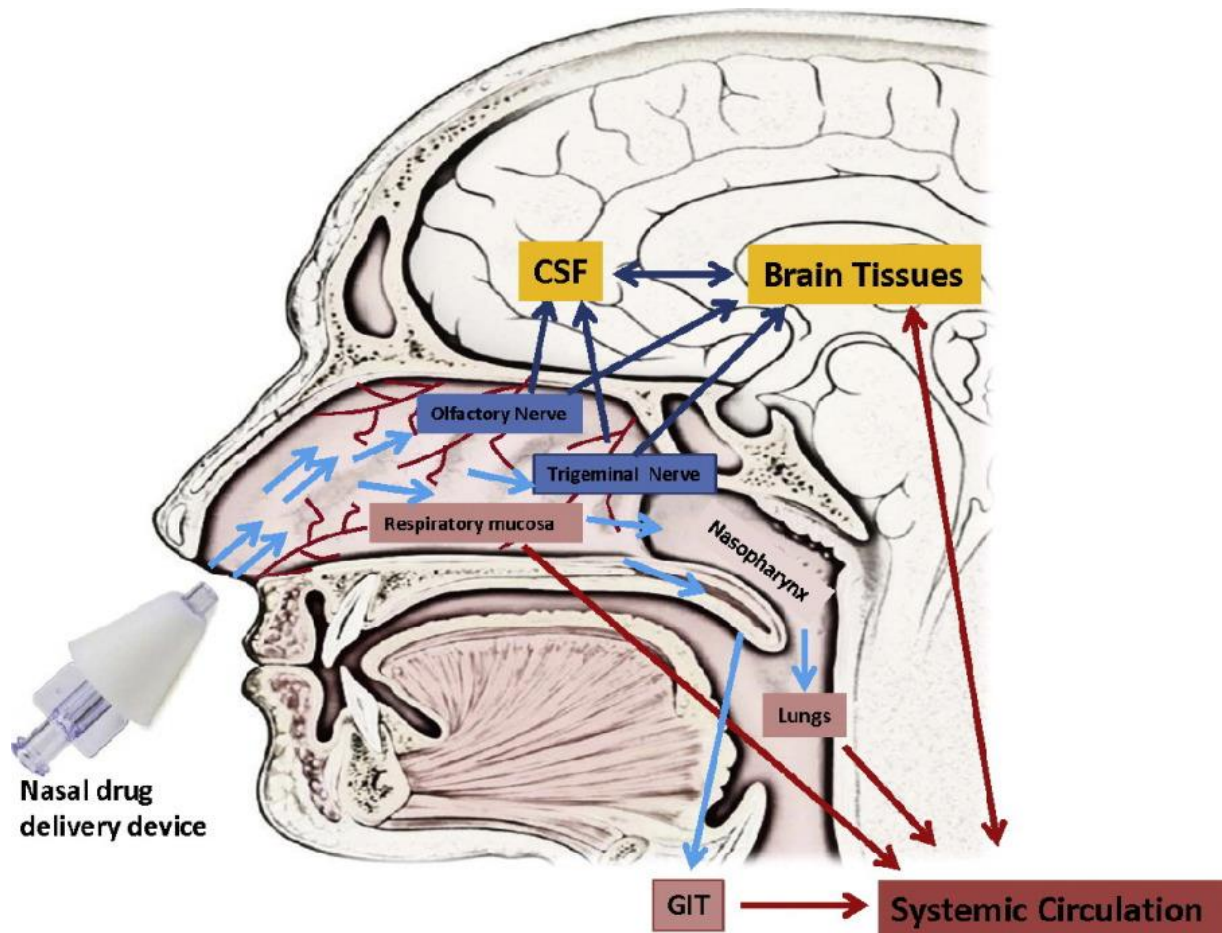


Figure 2: Administration para la voie intranasale ( Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. *J Controlled Release*. 237; 2016: 146-159)

L'utilisation d'un dispositif spécifique engendrant une atomisation du médicament a permis une utilisation efficace de la voie IN. Les particules atomisées couvrent davantage la surface nasale et sont mieux distribuées, ce qui favorise la biodisponibilité. Ce type d'administration est nettement mieux supporté par les jeunes patients. Pour permettre cette atomisation, un petit appareil adapté est commercialisé : il s'agit d'un dispositif de pulvérisation muqueux intranasal (LMA MAD intranasal®) en latex connecté directement à une seringue par un dispositif luer-lock.

Le geste technique est relativement simple permettant à n'importe quelle personne de le réaliser. Il s'agit du leitmotiv aux Etats-Unis sur la disponibilité de différents traitements sous conditionnement intranasal (Mc Dermott C, Collins NC. 2012). Au vu du nombre de coma sur mésusage d'opiacé ou consommation de toxique, toute personne doit pouvoir administrer de façon rapide, sécurisée et facile l'antidote (Daniel P Wermeling 2015).



*Figure 3: seringue munit de l'embout avec atomiseur pour injection intranasale*

Après une administration rapide, des particules de 30 à 100 microns sont projetées. Un volume supplémentaire de 0,1 ml doit être ajouté pour compenser l'espace mort.

Par ce dispositif, il convient également de privilégier de fortes concentrations de substance active dans un volume minimal. L'apport d'un volume de 0,2 à 0,3 ml par narine est idéal, mais si l'âge et le poids du patient requièrent une dose plus importante, il est possible d'utiliser des volumes jusqu'à 1 ml. La division du volume total nécessaire en deux, pour chaque narine, permet d'optimiser l'absorption et de réduire la saturation de la muqueuse nasale. La mise à disposition de ce dispositif efficace et peu onéreux a permis une utilisation plus large de la voie IN durant les dernières années.



*Figure 4 : atomisation d'un principe actif*

### III.2) Avantages de la voie intranasale :

La voie intranasale offre différents avantages :

- accès facile, non invasif
- évite la peur de l'aiguille et les difficultés de compliance liées à une absorption orale
- absence de délai nécessaire pour obtenir un accès IV
- absence de technique stérile
- absence de risque d'accident d'exposition sang
- injection réalisable peu importe la position

- administration possible dans des circonstances difficiles (quel que soit le transport ou le lieu) ou lors d'urgences collectives

- utilisable par des soignants moins expérimentés mais formés, ainsi que des parents avec une plus grande facilité que la voie intra-rectale

- les nausées et les vomissements ne gênent pas l'administration

- intérêt important pour les patients compliqués ou pédiatriques

- coût faible

- utilisable dans tous les services et si besoin dès le triage aux urgences (Fabien Lemoel 2019)

### III.3) Inconvénients de la voie intranasale

Certains inconvénients sont à souligner :

- irritation possible de la muqueuse nasale

- les sécrétions abondantes et du sang peuvent gêner la résorption

- une altération de la fonction ciliaire peut compromettre l'absorption en empêchant la clairance des sécrétions (dyskinésie ciliaire primaire, fibrose kystique, asthme sévère...)

- nécessite un dispositif d'administration adéquat

- tous les médicaments ne peuvent pas être administrés par la voie IN

- lors de l'administration d'opiacés ou de benzodiazépine nécessite un monitoring semblable à celui pour la voie IV



### III.4) Les utilisations de la voie intranasale en médecine

#### III.4.1) Intoxications

##### - Traitement d'une overdose aux opiacés

Il s'agit d'une indication importante de la voie IN, surtout aux Etats-Unis.

Aux USA, l'overdose aux opiacés est la première cause de décès chez les jeunes adultes (National Safety Council (NSC) 2017), à la fois par sur-prescription en opiacés et également par l'utilisation de l'héroïne. La naloxone est efficace rapidement y compris par voie IN, et évite le besoin d'un accès veineux. Il élimine le risque d'une piqûre accidentelle et d'une contamination par le VIH, très présent dans cette population. L'utilisation de la voie IN pour la naloxone en préhospitalier est maintenant devenue la règle dans ce pays car cette méthode se révèle facilement réalisable par les ambulanciers et même par le public. ( (Daniel P Wermeling 2015))

Depuis le 18 novembre 2015, la FDA a approuvé la prescription de naloxone IN, même en vente libre (dose unique de 4 mg/0,1 ml).

Plusieurs études ont montré, en hospitalier et en préhospitalier, une efficacité similaire à la voie IM. ( (Daniel P Wermeling 2015).)

La crainte d'un réveil brutal est atténuée par la voie IN par rapport à la voie IV. En effet, l'absorption n'est pas complète et est poursuivie durant 15 minutes, ce qui donne un réveil progressif. ( (Daniel P Wermeling 2015).)



Figure 5: Kit naloxone (Narcan®) de la police du Delaware (USA)

Depuis 2018, la Naloxone possède une autorisation de mise sur le marché en France d'utilisation par voie IN : Nalscue© (0.9 mg/0.1 mL)

### - **Intoxication aux benzodiazépines**

Heard et al. En 2009, mettent en avant l'utilisation du flumazénil par voie IN. Dans leur étude, ils démontrent une bonne absorption de la molécule et un effet permettant de réverser la sédation due à des prises de benzodiazépines avec une concentration plasmatique maximale à 2 min.

Ils constatent une efficacité dès 1 µg/kg pour réverser 5 mg de Midazolam chez un enfant de 3 ans (Heard C 2009).

Dans une autre étude, il a été mis en avant qu'une antagonisation du midazolam par du flumazénil via la voie IN aboutissait à moins de réveils agités que lors d'une antagonisation par la voie IV (McGlone R 2001). En effet lorsque l'on lève une sédation par une perfusion IV de Flumazénil, le réveil peut s'avérer brutal et le patient se retrouve dans un état d'agitation qui peut être difficilement contrôlable. Cette différence s'explique par une biodisponibilité diminuée de la voie IN et de son effet prolongé permettant une levée progressive de la sédation. Un des inconvénients pour le flumazénil reste une nécessité d'administration de volumes importants nécessaires pour une administration IN (chez l'enfant 10µg/kg en IV pour 25µg/kg en IN).

### **III.4.2) Sédation pour les enfants**

Dans les différentes études retrouvées, le midazolam est le médicament le plus utilisé pour la sédation pédiatrique, pour ses propriétés d'anxiolyse et d'amnésie.

