

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2023

N° : 232

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention : DES de Gériatrie

Enrika Naomie JEAN-VINCENT

Née le 14 novembre 1993 à Cayenne (Guyane Française)

Utilisation du midazolam chez des patients gériatriques atteints de la COVID-19

Étude rétrospective descriptive monocentrique de patients âgés de plus de 75 ans infectés par le coronavirus durant la période d'avril 2020 à avril 2022 : évaluation de l'indication des pratiques sédatives et du risque iatrogénique, selon leur profil de fragilité.

Président de thèse : Professeur Georges KALTENBACH

Directeur de thèse : Docteur Patrick KARCHER

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGAIN Fabrice	NR06 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	43.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NR06 NCS	- Pôle des Pathologies Digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NR06 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Main et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-DIHLMANN Sophie	NR06 NCS	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / BMD - Service de Neurologie - Clavier et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie :
CASTELAIN Vincent	NR06 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	4E.02 Réanimation
Mme CEBULA Hélène	NR06 NCS	- Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	4E.02 Neurochirurgie
CHAKFE Madi	NR06 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale - NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NR06 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / NHC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NR06 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARRIOT Anne	NR06 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HP	53.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NR06 CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NR06 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membr. supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLARD Olivier	NR06 NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	4E.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Med. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONQUES Nicolas	NR06 NCS	- Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	4E.01 Neurologie
CRIER Bernard	NR06 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de DAX Frédéric	NR06 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NR06 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX3 / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Neurologie
DEBRY Christian	NR06 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HP	53.01 Oto-rhino-laryngologie
BERUELLE Philippe	NR06 NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
Mme DOLLUS-WALDMAN Hélène	NR06 CS	- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	42.04 Génétique (type clinique)
EKLINDER Mathieu	NR06 NCS	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membra inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENZI-WERLE Natacha	NR06 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NR06 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SO6 Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NR06 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut de Virologie / IUTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NR06 NCS	- Pôle de Pathologie Digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NR06 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORRECKER Luc-Matthieu	NR06 NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jacki	NR06 NCS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	48.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoît	NCS	- IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale
SANDIATHIN	NR06 CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NR06 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BAUCHER David	NR06 NCS	- Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / BMD - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	53.03 Ophtalmologie
SEMY Bernard	NR06 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NR06 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
GIOQUEL Philippe	NR06 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOCHOT Bernard	NR06 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNEO) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NR06 CS	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	4E.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	DS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
OCTERBERG Jacques-Eric	NR06 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRHEU) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	53.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RP0 NCS	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / NHC	43.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NR06 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NR06 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessia	NR06 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Musculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
IGNÉ-HOROBETI Marie-Eve	RP0 CS	- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoît	NR06 CS	- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / DTM HUB et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie	NR06 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRHEU) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NR06 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RP0 CS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NR06 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRHEU) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ MÉD. S / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NR06 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KWIDO Michel	NR06 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORDANOW Anne-Sophie	NR06 CS	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	41.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NR06 CS	- Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradiologie Onco-articulaire - Pédiatrie / HD	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NR06 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HD	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RP0 NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NR06 CS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes - Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NR06 NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUREL Vincent	RP0 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NR06 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NR06 NCS	- Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Onco-articulaire et interventionnelle/HD	43.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de biochimie générale et spécialisée / LBSG / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	62.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NR06 NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEUX Philippe	RP0 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALCOT Gabriel	NR06 NCS	- Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	41.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NR06 NCS	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCALX Céline	NR06 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIX Carole	NR06 CS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NR06 CS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie biologique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRP0 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MEWARD Didier	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale (PTM HUS)	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RP0 CS	- Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRP0 NCS	- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRP0 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEDANI Ferhat	NRP0 CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipaléon - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRP0 CS	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7285 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RP0 NCS	- Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izbie Jacques	NRP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICAN0	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRP0 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICAN0	47.02 Cancérologie - Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRP0 NCS	- Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHAMA Mickael	NRP0 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RP0 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme DAILLARD Catherine	NRP0 CS	- Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
RELACCA Thierry	NRP0 NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRP0 NCS	- Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
RESSAUX Patrick	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CCP	- ICAN0 - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
DIVOT Xavier	NRP0 NCS	- ICAN0 - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRP0 CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
BRADIGNAC Alain	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Gastrologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUST Françoise	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Dr RAUL Jean-Sébastien	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	45.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRP0 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Dr RICCO Roméo	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Département Biologie du Développement et Cellules Souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRP0 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRP0 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SARANES Nicolas	NRP0 NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BAUER Arnaud	NRPO NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Eric-André	NRPO NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option Biostatistiques)
SAUSSINE Christian	RPD CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPO CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLLARD Carolyne	NRPO NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option Biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPO CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipain - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHWEDER Carmen	NRPO CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédiopsychiatrie, Adolopsychiatrie
SCHULTZ Philippe	NRPO NCS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPO CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPO NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Gériatrie (MINVED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STERHAM Dominique	NRPO CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardia-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabère	NRPO NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marisa	NRPO NCS	- Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMKD Struthgheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option Biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRPO CS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VELLOW Francis	NRPO CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPO NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Épidémiologie et Économie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Épidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Épidémiologie, économie de la santé et prévention (option Biologique)
VIDAILLET Pierre	NRPO CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de Saison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
WILLE Stéphanie	NRPO NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option Biologique)
VOGEL Thomas	NRPO CS	- Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPO CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPO NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiglandes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des- HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPO CS	- Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM : Plateau technique de microbiologie

* - CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Capi : Chef de service par intérim - CSp : Chef de service provisoire (au an)

CU : Chef d'Unité fonctionnelle

PO : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRPO (Non Responsable de Pôle)

CONS : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chercher de service)

Dir : Directeur

AA – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPO CS	- Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HÄBERSETZER François	CS	- Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	- Pôle Tête-Cou - Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur / HP	44.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADIN Renaud		- Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / ICAM	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie Clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; sociologie Option : pharmacologie fondamentale
BARDOUNE Thibault		- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
BECKER Guillaume		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie Clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; sociologie
BENOTMAME Ilies		- Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANI Valérie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLOUDET Cyrille		- Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICAM	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOUSFARO Amélie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIÈS Olivier		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		- Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme BRU Valérie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUNO Caroline		- Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICAM	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		- Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERAILINE Jocelyn		- Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IIRBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHEVRIER Thomas		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOCQUET Philippe		- Pôle d'imagerie - UFR237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERC-JEHL Raphaël		- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipavon - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANO Elena Mihaela		- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie Clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUSSEF Ahmed Nassim		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANON François		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DIMELACHER Vera		- Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Neurologie
DOLLÉ Rascal		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		- Pôle Tête et Cou - CETO - Centre d'Investigation Clinique (CC) - AXS / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILIBETTI Denis	CS	- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GAETNER Pierre		- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIANNINI Margherita		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
QIES Vincent		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
QUERIN Eric		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HD	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NMC	47.05 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		- Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANG	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		- Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANG - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NMC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KATTNER Philippe		- Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HD	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Dénanceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HD	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAINES Béatrice		- Institut d'Histologie / Faculté de Médecine - Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVKUI Thomas		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HD	44.03 Biologie cellulaire
LECONITRE Lise		- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique - gynécologie médicale - Option : Gynécologie-obstétrique
LENDORMAND Cédric		- Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITE Benoît		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIQUET Laurent		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NMC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ep. GUNTHER	CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / DMCO Schribergheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
OFFERT Alexander		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme RITON Amélie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NMC	47.04 Génétique (option biologique)
ROD Raoul		- Pôle d'imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Natale		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NMC - Service de Chirurgie / ICANG	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIGU Marianne		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NMC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Despinne		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLIN Julie		- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Psychiatrie, Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		- Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVIANO Antonio		- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie / HD	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEDECKER Sophie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NUM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / ITM HUS et Faculté	45.01 - Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIE Morgane		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 - Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christèle		- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRHED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emile		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / ITM HUS et Faculté	45.01 - Option : Bactériologie-virologie (biologique)
VALLAT Laurent		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 - Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 - Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / ITM HUS et Fac	45.02 - Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ex. MARCANTON		- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 - Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monopartenant)

Dr BONAH Christian 90166	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESV) / Institut d'Anatomie Pathologique	72	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
--------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	---------------------------------------------------------

B3 – MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monopartenant)

Mme CHARRAN Elina	ICUBE-UMR 7357 - Équipe IMS / Faculté de Médecine	63	Neurosciences
M. DILLEWEDER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Équipe IMS / Faculté de Médecine	63	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESV) / Institut d'Anatomie Pathologique	72	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Équipe IMS / Faculté de Médecine	63	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESV) / Institut d'Anatomie Pathologique	72	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESV) / Institut d'Anatomie Pathologique	72	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESV) / Institut d'Anatomie Pathologique	72	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VADNERON Frédéric	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESV) / Institut d'Anatomie Pathologique	72	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESV) / Institut d'Anatomie Pathologique	72	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr^e Ass. DUMAS Claire
Dr^e Ass. GROS-BERTHOU Anne
Dr Ass. BULLOU Philippe
Dr Ass. HILD Philippe
Dr Ass. ROOGERE Fabien

C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dr^e CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr^e DELACOUR Chloé
Dr DIACMINI Antoine
Dr HOLLANDER David
Dr^e SANDELME Anne-Élisabeth
Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr DEMARON Martin	- Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / IGMI
Mme Dr ^e GOUWON Bénédicte	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr MARCHER Patricia	- Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHRAD / Roberteau
Dr LEFEBVRE Nicolas	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (DMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NIBANO Gabriel	- Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - QM / Hôpital Civil
Mme Dr ^e PETIT Flore	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (DMO) - UCSA
Dr BIRRELLI Olivier	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / DMCD
Dr REY David	- Pôle Spécialités Médicales - Ophtalmologie / DMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr ^e ROYCE COUTEAU Cécile	- Pôle Locoma - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dr ^e RONDIERI Catharine	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMD / DMC
Dr TCHONAKOV Dimitar	- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dr ^e WEISS Anne	- Pôle Urgences - SAMUET - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 – PROFESSEURS ÉMÉRITES

- **de droit et à vie (membre de l'Institut)**
 CHAMRON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 BELLOC Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 DANON Jean-Marie (Psychiatrie)
 KOFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
- **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 DANON Anne (Réopsychiatrie, addictologie)
 DEMUNGH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 HERBRECHT Raphaël (Hématologie)
 STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 Mme QUOX Elisabeth (Pneumologie)
- **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
 CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et Tropicales)
 GRUCKER Daniel (Physique Biologique)
 HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
 KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 MOULIN Bruno (Néphrologie)
 RINGET Michel (Endocrinologie)
 ROQUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
 SOUL Gérard (Cardiologie)

F2 – PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc DWJ-31 IRCAD

F3 – PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Dr DETARRE Alexandre
 Prs LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine
 Dr LÉCOQ Jean
 Dr MASTELLI Antoine
 Dr MATSUHITA Yénaïke
 Dr QUERLEU Denis
 Dr RES Jacques
 Prs ROUVIÈRES Catherine
 Prs SEELIGER Barbara

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême 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.

Admise à 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 les crimes.

Respectueuse et reconnaissante 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 restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Au Président du jury

Monsieur le professeur Georges KALTENBACH,

Je souhaite vous exprimer ma sincère reconnaissance pour votre soutien et votre expertise tout au long de ma formation en gériatrie.

Vos conseils avisés, votre dévouement à l'excellence de notre formation en gériatrie, ont grandement enrichi mon parcours professionnel.

Grâce à vos enseignements et à votre encadrement, j'ai acquis une compréhension approfondie des enjeux liés aux soins de la personne âgée.

À mon directeur de thèse

Monsieur le docteur Patrick KARCHER,

Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour votre soutien, votre expertise notamment dans le domaine des soins palliatifs, tout au long de mon travail de thèse.

Je suis reconnaissante d'avoir pu travailler sous votre direction pour les connaissances et compétences que j'ai acquises grâce à votre mentorat.

Aux membres du jury

Monsieur le professeur Laurent CALVEL,

Vos qualités exceptionnelles d'enseignant, ont grandement enrichi ma formation en soins palliatifs. Votre bienveillance, votre écoute attentive et votre implication dans notre parcours éducatif ont créé un environnement d'apprentissage grandement qualitatif. Vos enseignements mais aussi votre humanité restera une référence inestimable dans ma carrière. Merci sincèrement pour votre engagement exemplaire dans la formation et la pratique des soins palliatifs.

Madame la Docteur Yael BERG,

J'ai eu le privilège de travailler à tes côtés pendant 7 mois lors de mon stage en USP à Bischwiller qui a été un tournant dans mon parcours dans le domaine des soins palliatifs. Ta bienveillance chaleureuse, ta passion et ton dévouement exemplaire envers les soins palliatifs ont été une source d'inspiration. J'ai non seulement acquis des

compétences professionnelles, mais j'ai également vu grandir mon enthousiasme pour ce domaine essentiel de la médecine. Mes sincères remerciements.

Madame la docteur Émilie BOURGAREL,

Je tiens à te remercier chaleureusement pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci également pour ton expérience et ton savoir-faire que tu m'as apporté durant le semestre. Je suis honorée de pouvoir bénéficier de tes conseils et de ton évaluation.

A mes collègues et mes chefs,

Madame la docteur Élise SCHMITT,

Merci, Elise pour ton précieux soutien tout au long de ma thèse en gériatrie. Tes conseils éclairés, ta bienveillance de toi un médecin hors pair. Enfin, je suis honorée d'avoir eu l'opportunité de travailler sous ta direction.

Merci également à toutes mes cheffes qui ont elles aussi contribué au développement de mes compétences tout au long de ma formation. J'é mets une attention particulière aux neurologues rencontrés durant mon parcours ils m'ont apporté une réelle valeur ajoutée à ma formation. Je pense notamment au docteur CARRE Sophie et au professeur TRANCHANT Christine qui m'ont profondément marqué et qui resteront des modèles inspirants pour ma carrière médicale.

Je citerai en particulier, Pascaline Aviron-Heckmann (la femme la plus « djok » que je connaisse), Marie Chevalley, Hugo Bergier, Maxence Simon, Xavier Leroux alias « El professor », Augustin Moreau, enfin, mon cher Kevin Vallière (pour qui j'ai un profond respect et qui sera un excellent médecin). Merci les copains !

Je remercie mon cher Arthur Esquier pour son dévouement et sa bienveillance en tant qu'interne référent en gériatrie.

À mes amis, Gloglo, Floflo, Pasca, Jeanne, Noémie, Célia, Mélodie, pour qui j'ai une profonde affection. Enfin, Rita qui est comme une sœur pour moi car elle m'a été d'un soutien sans faille. C'est un grand bonheur que vous fassiez partie intégrante de ma vie.

Un grand merci à ma famille, les piliers invisibles de ma réussite. Vous avez été la toile de fond de chaque chapitre de cette aventure académique. Vos encouragements

m'ont permis de poursuivre mes rêves. Vous êtes les gardiens de ma persévérance et de ma détermination, et cette thèse est autant la vôtre que la mienne. Chaque page de cette thèse porte l'empreinte de votre amour et de votre soutien inconditionnel.

À mon conjoint Jimmy, qui par sa présence bienveillante, son soutien et sa patience sans limite ont été d'une aide inestimable tout au long de cette période stressante. Je suis consciente que cette période n'a pas été facile pour toi non plus, mais tu as toujours été là, me soutenant sans relâche. Je t'en remercie infiniment.

Une attention particulière à mon petit frère Niels, compagnon indéfectible de cette longue et parfois difficile aventure qu'a été la thèse. Tu as été bien plus qu'un petit frère, tu as été mon conseiller et un de mes plus grands soutiens. À mon petit frère, je dédie ce travail avec tout mon amour.

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	2
<i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i>	13
REMERCIEMENTS	14
TABLE DES MATIERES.....	17
ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION	20
I. INFECTION A CORONAVIRUS.....	22
<i>I.1. Histoire, épidémiologie et microbiologie</i>	22
<i>I.2. Présentation et évolution clinique</i>	26
<i>I.3. Diagnostic</i>	29
<i>I.4. Prise en charge : traitement et prévention</i>	33
II. INFECTION A CORONAVIRUS : PARTICULARITE GERIATRIQUE	37
<i>II.1. Principes généraux</i>	37
<i>II.2. Les principaux syndromes gériatriques liés au coronavirus</i>	38
<i>II.3. Les soins palliatifs en gériatrie</i>	44
III. LES DIFFERENTES PRATIQUES SEDATIVES	51
<i>III.1. Historique</i>	51
<i>III.2. Les types de pratiques sédatives</i>	53
<i>III.3. Les limites de l'anxiolyse et de la SPCMD</i>	57
<i>III.4. Le cadre légal en France</i>	57
IV. LE MIDAZOLAM, MODALITES ET CONDITIONS DE SON UTILISATION	62
<i>IV.1. Indications et utilisation du midazolam en pratique</i>	62
<i>IV.2. Pharmacocinétique et pharmacodynamique</i>	63
<i>IV.3. Risque iatrogénique : le rôle de la polymédication</i>	64
<i>IV.4. Applications cliniques du midazolam en soins palliatifs</i>	68
<i>IV.5. Limite d'utilisation du midazolam : cas pratique</i>	71
MATERIELS ET METHODES	74
OBJECTIF DE L'ETUDE.....	74
TYPE D'ETUDE	75
CRITERES D'INCLUSION	75
CRITERES D'EXCLUSION.....	75
RECUEIL DE DONNEES DE LA POPULATION	76
RESULTATS	78
ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS	78
DISCUSSION.....	87
CONCLUSION.....	93
ANNEXE	95

NIVEAU THÉRAPEUTIQUE EN GÉRIATRIE (HUS)	95
TYPLOGIE SEDAPALL DÉTAILLÉE	96
ÉCHELLE RDOS VERSION FRANÇAISE	97
ÉCHELLE ALGOPLUS	98
ÉCHELLE ECPA	99
SCORE CFS DÉTAILLÉ	100
SCORE CSF SIMPLIFIÉ	101
BIBLIOGRAPHIES	102
ATTESTATION SUR L'HONNEUR CONCERNANT LE PLAGIAT	116

Abréviations

1. ALAT : Alanines aminotransférases
2. ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé
3. ARN : Acide ribonucléique
4. ASAT : Aspartate aminotransférase
5. CFS : Clinical frail score
6. CRP : Protéine C réactive
7. CYP : Cytochrome
8. ECA : État confusionnel aigu
9. EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
10. ERGIC : Réticulum endoplasmique-appareil de Golgi
11. HAS : Haute Autorité de santé
12. ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
13. LDH : Lactate déshydrogénase
14. LISP : Lit identifié de soins palliatifs
15. MERS-cov : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
16. OAP : Oedème aigu du poumon
17. RDOS : Respiratory Distress Observation Scale = Échelle d'observation de la détresse respiratoire
18. UCC : Unité cognitivo-comportementale
19. USLD : Unité de soins de longue durée
20. USP : Unité de soins palliatifs
21. SCPD : Symptômes psychocomportementaux liés à la démence
22. SFAP : Société française d'accompagnement et de soins palliatifs
23. SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
24. SIADH : syndrome de sécrétion inapproprié à l'hormone antidiurétique
25. SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère
26. PGp : Glycoprotéine P

Introduction

La pandémie à coronavirus a été à l'origine d'un contexte sanitaire et social sans précédent dans le monde entier. En 2020, on estime à près de 69 000 le nombre de décès imputable au coronavirus, soit 10,4 % des décès en France, ce qui en fait la troisième cause de décès après les tumeurs et les maladies cardio-vasculaire **(1)**.

La population gériatrique a été la plus touchée en matière de morbi-mortalité avec un taux de mortalité élevé. En effet, le premier point épidémiologique de Santé publique France du 4 mars 2020 annonçait que les personnes âgées de plus de 75 ans représentaient 80 % des décès et presque 40 % des patients en réanimation. **(2)** À l'instar des chiffres nationaux, les hôpitaux universitaires de Strasbourg faisaient également face à un fort taux de mortalité qui s'élevait à 35 % en gériatrie aiguë et de 25 % en USLD **(3)**. Cette situation a souvent impliqué la mise en œuvre de soins palliatifs, en particulier dans la gestion de la dyspnée et de l'anxiété souvent consécutive aux symptômes respiratoires de la maladie **(4)**. En pratique, ces symptômes peuvent être traités par l'utilisation d'opiacés et de benzodiazépines dont le midazolam. En effet, cette molécule a été fréquemment utilisée pour l'accompagnement des personnes en fin de vie au point qu'il y en ait eu une pénurie d'approvisionnement au plus fort de la crise début 2020 **(5)**. Cette molécule peut être utilisée à visée anxiolytique ou sédative. Lorsqu'elle est employée dans le cadre de la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès, un cadre légal bien strict régit la pratique **(6)**. En outre, il existe des guides et des recommandations professionnelles pour la prise de décision **(7) (8)**.

Néanmoins, la mise en place d'une sédation proportionnée peut s'avérer complexe car il s'agit de trouver un juste équilibre entre efficacité du médicament et sécurité du patient. En effet, l'usage du midazolam pourrait entraîner un décès qui n'était pas forcément attendu à court terme. Par ailleurs, son effet pharmacologique est soumis à la variabilité interindividuelle ; il peut donc s'avérer difficile de prédire le dosage optimal pour obtenir un effet sédatif recherché chez un patient donné **(9)**. À cela s'ajoute un risque iatrogénique en raison de sa métabolisation par le CYP3A4 en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs et inducteurs enzymatiques (macrolides, antirétroviraux...) **(10)**. Cela amène à nous poser la question des modalités d'utilisation du midazolam dans la prise en charge des patients gériatriques atteints du coronavirus tout en sachant les difficultés pratiques d'utilisation de cette molécule. Nous nous sommes donc intéressés aux patients gériatriques ayant séjourné dans les hôpitaux universitaires de Strasbourg depuis la première vague pandémique jusqu'à avril 2022.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la qualité de la traçabilité des informations sur la proportionnalité et l'intentionnalité de ces pratiques. D'autre part, nous évaluerons la fréquence d'utilisation de l'outil Sedapall habituellement employé pour l'encadrement des pratiques sédatives. Les objectifs secondaires étaient d'une part d'établir s'il existe une différence de posologie moyenne sur 24 h du midazolam selon le score de fragilité du patient et selon la prise concomitante de médicament inducteur/inhibiteur enzymatique du CYP450.

I. Infection à coronavirus

I.1. Histoire, épidémiologie et microbiologie

Lors de l'épidémie de SRAS de 2002-2003 à l'échelle mondiale, on recensait déjà 8096 cas, 774 décès au mois d'aout 2003 soit un taux de mortalité d'environ 10 % ce qui souligne l'importance des coronavirus dans les épidémies respiratoires **(11)**.

Les facteurs favorisant la propagation mondiale du virus, tels que les hôtes intermédiaires, les environnements confinés et les déplacements aériens, étaient déjà bien identifiés **(12)**. En 2012, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) a occasionné des cas sporadiques sévères, parfois accompagnés de transmissions nosocomiales secondaires, comme l'épisode de mai à juin 2015 en Corée du Sud où 186 cas et 36 décès ont été recensés **(13)**.

Pendant les années 2010-2019, de nombreux experts, y compris ceux de l'Institut de virologie de Wuhan en Chine, ont mis en garde quant au potentiel pandémique majeur des coronavirus transmis par voie respiratoire. À la fin de 2019, les premiers cas de pneumonies sévères ont émergé dans la capitale de la province chinoise du Hubei, Wuhan **(14)**. La maladie a été baptisée COVID-19 (« coronavirus disease 2019 »). L'épidémie s'est rapidement propagée de la Chine au reste du monde, conduisant à la classification de pandémie le 11 mars 2020. D'après les nouvelles estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre total de décès associés directement ou indirectement à la pandémie de COVID-19 (la « surmortalité ») entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2021 était d'environ 14,9 millions (fourchette de 13,3 millions à 16,6 millions). Il se pourrait toutefois que ces chiffres soient largement sous-estimés.

Le virus responsable, nommé SARS-CoV-2, est le troisième coronavirus émergent du 21ème siècle. Il appartient à la sous-famille des bêtacoronavirus et partage une similitude de 86 % avec le SARS-CoV, appartenant également à cette catégorie **(15)**.

La transmission du virus se produit entre humains, principalement par voie respiratoire (à travers les gouttelettes et les aérosols) et, dans une moindre mesure, par contact indirect avec des surfaces contaminées par des sécrétions muqueuses. Les charges virales dans les voies respiratoires sont particulièrement élevées.

La période d'incubation de la COVID-19 varie de deux à 14 jours, avec une moyenne de cinq à six jours pour les souches antérieures. Certaines variantes, comme Omicron, ont une période d'incubation plus courte (trois à quatre jours) **(16)**.

La période de plus grande contagiosité s'étend de 48 heures avant le début des symptômes à 24 heures après, diminuant ensuite sur environ 7 jours **(17)**. Au-delà de cette période, le risque de transmission est exceptionnel.

De plus, la transmission peut se produire à partir d'individus asymptomatiques ou présymptomatiques, qui pourraient être responsables de 50 % des infections. La période d'infectiosité peut également être affectée par la gravité de la maladie, l'immunité préexistante par la vaccination ou une infection antérieure **(18, 19)**. La présence d'ARN SARS-CoV-2 détecté par RT-PCR chez un patient (c'est-à-dire la présence d'ARN viral) n'indique pas nécessairement la présence de SARS-CoV-2 infectieux et d'excrétion virale viable. Enfin, la détection de l'ARN viral peut persister pendant une période prolongée sans que l'individu ne soit nécessairement contagieux **(20)**.

Des mutations touchant la protéine spike, servant de porte d'entrée dans les cellules humaines, ont été identifiées, conduisant à l'apparition de variants qui ont graduellement supplanté la souche initiale du virus, y compris à l'échelle mondiale. Parmi ceux-ci, le variant alpha (B.1.1.7), le variant delta (B.1.617.2), le variant omicron (B.1.1.529) se sont révélés dominants. Ces variants présentent une plus grande capacité de contagion que la souche originale. D'autres variants, bien qu'à une échelle plus locale, ont également été documentés, tels que le variant bêta (B.1.351) ou le variant gamma (P1). De plus, de nouveaux variants continuent d'émerger, et leur potentiel de transmission et de virulence est étroitement surveillé. Le dernier variant sous surveillance nommé « pirola » (BA.2.86) ne recensait que 6 cas en Europe en date du 18 août 2023. L'évolution future du SARS-CoV-2 reste incertaine à ce stade, ces mutations ayant des répercussions variables sur l'effet de la vaccination permettant la production d'anticorps dirigés contre la protéine spike.

La protéine spike représente la cible majeure de l'immunité naturelle et vaccinale. L'enveloppe virale est composée de phospholipides membranaires dérivés du réticulum endoplasmique-appareil de Golgi (ERGIC). Cette enveloppe est sensible aux solvants lipidiques tels que le savon et l'alcool, qui altèrent son pouvoir infectieux. Les glycoprotéines de surface sont insérées dans l'enveloppe par des séquences transmembranaires composées d'acides aminés hydrophobes. Quatre protéines virales majeures sont répertoriées (**15, 21**) figure 1 ci-dessous.

- La protéine de matrice « M », constituée de trois passages transmembranaires, confère la structure virale et la courbure de l'enveloppe. Elle interagit avec la protéine « E » et avec la nucléocapside virale.

- La protéine d'enveloppe « E » joue un rôle crucial dans l'assemblage et l'exocytose virale. Elle est indispensable à la virulence et contribue à la pathogenèse.
- La protéine spiculaire « S », composée des sous-unités S1 et S2, forme des homotrimères pour se fixer sur le récepteur cellulaire ACE2 (23-24) via son domaine de liaison au récepteur receptor binding domain (RBD) (25). La fusion entre les membranes virales et cellulaires dépend du peptide de fusion situé dans la région amino-terminale de S2. Cette protéine est particulièrement ciblée par les anticorps neutralisants et représente la principale cible vaccinale (26).
- La nucléoprotéine N, une phosphoprotéine basique en dimère, forme une structure hélicoïdale avec l'ARN viral et la protéine de matrice « M ». Ce complexe ribonucléoprotéique (RNP) est crucial dans le processus de réplication par l'ARN polymérase virale RdRp.

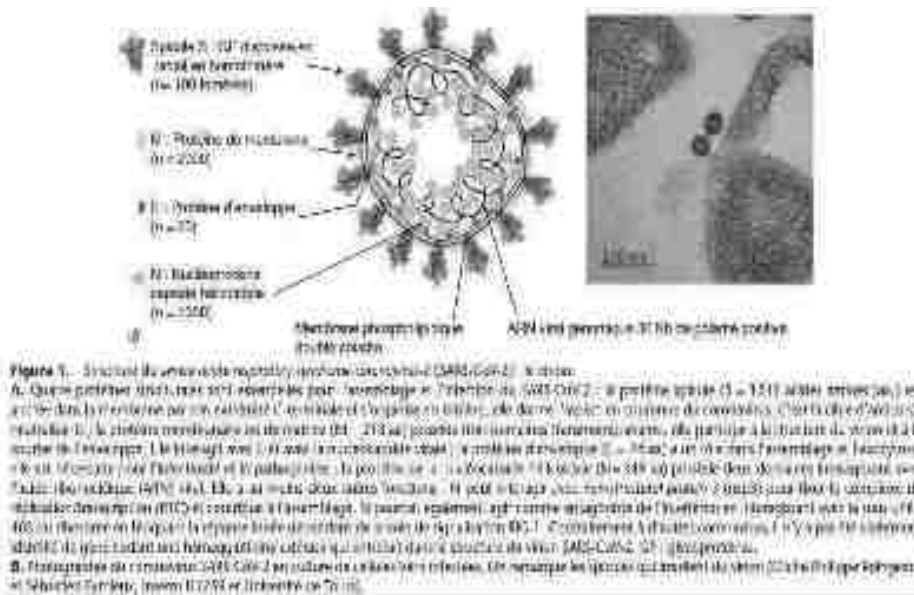


Figure 1 - Structure du virus sars-cov-2 (22)

L'architecture en couronne de la protéine spike confère à la famille virale des coronaviridés son nom distinctif. De plus, la protéine N pourrait influencer la régulation de l'interféron en bloquant la réponse immunitaire innée RIG-1-dépendante (27).