Il peut être administré per os, par voie rectale, IM, IV et IN.

Dans plusieurs études et procédures, principalement outre-Atlantique, si une sédation modérée est nécessaire sans besoin d'un accès veineux, la voie IN peut être envisagée et permettre une efficacité plus importante et rapide qu'une médication orale. ( (Akçay ME 2018).) (Tsze 2018) ( (Malia L 2019)).

Dans une étude rétrospective sur une sédation modérée par le midazolam IN pour des procédures mineures chez des enfants entre 1 et 60 mois (Schunk 2008), 95 % des enfants ne nécessitaient pas de supplément de sédation.

Klein et al. ont comparé le midazolam oral, IN et buccal pour la réalisation de sutures chez des enfants (Klein EJ s.d.). Le délai d'action, le niveau de sédation et la satisfaction des parents étaient en faveur de la voie IN.

Theroux et al. montrent que chez des enfants en âge préscolaire nécessitant la suture d'une plaie, le midazolam IN à 0,4 mg/kg réduisait les scores de pleurs et d'agitation et le besoin de contention en comparaison avec du sérum salé IN ( (Theroux MC 1993). Les parents et infirmières reconnaissent qu'il y a moins d'anxiété, d'inconfort ou de problèmes lors de l'utilisation du midazolam à 0,2 mg/kg versus placebo.

Le midazolam IN a également été utilisé chez les enfants en période préopératoire avant le transfert en salle d'opération et la mise en place de la voie IV. Le midazolam oral est souvent proposé mais seulement 70 % des enfants l'acceptent aisément.

Plusieurs études ont porté sur une sédation par voie IN pour des procédures telles que la réalisation d'un examen d'imagerie (scanner ou IRM), de sutures, de pansements compliqués pour brûlures, d'extractions dentaires.

Certaines études rapportent un effet secondaire du midazolam IN chez ces enfants conscients : durant les 30 – 45 secondes, une brûlure et un mauvais goût sont signalés. (Akçay ME 2018) (Tsze 2018) (Malia L 2019)).

La kétamine est également efficace par voie IN mais avec des doses majorées par rapport à la voie IV. Seulement 40-50% du produit est absorbé nécessitant des doses supérieures à 5 mg/kg pour obtenir une sédation suffisante au-delà de l'anxiolyse. Pour obtenir une sédation dissociative et permettre la réalisation d'un acte douloureux, des doses de 9-10 mg/kg sont nécessaires (D. P. Wermeling 2015). Son utilisation en titration amènera à une sédation adéquate en 15 minutes, ce qui permet également de répondre au problème du volume à administrer, parfois important, surtout si on ne dispose pas d'une préparation avec concentration suffisante. Une association avec du midazolam est également possible pour un meilleur résultat sans dépression respiratoire.

#### III.4.3) Contrôle des crises d'épilepsie

Une crise tonico-clonique nécessite une administration rapide et fiable d'un antiépileptique et les benzodiazépines sont des molécules de première intention. De façon habituelle, dans un SAU, une injection de Rivotril® ou de Valium® par voie IV/IM est réalisée.

En 2009, une revue de la littérature conclue que le midazolam IN est d'efficacité équivalente au diazépam IV pour l'arrêt d'une crise d'épilepsie avec un avantage pour la voie intranasale (rapidité, absence d'accès veineux, accès facile, toutes positions) (Wermeling 2009).

La comparaison entre le diazepam IR et le midazolam IN est également clairement en faveur du midazolam IN, avec une durée de convulsions diminuée de 20 minutes et un besoin moindre d'une ventilation assistée au masque. Il est associé à un nombre plus faible de récurrence, d'intubation, de besoins en oxygène, de recours aux anti-épileptiques au SAU, d'admission à l'hôpital et aux soins intensifs (Holsti M 2007). En 2015 une méta-analyse de Brigo et al. confirme que le midazolam en IN ou intrabuccal est aussi efficace pour stopper une crise d'épilepsie que le diazepam IV ou rectal, mais que sa rapidité d'action ainsi que sa facilité d'administration permettent une efficacité plus rapide (Brigo F 2015).

L'administration du midazolam IN, comparée au diazepam IR, est facile à enseigner et bien mieux acceptée socialement.

Le lorazepam peut également être utilisé et dans une étude comparative de cette médication par voie IN et IV, le lorazepam IN s'avère non inférieur au lorazepam IV pour stopper une crise convulsive au SAU (Brigo F 2015).

De nombreuses études confirment que le midazolam IN ou le lorazepam IN sont très efficaces et sûrs pour le contrôle d'une crise d'épilepsie prolongée, tant à l'hôpital qu'au domicile ou dans l'ambulance. Sa rapidité d'action, son caractère social acceptable, sa facilité d'utilisation et son efficacité couplée à l'absence d'effets secondaires majeurs suggèrent que ce traitement devrait être privilégié dans les situations d'une crise prolongée et sans accès veineux immédiatement disponible. Dans les recommandations sur la prise en charge des crises tonico-cloniques, la voie intranasale est suggérée dans l'algorithme de prise en charge (SRLF-SFMU-GFRUP 2018)

Il faut en revanche utiliser des spécialités de midazolam à forte concentration.

### III.4.4) Analgésie

La douleur est le symptôme le plus fréquent en médecine d'urgence.

La voie IN s'avère être une méthode fiable d'administration rapide d'un antalgique, sans les contraintes anxiogènes et douloureuses de la mise en place d'une voie intraveineuse.

De nombreuses études sont disponibles concernant l'utilisation d'analgésiques administrés par voie IN. Les études concernent surtout des morphiniques puissants, tels que le fentanyl, le sufentanyl, la kétamine.

L'utilisation de telles molécules par voie intranasale permet sur des douleurs intenses évaluées par des moyens adaptés (EVA, échelle analogique) de les contrôler rapidement dans le but de permettre la mise en place d'une voie IV, la réalisation de soins invasifs, ou des actes d'imagerie.

Borland et al. (2002), dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo menée dans une unité d'urgence pédiatrique, démontrent que le fentanyl IN à la dose de 1,7 mcg/kg est supérieur à la morphine IV à 0,1 mg/kg pour l'analgésie d'enfants avec fracture d'os longs (Borland M s.d.).

Une revue systématique en 2011 conclut que le fentanyl IN est une méthode antalgique sûre et efficace pour la gestion de la douleur chez les enfants dans un grand nombre de situations (S. 2011). Gausche et al. (2014) recommandent également le fentanyl IN dans leur Evidence-based Guideline for prehospital analgesia in trauma (Gausche-Hill M, An Evidence-based Guideline for prehospital analgesia in trauma. 2014).

Borland et al. ont intégré le fentanyl IN dans leur protocole de prise en charge de la douleur modérée à sévère. De ce fait, l'administration d'opiacés par voie IV a chuté de 58%. De plus, le délai avant de recevoir un antalgique a diminué d'environ 30 minutes (Borland M s.d.). Holdgate et al. publient des résultats similaires (réduction de 31 min du délais pour recevoir un antalgique) dans un service d'urgence mixte, pédiatrique et adulte (Gausche-Hill M, An Evidence-based Guideline for prehospital analgesia in trauma. 2014). La voie IN a donc permis une amélioration de l'efficacité et du délai de prise en charge de la douleur aigue.

Les données pharmacocinétiques du fentanyl par voie IN montrent une biodisponibilité d'environ 75%, ce qui justifie l'administration de doses supérieures à celles qui sont utilisées par voie IV (1,5 – 2 mcg/kg). L'utilisation d'un monitoring de ces patients est identique aux recommandations pour l'administration d'opiacés par voie IV. De façon similaire à la morphine, le fentanyl IN peut être titré jusqu'à obtention de l'effet souhaité. Une revue de la Cochrane Database de 2012 confirme l'efficacité du fentanyl IN mais ne se prononce pas sur une efficacité supérieure, non inférieure ou équivalente à la morphine IV ou IM. Elle signale le peu d'études randomisées, l'absence de données précises chez des enfants de moins de 3 ans ou pour des douleurs liées aux soins (Murphy A 2014).

Le sufentanil est un opiacé plus puissant que le fentanyl, existant à des concentrations élevées. Il s'agit également d'une option intéressante pour la voie IN.

Une étude de phase III récente de 2019, consistait à injecter une dose de sufentanil (0,4 µg/kg) en intranasal versus une prise en charge de la douleur multimodale par l'infirmière de tri et d'orientation (IAO) aux patients douloureux (EVA > 6/10) en zone de tri au SAU. La proportion de patients soulagés à 30 minutes était plus importante parmi les patients traités par voie intranasale (Fabien Lemoel 2019).

Dolatabadi et al. ont réalisé une étude randomisée contrôlée chez 88 adultes avec douleurs sévères d'origine orthopédique. Le sufentanil IN (0,3 mcg/kg) a apporté une sédation de la douleur équivalente à la morphine IV (0,1 mcg/kg), avec une rapidité d'action identique et des effets secondaires comparables (Dolatabadi AA 2010).

Des articles plus récents mentionnent fréquemment l'utilisation de la kétamine IN. Une étude randomisée contrôlée a comparé l'efficacité du fentanyl IN (1,5 mcg/kg) et de la kétamine IN (1 mg/kg) chez des enfants (3 à 13 ans) avec EVA > 6 pour des douleurs orthopédiques (Graudins A 2015). L'étude concluait à une réduction efficace de la douleur de façon similaire entre fentanyl et kétamine avec plus d'effets secondaires pour la kétamine. Une étude sur des patients adultes montrent une analgésie adéquate à la dose de 1 mg/kg pour 56% des 72 patients étudiés (Yeaman 2014).

Aux Etats-Unis, un dispositif d'administration IN de ketorolac® (un conditionnement de 8 doses de 31,5 mg), anti-inflammatoire non stéroïdien, est disponible pour la gestion de la douleur post-opératoire. Par voie IN, le ketorolac® a une efficacité rapide, quasi immédiate, avec une activité complète en 20-45 min et une demi-vie de 6 à 8h, totalement similaire à la voie IV. Son utilisation en IN dans la phase post-opératoire apporterait une réduction du besoin en opiacés (Moodie JE 2008).

### III.4.5) Agitation

L'halopéridol est un antipsychotique de première génération utilisé dans l'agitation aigue en IV et IM. Certaines études, (Costantino HR 2007) (Van Puten T 1994) penchent vers un avantage pour une utilisation IN vs. IM. En effet, 15 min après une administration de 2.5mg d'halopéridol en IN, en IV et en IM, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 15 min en IN et IV contrairement à l'IM en 37.5 min.

Une étude récente de 2019 a exploré le contrôle de l'agitation par de la loxapine inhalée. IL en ressort une efficacité comparable à l'utilisation en IM de la loxapine avec en revanche une rapidité d'action plus rapide. Cependant lors de l'étude, l'utilisation de neuroleptiques par la voie IN ne diminue pas l'apparition d'effets indésirables (Bruno Pacciardi 2019).

Il est à noter également que quelques études sur l'utilisation du Midazolam par voie intranasale existent principalement chez l'enfant (Bregstein JS 2020 ). Brigo et al rapportent, dans leur revue systématique de 2015, qu'il n'y a pas de différence entre le midazolam IN, le diazépam IV et le diazépam rectal.



## **IV. PHRC**

Le patient agité arrivant aux urgences, nous l'avons vu, nécessite une prise en charge rapide et efficace pouvant aboutir à un besoin de sédation. Dans cette optique, une voie d'administration simple, facile à mettre en œuvre et rapide d'action est nécessaire. Actuellement la voie la plus utilisée reste la voie IM bien que la voie d'administration de référence soit la voie intraveineuse. Elle ne permet cependant pas d'assurer une sécurité optimale des soignants dans la prise en charge de patients agités et nécessite de nombreux intervenants afin d'administrer le traitement. La voie intranasale apparaît comme avantageuse dans cette prise en charge.

Fort des études de pharmacologie et de pharmacodynamie existantes pour cette voie, nous souhaitons proposer un essai clinique ayant pour but de montrer la non-infériorité de la voie IN vis à vis de la voie de référence IV afin de mettre en avant son utilisation.

Le choix de la molécule s'est porté sur les critères suivants : petite taille, faible poids moléculaire, quantité administrée adaptée. Bien que la molécule la plus utilisée dans les services d'urgences soit actuellement la Loxapine, nous avons choisi le Midazolam selon les recommandations de la SFMU qualifiant les benzodiazépines comme molécules les plus sûres dans un état d'agitation d'étiologie inconnue. Elle présente en effet moins d'effets indésirables que les neuroleptiques et dispose d'un antidote : le Flumazénil.

### **IV.1. Objectif du PHRC :**

Evaluation du délai de contrôle de l'agitation par la voie intranasale et intraveineuse du midazolam dans la prise en charge aux urgences : essai contrôlé en cluster et cross-over.

### **IV.2. Le Midazolam**

Le midazolam est la 8 chloro-6-(2 fluoro-phényl) -1-méthyl -4 hydroimidazol(1,5a) - (1.4) benzodiazépine sous forme de chlorhydrate. Son poids moléculaire est de 325 daltons, son pKa de 6.5. Il appartient à la classe des imidazol-benzodiazépines, résultant de l'adjonction du cycle imidazolé, accolé à la liaison 1.2 du noyau bicyclique des benzodiazépines. La présence du cycle imidazolé confère au midazolam ses propriétés dont l'hydrosolubilité. L'azote en position 2 du cycle du midazolam donne à la molécule un caractère basique permettant la formation de sels hydrosolubles. Sa forme commercialisée : Hypnovel® est le chlorhydrate.

Le comportement de la molécule est fonction du pH : pour un pH inférieur à 4, il existe une ouverture de cycle entre la position 4 et 5 : la molécule devient hydrosoluble. Ainsi le pH de la forme commercialisée est de 3,3. Pour un pH supérieur à 4, il y a fermeture du cycle avec libération du midazolam-base de son sel : la molécule devient lipophile. De plus, le noyau imidazolé très stable donne une bonne stabilité en position aqueuse. La présence du groupe méthyl-alpha branché sur le carbone 1 du cycle amidazolé, très sensible à l'oxydation par les enzymes hépatiques explique la brève durée d'action de cette molécule (Theissen 1991). La demi-vie de distribution varie de 4 à 18 min (Malamed 2009). La plupart des benzodiazépines



ont une longue durée d'action due à une élimination lente et/ou à la présence de métabolites actifs (Ilonen H s.d.). La brève durée d'action du midazolam représente une des principales caractéristiques qui le différencie des autres benzodiazépines.

#### IV.2.1 Métabolisme

Le métabolisme du midazolam est hépatique, son excrétion est essentiellement urinaire après biotransformation de la molécule. Le noyau imidazolé est oxydé rapidement par le foie au niveau de 3 cytochromes p450 : 3A4 principalement, 3A3 et 3A5 (Wandel C 1994). Les produits inhibants ou induisants le CYP450-3A4 (antifongiques azolés, antibiotiques de la famille des macrolides, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, jus de pamplemousse) peuvent modifier l'élimination du midazolam, donc élever ou diminuer sa concentration plasmatique. Sa clairance est dépendante du débit sanguin hépatique. Le principal métabolite est le 1-hydroxymidazolam. Il représente 60-70% de la dose administrée. Deux autres métabolites sont formés en quantité significativement moindre : le 4-hydroxymidazolam et le 4-dihydroxymidazolam (3-4% de la dose administrée). Les métabolites sont éliminés par le rein sous forme de glucuronides conjugués inactivés. Dans les urines, il n'existe que des traces de midazolam sous forme inchangées. Les métabolites du midazolam sont pharmacologiquement actifs, mais n'interviennent que peu dans son activité clinique ils sont inactivés rapidement par glucuroconjugaison (Theissen 1991).

#### IV.2.2. Excrétion

Le midazolam est rapidement éliminé dans les urines, avec une clairance élevée et une demi-vie d'élimination courte. La clairance plasmatique varie de 5,8 à 9,0 mL/min/kg chez les sujets sains (Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. 1984) et la demi-vie d'élimination du midazolam et de ses métabolites de 1,5 à 3,5 h. La demi-vie d'élimination est courte comparée à celles d'autres benzodiazépines comme le diazépam (30 à 50 h) (Ilonen H 1981) (Greenblatt DJ 1984). Moins de 0,5 % de la dose est retrouvée inchangée dans les urines de 24 h. En général, 5–6 h après une dose unique de midazolam, le midazolam n'est plus décelable dans la circulation sanguine. Ce phénomène permet d'éviter des effets indésirables résiduels (Kanto 1985).

#### IV.2.3. Propriétés pharmacologiques :

-Effet sédatif et hypnotique : le midazolam est un bon hypnotique. Il existe une variabilité individuelle dans l'installation du sommeil, variation d'autant plus importante que la dose administrée est faible (Reves 1985). L'action sédatrice est dose dépendante mais il peut exister une résistance à l'endormissement. La latence d'action est de 80 secondes. Le sommeil dure 5 à 10 minutes. Le réveil est rapide avec une récupération des performances motrices en 2 à 4 heures et une amnésie antérograde.

-Effet amnésiant : L'amnésie antérograde est un trouble de l'apprentissage et de la mémoire à court terme. L'incidence de l'amnésie antérograde semble liée à la dose de midazolam administrée. Miller et coll. ont étudié l'amnésie obtenue après l'injection intraveineuse de trois doses différentes : une posologie de 0.07 mg/kg ne donnait pas une amnésie suffisante de la période opératoire. En revanche une dose de 0.1 ou 0.13 mg/kg étaient adaptées. La dose de 0.175mg/kg permettait d'obtenir une amnésie antérograde chez 23 des 25 sujets pendant au moins une heure avec le midazolam (Miller 1989).

- Effets sur les fonctions autonomes : Dans les études pré-cliniques, le midazolam s'est révélé sans effet direct sur le système nerveux autonome (inhibition de la sécrétion gastrique spontanée ou stimulée, prévention d'ulcères induits expérimentalement, motilité gastro-intestinale, activité anticholinergique,  $\alpha$ -adrénergique, antihistaminique-H2 et antisérotonine), même à fortes doses. Les rares effets observés sur les fonctions végétatives altérées par le stress peuvent être expliqués par un mécanisme indirect : action du midazolam sur le système nerveux central qui contrôle le système neuro-végétatif (Gerecke M 1984). En effet, Le midazolam diminue le débit sanguin cérébral et la consommation d'oxygène cérébral. (Cheng 1993).

-Effet anti épileptogène : le Midazolam est une benzodiazépine avec un effet anti épileptogène par interaction avec les récepteurs GABA. Dans certains pays, elle est considérée comme molécule de premier choix pour le traitement de certains états de mal épileptique (Smith 2017).

-Effet Myorelaxant : cet effet intervient par le biais de récepteurs à la glycine au niveau de la moelle épinière.

-Effets sur le système cardiovasculaire : Dans l'étude de Forster et al. (G. J. Forster A 1980) sur 20 volontaires sains, le midazolam (0,15 mg/kg en IV sur 15s) a produit une diminution significative de la pression artérielle systolique (5 %) et diastolique (10 %), et une augmentation de la fréquence cardiaque (18 %). Une étude, randomisée et en simple aveugle, a recherché les changements hémodynamiques sur 60 volontaires sains : il n'y avait aucune différence significative de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle entre le groupe placebo et le groupe midazolam (Frölich MA 2011). La surveillance par monitoring de la pression artérielle et du rythme cardiaque est indispensable lors de l'administration d'une sédation consciente.

-Effets sur le système respiratoire : Comme toutes les benzodiazépines, le midazolam entraîne une dépression respiratoire d'autant plus marquée que les doses prescrites sont importantes et qu'elles sont injectées sur un temps court ou qu'elles sont administrées à des patients porteurs de pathologies respiratoires.