I.2. Présentation et évolution clinique

En plus des formes asymptomatiques prédominantes et des atteintes respiratoires, l'infection au SARS-CoV-2 se manifeste de manière multisystémique, associant une altération cellulaire, une réponse immunitaire avec la libération de cytokines et des perturbations de la coagulation, qui contribuent aux diverses présentations cliniques (28).

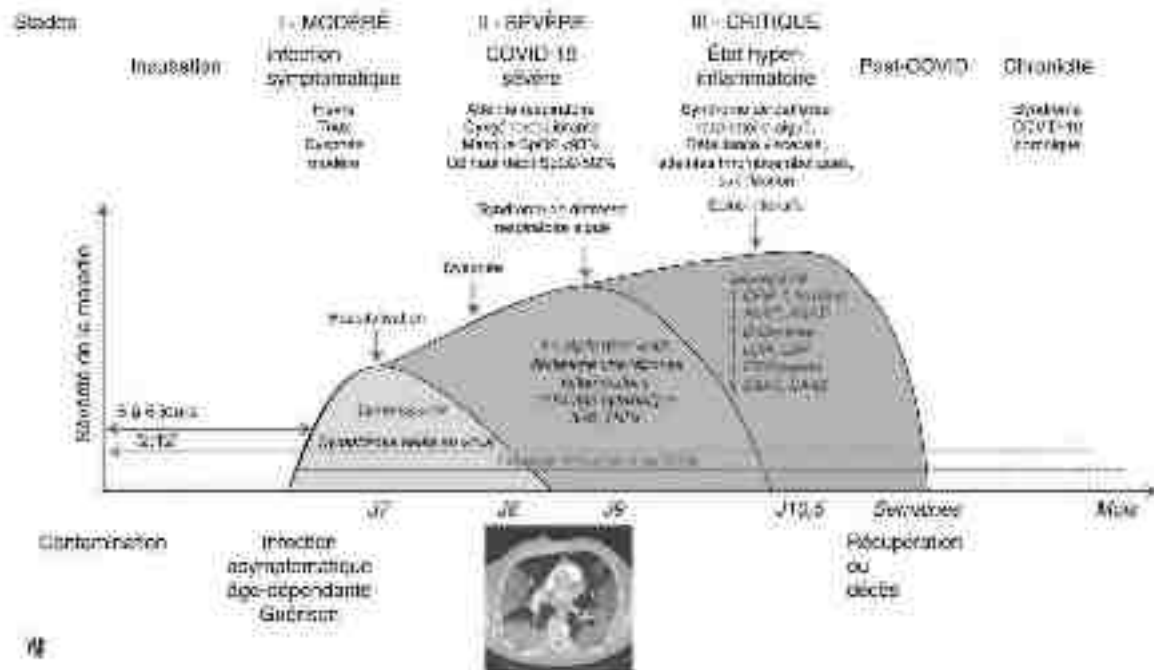


Figure 2 - Différents stades cliniques de l'infection à Sars-cov-2 (22)

Le spectre des manifestations cliniques de l'infection au SARS-CoV-2 s'étend de l'infection asymptomatique à des infections symptomatiques pouvant conduire à un état de détresse respiratoire aiguë et à un décès.

Selon Zunyou Wu et al., la répartition de la gravité des cas serait la suivante : environ 80 % des cas sont asymptomatiques ou présentent des symptômes modérés ; environ 14 % sont considérés comme sévères, nécessitant une hospitalisation, tandis que moins de 5 % des patients connaîtraient une forme « critique » caractérisée par une détresse respiratoire, un choc ou une défaillance multiviscérale, justifiant parfois une admission en réanimation **(42)**.

Ces proportions varient en fonction de l'âge, des facteurs individuels et du variant viral en circulation. Bien que les manifestations de l'infection respiratoire basse soient les plus fréquentes, des manifestations extrapulmonaires sont également observées **(29)**.

L'âge apparaît comme le principal facteur de risque de mortalité, avec une incidence plus élevée chez les individus de plus de 65 ans. De plus, le genre masculin présente un risque supérieur. Des comorbidités telles que l'obésité, les affections cardiovasculaires, l'insuffisance rénale, les cancers solides, les hémopathies, le diabète et les troubles neurologiques sont également associés à un risque accru de formes graves ou de décès. La grossesse est également considérée comme une condition à risque **(30) (31) (32)**.

Parmi les cas symptomatiques, plusieurs signes cliniques peuvent se manifester, notamment la toux (50 % des cas), la fièvre (> 38 °C, 40 %), les myalgies (35 %), les céphalées (35 %), la dyspnée (30 %), le mal de gorge (20 %), la diarrhée (20 %), les nausées et les vomissements (12 %), ainsi que des pertes de l'odorat, du goût, une

rhinorrhée et des douleurs abdominales (10 % chacun) **(20) (33)**. Des complications peuvent survenir, chez certains patients, au-delà de 7 jours d'évolution des symptômes.

Parmi celles-ci, nous retrouvons **(20)** :

- Les **détresses respiratoires** : des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) se manifestent chez des patients présentant une dyspnée, nécessitant une prise en charge en réanimation avec ventilation invasive ou non invasive et une oxygénothérapie à haut débit. La fréquence de cette complication varie en fonction de la population, des pays, de la période de la pandémie et du variant en circulation, avec des taux signalés entre 12 % et 24 % des patients hospitalisés.
- Les **complications thromboemboliques** : elles incluent des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et parfois des thromboses artérielles. Ces complications ont été rapidement identifiées chez les cas graves de COVID-19, avec une fréquence estimée entre 10 % et 40 %, justifiant la mise en place de traitements prophylactiques.
- Les **complications cardiovasculaires** : elles englobent des insuffisances cardiaques, des troubles du rythme et des myocardites.
- Les **complications neurologiques** : elles comprennent les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les encéphalopathies et le syndrome de Guillain-Barré, entre autres.
- Les **complications inflammatoires** : des manifestations auto-immunes telles que des atteintes rhumatismales, neurologiques et cutanées ont été rapportées. Chez les enfants et les adolescents, un syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique similaire au syndrome de Kawasaki est une complication rare, mais caractéristique.

- Les **surinfections** : les surinfections bactériennes sont peu fréquentes pendant la COVID-19. Cependant, chez les patients présentant des formes graves, comme le SDRA, des surinfections liées à *Aspergillus* spp ont été décrites, affectant jusqu'à 30 % des cas de patients sous ventilation mécanique.
- Les **séquelles** : outre les complications respiratoires observées chez les patients ventilés mécaniquement, des symptômes persistants peuvent également être présents chez les individus ayant souffert de formes graves, mais aussi chez ceux ayant présenté des formes bénignes. Ces symptômes, regroupés sous le terme de « COVID long », englobent la fatigue, la dyspnée, les douleurs thoraciques, entre autres.

I.3. Diagnostic

○ Prélèvements directs

L'examen diagnostique privilégié, la méthode RT-PCR spécifique au SARS-CoV-2, est effectué sur les sécrétions nasopharyngées, respiratoires et même salivaires, démontrant une sensibilité élevée. Pour évaluer le risque de contagion, des seuils de charge virale ont été identifiés. Un logigramme récapitulant les seuils a été émis par société française de microbiologie (voir ci-dessous) **(34)**.

Logigramme proposé pour l'interprétation des tests de RT-PCR ciblant 2 ou 3 gènes viraux



* RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé réalisée dans les cadres suivants : dépistage ciblé et de masse (cas contact, individus asymptomatiques, individus dépistés avant un voyage ...), démarche diagnostique (patients symptomatiques), suivi d'infection (patients hospitalisés), individus nécessitant hospitalisation / soins hors COVID-19 (bilan pré-opératoire, bilan d'admission...). La réalisation de prélèvements respiratoires profonds peut être nécessaire dans le cadre du suivi d'infection notamment pour les patients COVID-19 hospitalisés en services de soins intensifs. † Pour certaines techniques, le rendu est uniquement qualitatif ou exprimé en valeurs numériques non corrélables aux valeurs de Ct usuelles (tests non RT-PCR, tests multiplex ...). ‡ La toux et/ou les éternuements sont les symptômes majoritairement associés à un risque d'aérosolisation dans l'environnement.

AVIS SFM du 25/09/2020 relatif à l'interprétation de la valeur de Ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR SARS-CoV-2 positive - Version 4 du 14/01/2021

D'autres tests, basés sur des antigènes, peuvent également détecter la présence du virus dans les sécrétions nasopharyngées, avec une sensibilité moindre. Ces tests antigéniques offrent l'avantage de la rapidité et de la praticité, pouvant être effectués au chevet du patient. Par ailleurs, la technique PCR du SARS-CoV-2 peut être appliquée à d'autres types d'échantillons (sang, selles, etc.). Bien que la virémie soit rare, il semblerait d'après certains auteurs que la positivité de la PCR dans les selles ne soit pas liée à la sévérité ou à des formes gastro-intestinales de la maladie **(35)**. À noter également que certains individus peuvent encore excréter le virus par les selles tout en ayant une PCR nasopharyngée négative **(36)**. Ces méthodes de diagnostic direct sont également employées chez les individus asymptomatiques dans certaines circonstances, telles que les contacts avec des cas confirmés, les admissions hospitalières ou les événements sociaux, afin de freiner la propagation du virus.

○ **Imageries**

De manière indirecte, la combinaison d'un tableau clinique en corrélation avec un contexte épidémiologique adéquat peut orienter vers la réalisation d'imageries thoraciques, comme la tomodensitométrie. Les données scanographiques selon Garnier and al montrent qu'une atteinte pulmonaire est bilatérale dans environ 75 % des cas, à prédominance périphérique dans plus de $\frac{3}{4}$ des cas. La lésion radiologique la plus fréquente est celle en aspect de « verre dépoli » (68 à 83 % des cas), suivi de lésions de « crazy-paving » (15 à 34 %) correspondant à l'apparition d'opacités en verre dépoli avec un épaissement septal interlobulaire superposé et un épaissement septal intralobulaire. Des consolidations sont présentes dans 32 à 58 % des cas. La

présence d'un épanchement pleural reste un signe inhabituel, mais peut être retrouvée dans 5 % des cas (41).



Figure 3 - « Image en verre dépoli » de l'infection à Sars-cov-2 (12).

Coupe scanner thoracique avec présence d'opacités périphériques dite "en verre dépoli", c'est à dire n'effaçant pas les vaisseaux pulmonaires. L'atteinte qui intéresse 25 à 50% du parenchyme peut être considérée comme "étendue".

Ces signaux doivent faire suspecter le diagnostic de COVID-19 et inciter à une recherche spécifique du SARS-CoV-2. De plus, des indicateurs comme la lymphopénie, les perturbations des marqueurs hépatiques (hausse des ASAT et ALAT, des LDH), l'élévation des marqueurs d'inflammation (CRP, ferritine) et des anomalies de la coagulation (élévation des D-dimères) sont des indices suggestifs de la présence de la COVID-19. (37)

○ **Sérologie**

Chez tous les individus, la sérologie SARS-CoV-2 (IgM, IgG) devient positive après la première semaine de symptômes. Elle s'avère surtout utile dans les enquêtes de séroprévalence et, éventuellement, pour orienter les décisions concernant la vaccination ou certaines thérapies (voir la section suivante). De plus, elle peut servir au diagnostic des complications de la COVID-19 lorsque la PCR se révèle négative et à la stratification des patients immunodéprimés susceptibles de bénéficier d'un rappel vaccinal ou de l'administration des anticorps antimonoclonaux en prévention primaire **(38)**.

I.4. Prise en charge : traitement et prévention

○ **Traitement**

Pour les formes légères et modérées à risque d'évolution vers des formes graves, le traitement repose sur les antiviraux-direct. En ce qui concerne l'administration des traitements médicamenteux **(39)** :

En milieu ambulatoire,

- L'utilisation des combinaisons nirmatrelvir/ritonavir est envisageable.

En milieu hospitalier, les options incluent :

- La combinaison nirmatrelvir/ritonavir.
- L'administration de remdesivir.
- Le recours au sotrovimab.

Les particularités du traitement sont précisées dans le tableau ci-joint **(39)** :

Tableau 1 - Traitement curatif de la Covid-19 (forme légère à modérée, sans supplémentation en oxygène)

Spécialité	Substance / Administration	Population	Modalités de prise de médicament	Commentaires
Maladies infectieuses Généraliste (MG) Polyvalente	Comptébil - voie orale Dexaméthasone	Adultes	Forme légère à modérée de Covid-19 sans symptômes de détresse respiratoire, sans forme grave de la COVID-19.	Activité et vitalité améliorées quel que soit le variant SARS-CoV-2 en les bénéficiaires. Précaution Moyenne : 0,2 mg à 0,9 mg/kg/j, maximum 12 heures consécutives/jour. Nécessaire d'être que possible qu'on a des symptômes de Covid-19 et observés dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Si insuffisance rénale chronique (DPO) doses de 0,2 mg/kg/j, si insuffisance hépatique (DPO) doses de 0,2 mg/kg/j pendant 5 jours.
Généraliste 100 mg Vascularité	Solutio de dexaméthasone pour perfusion intraveineuse Administration intraveineuse de 6 mg	Adultes Et Patients présentant un poids inférieur à 40 kg	Forme légère à modérée de Covid-19 sans symptômes de détresse respiratoire, sans forme grave de la COVID-19. Et les patients présentant des symptômes de détresse respiratoire nécessitent un bilan de complémentarité avec le médecin.	Activité et vitalité améliorées quel que soit le variant SARS-CoV-2 en les bénéficiaires. Précaution chez les patients présentant des DPO. 11-100 mg (doses de 0,6 mg/kg/jour) et de 12-100 mg (doses de 0,6 mg/kg/jour). A surveiller les effets secondaires de la dexaméthasone de la COVID-19 et dans les 72 heures suivant l'arrêt de la dose de 6 mg. Précaution chez les patients présentant des DPO et des DPO.
Généraliste 100 mg Vascularité	Solutio de dexaméthasone pour perfusion intraveineuse Administration intraveineuse de 6 mg	Adultes Et Patients présentant un poids inférieur à 40 kg	Si patient non éligible au traitement intraveineux de la dexaméthasone. Forme légère à modérée de Covid-19 sans symptômes de détresse respiratoire, sans forme grave de la COVID-19. Nécessaire d'être que possible qu'on a des symptômes de Covid-19 et observés dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.	De la dexaméthasone intraveineuse quel que soit le variant SARS-CoV-2 en les bénéficiaires. Précaution Dose : 6 mg de 6 mg/jour. A surveiller les effets secondaires de la dexaméthasone de la COVID-19 et dans les 72 heures suivant l'arrêt de la dose de 6 mg.

Dans les cas graves de COVID-19 nécessitant une hospitalisation, le traitement comprend diverses mesures de soutien en fonction de la gravité (oxygénothérapie, agents vasoactifs, etc.), ainsi qu'une administration de dexaméthasone, qui a démontré des bénéfices en termes de réduction de la mortalité **(40)**. Une anticoagulation préventive ou curative peut également être administrée en fonction de la situation du patient. Les recommandations concernant d'autres traitements, tels que les anticorps monoclonaux et les agents anti-IL6, peuvent varier en fonction des pays, des preuves disponibles et des variants en circulation.

○ **Prévention**

Face à une maladie à transmission respiratoire, il est impératif d'adopter des mesures de prévention efficaces. Les gestes barrières classiques comprennent la distanciation physique, le lavage fréquent des mains, la ventilation régulière des espaces clos et l'utilisation d'espaces extérieurs pour réduire les risques de transmission.

Le port du masque est également de rigueur, notamment les masques de type FFP1 ou chirurgicaux pour empêcher la diffusion des gouttelettes émises par le porteur, ainsi que les masques de type FFP2/NA95, qui sont plus efficaces dans la filtration des particules. Pour l'ensemble du personnel soignant ayant des contacts rapprochés, il est recommandé de porter une surblouse, des lunettes ou une visière.

○ **Vaccination**

Depuis l'émergence du virus SARS-CoV-2 et de la pandémie de COVID-19, les efforts mondiaux se sont concentrés sur le développement rapide et sûr de vaccins pour contrôler la propagation du virus. Les travaux ont débuté avec l'identification des séquences génétiques du virus, permettant la conception de vaccins à base d'ARN messager (ARNm) et de vecteurs viraux représentée sur la figure 5 ci-dessous.

La modélisation des vaccins a inclus des étapes cruciales telles que la sélection d'antigènes cibles, la conception de plateformes vaccinales, les essais précliniques et les essais cliniques en phases successives. Ces étapes ont abouti à l'approbation en urgence de plusieurs vaccins, tels que ceux des laboratoires Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca, et Johnson & Johnson, qui ont démontré leur efficacité dans la réduction des cas graves et des décès liés à la COVID-19.

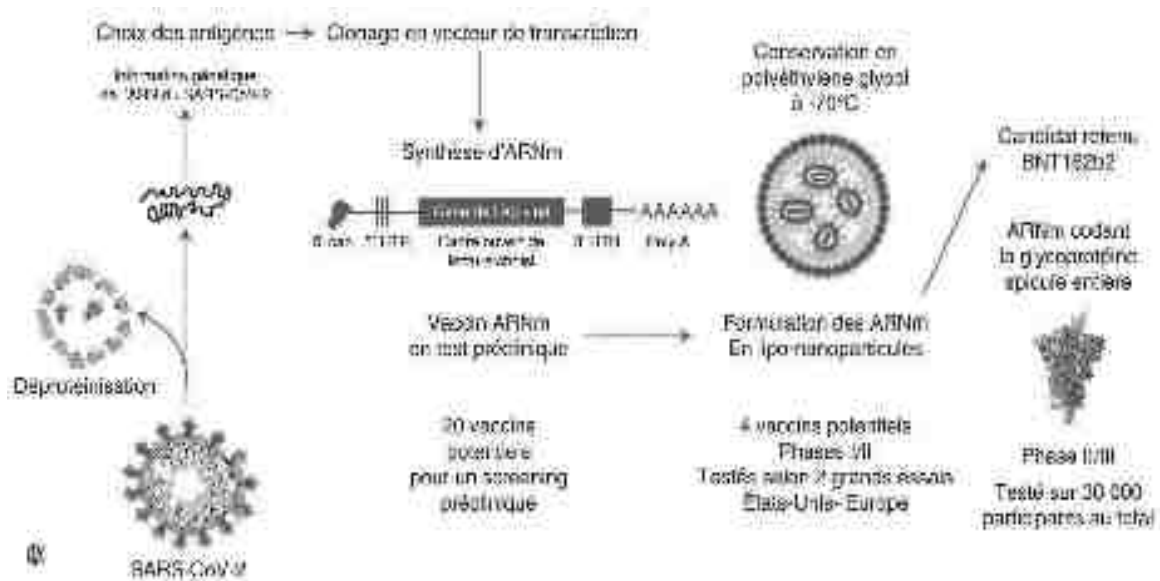


Figure 4 - Stratégie de confection d'un vaccin fondé sur l'acide ribonucléique messager (ARNm) codant une protéine virale (22)

À partir de l'ARN viral, le gène choisi est cloné en vecteur de transcription pour synthétiser de l'ARNm correspondant en grande quantité. Après validation de la qualité d'expression et des tests précliniques chez l'animal, le vaccin dans sa formulation en liponanoparticules est testé en phases 1 et 2 pour valider l'innocuité, puis en phase 3 à une plus grande échelle (plusieurs dizaines de milliers de personnes) où la réponse immunitaire et l'efficacité de protection contre le coronavirus infectious disease -2019 (COVID-19) est calculé par rapport à un groupe témoin non vacciné, ou vacciné par un vaccin hétérologue. L'exemple représenté ici correspond au vaccin développé par le consortium BioNtec/Pfizer. L'ARNm injecté peut être rapidement adapté aux mutations d'échappement vaccinal éventuel à la souche prototype. SARS-CoV-2.

II. Infection à coronavirus : particularité gériatrique

II.1. Principes généraux

Les personnes âgées sont considérées comme étant plus vulnérables au COVID-19 en raison de leur système immunitaire affaibli et de la prévalence élevée de problèmes de santé sous-jacents **(43-44-45)**. Selon une méta-analyse menée par Sunny Singhal et al, il a été observé sur 14 études, que 81 % des patients âgés avaient au moins une comorbidité (affection médicale préexistante) durant la première pandémie. À noter que la plupart des études étaient limitées à la Chine ($n = 26$, 14 de Wuhan) suivie des États-Unis ($n = 8$), de la Corée du Sud ($n = 3$), de l'Italie ($n = 3$), une de France, d'Espagne et d'Iran. Parmi ces comorbidités, l'hypertension était la plus courante (48 %), suivie du diabète sucré (22 %), et des maladies cardiovasculaires (19 %) **(46)**.

Les personnes âgées ont également tendance à présenter des caractéristiques cliniques inhabituelles. Dans le contexte d'une infection respiratoire, les patients gériatriques peuvent présenter de la fatigue, une perte d'appétit et des épisodes de confusion, même en l'absence de fièvre et de toux productive **(47)**. Cette variabilité des symptômes peut donc compliquer le diagnostic et contribuer à un risque accru de décès.

II.2. Les principaux syndromes gériatriques liés au coronavirus

Les principaux grands syndromes gériatriques retrouvés durant la pandémie sont le délirium avec ou sans symptômes psychocomportementaux liés à la démence (SCPD) le syndrome d'immobilisation, la dénutrition, la douleur et les chutes-syndromes post-chute **(48)**.

- **Délirium (syndrome confusionnel aigu) :**

Les patients âgés atteints de COVID-19 peuvent développer un délirium, qui est un état de confusion mentale aiguë. Ce symptôme se caractérise par des changements soudains et importants dans la cognition, la perception et l'attention. Le délirium peut rendre la personne désorientée, agitée, ou encore léthargique, et il est souvent lié à la présence d'une infection ou à des facteurs de stress. L'état confusionnel aigu (ECA) est plus fréquemment retrouvé chez le sujet âgé versus l'adulte d'âge moyen selon certaines études. **(49)**. La prise en charge de ces pathologies nécessite une approche coordonnée interdisciplinaire tout au long du processus de soins, du diagnostic à l'application d'un traitement sûr et adéquat **(50)**.

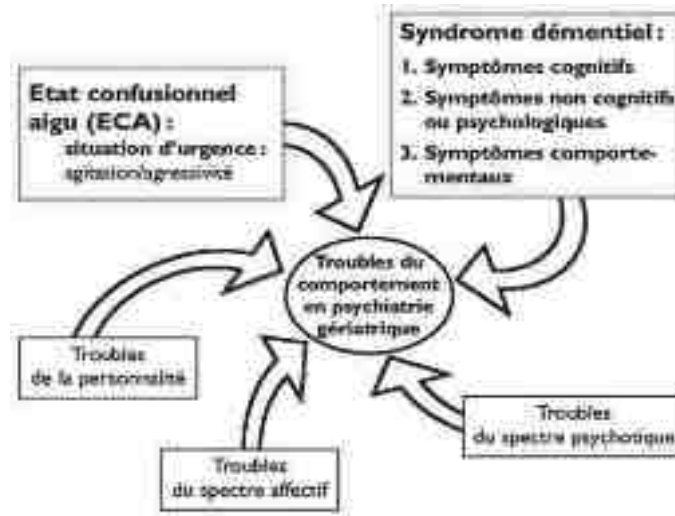


Figure 5 - Origines possibles des troubles du comportement en psychiatrie gériatrique
 Locca, J., et al. *Du delirium au syndrome démentiel : prise en charge médicamenteuse dans les EMS fribourgeois, Revmed Suisse, Vol. -7, no. 132, 2007, pp. 2519–2530.*

○ **Déclin cognitif avec SCPD :**

Les patients gériatriques atteints de COVID-19 peuvent éprouver une détérioration de leurs fonctions cognitives, telles que la mémoire, l'attention et la capacité de raisonnement. Ce déclin cognitif peut être accentué chez ceux qui ont déjà des problèmes cognitifs préexistants, dans le cadre d'une maladie neuro-évolutive. La maladie elle-même, ainsi que les facteurs de stress liés à l'hospitalisation et à la maladie, peut contribuer à ce déclin **(51)**.

L'expérience de la gestion de l'épidémie de COVID-19 a mis en évidence des défis spécifiques concernant la prise en charge des patients âgés ayant des manifestations mentales et neurologiques. Ces patients, du fait de leur difficulté à respecter les mesures barrières en raison de troubles cognitifs, présentent un risque accru de propagation de la maladie. Néanmoins, le confinement en chambre peut entraîner des conséquences graves sur leur bien-être mental et physique. Les approches éco-psycho-sociales **(52)**

sont recommandées plutôt que les médicaments susceptibles de présenter un risque iatrogénique ou une aggravation de la démence. Les SCPD peuvent être présent jusqu'à près de 96 % chez les patients présentant un syndrome démentiel selon Valentina Laganà and al. Les 3 groupes de symptômes les plus fréquents retrouvés dans cette étude étaient l'apathie, l'irritabilité/labilité affective et enfin l'agitation/agressivité. La déambulation représentait un des symptômes le moins fréquents **(53)**.

L'une des mesures recommandées pour lutter contre la propagation du virus était celle de la sectorisation des patients. Nous pouvons citer par exemple la mise en place supplémentaire d'unités spéciales, telles que des unités cognitivo-comportementales (UCC), pour la prise en charge des patients déments déambulant atteints de COVID-19. C'est l'une approche qui fut proposée par l'assistance des hôpitaux publics de Paris **(54)**. Cela permet de concilier les objectifs de soins tout en évitant la propagation du virus. Il est cependant important de noter que cela n'a pas toujours pu être réalisable notamment en Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), les moyens humains et techniques étant déjà limités durant la pandémie.

○ **Chutes et syndrome post-chute :**

Les chutes en contexte pandémique étaient plus fréquentes chez les personnes âgées en raison d'un déconditionnement lié à la baisse de l'activité physique due au confinement ou à une hospitalisation **(55)**. Les chutes peuvent entraîner des blessures et le syndrome post-chute, caractérisé par une désadaptation posturale avec une importante rétropulsion et une phobie de la station debout, pouvant détériorer la mobilité et la qualité de vie.

- **Syndrome d'immobilisation :**

Le confinement et l'hospitalisation peuvent conduire à un syndrome d'immobilisation chez les patients âgés atteints de COVID-19 soit par l'inflammation systémique engendrant un excès de catabolisme soit par inactivité prolongée. Ceci peut être à l'origine d'une faiblesse musculaire, d'une perte de masse musculaire, d'une diminution de la mobilité articulaire et d'un risque accru de complications telles que les escarres et les thromboses veineuses **(48)**.

- **Dénutrition :**

Les patients âgés atteints de COVID-19 sont particulièrement vulnérables à la dénutrition en raison de la diminution de l'appétit, de la survenue ou de l'exacerbation de troubles de la déglutition et des perturbations du goût et de l'odorat associées à la maladie. La dénutrition peut entraîner une perte de poids avec une faiblesse généralisée, une sarcopénie engendrant une perte de l'autonomie fonctionnelle **(56)**. À cela peut s'ajouter une diminution de la résistance aux infections et donc des difficultés de récupération.

- **Douleur :**

Les personnes âgées en fin de vie font souvent face à des douleurs persistantes et variées, issues de différentes causes médicales. Cependant, en raison de facteurs tels que la démence, la fragilité et les comorbidités, l'évaluation et le traitement de la douleur peuvent s'avérer plus délicats. Pour évaluer la douleur chez les patients âgés, les échelles d'évaluation sont nécessaires. Il faut privilégier les échelles d'auto-évaluation, les plus fiables, la plus fréquemment utilisée en gériatrie étant l'échelle verbale simple (EVS), plus simple à comprendre et à utiliser même en cas de troubles cognitifs légers à modérés. Les échelles d'hétéroévaluation telles que l'échelle Doloplus-2 et l'échelle Algoplus, voir ECPA (en annexe) sont à privilégier chez le sujet âgé ayant des troubles neurocognitifs plus sévères ou non communicants. Ces outils tiennent compte des particularités cognitives et physiologiques des personnes âgées, permettant ainsi une évaluation plus précise et adaptée de leur douleur.

Dans la gestion pharmacologique de la douleur, les opioïdes restent les analgésiques clés, mais leur utilisation nécessite une approche individualisée. Les opioïdes faibles, tels que le Tramadol, ne sont pas utilisés en première intention en raison de leur mauvaise tolérance (nausées, vomissements, confusion), de leur métabolisation très variable d'un individu à l'autre par le CYP 2D6 et donc à risque d'interactions médicamenteuses et enfin de leur score cholinergique non négligeable **(57)**.

Les opioïdes forts, comme la morphine, peuvent être utilisés en première intention en titration dans les douleurs modérées à sévères, mais leur initiation doit être effectuée avec prudence, en ajustant les doses en fonction de la tolérance et de la réponse du

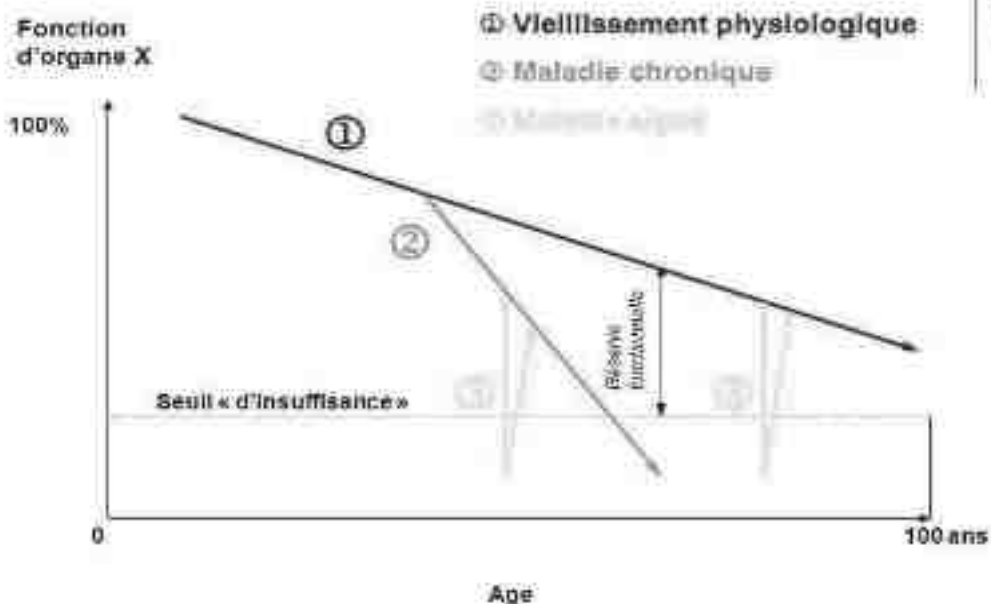
patient. Les agonistes-antagonistes peuvent s'avérer intéressants en cas d'insuffisance rénale, mais ne sont pas indiqués chez le sujet âgé en raison de sa métabolisation par le CYP 3A4 et donc d'un risque de variation pharmacologique. Les multiples formes galéniques du Fentanyl sont également appréciables en gériatrie (patch, spray nasal) notamment en cas de troubles de la déglutition et sont à envisager en cas d'insuffisance rénale.