Une étude montre que la dépression respiratoire due au midazolam (0,15 mg/kg, par voie IV) est similaire à celle observée avec le diazépam (0,3 mg/kg, par voie IV) (G. J. Forster A 1980). La sensibilité des réflexes de protection des voies respiratoires (toux, expiration forcée) se trouve fortement diminuée (Murphy PJ 1994) ainsi que la réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub>. Ces effets sont transitoires mais ils peuvent être majorés par l'administration concomitante d'analgésiques opioïdes. Cependant, avec des doses plus faibles (0,075 mg/kg, par voie IV), le midazolam n'a pas affecté la réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub>, prouvant un effet dose-dépendant. Les patients doivent être surveillés par un saturimètre en oxygène.

L'administration rapide de midazolam peut provoquer une apnée. Même si les doses utilisées dans les études sont plus faibles que celles prescrites pour l'induction de l'anesthésie, la vitesse d'injection doit être plus lente pour éviter la survenue d'apnée ou de dépression respiratoire (Rodrigo MR 1988). Cette recommandation a été rappelée par un courrier du laboratoire produisant le midazolam en 1987.

Il reste à noter que l'administration IV de midazolam à des doses sédatives n'entraîne pas ou peu de changements hémodynamiques et respiratoires.

-Effets sur l'histaminolibération : le Midazolam est très peu histaminolibérateur. (Laxemaire 1985).

#### **IV.2.4. Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique du midazolam répond à un modèle bi-compartimental (weizmann P 1983). Après administration IV, la distribution plasmatique du midazolam comporte deux phases distinctes : la phase initiale rapide correspond surtout à la distribution du médicament, alors que la deuxième phase, plus lente, dépend principalement de sa biotransformation. Chez les sujets sains, le volume de distribution est en moyenne compris entre 1 à 2,5 L/kg (Reves 1985). Comme les autres benzodiazépines, le midazolam se lie fortement aux protéines plasmatiques (en moyenne de l'ordre de 96–97 %). Ce taux est indépendant de la dose et de la concentration (Reves 1985). Le midazolam est donc lié de façon très importante aux protéines plasmatiques et son volume de distribution estimé sur la base de la dose totale dans le plasma (lié et libre). Cela sous-estime la distribution réelle de la forme non liée qui est pharmacologiquement active. La demi-vie de distribution varie de 4 à 18 min (Gerecke 1984). La plupart des benzodiazépines ont une longue durée d'action due à une élimination lente et/ou à la présence de métabolites actifs (Allonen H 1981). La brève durée d'action du midazolam représente une des principales caractéristiques qui le différencie des autres benzodiazépines.

#### **IV.2.5. Populations particulières**

La biotransformation du midazolam est comparable à celle des autres benzodiazépines : biotransformation par oxydation microsomale hépatique, suivie par une glucuroconjugaison. C'est pourquoi l'âge, le genre, l'obésité, les interactions médicamenteuses, et les pathologies ont le même effet sur le métabolisme et l'excrétion du midazolam que sur ceux du diazépam (Kanto 1985). Cependant, lors d'une administration unique ou d'un traitement intermittent, ces phénomènes ont apparemment moins de conséquences cliniques significatives avec le midazolam qu'avec le diazépam en raison de sa courte durée d'action (Kanto 1985).

##### **A) Âge, insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique :**

La demi-vie d'élimination est supérieure chez les patients âgés (diminution du métabolisme du midazolam par les enzymes hépatiques, augmentation de la sensibilité du système nerveux) (Greenblatt DJ 1984) ainsi que chez les patients ayant une insuffisance cardiaque (diminution du débit de la perfusion hépatique) (Samuelson PN 1981) ou une insuffisance hépatique (Pentikäinen PJ 1989).

Chez ces patients, il est recommandé de diminuer les doses de midazolam.

### **B) Obésité :**

L'obésité modifie la pharmacocinétique du midazolam. Le rôle de la graisse corporelle sur la distribution et l'élimination a été démontré pour le diazépam (Kanto 1985). Le volume de distribution augmente de façon importante chez ces patients à cause de la distribution du midazolam, lipophile, dans le tissu adipeux périphérique. Ceci entraîne une prolongation très significative de la demi-vie d'élimination (multipliée par 2,7) mais il n'y a pas de changement dans la clairance totale métabolique. Il est donc recommandé de procéder à un ajustement de la posologie chez la population obèse.

### **C) Insuffisants rénaux :**

La forte liaison aux protéines plasmatiques du midazolam étant due à l'albumine, la fraction libre devient plus élevée et le volume de distribution multipliée par 1,5 ou 2 chez les patients insuffisants rénaux chroniques (Vinik HR 1983). Ceci pourrait entraîner des effets plus profonds et plus prolongés. De plus, une prolongation de la sédation a été décrite chez des insuffisants rénaux sévères (Bauer TM 1995) ; elle semble liée à une accumulation d' $\alpha$ -hydroxymidazolam conjugué. La titration et la réduction de doses sont particulièrement recommandées chez ces patients, puisqu'ils peuvent être plus sensibles à l'effet sédatif du midazolam (Vinik HR 1983).

### **D) Sexe :**

Le volume de distribution est plus important chez la femme que chez l'homme, indépendamment de l'âge. Chez la femme, entre le groupe des sujets âgés et celui des sujets jeunes, il n'y avait pas de différence significative des paramètres pharmacocinétiques (Theissen 1991).

## **IV.2.6. Pharmacocinétique en fonction des voies d'administration**

### **A) Administration intraveineuse :**

Après administration intraveineuse, l'évolution des concentrations plasmatiques se fait en deux phases. La phase initiale de décroissance plasmatique correspond à la distribution du médicament, la deuxième phase aux processus de biotransformation. La demi-vie de distribution est de 30 minutes.

Les concentrations obtenues après une et deux heures par injection intraveineuse ne sont plus que de 10% et de 5% respectivement des valeurs initiales. La fixation protéique est de 96%. La demi-vie d'élimination est de 1.5 à 3 heures. Pendant cette deuxième phase, seuls les processus de transformation métabolique expliquent la chute des concentrations plasmatiques. Comme pour toutes les benzodiazépines, les variations individuelles sont importantes.

La différence majeure entre le midazolam et les autres benzodiazépines réside essentiellement en une clairance totale plus élevée et une demi-vie d'élimination beaucoup plus faible.

### **B) Administration intramusculaire :**

La demi-vie d'absorption est de l'ordre de dix minutes, la biodisponibilité du midazolam est de 90%. Le temps de concentration maximale se situe dans tous les travaux entre 15 et 45 minutes.

### **C) Administration orale :**

Le midazolam est absorbé rapidement et complètement par la muqueuse gastro-intestinale. Administré per os sous forme de solution, le midazolam a une demi-vie d'absorption de 30 minutes avec des variations individuelles entre 15 et 60 minutes. Le midazolam subit un effet de premier passage hépatique important et seul 40 à 50 % de la dose orale parviennent dans la circulation générale sous forme non métabolisée. Sa biodisponibilité de 50 % implique une dose orale double par rapport à la voie intraveineuse pour produire des effets comparables. La biodisponibilité des doses orales présente de larges variations individuelles

### **D) Administration rectale :**

La voie rectale, utilisée chez l'enfant, permet une absorption très rapide du midazolam comparable à la voie IV, le pic de concentration se situant 16 minutes après la fin de l'administration. La demi-vie d'élimination est comparable à celle observée après administration intraveineuse. Cependant, cette voie expose à une grande variabilité individuelle en raison du contenu de l'ampoule rectale et du drainage du sang veineux (sont des facteurs qui peuvent expliquer ces variations).

### **E) Administration intranasale :**

De nombreux essais cliniques chez les enfants (Walbergh 1991) (Akçay ME 2018) (Tsze 2018) (Malia L 2019) (Wermeling 2009) (Schunk 2008) ont permis de démontrer une efficacité similaire entre l'IN et l'IV. En revanche la concentration plasmatique à 10 minutes après administration en IN était de 48 à 57% de celle de l'IV (Walbergh 1991), les demi-vies étaient identiques, (2.2 heures en IN, et 2.4 h heures pour la voie IV).

Dans un essai de Björkman et al. En 1997, l'étude de la pharmacocinétique du midazolam IN chez l'adulte montrait qu'après administration du produit, l'assimilation était rapide, la biodisponibilité était de 50%, et la formation de l'hydroxymidazolam ne dépassait pas celle de la voie IV (Bjorkman 1997). Ils n'ont eu que peu d'effets indésirables.

Plusieurs études ont évalué les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de l'administration IN de midazolam par rapport à la voie IV chez l'adulte sain, en particulier pour la dose de 5 mg par voie intranasal (Wermeling 2006) (Nicole et al. 2011) (Schrier 2016) (Haschke 2010)

#### **IV.2.7. Effets indésirables**

-Effets respiratoires et cardiovasculaires : hypoxie, bradypnée, apnée, arrêt respiratoire et ou cardiaque, hypotension, tachycardie, bradycardie.

-Effets neuropsychiques : réactions paradoxales, agitation, irritabilité, agressivité, trouble du comportement, amnésie antérograde.

-Effets divers : manifestations cutanées, des réactions anaphylactiques.

#### **IV.2.8. Contre-indications :**

Les principales contre-indications à l'utilisation du midazolam sont la myasthénie, la grossesse et l'allaitement, les antécédents d'intolérance et d'hypersensibilité aux benzodiazépines ou autres composants du produit.

#### **IV.2.9. Antagoniste :**

L'intérêt d'utiliser une benzodiazépine dans la sédation d'un patient d'un patient agité est de disposer de son antidote spécifique en cas d'effets secondaires importants.

Le Flumazénil (Anexate®) se présente sous forme de solution injectable. Il existe deux présentations : des ampoules de 1mg/10mL et des ampoules de 0.5 mg/5 mL. Il doit être administré par voie IV. Il est recommandé de recourir à la méthode de titration en intraveineux lent (dose initiale de 0.2 mg administrée en 15 secondes) jusqu'à reprise d'une conscience ou d'une réversion de l'effet indésirable.

### **IV.3 Centres participants**

Les centres participants sont au nombre de 9 :

- CHU Tours : centre investigateur
- CHU de Nantes
- CHU de Brest
- CHU de Poitiers
- CHR Orléans
- CHU Rennes
- CHU Angers
- CH le Mans
- CH Amboise

#### IV.4 Contexte et hypothèses

L'agitation est une problématique récurrente de tous les services d'urgences nécessitant une prise en charge rapide humaine et médicamenteuse pour limiter les risques d'hétéro- et auto-agressivité du patient. D'après une étude de la banque de données en santé publique de 2003, cette population a une prévalence de 1.22% du total des admissions par an en France. 32.3% des SAU en France possédaient un protocole adapté à cette situation et 67% des prises en charge de cette population aboutissaient à une sédation. La prise en charge de l'agitation aux urgences se traduit par une mobilisation importante, la contention du patient et l'injection de neuroleptiques par voie intraveineuse ou voie intramusculaire, difficile d'accès, exposant à de multiples risques pour le personnel et le patient. Les neuroleptiques sont des molécules pourvoyeuses d'effets secondaires potentiellement graves et avec un délai d'action de 40 minutes pour la loxapine (neuroleptique le plus utilisé).

Le midazolam est une molécule également recommandée pour la prise en charge des états d'agitations, possédant un délai d'action court, peu d'effets secondaires et ayant un antidote disponible. Des essais cliniques chez les enfants ont démontré une efficacité similaire entre l'intranasale et l'intraveineuse. Les demi-vies étaient identiques (2.2 heures en IN, et 2.4 h heures pour la voie IV).

Plusieurs études ont évalué les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de l'administration intranasale de midazolam par rapport à la voie intraveineuse chez l'adulte sain (dose de 5 mg en intranasale) montrant qu'après administration du produit, l'assimilation était rapide, la biodisponibilité était de 48 % avec peu d'effets indésirables.

Cette étude a pour but de démontrer la non-infériorité dans la rapidité de sédation de la voie intranasale et intraveineuse du midazolam pour la prise en charge de l'agitation aux urgences. Elle permettra également de comparer l'accessibilité des voies, les délais de prise en charge et d'étudier une population souvent écartée des essais cliniques à laquelle nous sommes de plus en plus confrontés aux urgences.

La voie intranasale est une voie d'avenir. L'administration dans une seule narine grâce au dispositif intranasale, par l'obstruction de la narine et la nébulisation sous forme de microgouttelettes, optimise l'absorption et la diffusion des molécules au niveau de la muqueuse nasale. En France, il n'existe pas de pratique uniformisée de cette voie et elle n'a pas été comparée à la voie de référence dans l'indication de l'agitation aux urgences. Cette étude a pour but de montrer sa facilité d'accès et de mise en œuvre, sa sécurité d'administration et son utilité au quotidien dans une prise en charge aux urgences tout aussi bien pour résoudre l'épisode d'agitation, que pour pouvoir prendre en charge correctement et rapidement les patients dans un état d'agitation (mise en place de voie veineuse périphérique, imagerie, bilan biologique).



## IV.5. Objectifs de l'étude

### **A) Objectifs :**

**-Objectif principal** : Comparer le délai de contrôle de l'agitation du midazolam par voie intranasale à celle du midazolam par voie intraveineuse dans la prise en charge des patients agités aux urgences avec une hypothèse de non-infériorité de la voie intranasale par rapport à la voie intraveineuse

### **-Objectifs secondaires :**

Comparer le midazolam par voie intranasale au midazolam par voie intraveineuse dans la prise en charge des patients agités aux urgences sur :

- L'apparition d'effets secondaires

- Le temps de prise en charge entre premier contact médical avec constatation de l'agitation et l'administration de Midazolam

- L'évaluation de la satisfaction de l'infirmière et du médecin par une échelle numérique de la prise en charge -La nécessité d'une deuxième administration de midazolam à 10 minutes de la première administration

- Le ressenti du patient à postériori D'autre part, nous étudierons l'épidémiologie et les étiologies des populations agitées aux urgences dont peu d'études portent un regard dessus.

### **B) Critères d'évaluation des objectifs**

**-Critère principal** : Le critère de jugement principal est le délai de contrôle de l'agitation.

Il s'agit du délai entre l'administration de Midazolam et la résolution de l'état d'agitation permettant une prise en charge adéquate. L'agitation sera, dans un premier temps, évaluée par l'échelle de thomas quottée de 1 à 5. Devant une agitation  $\geq 3$ , le patient recevra donc une administration de 5 mg de Midazolam par la voie intranasale (biodisponibilité de 48% par rapport à la voie intraveineuse) ou 2.5 mg par la voie intraveineuse selon la période de recrutement. L'évolution de l'état d'agitation sera évaluée grâce à l'échelle de thomas à 10 minutes, 30 minutes et 1 heure.

### **-Critère secondaire :**

-suivi et recueil des effets secondaires : apnée, désaturation, hypotension artérielle, toux, hoquet, nausées, vomissements, picotements nasaux, épistaxis, rash cutané, excitation paradoxale. le patient suite à l'administration de Midazolam sera donc scopé durant une heure avec surveillance de la saturation en oxygène , pression artérielle, fréquence cardiaque avec recueil des données à 0, 10 minutes, 30 minutes, 1heure -suivi de l'état de sédation du patient par le score de mackensie-grant allant de 1 à 5 à 0 minute, 10 minutes, 30 minutes, 1 heure si score de mackensie grant = 5 correspondant à une absence de réponse aux stimuli douloureux, une évaluation du score de Glasgow sera réalisée.

- Temps de prise en charge entre premier contact médical avec constatation de l'agitation et l'administration de Midazolam -Evaluation de la satisfaction de l'infirmière et du médecin par une échelle numérique de la prise en charge

-Recueil du ressenti du patient à postériori par deux questions fermées : avez-vous des souvenirs de la prise en charge ? La prise en charge vous a-t-elle parue satisfaisante ?

-Epidémiologie et étiologies des populations agitées aux urgences

## IV.6. Matériel et méthode

### IV.6.1 Population

#### **Critères d'inclusion :**

-Population majeure (> 18 ans) -Service participant à l'étude

-Etat d'agitation lors du passage aux urgences ou développé lors de ce passage avec un score de Thomas  $\geq 3$  -Refus de prise traitement per os

-Consentement à postériori, ou par un tiers (parents, famille, conjoint, tutelle, curatelle)

-Ré-inclusion possible lors d'un second passage d'un même patient

#### **Critères de non-inclusion :**

-Allergie ou hypersensibilité connue aux benzodiazépines

-Myasthénie connue

-Grossesse connue

-Insuffisant hépatique connu

-Insuffisant respiratoire chronique connue

-Défaillance respiratoire ou systémique clinique (cyanose, marbrures, polypnée, pâleur, hypotension artérielle, choc, agitation après trauma crânien, agitation sur hyperthermie)

-Erreur de période d'inclusion

-Administration d'autres benzodiazépines, psychotropes dans l'heure de prise en charge initiale

-Poids < 40 kg

### IV.6.2. Design de l'étude

Essai contrôlé randomisé de non-infériorité en cluster cross-over. L'unité de randomisation sera le service d'urgences (6 CHU, 1 CHR, 2 CH). Chaque centre prendra en charge l'agitation avec du midazolam intranasal pendant une période de maximum 12 mois et avec du midazolam intraveineux pendant une autre période de maximum 12 mois. Les deux périodes seront séparées par une période de wash-out de 1 mois. La randomisation déterminera l'ordre des deux périodes dans chaque centre. La durée de chaque période d'inclusion sera réévaluée une fois la moitié de l'effectif atteint pour chaque période.

Le choix de réaliser un essai en cluster repose sur les deux éléments suivants :

a) La sédation des patients se fait le plus souvent dans un contexte d'urgence qui ne permet pas de prendre le temps d'un éventuel tirage au sort et d'utiliser la voie d'administration allouée par une randomisation individuelle.

b) l'intervention à l'étude va au-delà du simple usage d'une voie spécifique : elle touche aux pratiques ce qui justifie une unité de randomisation collective pour une bonne implémentation de l'ensemble du protocole de prise en charge des patients

Le choix du cross-over quant à lui se justifie par :

a) le gain de puissance induit par le cross-over, en comparaison d'un essai en groupe parallèles

b) le gain en comparabilité des groupes qu'on peut escompter, du fait du nombre limité de cluster participant

c) l'absence d'effet rémanent possible de l'intervention à l'étude. En effet, le matériel nécessaire à la sédation ne sera pas disponible en dehors des périodes L'aveugle des patients et des soignants n'est pas possible dans cet essai. Il n'est pas envisageable de recourir à un placebo (qui devrait être double)

Le consentement d'adhérence à l'étude sera soit donné par un tiers défini préalablement dans les critères d'inclusion ou par le patient à distance de la prise en charge lorsque celui-ci pourra le donner consciemment.

La dose de Midazolam administrée sera de 5 milligrammes de midazolam par la voie intranasale et de 2.5 mg par voie intraveineuse et pourra être répétée à 10 minutes si la sédation n'est pas suffisante.

Le conditionnement du Midazolam sera sous forme d'ampoule de 5mg dans 1mL. Il n'y aura de dilution à réaliser quel que soit la voie. L'injection intranasale sera de 1mL soit 5mg dans une seule narine.

Le critère de jugement principal sera le délai de résolution de l'agitation évalué par l'échelle de thomas (0, 10 min, 30 minutes et 1heure)

Le patient, après administration de Midazolam, bénéficiera d'une surveillance des paramètres vitaux par l'intermédiaire d'un scope durant une heure avec surveillance de la saturation en oxygène, pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température, avec recueil des données à 0, 10 minutes, 30 minutes, 1 heure et de tout effets secondaires possibles.

Le suivi de l'état de sédation du patient sera réalisé par le score de Mackenzie-Grant à 0, 10 minutes, 30 minutes, 1 heure.

Si le score de Mackenzie-Grant = 5, correspondant à une absence de réponse aux stimuli douloureux, une évaluation du score de Glasgow sera réalisée.

Le Midazolam possède un antidote, le Flumazénil, présent dans tout service d'urgence, utilisable si apparition d'effets secondaires nécessitant une antagonisation.