L'oxycodone peut être utilisé en seconde intention à la morphine, la prudence devrait également être de rigueur lors de son utilisation en raison de sa métabolisation par le CYP 2D6 et donc à risque d'interactions médicamenteuses.

En parallèle, il convient d'éviter certains co-antalgiques en raison des risques potentiels pour les personnes âgées. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont souvent évités de par leurs effets indésirables gastro-intestinaux et rénaux, ainsi que de leurs interactions médicamenteuses. De plus, les « promédicaments », tel que la codéine, métabolisée par le CYP2D6, présente un risque non négligeable d'effets indésirables dose dépendants en raison des métaboliseurs lents représentant 5 à 10% de la population caucasienne (58). Outre les traitements pharmacologiques, les soins palliatifs gériatriques intègrent des approches non médicamenteuses pour soulager la douleur. La physiothérapie, la thérapie occupationnelle et les techniques de relaxation contribuent à améliorer le bien-être et la qualité de vie des patients âgés en fin de vie.

Ces grands syndromes gériatriques peuvent être la conséquence d'une altération de l'état général persistante expliquée par une réduction préexistante de la réserve fonctionnelle bien schématisée par le modèle 1+2+3 de JP. Bouchon en Figure 6 ci-dessous.

1+2+3 de JP. Bouchon



J.P. Bouchon, 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie, Rev Prat 1984, 34:288

Figure 6 - Modèle 1+2+3 de JP. Bouchon

II.3. Les soins palliatifs en gériatrie

La pandémie de COVID-19 a montré l'importance et les difficultés des soins palliatifs pour les patients âgés en phase terminale, nécessitant une attention particulière au traitement des symptômes pénibles tels que la douleur, l'anxiété et la dyspnée. Les patients âgés, déjà vulnérables, ont été confrontés à des défis accrus en raison d'un accès restreint aux soins.

En effet, la saturation des systèmes de santé au début de la pandémie a entraîné des retards dans les soins pour les personnes âgées, la priorisation des ressources et des dilemmes éthiques émergeant telle que l'accès aux soins intensifs a également été à

l'origine de restriction d'accès aux soins pour nos aînés. D'autre part, les mesures de distanciation sociale, de confinement et les restrictions de visite dans les établissements de soins et d'hébergement ont isolé les personnes âgées, affectant leur bien-être mental et physique. Enfin, la peur de contracter le virus dans les établissements de santé a poussé certaines personnes âgées à éviter les consultations médicales. Ces facteurs ont donc collectivement contribué à des défis d'accès aux soins pour les personnes âgées pendant la pandémie. Impliquer les patients âgés dans la prise de décision, en tenant compte de leurs préférences et de leur niveau de compréhension, pour garantir une gestion optimale des symptômes pénibles a été particulièrement difficile en période de pandémie (59).

○ **Gestion de l'anxiété :**

L'anxiété est une préoccupation majeure pour les patients âgés, leur entourage et le personnel soignant en soins palliatifs, et la pandémie de COVID-19 a exacerbé ce problème. Les restrictions de visite et l'isolement social ont conduit à des sentiments accrus d'anxiété et de solitude. Les patients âgés en phase terminale peuvent ressentir de l'anxiété en raison des préoccupations liées à la COVID-19, notamment la peur de contracter le virus et d'en mourir. Certains symptômes tels que la dyspnée et la douleur peuvent être particulièrement anxiogènes rendant impérative la bonne gestion de cette symptomatologie afin de bien soulager le patient.

Les professionnels de la santé ont dû adopter des approches créatives pour fournir un soutien émotionnel, notamment en encourageant les interactions virtuelles avec les proches et en offrant un soutien psychologique à distance, comme le montre par exemple

une expérience genevoise (60). La communication ouverte et empathique est essentielle pour rassurer les patients, répondre à leurs questions et atténuer leur anxiété face à l'incertitude de la situation actuelle. Parmi les autres approches de gestion de l'anxiété, nous pouvons citer au niveau :

Non médicamenteux :

- Favoriser un environnement calme
- Proposer des techniques de relaxation et de visualisation
- Assurer une psychothérapie de soutien ou des thérapies cognitivo--comportementales
- Encourager la créativité et les activités pour s'occuper et s'épanouir
- Éviter la consommation d'alcool (à cause d'un possible effet rebond anxiogène)
- Éviter les substances stimulantes (caféine, boisson énergisante, drogues stimulantes...)

Médicamenteux :

Le principe de précaution « start slow and go slow » est à respecter impérativement : Instaurer le traitement à faible dose (plus faible que pour la population en général), augmenter lentement et réajuster souvent doit être la règle en gériatrie. Les molécules pouvant être utilisées :

- Les benzodiazépines à demi-vie courte à privilégier comme l'oxazépam ou le midazolam disponible au format injectable.

- Les anticonvulsivants comme la prégabaline avec un effet plateau de sa propriété anxiolytique seraient atteints à une dose quotidienne de 150- 600mg/jour **(61)**. À noter qu'il est peu utilisé en pratique en France, car n'est pas le traitement de première intention.
- Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ISRS.

○ **Gestion de la dyspnée :**

« Elle se caractérise par la perception sensorielle et émotionnelle d'un inconfort respiratoire d'intensité et de nature variables. Ce sentiment d'essoufflement s'accompagne d'une difficulté à respirer, et plus cette difficulté est prononcée et soudaine, plus la détresse ressentie est grande. La dyspnée, similaire à la douleur, est une expérience à la fois sensorielle et émotionnelle, encore plus pénible du fait de l'association avec la sensation de "mort immédiate" ressentie par le patient **(62)**. »

L'évaluation sémiologique de la dyspnée repose sur des critères tels que la nature aiguë ou chronique de la dyspnée, les changements dans le mode de respiration, le contexte d'apparition et les symptômes associés. L'aspect le plus marquant est la soudaineté et l'intensité de l'épisode, ainsi que sa détérioration rapide, qui peut parfois aboutir au décès. Cliniquement, on observe cinq types de dyspnée, décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau récapitulatif des dyspnées et de leur niveau d'atteinte anatomique (20)

Type de dyspnée	Description	Niveau(s) anatomique(s) atteint(s)
Dyspnée orthopnée	Mouvements respiratoires ou simplement progressivement, jusqu'à arrêter le mouvement ou à se coucher, sans apnée et sans cyanose.	Utriculaire et/ou intrathoracique, pleurale
Dyspnée bilatérale non obstructive	Prédominance nocturne	Utriculaire et/ou pleurale
Dyspnée de Wernicke	De nuit, sur le lit dressé	Utriculaire et/ou pleurale
Dyspnée nocturne	Prédominance nocturne, sur le lit dressé	Utriculaire et/ou pleurale
Dyspnée paroxysmique nocturne	Épisode de réveil nocturne, sur le lit dressé	Utriculaire et/ou pleurale

La progression de la dyspnée, qu'elle survienne à l'effort, au repos ou en phase terminale, suit un continuum clinique qui exige une prise en charge adaptée à l'évolution de la condition du patient (voir Figure 7 ci-dessous). Dans les phases initiales, on introduira davantage de traitements axés sur le soulagement des symptômes. Face à une intensification de la dyspnée et de la détresse, et lorsque les interventions thérapeutiques ne présentent pas d'effet positif tangible et que le pronostic est engagé à court terme, il peut devenir nécessaire de mettre en œuvre une SPCMD. Cette dernière ayant pour objectif d'apporter un réconfort optimal au patient en phase terminale présentant des symptômes réfractaires **(63)**.

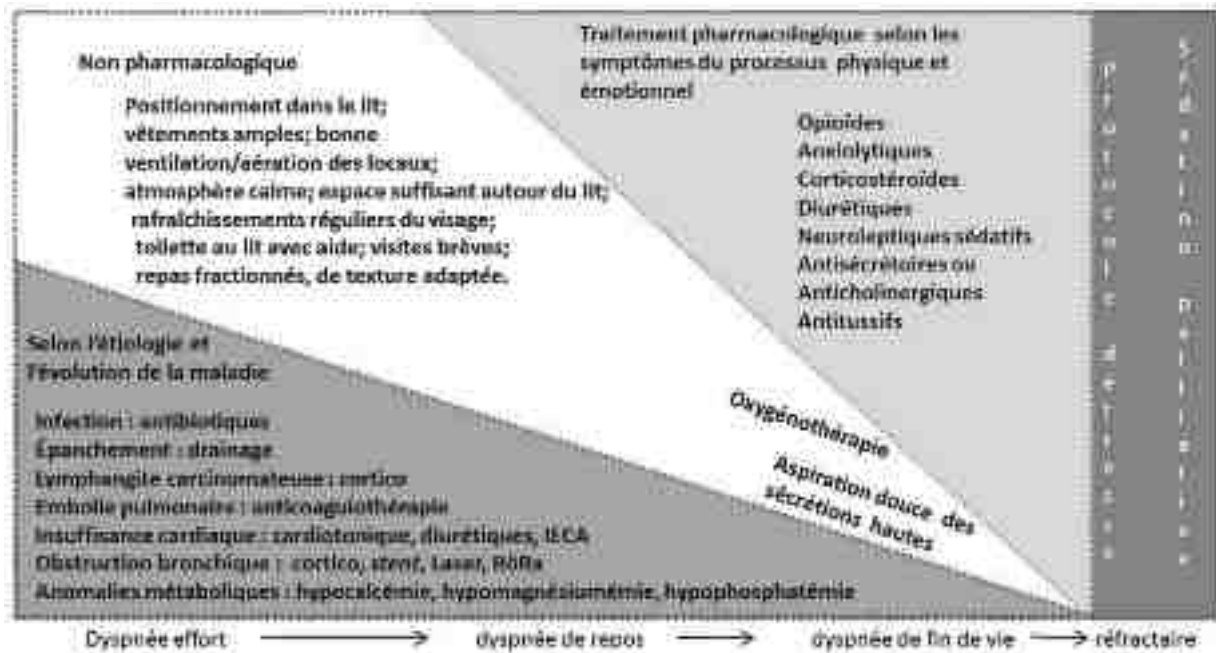


Figure 7 - Stratégie globale de traitement de la dyspnée (20)

○ Gestion de l'encombrement bronchique et des râles agoniques

Les râles agoniques ou râles terminaux concernent à peu près 50% des patients en fin de vie. Ils se manifestent surtout durant les dernières heures ou jours de vie, et annoncent un décès imminent. (64). Il s'agit de bruits ronflants d'abord expiratoires puis survenant aux deux temps de la respiration. Ils sont causés par un mouvement de liquide emprisonné dans l'arbre pulmonaire qui roule sous la poussée du flux d'air expiré ou inspiré. Le plus souvent, le malade n'en est pas conscient.

Cela s'explique par en premier lieu, une force expiratoire souvent déficiente et donc entravant la capacité du patient à évacuer efficacement les sécrétions bronchiques. À cela peut s'ajouter une réduction du travail ciliaire et la perte de la toux efficace pouvant entraver les capacités à évacuer les sécrétions. Des phénomènes actifs tels que la surproduction de mucus par la libération d'acétylcholine et de prostaglandine lié à

l'inflammation sont connus. D'autres processus plutôt passifs liés à l'hypoalbuminémie, le syndrome de sécrétion inapproprié à l'hormone antidiurétique SIADH ou l'œdème aigu du poumon OAP peuvent également amplifier cette surcharge pulmonaire. Des facteurs externes, tels qu'un apport accru de liquides, peuvent contribuer à la liquéfaction des sécrétions. Enfin, la dysphagie, souvent présente chez les personnes âgées fragiles, peut aggraver l'encombrement par l'inhalation par fausse route **(65)**.

La prise en charge doit être globale et est principalement axée sur la gestion raisonnée des apports hydriques, le positionnement du patient, le traitement de la cause sous-jacente (exemples des diurétiques dans le traitement de l'OAP) et l'utilisation d'anticholinergiques tels que le Scopoderm[®], Scopolamine bromhydrate ou Scopolamine Cooper[®], Scopolamine butylbromure ou Scoburen[®] **(66)**.

III. Les différentes pratiques sédatives

III.1. Historique

Le mouvement des soins palliatifs s'est, dès ses débuts, fixé pour mission de soulager les patients de leurs souffrances tout en acceptant la réalité inéluctable de la fin de vie. Cette approche est désormais intégrée dans les recommandations de bonnes pratiques de la société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP), de la Haute Autorité de santé (HAS), et a été encadrée par les lois successives **(67)(68)**.

La démarche palliative doit utiliser de manière judicieuse toutes les techniques à disposition pour apaiser les symptômes pénibles des patients, y compris par l'utilisation de pratiques sédatives si nécessaire.

Au cours des trois dernières décennies, le mouvement des soins palliatifs a appliqué des stratégies de sédation s'inspirant de celles utilisées en réanimation pour soulager les symptômes graves et adapter les patients aux ventilations assistées. Ces approches thérapeutiques ont contribué à améliorer le confort des patients en phase terminale, y compris dans le domaine de la gériatrie **(69)**. En France, la première présentation au congrès national de la Société française d'accompagnement et de Soins palliatifs (SFAP) sur les pratiques sédatives en fin de vie remonte à 1992 **(70)**. À l'époque, cette approche avait suscité des réactions mitigées, certaines personnes la considérant comme équivalente à l'euthanasie. Cela s'expliquait en partie par un manque de compréhension éthique de l'intentionnalité de la pratique, ainsi que par des inquiétudes concernant la maîtrise des symptômes graves. Dès 1990, Michèle Salamagne avait décrit ces modalités réversibles, qualifiées de "sommeil induit", pratiquées de manière

occasionnelle à l'Unité de Soins palliatifs de l'Hôpital Paul Brousse (71). Cependant, même après trois décennies, nous faisons encore face à des confusions similaires. Les médias, les groupes en faveur de l'euthanasie, les critiques des soins palliatifs et même certains professionnels ont du mal à différencier les éléments de la démarche palliative et ne parviennent pas toujours à clarifier leurs propres intentions.

Grâce à l'outil SEDAPALL l'évaluation selon trois critères (durée et profondeur de la sédation, consentement) permet de clarifier l'intentionnalité de la sédation qui sera soit proportionnée aux symptômes et potentiellement réversible soit profonde d'emblée et irréversible dans le cadre légal d'une SPCMD. En revanche, il exclut les pratiques anxiolytiques n'entraînant pas d'altérations significatives de la vigilance, c'est-à-dire un score de Richmond inférieur à -1 ou un score de Rudkin inférieur à 2 (72).