- 1 - Normal
- 2 - Légère agitation, absence de contention
- 3 - Moins agité, contention partielle, surveillance intermittente
- 4 - Moins agité, contention permanente, surveillance presque constante
- 5 - Très violent, contention permanent, surveillance constante

Tableau 14 : Echelle de Thomas et al.

Score de sédation d'après Mackenzie et Grant	
1	Complètement conscient
2	Somnolent les yeux ouverts
3	Somnolent les yeux fermés
4	Réveillé par des stimulations physiques modérées
5	Sédation sans réponse aux stimulations physiques modérées

Tableau 15 : Score de Mackenzie-Grant

	Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice
1	nulle	nulle	nulle
2	À la douleur	incompréhensible	Extension stéréotypée
3	Au bruit	inappropriée	Flexion stéréotypée
4	spontanée	confuse	Evitement
5		normale	Orientée
6			Aux ordres

Tableau 16: Score de Glasgow

	à 0 minute	à 10 minutes	à 30 minutes	à 60 minutes
Tension Artérielle, Fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, SaO2, Température	Oui	Oui	Oui	Oui
Score de Thomas	Oui	Oui	Oui	Oui
Score de Mackenzie Grant	Oui	Oui	Oui	Oui
Score de Glasgow	Oui	Oui	Oui	Oui
Effets indésirables	Oui	Oui	Oui	Oui

Tableau 17: paramètres d'évaluation et répétitions des mesures

#### IV.6.3. Taille de l'échantillon

L'échantillon sera de 432 patients soit 48 patients par centres.

En considérant un délai de sédation adéquate de 7 minutes dans les deux bras et une marge de non-infériorité de 3 minutes, un essai en randomisation individuelle nécessiterait 434 patients pour garantir 90% de puissance (erreur de type I à 5%). En prenant en compte le clustering (corrélation intra-cluster à 0,01 et inter-période à 0,005) l'effectif total requis est de 432 pour 9 centres selon la formule de Karla Hemming.

En prenant en compte le chiffre de 1.22% des passages aux urgences pour agitation, il y a au minimum chaque jour un patient aux urgences pouvant nécessiter une sédation pour agitation. Devant le risque de refus de consentement et de non-inclusion, l'objectif d'inclure 2 patients par mois nous paraît un objectif plus sûr et réalisable.

La durée de l'étude sera réalisée sur 24 mois avec une période de 1 mois de wash out.

#### **IV.7 Suite de l'étude et résultats**

Le dépôt du PHRC a été fait le 07/07/20. La logistique sera coordonnée par le centre investigateur principal : le CHRU de Tours.

Les résultats seront exploitables après l'inclusion du dernier patient de l'étude.

#### IV.8 Bénéfices attendus de l'étude

L'utilisation de la voie intranasale est une pratique ancienne, simple en termes d'accès, protocolisée dans certains services pour la prise en charge de l'agitation par le midazolam. De nombreuses publications existent sur l'intérêt pharmacologique de cette voie d'administration. La facilité d'administration de la voie intranasale permet une courbe d'apprentissage rapide et son utilisation dans de nombreuses situations sans compromettre la sécurité du patient et du personnel soignant. L'agitation semble être une bonne indication pour cette voie : il s'agit d'une situation devant être rapidement et facilement contrôlée afin de limiter les risques pour les patients (hétéro et auto-agressivité) et pour le personnel soignant (risque d'accident d'exposition au sang, agressivité du patient) et permettre, une fois l'agitation contrôlée, de réaliser les examens étiologiques nécessaires.

Nous espérons au travers de cette étude mettre en avant les points suivants :

- Améliorer la prise en charge des patients se présentant aux urgences dans un état d'agitation. - Sécuriser les prises en charge en pratiquant l'injection par seringue intranasale
- Former rapidement le personnel des urgences à l'utilisation de la voie intranasale
- Valoriser et mieux connaître l'utilisation de la voie intranasale
- Obtenir une sédation rapide non traumatisante (psychiquement et physiquement).
- Obtenir un reflet épidémiologique de la population présentant un état d'agitation aux urgences : peu d'études existent sur ce sujet, les agités étant généralement exclus des essais cliniques.
- Développer la pratique de la voie intranasale

## **V. Conclusion**

Un état d'agitation est et restera une urgence thérapeutique par les risques et les conséquences qu'il peut générer. Sa prise en charge n'est que la première étape qui peut conditionner le devenir du patient par la compréhension de l'étiologie, une fois l'agitation levée, et son intégration dans la filière de soins adéquate. Le recours à la sédation pharmacologique peut être nécessaire et doit être pratiquée dès lors que l'état d'agitation est susceptible d'entraîner des dommages pour le patient ou les soignants.

La voie IN, malgré la méconnaissance de son existence (une seule AMM), semble être la voie de prédilection. Elle allie les avantages d'une prise en charge rapide, facile, sécurisée pour les soignants à une reproductibilité de la gestuelle par toute personne formée. Elle présente toutefois quelques contraintes liées aux caractéristiques des molécules utilisables et aux majorations de dose eu égard à la voie de référence.

L'essor de cette voie semble prometteur avec la mise en place de nouvelles pratiques et l'utilisation de nouvelles molécules. Par ailleurs, de nombreux pays continuent de la développer et harmoniseront ainsi sa pratique.

Nous espérons que le PHRC sera retenu et qu'il permettra de mettre en avant cette pratique afin de proposer une alternative à l'utilisation de neuroleptiques seuls par voie IM dans la gestion des états d'agitations aux urgences.



**Annexe I :**

*PHRC Evident*

**Date d'inclusion :**

**Nom :** .....

**Prénom :** .....

**Date de naissance :** .....

**Lieu d'inclusion :** .....

**Critères d'inclusion :**

-Population majeure ( > 18 ans).....☐

-Service participant à l'étude.....☐

-Etat d'agitation lors du passage aux urgences ou développé lors de ce passage avec un score de Thomas  $\geq 3$ .....☐

-Refus de prise traitement per os.....☐

-Consentement à postériori, ou par un tiers (parents, famille, conjoint, tutelle, curatelle).....☐

-Ré-inclusion possible lors d'un second passage d'un même patient.....☐

**Critères de non inclusion :**

-Allergie ou hypersensibilité connue aux benzodiazépines .....☐

-Grossesse connue.....☐

-Insuffisant hépatique connu.....☐

-Insuffisant respiratoire chronique connu.....☐

-Défaillance respiratoire ou systémique clinique (cyanose, marbrures, polypnée, pâleur, hypotension artérielle, choc, trauma crânien, agitation sur hyperthermie). .....☐

-Erreur de période d'inclusion.....☐

-Administration d'autre benzodiazépine, psychotropes dans l'heure de prise en charge initiale.....☐

**Heure de constat d'agitation aux urgences :** .....

**Heure injection midazolam aux urgences :** .....

**Voie d'administration :** .....

	à 0 minute	à 10 minutes	à 30 minutes	à 60 minutes
Tension Artérielle Fréquence cardiaque fréquence respiratoire SaO2 Température				
Score de Thomas				
Score de Mackenzie Grant				
Score de Glasgow				
Effets indésirables				
Nécessité de 2eme injection				

**Délais de résolution de l'agitation constaté :** .....minutes

**Effets secondaires constatés :** .....

**Utilisation de flumazénil :** .....

**Etiologie de l'agitation retenue :** .....

**Satisfaction du personnel paramédical de la prise en charge sur une échelle allant de 1 à 10 (1 étant prise en charge la moins satisfaisante possible et 10 étant la prise en charge la plus satisfaisante possible) :**

- voie d'administration de la molécule :
- prise en charge de l'agitation :
- risque pour le patient :
- risque pour le personnel paramédical :
- rapidité de prise en charge :
- Satisfaction globale :

**Satisfaction du médecin de la prise en charge sur une échelle allant de 1 à 10 (1 étant prise en charge la moins satisfaisante et 10 étant la prise en charge la plus satisfaisante possible) :**

- voie d'administration de la molécule :
- prise en charge de l'agitation :
- risque pour le patient :
- risque pour le personnel médical :
- rapidité de prise en charge :
- Satisfaction :

**Evaluation après disparition de l'état d'agitation du patient :**

- avez-vous des souvenirs de la prise en charge ? OUI/NON
- la prise en charge vous a-t-elle parue satisfaisante ? OUI/NON

## SCORES :

Score de sédation d'après Mackenzie et Grant
1 Complètement conscient
2 Somnolent les yeux ouverts
3 Somnolent les yeux fermés
4 Réveillé par des stimulations physiques modérées
5 Sédation sans réponse aux stimulations physiques modérées

## Score de thomas :

1 - Normal
2 - Légère agitation, absence de contention
3 - Moins agité, contention partielle, surveillance intermittente
4 - Moins agité, contention permanente, surveillance presque constante
5 - Très violent, contention permanent, surveillance constante

## Score de glasgow

	Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice
1	nulle	nulle	nulle
2	À la douleur	incompréhensible	Extension stéréotypée
3	Au bruit	inappropriée	Flexion stéréotypée
4	spontanée	confuse	Evitement
5		normale	Orientée
6			Aux ordres