Typologie Sedapall simplifiée

Axe D Durée prescrite	Type
Sédation transitoire (réversible*)	D1
Sédation de durée indéterminée (potentiellement réversible*)	D2
Sédation maintenue jusqu'au décès (irréversible*)	D3

Axe P Profondeur	Type
Sédation proportionnée*	P1
Sédation profonde* d'emblée	P2

Axe C Consentement*- Demande*	Type
Absence de consentement	C0
Consentement donné par anticipation	C1
Consentement	C2
Demande de sédation	C3

III.2. Les types de pratiques sédatives

○ Il existe deux catégories distinctes de pratiques sédatives :

- **Les sédations proportionnées** (cotées SEDAPALL D1 ou D2), qui impliquent l'ajustement de la profondeur (coté Richmond -2 ou -3) et de la durée de la sédation en fonction du soulagement des symptômes. Dans certaines situations de détresse vitale, un soulagement rapide est nécessaire (par exemple, syndrome d'asphyxie, hémorragie grave).

- **La sédation profonde et continue provoquant une altération profonde de la conscience maintenue jusqu'au décès (SPCMD)** (cotée SEDAPALL D3). La SPCMD vise à maintenir une altération de la conscience jusqu'à la fin de la vie, avec une profondeur de sédation ciblée, généralement équivalente à un score de moins 4 ou moins 5 sur l'échelle de Richmond. La sédation est alors profonde d'emblée indépendamment de l'intensité de la souffrance.

L'échelle de Richmond (RASS, pour Richmond Agitation-Sedation Scale en anglais) est un outil clinique largement utilisé pour évaluer le niveau d'agitation ou de sédation d'un patient, en particulier dans le contexte des soins intensifs et des soins palliatifs. Elle se compose d'une série de niveaux numérotés de -5 à +4, correspondant à un état de sédation profonde et d'agitation majeure respectivement (voir échelle en annexe).

Cette échelle de Richmond est précieuse pour les professionnels de la santé, car elle permet une évaluation rapide et reproductible de l'état de veille d'un patient, ce qui facilite la décision concernant l'administration de médicaments sédatifs ou l'ajustement

des traitements existants. Elle est particulièrement utile dans les contextes où le maintien de la sédation ou de la vigilance du patient est crucial pour la sécurité ou l'apaisement du patient comme dans les unités de soins intensifs ou de soins palliatifs.

Dans ce contexte, les traitements de maintien artificiel en vie, y compris la nutrition et l'hydratation, sont arrêtés. La SPCMD est encadrée par la loi Clayes Léonetti. Les indications, le processus de décision, l'organisation, l'évaluation et la surveillance de la SPCMD ont été fixés par la loi et complétés dans le guide du parcours de soins de la HAS, incluant la nécessité de recourir à une procédure collégiale. Cette exigence de consultation collégiale reste en vigueur même en pratique ambulatoire depuis la mise à disposition du midazolam à domicile qui n'était réservé qu'à l'usage hospitalier jusqu'en 2021 sauf par rétrocession **(73)**.

○ **Au niveau thérapeutique :**

En ce qui concerne les médicaments utilisés dans les sédations proportionnées (selon les directives de la HAS) **(74)** :

- Le midazolam est recommandé en première intention. L'administration par voie intraveineuse est préférable, et en l'absence d'accès veineux, la voie sous-cutanée peut être envisagée. Si l'efficacité n'est pas suffisante, il est conseillé de considérer rapidement des médicaments sédatifs de deuxième intention.
- Selon le médicament de deuxième intention choisi, le maintien ou l'arrêt progressif du midazolam sera décidé. Le remplacement du midazolam par une autre benzodiazépine et l'association de plusieurs benzodiazépines ne sont pas recommandés.

- Les neuroleptiques, notamment la chlorpromazine en IV et la lévomépromazine en SC, sont des options de deuxième intention. Dans ce contexte, l'avis d'un médecin expérimenté en soins palliatifs est recommandé, ainsi que la présence de soignants compétents pour surveiller la sédation.
- D'autres molécules peuvent être envisagées en deuxième intention, sous la supervision d'un médecin expérimenté et avec une surveillance appropriée. Parmi celles-ci : la kétamine, le propofol et la dexmédétomidine. Le phénobarbital et le gamma-hydroxybutyrate ne sont désormais plus recommandés dans ces situations.

La pratique d'une sédation proportionnée en situation palliative n'est recommandée qu'après avoir mis en œuvre toutes les bonnes pratiques de contrôle des symptômes.

En ce qui concerne les médicaments utilisés dans la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès (SPCMD) toujours selon les directives de la HAS **(74)** :

- Une surveillance étroite de l'efficacité et de la tolérance de la sédation par un professionnel de la santé et la collaboration avec une équipe spécialisée en soins palliatifs sont également recommandées, compte tenu du risque de tachyphylaxie.
- Le midazolam injectable est recommandé en première intention pour les SPCMD. L'administration intraveineuse est privilégiée, mais en cas d'impossibilité, la voie sous-cutanée peut être envisagée.
- L'association à un antalgique est recommandée pour prévenir les risques de douleur. Les molécules de deuxième intention sont similaires à celles utilisées pour les sédations proportionnées.

- Si l'efficacité de la sédation est insuffisante, un transfert vers un service d'hospitalisation est recommandé en cas de prise en charge à domicile.

Une SPCMD ne doit pas être envisagée si le symptôme ou la souffrance n'a pas été correctement évalué ou traité. Lorsqu'elle est mise en place, une évaluation clinique continue est recommandée pendant toute la durée de la sédation pour évaluer son efficacité, en utilisant des outils d'évaluation standardisés conformément aux directives de la HAS.

Les **trois critères** qui guideront l'ajustement de ces pratiques sédatives sont :

- La profondeur de la sédation évaluée par l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS) en annexe
- Le degré de soulagement des symptômes évalué à l'aide d'échelles d'hétéroévaluation comme l'Algoplus, l'ECPA en annexe
- Les effets indésirables potentiels tels que la tachyphylaxie nécessitant une augmentation des doses, la dépression respiratoire, les vomissements, etc.

À noter, l'utilisation d'opioïdes seuls n'a pas pour vocation d'être utilisée comme traitement de fond d'une sédation **(75)**.

III.3. Les limites de l'anxiolyse et de la SPCMD

Selon le Dr J. M. GOMAS : « L'anxiolyse traite une angoisse simple : le malade ne dort pas ou reste facilement et immédiatement réveillable (Richmond coté -1 ou -2). Elle n'est pas une sédation proportionnée ni profonde, et donc ne relève ni de la loi de 2016 ni de l'outil SEDAPALL ; elle n'impose pas une procédure collégiale puisque calmer l'angoisse est un banal contrôle de symptôme qu'il ne faut pas compliquer à l'extrême. »
(72).

Il est alors essentiel de bien analyser l'intentionnalité du traitement et de surveiller la vigilance en cas d'anxiolyse pour ne pas se laisser embarquer insidieusement dans un processus de sédation mal contrôlée.

III.4. Le cadre légal en France

En France, le cadre légal depuis 2016 avec la loi Claeys-Léonetti renforce le droit d'accès aux soins palliatifs. Que dit la loi concrètement ?

Pour les malades et des personnes en fin de vie, elle reconnaît un droit à la sédation profonde et continue en cas de symptômes pénibles réfractaires ou pour accompagner l'arrêt de traitement, à la demande du malade, mais également, dans certaines conditions, lorsque le patient est hors d'état d'exprimer sa volonté. La loi a également modifié le statut des directives anticipées. Elle ne prévoit par contre pas d'euthanasie ou le suicide assisté, mais par le biais du nouvel article L. 1110-5-2 du Code de la santé publique, la possibilité pour le patient, lorsqu'il désire éviter toute souffrance

ou ne pas subir d'obstination déraisonnable, de demander une sédation profonde et continue qui provoque une altération de la conscience. Ce nouvel article encadre donc cette pratique qui doit répondre à la demande de la personne atteinte d'une maladie grave et incurable.

○ **Vis-à-vis du patient au sens juridique**

Rappel de l'Art. L. 1110-5-2 du code de la santé publique :

« À la demande du patient d'éviter toute souffrance et de ne pas subir d'obstination déraisonnable, une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associé à une analgésie et à l'arrêt de l'ensemble des traitements de maintien en vie, est mise en œuvre dans les cas suivants :

- Lorsque le patient atteint d'une affection grave et incurable et dont le pronostic vital est engagé à court terme présente une souffrance réfractaire aux traitements.
- Lorsque la décision du patient atteint d'une affection grave et incurable d'arrêter un traitement engage son pronostic vital à court terme et est susceptible d'entraîner une souffrance insupportable.
- Lorsque le patient ne peut pas exprimer sa volonté et, au titre du refus de l'obstination déraisonnable mentionnée à l'article L. 1110-5-1, dans le cas où le médecin arrête un traitement de maintien en vie, celui-ci applique une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associée à une analgésie.
- La sédation profonde et continue associée à une analgésie prévue au présent article est mise en œuvre selon la procédure collégiale définie par voie

règlementaire qui permet à l'équipe soignante de vérifier préalablement que les conditions d'application prévues aux alinéas précédents sont remplies.

- À la demande du patient, la sédation profonde et continue peut-être mise en œuvre à son domicile, dans un établissement de santé ou un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles.
- L'ensemble de la procédure suivie est inscrit au dossier médical du patient. »

Rappel de l'Art. L. 1111-4 du code de la santé publique :

- « Toute personne a le droit de refuser ou de ne pas recevoir un traitement. Le suivi du malade reste cependant assuré par le médecin, notamment son accompagnement palliatif. »

○ Vis-à-vis du médecin

Cette loi soulève des enjeux éthiques et moraux pour les médecins. Certains pourraient interpréter la SPCMD comme une forme d'euthanasie indirecte, bien que cette interprétation ne corresponde pas à l'esprit de la loi. Il convient d'exercer une prudence particulière lors de l'utilisation de ces termes. Il est important de noter que l'Ordre des médecins a affirmé que la SPCMD est considérée comme un acte de soin et ne relève pas de la clause de conscience. Malgré ces interprétations variées, il demeure essentiel pour les médecins de respecter les principes éthiques fondamentaux tels que la bienveillance envers le patient, le respect de son autonomie et le principe de non-malfaisance lorsqu'ils mettent en œuvre cette pratique.

Rappel de l'art. L. 1110-5-3 :

- « Toute personne a le droit de recevoir des traitements et des soins visant à soulager sa souffrance. Celle-ci doit être, en toutes circonstances, prévenue, prise en compte, évaluée et traitée. »
- « Le médecin met en place l'ensemble des traitements analgésiques et sédatifs pour répondre à la souffrance réfractaire du malade en phase avancée ou terminale, même s'ils peuvent avoir comme effet d'abrégé la vie. Il doit en informer le malade (...), la personne de confiance (...), la famille ou, à défaut, un des proches du malade. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical. »
- « Toute personne est informée par les professionnels de santé de la possibilité d'être prise en charge à domicile, dès lors que son état le permet. »

○ **Limite du cadre légal**

Ceux qui sont pour une évolution de la loi considèrent que la législation en vigueur ne permet pas de répondre à toutes les situations de souffrance rencontrées. Aujourd'hui, seuls les critères de l'imminence du décès ou avec présence d'une souffrance réfractaire aux traitements justifient la mise en œuvre de la SPCMD.

Parmi ces situations évoquées, on peut citer **(76)** :

- Les **maladies neurodégénératives particulièrement graves**, telles que la **sclérose latérale amyotrophique** (SLA) ou la maladie d'Alzheimer pouvant entraîner des souffrances parfois réfractaires au traitement alors que le pronostic n'est engagé qu'à moyen terme.

- Les **états paucirelationnels stables (hors cas de la rédaction de directives anticipées)** pour lesquels un certain nombre de médecins estiment que la loi gagnerait à être clarifiée afin de les faire relever explicitement du dispositif de la sédation profonde et continue jusqu'au décès au titre du refus de l'obstination déraisonnable.

La question du suicide assisté ou de l'euthanasie est régulièrement discutée dans l'espace public. La dernière proposition de loi visant à affirmer le libre choix de la fin de vie et à assurer un accès universel aux soins palliatifs en France fut rejetée en 2021 et une nouvelle proposition de loi devrait être présentée au parlement en 2024, suite à une consultation nationale (convention citoyenne, recommandation du Conseil Consultatif National d'Éthique, rapport parlementaire, rapports de sociétés savantes...).

En effet, il est important de noter que certains départements se trouvent actuellement en situation de manque, ne disposant pas d'unités de Soins palliatifs (USP) ou de lits identifiés de Soins palliatifs (LISP). Cela se reflète notamment dans les résultats de l'enquête SAE réalisée par la Dress, citant l'exemple de territoires tels que la Guyane française ou Mayotte, qui font face à la problématique des déserts médicaux en matière de soins palliatifs (77).

IV. Le midazolam, modalités et conditions de son utilisation

IV.1. Indications et utilisation du midazolam en pratique

Le midazolam, un médicament de la classe des benzodiazépines, favorise l'action de l'acide gamma-aminobutyrique avec pour effet des propriétés sédatives, anxiolytiques, anticonvulsivantes et amnésiantes **(78)**. Le midazolam a un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que les autres benzodiazépines telles que le diazépam et le lorazépam, ce qui se prête à une plus grande flexibilité de son utilisation que les autres benzodiazépines **(79)**. Les reins excrètent le midazolam et son métabolite actif **(80)**. Le métabolisme se produit dans le foie par le système P450 dont fait partie le CY3A4 et CYP3A5 **(81)**.

Son utilisation clinique s'étend à plusieurs domaines à savoir l'anesthésiologie, la médecine d'urgence, la sédation en unité de soins intensifs et les procédures médicales invasives.

En anesthésiologie, le midazolam est souvent administré en préopératoire pour réduire l'anxiété et induire une amnésie temporaire **(82)**. Dans les situations d'urgence, il peut être utilisé pour maîtriser l'agitation et les crises convulsives. En unité de soins intensifs, il trouve sa place dans la sédation des patients ventilés mécaniquement ou nécessitant des interventions douloureuses.

Il se distingue également par son rôle crucial dans la gestion des symptômes en fin de vie (agitation, anxiété, dyspnée) et est notamment la molécule recommandée en première intention dans le cadre de la sédation profonde et continue jusqu'au décès **(83)**.

Il est particulièrement intéressant en raison de sa polyvalence galénique. Il peut être administré par voie orale, sous-cutanée, intraveineuse ou en spray nasal, offrant ainsi des options flexibles d'administration adaptées aux besoins individuels des patients **(84)**. Son action rapide permet de contrôler rapidement les symptômes émotionnels et physiques des patients, leur permettant ainsi de trouver le confort et la tranquillité nécessaires en cette période critique.

Cependant, son utilisation requiert une attention particulière en raison de ses effets secondaires potentiels, notamment la dépression respiratoire et la sédation excessive (tachyphylaxie) **(85)**. Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque ainsi qu'une surveillance étroite sont essentielles lors de l'administration de midazolam.

En explorant les indications spécifiques et les protocoles d'utilisation du midazolam, cette section vise à fournir un aperçu éclairé de son rôle clinique et de son impact sur les soins de santé chez les patients en fin de vie.

IV.2. Pharmacocinétique et pharmacodynamique

Le midazolam se lie fortement au récepteur des benzodiazépines dans le complexe GABA-A du cerveau, produisant des effets anxiolytiques, sédatifs, relaxants musculaires et anticonvulsivants **(86, 87)**. Sa capacité à traverser la barrière hématoencéphalique est favorisée par un équilibre pH-dépendant entre des structures à cycle ouvert et fermé de l'anneau benzodiazépine **(88, 89)**.

Les voies d'administration, que ce soit l'intraveineuse (IV) ou la sous-cutanée, entraînent un début d'action rapide en quelques minutes. Après une administration IV, le midazolam présente une demi-vie de distribution de 6 à 15 minutes, et une demi-vie

d'élimination de 1,5 à 3 heures **(90, 91)**. L'administration intramusculaire du midazolam est rapidement absorbée, avec un début d'action observé dans les 2 minutes suivant l'administration **(92)**. Les concentrations sériques maximales sont atteintes entre 23 et 40 minutes pour l'administration intramusculaire **(93, 94)**. L'administration intranasale (IN) présente un début d'action rapide avec un Tmax de 10 à 14 minutes, tandis que la biodisponibilité orale est de 40 à 50 % en raison du métabolisme de premier passage **(95)**. Lorsqu'il est administré par voie orale, le début de l'action est d'environ 15 minutes, ce qui reflète son absorption rapide par le tractus gastro-intestinal (GI). **(96)**. Le métabolisme du midazolam implique les enzymes CYP3A4 et CYP3A5 **(97)**. Les mutations du CYP3A4 peuvent entraîner une sédation accrue chez les patients. **(98)**.

Les métabolites résultants, tels que l' α -hydroxy-midazolam, sont excrétés sous forme de glucuronides. L' α -hydroxy-midazolam est pharmacologiquement actif, suivi de près par le métabolite glucuronidé, qui perd de sa puissance. L'excrétion principale du midazolam se fait par les reins **(80,99)**.

IV.3. Risque iatrogénique : le rôle de la polymédication

Le métabolisme du midazolam est principalement orchestré par l'enzyme CYP3A4, qui le transforme en métabolites hydroxylés **(100)**. Cette transformation est presque exclusive, avec des implications importantes sur les concentrations du midazolam et par conséquent, son effet. L'interaction avec des inducteurs et des inhibiteurs du CYP3A4 peut avoir un impact notable sur la disponibilité du midazolam. Diverses catégories de médicaments, dont les glucocorticoïdes, les antifongiques, les antibiotiques, les antiviraux, les antidépresseurs, les bloqueurs des canaux calciques et les antagonistes

des récepteurs H₂ à l'histamine ont la capacité d'influencer les niveaux de midazolam **(101)**.

Pour rappel, les cytochromes, appartenant à la famille des enzymes du cytochrome P450 (CYP), jouent un rôle vital dans le métabolisme des médicaments. Ces enzymes participent à l'oxydation, à la réduction et à d'autres réactions métaboliques qui influencent la biodisponibilité, l'efficacité et la sécurité des médicaments administrés.

Le système CYP est constitué de différentes isoformes, dont le CYP3A4, qui est largement impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments. L'expression et l'activité variables des cytochromes entre individus entraînent une variabilité interindividuelle dans la réponse aux médicaments **(9)** et exposent les patients à des risques potentiels tels que des interactions médicamenteuses indésirables (inhibiteur-inducteur enzymatique) et des effets inattendus (table des interactions médicamenteuses des médicaments métabolisée par le CYP et la glycoprotéine-P (Pgp ci-dessous)).

La compréhension des interactions médicamenteuses impliquant le midazolam prend toute son importance grâce à l'influence cruciale des cytochromes, en particulier CYP3A4, sur le métabolisme des médicaments en clinique. Sa possible implication sur les variations posologiques de midazolam au sein de cette population s'inscrit dans le cadre de mon étude.

IV.4.Applications cliniques du midazolam en soins palliatifs

○ Traitement par sédation dans la phase palliative :

Les patients en phase terminale peuvent présenter des symptômes réfractaires nécessitant une sédation proportionnée, voir une SCPMD. Le midazolam est une benzodiazépine largement utilisée à cet effet, il est considéré comme le traitement de première ligne en raison de sa demi-vie courte. **(102, 103)**. Il est également employé dans le cas de sédation proportionnée dite « de répit » comme par exemple le cas d'un patient qui présenterait des troubles du sommeil réfractaires aux thérapeutiques usuelles **(104)**.

En ce qui concerne les doses moyennes journalières, les données de la littérature citent une utilisation allant jusqu'à 79 mg/jour et une médiane à 30mg dans le cadre de la sédation proportionnée. **(105, 106, 107)**.

○ Délire et agitation :

Le midazolam est utilisé pour contrôler l'agitation de fin de vie notamment chez les patients en phase avancée de cancer, sa fréquence pouvant atteindre 47% chez ces patients, voire 93% toutes causes confondues selon Morita and al. **(108, 109)**. Des combinaisons avec d'autres médicaments ont montré des résultats positifs dans le contrôle de l'agitation et du délire réfractaire **(110)**.

- **Phénomènes d'émergence de la kétamine :**

Le midazolam peut être utilisé pour prévenir ou traiter les phénomènes d'émergence associés à la prise de kétamine **(111)**. Ce phénomène d'émergence se caractérise par une expérience psychologique ou mentale inhabituelle et parfois perturbante qui survient pendant ou après l'administration de la kétamine. Les manifestations peuvent varier d'une personne à l'autre, mais elles incluent souvent : des hallucinations, des rêves éveillés, de la confusion, une modification de la perception du temps, des sensations de dissociation (sensation de déconnexion entre l'esprit et le corps, créant une impression de flottement ou d'extracorporelité...).

- **Dyspnée :**

Les opioïdes sont utilisés pour le traitement de la dyspnée terminale, tandis que les anxiolytiques traitent l'anxiété associée. Il a été montré que l'association de midazolam à la morphine améliore nettement le contrôle de la dyspnée qu'avec le midazolam ou la morphine seuls **(112, 113)**.

- **Crises d'épilepsie :**

Le midazolam est couramment utilisé pour traiter l'état épileptique, de par ses multiples formes galéniques, il peut s'avérer très intéressant en soins palliatifs et en gériatrie notamment par la voie sous-cutanée **(114)**.

L'étude RAMPART (Rapid Anticonvulsant Médication Before to Arrival Trial) a identifié le midazolam intramusculaire comme étant non inférieur au lorazépam IV chez les adultes et les enfants pour les crises persistantes pendant plus de 5 minutes. **(115, 116).**

- **Spasme musculaire :**

Le midazolam parentéral peut soulager les spasmes musculaires et la spasticité chez les patients en fin de vie **(117).**

- **Renforcement de l'effet analgésique :**

L'ajout de midazolam en intrathécale permettrait d'optimiser l'antalgie du patient par gestion des effets indésirables liés aux analgésies peropératoires malgré les risques connus d'effets neurotoxiques selon une méta-analyse **(118).**

- **Hoquet :**

Le midazolam peut être utile pour gérer le hoquet chez les patients en phase terminale **(119).**

- **Prurit et obstruction biliaire :**

Le midazolam peut être efficace pour traiter les prurits réfractaires associés à l'obstruction biliaire, même s'il était initialement destiné à la sédation d'après Prieto and al. À noter également que ce traitement peut lui-même être pourvoyeur de prurit selon certaines données cliniques rapportées par la HAS **(120, 121).**

IV.5. Limite d'utilisation du midazolam : cas pratique

Giroud M. et al montre l'importance des représentations que se font les praticiens interrogés sur le midazolam qui correspond pour eux à un arrêt des traitements actifs et un risque de décès. La pratique de la sédation est souvent mal évaluée en raison de la difficulté pour les cliniciens à faire une distinction claire entre l'anxiolyse et la sédation, ainsi qu'en raison des défis associés à sa mise en œuvre **(122)**.

D'autre part en raison d'une importante variabilité interindividuelle **(9)**, et de son métabolisme par le CYP450, le risque de tachyphylaxie pouvant conduire à une dépression respiratoire et à une sédation excessive nécessite un monitoring rapproché. Ce risque étant majoré chez le sujet âgé chez qui une diminution des doses de 50% par rapport au sujet jeune suffirait à obtenir le même effet recherché. **(123)**.

Illustration via un cas pratique :

Patient de 85 ans ayant une cirrhose alcoolique au stade Child B, venant pour infection à coronavirus associée à une surinfection bactérienne. Il a comme principaux antécédents : une insuffisance rénale chronique d'origine hypertensive au stade G3B, une cardiopathie rythmique sur fibrillation auriculaire anticoagulée par de l'Eliquis®, et une dénutrition sévère avec une albuminémie à 26 g/l. À son arrivée au service d'accueil d'urgence, le patient en état de détresse respiratoire aiguë avec un balancement thoracoabdominal et plusieurs épisodes d'hématémèses.

L'azithromycine instaurée depuis 3 jours en ambulatoire par son médecin traitant est poursuivie en raison d'une allergie aux bêta-lactamines. Malgré l'introduction d'opiacés à visée anti-dyspnéisante, le patient reste agité et inconfortable.

Il est donc décidé dans le cadre de l'urgence de mettre en place une **sédation transitoire et proportionnée** (cotée SEDAPALL D1 ou D2) qui ne relève pas de la loi de 2016.

Pour rappel, cette procédure reste soumise aux recommandations de bonnes pratiques médicales sur le contrôle et l'urgence des symptômes graves en fin de vie, publiée par la HAS et les sociétés savantes, dont la SFAP, depuis trente ans. Le niveau de sédation est variable, mais l'échelle de Richmond est souvent cotée de -2 à -4.

Cet énoncé illustre le cadre d'utilisation du midazolam et ses limites avec :

- Comme première constatation celle de la caractérisation de symptôme non réversible : l'apparition d'une détresse respiratoire à priori réfractaire, argumentée par l'inefficacité des opiacés dans ce cas : « *malgré l'introduction d'opiacés à visée anti-dyspnéisante, le patient reste agité et inconfortable.* »
- Le deuxième point est celui de l'évaluation du confort du patient. Nous sommes dans le caractère urgent d'une situation qui paraît insoutenable pour le patient. L'évaluation objective de cet « inconfort » n'est pas tracée. Mais cela n'empêche pas l'équipe de tenter la sédation proportionnée par un processus de raisonnement « non analytique » ou « intuitif » (124). L'heure n'étant de toutes les façons pas au raisonnement hypothético-déductif ou analytique et la sédation proportionnée n'étant pas astreinte au cadre légal.
- La présence d'une sensibilité accrue chez les personnes âgées du midazolam en raison des modifications physiologiques liées à l'âge et donc la nécessité de

réduire les doses initiales de midazolam chez le patient âgé pour éviter une sédation excessive **(125)**.

- Le risque de confusion et de chute, en effet ce traitement peut engendrer une confusion mentale et une diminution de la vigilance sur le sujet âgé, augmentant ainsi le risque de chute et de blessure inutile.
- Le risque d'interaction médicamenteuse de la population gériatrique présentant souvent plusieurs comorbidités ce qui est le cas ici. Il faut donc souligner l'importance d'évaluer attentivement les interactions médicamenteuses potentielles avant d'administrer du midazolam chez les patients âgés.

Matériels et méthodes

Objectif de l'étude

Cette étude vise à examiner comment l'indication d'une sédation par midazolam a été retenue et tracée puis comment elle a été mise en pratique chez les patients gériatriques atteints de la Covid-19 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg entre le 01/04/2020 et le 30/04/2022. Tout cela en tenant compte des difficultés pratiques liées à l'utilisation de cette molécule étant donné la variabilité interindividuelle des patients.

Critère de jugement principal

- Évaluer la traçabilité de l'intentionnalité de la sédation et discuter de l'indication de l'usage du midazolam, en se concentrant sur la qualité des données dans le dossier médical. Analyser la fréquence d'utilisation de l'outil Sedapall pour encadrer les pratiques sédatives.

Critères de jugement secondaires

- Examiner les différences de posologie moyenne sur 24 heures du midazolam en fonction du score de fragilité du patient (en annexe).
- Évaluer les variations significatives de posologies moyennes du traitement de la dyspnée et de l'anxiété (midazolam) en fonction de la prise de médicaments inhibiteurs enzymatiques du CYP3A2, 2C9, C19, 2D6, et 1A2.

Certaines molécules inhibitrices des cytochromes CYP3A2 et 1A2, qui sont responsables de la métabolisation principale du midazolam, peuvent également avoir un effet inhibiteur sur d'autres sous-groupes du CYP P450, tels que le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP2D6. Cette inhibition croisée peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'utilisation du midazolam, ce qui explique pourquoi ces sous-groupes du CYP P450 ont été pris en compte lors du choix des médicaments inhibiteurs.

Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique menée dans plusieurs unités des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, notamment le service des urgences adultes, la gériatrie, la médecine interne et l'unité de soins palliatifs, sur la période du 01/04/2020 au 30/04/2022.

Critères d'inclusion

Les patients de plus de 75 ans, hommes et femmes, ayant reçu du midazolam par voie intraveineuse ou sous-cutanée pendant une infection à SARS-CoV-2, et dont le statut vital (vivant ou décédé) est mentionné dans le dossier médical, sont inclus. Les patients ont été inclus à partir des données de codage PMSI, la liste des patients a été transmis par les techniciens du département d'information médical (DIM).

Critères d'exclusion

Les patients pour lesquels le midazolam a été prescrit, mais non administré ont été exclus.

Recueil de données de la population

L'extraction donnée s'est faite à partir du logiciel informatisé de patient nommé « Dxcare » et le serveur de résultat « viewer » pour les données biologiques. Les données d'intérêt comprenaient :

- L'âge, le sexe, le service de prise en charge des patients, le lieu de vie, les dates d'entrée et de sortie d'hospitalisation, la présence ou non d'une polymorbidité (plus 5 comorbidités), le motif d'admission, la dépendance à l'oxygène, l'utilisation d'opiacés concomitant à la prise de midazolam, la prise d'une corticothérapie et le devenir du patient, via le dossier médical d'admission et les notes d'évolution médicale du patient.
- Le stade de la maladie rénale chronique, l'IMC, l'albuminémie, le score de fragilité du patient. Le calcul s'est effectué selon l'arbre décisionnel pour l'obtention de la Clinical Frailty Scale située en annexe et les données disponibles dans le dossier médical. Lorsque les données ne permettaient pas d'information précise sur les IADL, nous avons volontairement gardé le score le plus défavorable.
- La recherche de la présence ou non d'une indication du midazolam (anxiété, sédation proportionnée ou sédation profonde et continue jusqu'au décès), la mention de l'outil Sedapall dans les notes d'évolution
- L'adjonction d'un neuroleptique à la pratique sédative,
- La traçabilité du droit du patient (directive anticipée, avis du patient, personne de confiance, proche), la recherche de ces éléments ont été étendues aux documents externes scannés dans DXcare (**Figure 1** ci-après).

- Le niveau thérapeutique a été recherché explicitement sur le questionnaire dédié ou implicitement par les notes d'évolution ci-après :



Figure 1 - Fenêtres provenant de Dxcare montrant des exemples de niveaux de soins

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la moyenne et de l'écart-type. Les variables qualitatives l'ont été selon l'effectif et la proportion. Les dernières doses de midazolam prescrites ont été comparées entre le groupe de sujets présentant un inhibiteur de cytochrome et le groupe de sujets sans inhibiteur.