## Bibliographie

- Akçay ME, Kiliç ET1, Akdem. . *The Comparison of the Efficacy and Safety of Midazolam, Ketamine, and Midazolam Combined with Ketamine Administered Nasally for Premedication in Children*. Anesth Essays Res. 2018 Apr-Jun;12(2):489-494. doi: 10.4103/aer.AER\_80\_18, 2018.
- Alexander J., et al. *Rapid trnaquilisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting pramatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethasine*. Vol. 185. Br J psychiatry, 2004.
- Allen MH, Carpenter D, Sheets JL, Miccio S, Ross R. «What do consumers say they want and need during psychiatric emergency ?» *J Psychiatric Pract*, 2006: 39-58.
- Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP. «The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005.» 2005.
- Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP. « The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of behavioral emergencies. .» *Postgrad Med* 2001:8990., 2001.
- Allonen H, Ziegler G, Klotz U. . *Midazolam kinetics*. Clin PharmacolTher 1981;30:653-61., 1981.
- American psychiatric association. *diagnostic and statistical manual of mental disorders text revision*. vol 75 vols. Washington DC, 2000.
- Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ,Scollo-Lavizzari G, Haefeli WE. *Prolonged sedation due toaccumulation of conjugated metabolites of midazolam*. . Lancet1995;346:145-7., 1995.
- Bjorkman. *Pharmacokinetics of midazolam given as an intranasal spray to adult surgical patients*. British journal of anesthesia, 1997.
- Borland M, Jacobs I, King B, et O'Brien D. *A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department*. . 2007: Ann Emerg med 2007 ;49 :335-40, s.d.
- Boudreaux ED, Allen MH, Claassen C, CurrierGW, Bertman L, Glick Retal. «The Psychiatric Emergency Research Collaboration-01:methods and results. .» *Gen Hosp Psychiatry*2009;31:515-22., 2009.
- Bourdinaud V., Pochard F. *Enquête sur la prise en charge des patients en état d'agitation dans les services d'accueil et d'urgences en France*. L'encéphale vol 29, N°2,pages 89-98, 2003.
- Bregstein JS, Wagh AM2, Tsze DS2. .*Intranasal Lorazepam for Treatment of Severe Agitation in a Pediatric Behavioral Health Patient in the Emergency Department*. Ann Emerg Med. 2020 Jan;75(1):86-89. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.05.020., 2020 .
- Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. *Non intravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus : a systematic review with meta-analysis*. Epilepsy Behav 2015 ; 49 : 325-36, 2015.
- Bruno Pacciardi, et al. *Inhaled Loxapine for the Management of Acute Agitation in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Expert Review and Commentary in an Era of Change*. Drugs in R&D volume 19, pages15–25(2019), 2019.
- Catane, et al., . *Rétinal thrombosis after intranasal injection of prednisolone*. 1974.

- Cheng. *Intransal midazolam for rapidly sedating an adult patient letter*. anest analg 1993, 1993.
- Costantino HR, Illum L, Brandt G, Johnson PHJ, Quay SC. *Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects*. Int J Pharm 2007; 337: 1-24, 2007.
- Cremniter D, Jamain S, Meidinger A, Delmas C. *Epidémiologie psychiatrique et suivi des patients présentant un état d'agitation aux urgences*, SRLF. Paris: Ed. Emette, 1995.
- Currier, et al. «Standart thérapie for acute agitation.» *j emerg med* , 2004.
- Daniel P Wermeling. *Review of naloxone safety for opioid over-ose : practical considerations for new technology and expanded public access*. Ther Adv Drug Saf 2015, Vol.6 (1) 20-31., 2015.
- Deslaurier. *Validation de l'inventaire d'agitation de Cohen Mansfield* . 1999.
- Dolatabadi AA, Shoaiee M, Amini A et al. ; *Intranasal sufentanil versus intravenous morphine sulfate in pain management fo patients with extremity trauma*. Iranian J Emerg med ; 3 (2) : 11621, 2010.
- Dorevitch. *intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior*. . 1999: Am J Psychiatry 1999;156:142-4, s.d.
- DREES. *Les établissements de santé - édition 2018*. 2018.
- Ducreux JC, Renoux F, Nourdine K, Cannamela A. «le patient agité.» *revue du praticien* , 1997.
- Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. *Midazolam. Areview of its pharmacological properties and therapeutic use*. Drugs 1984;28:519-43, 1984.
- Fabien Lemoel, et al. *ntranasal sufentanil given in the emergency department triage zone for severe acute traumatic pain: a randomized double-blind controlled trial*. Internal and Emergency Medicine (2019) 14:571–579, 2019.
- Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. . *Respiratorydepression by midazolam and diazepam*. Anesthesiology1980;53:494-7., 1980.
- Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. I.V. *midazolam as aninduction agent for anaesthesia: a study in volunteers*. Br JAnaesth 1980;52:907-11., 1980.
- Frölich MA, Arabshahi A, Katholi C, Prasain J, Barnes S. *Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, anddexmedetomidine in healthy volunteers*. J Clin Anesth2011;23:218-23., 2011.
- Gausche-Hill M, Brown KM, Oliver ZJ, et al. *An Evidence-based Guideline for prehospital analgesia in trauma*. . Prehosp Emerg Care 2014;18 Suppl 1:25-34, 2014.
- . *An Evidence-based Guideline for prehospital analgesia in trauma*. . Prehosp Emerg Care 2014;18 Suppl 1:25-34. , 2014.
- Gaussares C, et al. « intérêt de la Loxapine injectable dans les états d'agitationsévère,» 1989.
- Gerecke M, Pieri L. *Midazolam. Données chimiques etneuropharmacologie expérimentale*. Ann Fr Anesth Reanim1984;3:155-61., 1984.
- Gerecke, Pieri. *Midazolam. Données chimiques etneuropharmacologie expérimentale*. Ann Fr Anesth Reanim1984;3:155-61., 1984.

- Goedhard, Stolker JJ, Heerdink ER, Nijman HLI, Olivier B, Egberts TCG. «Pharmacotherapy for the treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: a systematic review.» *J Clin Psychiatry* 2006;67:1013-24., 2006.
- Graudins A, Meek R, Egerton-Warburton D, et al. *The PICHFORK (pain in children fentanyl or ketamine) trial: a randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries.* . *Ann Emerg med* 2015;65:248-55. , 2015.
- Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. *Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics.* *Anesthesiology* 1984;61:27-35., 1984.
- GW., Currier. «The controversy over “chemical restraint” in acute care psychiatry. .» *J Psychiatr Pract* 2003;9:59-70., 2003.
- Heard C, Creighton P, Lerman J. *Intranasal Flumazenil and naloxone to reverse over-sedation in a child undergoing dental restorations.* . *Paediatr Anaesth.* 2009; 19:795-7, 2009.
- Hemming, Karla, and Monica Taljaard. “Sample Size Calculations for Stepped Wedge and Cluster Randomised Trials: A Unified Approach.”. *Journal of Clinical Epidemiology* 69 (January 2016): 137–46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.015>., 2016.
- Holsti M, Dudley N, Schunk J et al. *Prehospital Intranasal Midazolam for the Treatment of Pediatric Seizures.* . *Pediatric Emergency Care* 2007 Mar; 23 (3): 148-53, 2007.
- Jayakody K, Gibson RC, Kumar A, Gunadasa S. «Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses.» *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4[CD000525], 2012.
- Kanto. *Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia.* *Pharmacotherapy* 1985;5:138-55, 1985.
- Klein EJ, Brown JC, Kobayashi A, Osincup D et Seidel K. *A Randomized Clinical Trial Comparing Oral, Aerosolized Intranasal, and Aerosolized Buccal Midazolam.* . *Ann Emergency med* 2011 Oct; 58(4):323-9, s.d.
- Konikoff, et al. «Neuroleptic malignant syndrome induced by a single injection of haloperidol.» 1984.
- Laxenaire. *Evolution de l'histamine plasmatique après midazolam chez les sujets à risque d'histaminolibération.* *ann fr anesth*, 1985.
- Ilonen H, Ziegler G, Klotz U. *Midazolam kinetics.* *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:653-61., 1981.
- Ilonen H, Ziegler G, Klotz U. *Midazolam kinetics.* 1981: *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:653-61., s.d.
- Malamed. *Sedation: a guide to patient management.* 5th revised ed. Mosby, St Louis, 2009., 2009.
- Malia L, Laurich VM, Sturm JJ. *Adverse events and satisfaction with use of intranasal midazolam for emergency department procedures in children.* . *Am J Emerg Med.* 2019 Jan;37(1):85-88. doi: 10.1016/j.ajem.2018.04.063. , 2019.
- Marder. «A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies.» *J Clin Psychiatry* 2006;67:13-21, 2006.
- Mc Dermott C, Collins NC. . *Prehospital medication administration : a randomised study comparing intranasal and intravenous routes.* . *Emerg Med Int* 2012, article ID 476161., 2012.



- McGlone R, Fleet T, Durham S, Hollis S. *A comparison of intra-muscular ketamine with high dose intramuscular midazolam with and without intranasal flumazenil in children before suturing.* Emerg Med J. 2001; 18: 34-8, 2001.
- MH, Allen. « Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence.» *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 14):11-20., 2000.
- Miller, et al. *Duration of amnesia associated with midazolam, fentanyl intravenous sedation.* J oral Maxillofac. surg, 1989.
- MINISTÈRE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE, DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS. «CIRCULAIRE N° DHOS/P1/2000/609 du 15 décembre 2000 relative à la prévention et à l'accompagnement des situations de violence.» 2000.
- Mohr P, Pecená J, Svestka J, Swingler D, Treuer T. « Treatment of acute agitation in psychotic disorders. » *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26:327-35., 2005.
- Moodie JE, Brown CR, Bisley EJ, Weber HU, Bynum L. *The safety and analgesic efficacy of intranasal ketorolac in patients with postoperative pain.* Anesth Analg 2008 ; 107 :2025-31. , 2008.
- Moritz . *Etude HYPLOSE: Comparaison de l'Hypnovel® au Loxapac® pour la sédation des patients agités aux urgences.* In. CHU ROUEN; . rouen, 2005.
- Moritz F, Bauer F, Boyer A, et al. *Patients in a state of agitation at the admission service of a Rouen hospital emergency department.* Vol. 30. Presse Med, 1999.
- Moritz F, Goulle JP, Girault C, Clarot F, Droy JM, Muller JM. *Toxicological analysis in agitated patients.* Intensive Care Med 1999;25(8):852-4. . 1999.
- Murphy A, O'Sullivan R, Wakai A, et al . *Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children.* Cochrane Database Syst Rev 2014 ; Issue 10., 2014.
- Murphy PJ, Erskine R, Langton JA. *The effect of intravenously administered diazepam, midazolam and flumazenil on the sensitivity of upper airway reflexes.* Anaesthesia 1994;49:105-10, 1994.
- Paraskevi Mavrogiorgou, Dr. med.,1 Martin Brüne, Prof. Dr. med.,1 and Georg Juckel, Prof. Dr. med. «The Management of Psychiatric Emergencies.» 2011.
- Pentikäinen PJ, Välisalmi L, Himberg JJ, Crevoisier C. *Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects.* J Clin Pharmacol 1989;29:272-7, 1989.
- Piers A, Fortuna A, Alves G, Falcao A. . *Intranasal drug delivery: how, why and what for?* . J Pharm Pharm Sci 2009; 12: 288-311, 2009.
- Pileggi DJ, et al. «Neuroleptic Malignant Syndrome.» *Ann Pharmacother.* 2016 Nov;50(11):973-981, 2016.
- psychiatrie, collège de. *référentiel de psychiatrie.* 2016.
- Reves, et al. *Midazolam pharmacology and uses.* anesthesiology, 1985.
- Rey E, Tréluyer JM, Pons G. *Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures : focus on delivery routes.* Clin Pharmacokinet 1999 ; 36(6) :409-424., 1999.

- Rocca, et al. «the aggressive et violent patient in the psychiatry emergency.» *prog neuro-psychopharmacol*, 2006.
- Rodrigo MR, Rosenquist JB. *Effect of conscious sedation with midazolam on oxygen saturation*. J Oral Maxillofac Surg 1988;46:746-50., 1988.
- S., Mudd. *Intranasal fentanyl for pain management in children: a systematic review of the literature*. J Pediatr Health Care 2011 Sep-Oct;25(5):316-22. , 2011.
- Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT, Smith LR, Dole KM. *Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease*. Anesth Analg 1981;60:802-9., 1981.
- Schunk, Lane RD and. *Atomized intranasal midazolam use for minor procedures in the pediatric edepartment*. Pediatric Emergency Care 2008 May ; 24 (5) : 300-3, 2008.
- SFAR emergency R/SFMU. «conférence de consensus sédation/analésie.» 1993 - 2010.
- SFMU. «Actualisation de la 2ème conférence de consensus: L'intoxication Ethylique Aigüe dans le service d'Accueil et d'Urgence.» 2006.
- . «La 9ème conférence de consensus : l'agitation en urgence.» 2002.
- Smith, Rob. *Midazolam for status epilepticus*. Aust Prescr. 2017 Feb; 40(1): 23–25. , 2017.
- Sobin C, Mayer L, Endicott J. *The motor agitation and retardation scale: a scale for the assessment of motor abnormalities in depressed patients*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1998 Winter;10(1):85-92., 1998 .
- SRLF-SFMU-GFRUP, recommandation formalisée d'expert. *recommandation formalisée d'expert SRLF-SFMU-GFRUP dans la prise en charge des états de mal épileptiques*. 2018.
- Theissen. *sédation mar midazolam intranasal pour endoscopies digestives hautes*. Nancy: ann Fr anesth réanim, 1991 : 10 (5) : 450-455, 1991.
- Theroux MC, West DW, Corrdry DH et al. *Efficacy of intranasal midazolam in facilitating suturing of lacerations in preschool children in the emergency department*. Pediatrics 1993 Mar ; 91 (3) : 624-627., 1993.
- Thomas HJ, Schwartz E., Petrilli R. *Droperidol versus Halopéridol for chemical restraint of agitated and combatives patients*. an emerg med, 1992 apr, 1992.
- Trec collaborative group. «rapid tranquilisation for agitated patient in emergency psychiatric rooms, a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine.» *BMJ* 327, 2003: 708-13.
- TREC collaborative Group. *Rapid tranquilisation for agitated patients in emergency psychiatric room a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine*. Vol. 327. BMJ, 2003.
- Tsze. *Quantification of Pain and Distress Associated With Intranasal Midazolam Administration in Children and Evaluation of Validity of Four Observational Measures*. (Pediatr Emerg Care. 2018 May 23. doi: 10.1097/PEC., 2018.
- Van Puten T, Marder SR, Mintz J, Poland RE. *Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship*. Am J Psychiatry. 1994; 149: 500-5, 1994.

- Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR. *The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients*. *Anesthesiology* 1983;59:390-4, 1983.
- Walbergh. *plasma concentration of midazolam in children following intranasal administration*. *anesthesiology*, 1991.
- Wandel C, Böcker R, Böhrer H, Browne A, Rügheimer E, Martin E. *Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes*. *Br J Anaesth* 1994;73:658-61, 1994.
- weizmann P, Eckert M, Ziegler WH. *Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man*. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16(Suppl 1):43S-49S., 1983.
- Wermeling. *Intranasal Delivery of Antiepileptic Medications for Treatment. Nontraditional Epilepsy Treatment Approaches*. *Neurotherapeutics* 2009 Apr 6(2):352-8., 2009.
- Wermeling, Daniel P. , *Review of naloxone safety for opioid over-use : practical considerations for new technology and expanded public access*. *Ther Adv Drug Saf* 2015, Vol.6 (1) 20-31, 2015.
- Wilson MP, et al. «The psychopharmacology of agitation, consensus statement of american association for emergency psychiatry project beta psychopharmacology group.» 2012.
- Yeaman, Meek R, Egerton-Warburton D, Rosengarten P, Graudins A. *Sub-dissociative-dose intranasal ketamine for moderate to severe pain in adult emergency department patients*. *Emerg med Australas* 2014 Jun;26(3):237-42, 2014.
- Yudofsky SC, Kopecky HJ, Kunik M, Silver JM, Endicott J. *The Overt Agitation Severity Scale for the objective rating of agitation*. Vol. 10. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1997.
- Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D. *The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression*. Vol. 143. 1986.

### Liste des Tableaux :

Tableau 1 : facteurs de risque d'agitation avec violence, conférence de consensus 2002 .....	15
Tableau 2 Overt Aggression Scale – traduction française de Verlaeten et collaborateurs .....	16
Tableau 3: The overt agitation severity scale .....	17
Tableau 4 : The motor agitation and retardation scale .....	18
Tableau 5 : Traduction française du Cohen-Mansfield Agitation Inventory, par Deslauriers, 1999 ....	19
Tableau 6 : traduction française de l'échelle de Richards .....	20
Tableau 7 : Echelle de Thomas et al.....	20
Tableau 8: Etiologies de l'état confusionnel. ....	24
Tableau 9: étiologie des agitations selon l'âge d'après le référentiel de psychiatrie .....	25
Tableau 10 : recommandation SFMU 2002 sur la contention physique .....	28
Tableau 11 : agitation, étiologie et traitement (Paraskevi Mavrogiorgou 2011).....	32
Tableau 12 : principaux neuroleptiques utilisés et leurs voies d'administration, collège de psychiatrie 2016.....	35
Tableau 13: molécules utilisées aux urgences pour l'état d'agitation .....	36
Tableau 14 : Echelle de Thomas et al.....	60
Tableau 15 : Score de Mackenzie-Grant .....	60
Tableau 16: Score de Glasgow.....	60
Tableau 17: paramètres d'évaluation et répétitions des mesures .....	61

### Liste des Figures

Figure 1 : état de Pubmed sur les publications sur l'intranasal en janvier 2020 .....	38
Figure 2: Administration para la voie intranasale ( Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. J Controlled Release. 237; 2016: 146-159) .....	40
Figure 3: seringue munit de l'embout avec atomiseur pour injection intranasale .....	41
Figure 4 : atomisation d'un principe actif.....	41
Figure 5: Kit naloxone (Narcan®) de la police du Delaware (USA) .....	43

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le**

## REBOUL Lucas

77 pages – 17 tableaux – 5 figures – 1 annexe

**Résumé :** L'agitation est une problématique récurrente de tous les services d'urgences nécessitant une prise en charge rapide humaine et médicamenteuse pour limiter les risques d'hétéro- et auto-agressivité du patient. D'après une étude de la banque de données en santé publique de 2003, cette population a une prévalence de 1.22% du total des admissions par an en France. 32.3% des SAU en France possédaient un protocole adapté à cette situation et 67% des prises en charge de cette population aboutissaient à une sédation. La prise en charge de l'agitation aux urgences se traduit par une mobilisation importante, la contention du patient et l'injection de neuroleptiques par voie intraveineuse ou voie intramusculaire, difficile d'accès, exposant à de multiples risques pour le personnel et le patient.

Les neuroleptiques sont des molécules pourvoyeuses d'effets secondaires potentiellement graves et avec un délai d'action de 40 minutes pour la loxapine (neuroleptique le plus utilisé). Le midazolam est une molécule également recommandée pour la prise en charge des états d'agitations, possédant un délai d'action court, peu d'effets secondaires et ayant un antidote disponible. Des essais cliniques chez les enfants ont démontré une efficacité similaire entre l'intranasale et l'intraveineuse. Les demi-vies étaient identiques (2.2heures en IN, et 2.4 h heures pour la voie IV). Plusieurs études ont évalué les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de l'administration intranasale de midazolam par rapport à la voie intraveineuse chez l'adulte sain (dose de 5 mg en intranasale) montrant qu'après administration du produit, l'assimilation était rapide, la biodisponibilité était de 48 % avec peu d'effets indésirables.

Cette étude a pour but de démontrer la non-infériorité dans la rapidité de sédation de la voie intranasale et intraveineuse du midazolam pour la prise en charge de l'agitation aux urgences. Elle permettra également de comparer l'accessibilité des voies, les délais de prise en charge et d'étudier une population souvent écartée des essais cliniques à laquelle nous sommes de plus en plus confrontés aux urgences.

**Mots clés :** agitation, sédation, intranasale, intraveineux, midazolam, benzodiazépine,

### **Jury :**

**Président :** Professeur Nicolas BALLON, Psychiatrie - Addictologie, Faculté de Médecine -Tours

### **Membres :**

Professeur Saïd LARIBI, médecine d'urgence, Faculté de Médecine- Tours

Professeur Francis REMERAND, Anesthésie et réanimation, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Daniel ANTIER, Pharmacien, Faculté de Pharmacie – Tours

Docteur Florence DUBOIS, Psychiatrie – Tours

Docteur Olivier PINCON, Médecine d'urgence - Amboise

Date de soutenance : 09/09/2020