Cette comparaison a fait l'objet d'un test de Student. Les résultats ont été exprimés sous la forme de différence moyenne avec intervalle de confiance et p-value. Les analyses ont été réalisées via le logiciel R. Le risque alpha était fixé à 5 %.

Déclaration d'intérêt

L'auteure ne déclare avoir de liens d'intérêt, de quelque nature que ce soit, en rapport avec cette étude.

Résultats

Analyse statistique des résultats

Lors de notre étude, 53 sujets sur 79 ont pu être inclus selon les critères d'éligibilité sus-définis. Les vingt-six non intégrés à cette étude s'expliquent par la non-administration de midazolam malgré la prescription faite, l'impossibilité de calculer la clinical frail score.

L'âge moyen des sujets était de 85,6 +/- 5,8 ans et leur durée moyenne de séjour était de 12+/-16 jours. La majorité était des femmes (57%) provenant de leur domicile (79%) tandis que 21% résidaient en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). 37 sujets (70%) présentaient plus de 5 comorbidités et près d'un tiers était hospitalisé en gériatrie, soit 15 patients (28%).

De plus, un pourcentage élevé, soit 77%, a nécessité une oxygénothérapie, mettant en évidence la gravité des cas étudiés, et sur la cohorte, plus de la moitié des patients étaient sous corticothérapie (68%). Les données montrent également une valeur moyenne de l'albumine de 36,2 g/L, bien que 14 données manquantes aient été relevées. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 25,8 bien que 17 données manquantes aient également été notées.

En ce qui concerne l'Insuffisance rénale chronique (IRC), les stades étaient variés, avec une prévalence notable des stades 2 et 3b (34 et 32% respectivement).

Nous avons également étudié la dose journalière de morphine sur les 24 dernières heures du séjour avec une médiane de 22mg/24h administrée pour 44 patients soit 83% de l'effectif. Ceci suggère une utilisation fréquente de médicaments analgésiques lors de l'induction d'une sédation dans cette population. Les sujets inclus ont été décrits en (**Table 1 ci-dessous**).

Table 1 – Description de la population

Caractéristique à l'entrée	N = 53¹
Service	
Chirurgie digestive	1 (1,9%)
Gériatrie	15 (28%)
Médecine interne / maladies infectieuses	21 (40%)
Néphrologie	2 (3,8%)
Neurologie	1 (1,9%)
Pneumologie	7 (13%)
Soins palliatifs	1 (1,9%)
Urgences	5 (9,4%)
Sexe	
Féminin	30 (57%)
Masculin	23 (43%)
Âge	85,6 (5,8)
Lieu de vie	
Domicile	42 (79%)
EHPAD	11 (21%)
Oxygénothérapie	41 (77%)
Comorbidités > 5	37 (70%)
Albumine d'entrée ou des 3 mois précédents	
Manquant	14
IMC (kg/m²)	25,8 (4,3)
Manquant	17
Insuffisance rénale chronique (stade)	
Stade 1	6 (11%)

Caractéristique à l'entrée	N = 53¹
Stade 2	18 (34%)
Stade 3a	5 (9,4%)
Stade 3b	17 (32%)
Stade 4	6 (11%)
Stade 5	1 (1,9%)
Morphine (mg/24h)	22 (24)
Neuroleptique	19 (36%)
Corticothérapie	36 (68%)
Médicaments inhibiteurs de cytochrome	22 (42%)
Durée de séjour (jours)	12 (16)

¹n (%) ; moyenne (ET)

La majorité des sujets avait une indication d'anxiolyse par bolus en dose unique (98%), 40 patients soit 75% ont bénéficié d'une sédation proportionnée et deux patients (3,8%) d'une SPCMD. Parmi les sujets, qui ont bénéficié d'une sédation proportionnée et d'une SPCMD, 97.4% soit 38 patients sur 39 ont bénéficié au préalable d'une anxiolyse par bolus de midazolam.

La dose moyenne par 24h retrouvée pour la SPCMD est de 22 mg et pour la sédation proportionnée de 20 mg. Soit une moyenne globale de 20mg pour les deux types de sédation (**voir Table 2**).

L'indication était tracée dans 48 dossiers (91%). L'outil SEDAPALL n'a été retrouvé dans aucun des dossiers consultés. On retrouve une indication sur l'introduction du midazolam dans 37 dossiers (92%) ayant reçu une sédation proportionnée et sur l'ensemble des dossiers pour la SPCMD. Les symptômes respiratoires étaient

prépondérants en termes de motivation dans les deux cas. Seuls les cas de sédation proportionnée et leurs motifs sont présentés sur la Figure 1 pour des raisons d'effectifs.

Figure 1 – Motif d'introduction du midazolam en sédation proportionnée

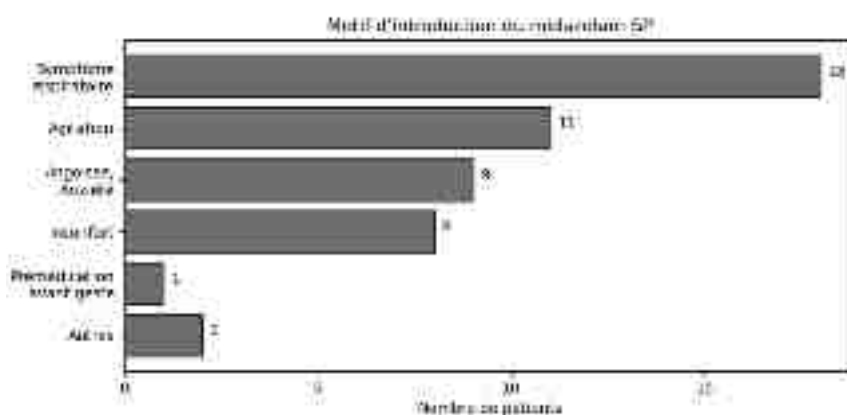


Table 2 - Indication et caractéristique de la posologie de midazolam

Caractéristique à l'entrée	N = 53 ¹
Utilisation de l'échelle SEDAPALL	0 (0%)
Anxiolyse	52 (98%)
Sédation proportionnée	40 (75%)
SPCMD	2 (3,8%)
Traçabilité du motif d'introduction du midazolam	48 (91%)
Anxiolyse (dose unitaire en mg ou bolus)	2,11 (1,34)
Non concernés (non prescrit)	3

Caractéristique à l'entrée	N = 53¹
Durée de la sédation (proportionnée ou SPCMD) en heures	72 (81)
Non concernés, car absence de sédation, mais uniquement administration de bolus ou interdoses.	12
SP dose en mg par 24h (dernière prescription considérée)	20 (14)
Manquant	11
Variation de dose de midazolam à 24h (en %)	50 (131)
Variation de dose de midazolam à 48 h (en %)	11 (38)
Variation de dose de midazolam à 72 h (en %)	4,7 (20,2)

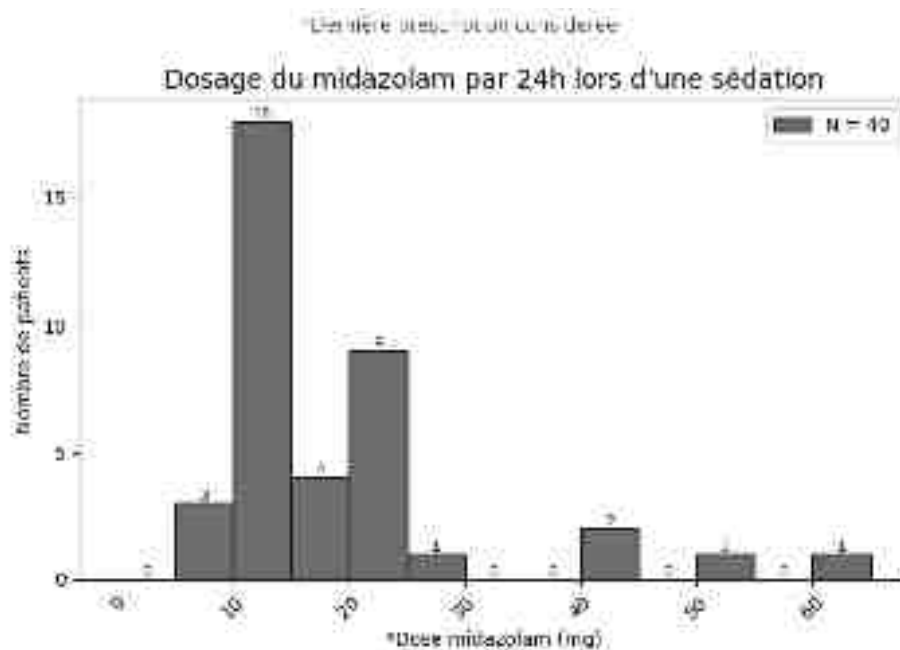
¹n (%) ; Moyenne (ET)

Les doses de midazolam prescrites à t0 étaient rehaussées de 50% en moyenne à 24h puis de 11% et 4,7% à 48h et 72h respectivement. La majorité des sujets (81%) présentait un score de fragilité CSF de 6 ou 7 points équivalent à la catégorie des patients fragiles (**voir Table 3 et CSF en annexe**), dénotant une très faible diversité de CSF dans notre échantillon. Il était donc difficile de mettre en évidence une différence lors de l'adaptation des posologies de midazolam selon la fragilité observée.

Table 3 - Répartition des patients selon le score de fragilité

Caractéristique à l'entrée	N = 53 ¹
CSF	
4	3 (5,7%)
5	1 (1,9%)
6	16 (30%)
7	27 (51%)
8	4 (7,6%)
9	2 (3,8%)

¹n (%); Moyenne (ET)

Figure 2 - Répartition des patients selon le dosage du midazolam par 24h lors d'une sédation proportionnée

En nous reposant sur la dernière prescription de midazolam recueillie (**Figure 2**), nous constatons que la posologie prescrite était en moyenne plus élevée chez les sujets avec inhibiteur de cytochrome (22 ± 16 mg/24h) que chez les sujets sans inhibiteurs (18 ± 12 mg/24h). Néanmoins, cette différence n'était pas significative ($3,6$ [-5,3 ; 12] mg/24h, $p = 0,4$). (**Table 4** ci-dessous).

De prime abord, nous observons en moyenne un dosage légèrement plus important chez les sujets présentant plus de 5 comorbidités (20 ± 14 mg/24h) que chez les sujets présentant moins de comorbidités (19 ± 15) toutefois, sans différence significative ($1,0$ [-8,8 ; 11] mg/24h, $p = 0,8$). Il est possible également de constater une dose de morphine supérieure chez ces sujets polypathologiques (24 ± 26 mg/24h) par rapport aux autres (18 ± 16 mg/24h). De même, cette différence n'a pas été significative ($6,0$ [-5,8 ; 18] mg/24h, $p = 0,3$). (**Table 5** ci-dessous).

Table 4 - Posologie moyenne de midazolam par 24h pour la sédation proportionnée avec et sans inhibiteurs du CYP3A2, 2C9, C19, 2D6, et 1A2.

Caractéristique	Avec inhibiteur, N = 22 ^a	Sans inhibiteur, N = 31 ^a	Différence ^b	95% IC ^c	p-valeur
SP dose en mg par 24h (dernière prescription considérée)	22 (16)	18 (12)	3,6	-5,3 - 12	0,4
Manquant	2	9			

^aMoyenne (ET)

^btest de Student

^cIC = intervalle de confiance

Table 5 - Posologie moyenne de midazolam par 24h pour la sédation proportionnée et posologie moyenne de morphine pour les patients polypathologiques ou non

Caractéristique	Comorbidités ≤ 5, N = 16 ¹	Comorbidités > 5, N = 37 ¹	Différence ²	95% IC ³	p-valeur ²
SP dose en mg par 24h (dernière prescription considérée)	19 (15)	20 (14)	-1,0	-11 - 8,8	0,8
Manquant	2	9			
Morphine (mg/24h)	16 (16)	24 (26)	-6,0	-16 - 5,6	0,3

¹Moyenne (ET)²test de Student³IC = intervalle de confiance

Enfin, nous nous sommes concentrés sur les aspects liés au niveau thérapeutique et au devenir des patients gériatriques. Environ 75% des patients de l'étude avaient un niveau thérapeutique tracé dans le dossier médical. La majorité (50%) avait un niveau 4 soit l'équivalent d'une prise en charge palliative exclusive, suivi de près par ceux du niveau 3 (48%) soit l'équivalent prise en charge curative proportionnée sur place. (**Table 6** ci-dessous). Parmi les patients ayant un niveau thérapeutique tracé, on retrouvait une motivation du niveau thérapeutique chez 72%.

Par ailleurs, dans seulement 15% des cas, la traçabilité d'un recueil de l'avis du patient est retrouvée. Dans seulement 7,5 % des cas, des directives anticipées ont été identifiées.

Dans une proportion significative de 58% des cas, une personne de confiance est désignée dans la prise en charge des patients.

La grande majorité des patients (83%) sont décédés au cours de leur hospitalisation, un faible pourcentage est retourné à leur lieu de vie (7,5%) ou a été transféré (9,4%).

Table 6 - Niveaux thérapeutiques contexte et mise en application, et devenir de la population d'étude

Caractéristique	N = 53¹
Indication tracée	40 (75%)
Niveau (1-4)	
2	1 (2,5%)
3	19 (48%)
4	20 (50%)
Manquant	13
Motivée	29 (55%)
Avis du patient recueilli	8 (15%)
Directives anticipées	4 (7,5%)
Personne de confiance	31 (58%)
Proches	33 (62%)
Devenir du patient	
Décès	44 (83%)
Retour lieu de vie	4 (7,5%)
Transfert	5 (9,4%)

¹n (%)

Discussion

L'âge moyen de notre population d'étude était de 85,6 +/- 5,8 ans et concernait une majorité de femmes provenant de leur domicile (79%) tandis que 21% résidaient en EHPAD. Leur durée moyenne de séjour était de 12+/-16 jours soit une médiane de 8 jours correspondant au chiffre médian de la durée de séjour (MCO ou MCO et SSR ayant non séjourné aux soins intensifs) des patients ayant eu la COVID-19 selon une étude de la direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques menées entre le 1er mars 2020 et le 15 juin 2020 **(126)**.

La majorité de la cohorte soit 37 sujets (70%) était polymorbide (plus de 5 comorbidités) et près d'un tiers était hospitalisé en gériatrie, soit 15 patients (28%). De plus, un pourcentage élevé, soit 77%, a nécessité une oxygénothérapie, et 83% sont décédés mettant en évidence la gravité des cas chez les patients ayant reçu du midazolam. 68% des patients ont bénéficié d'une corticothérapie comparable aux pourcentages de patients oxygène-dépendants. Ceci reflète bien la mise en application des recommandations du traitement des patients présentant des formes graves de la COVID-19 présentées par l'étude "RECOVERY" **(127)**.

Parmi les données d'intérêt pouvant impacter la pharmacocinétique du midazolam, nous avons relevé : la fonction rénale, l'IMC, le taux d'albumine sérique et la présence d'inhibiteur du CYP P450. Cependant, plusieurs patients présentaient des données manquantes, ce qui a empêché l'exploitation de l'ensemble des données d'intérêt (cf. **Table 1**).

Nos résultats mettent en évidence que l'ensemble des patients avait une indication d'utilisation du midazolam répartie de la manière suivante : 98% d'anxiolyse en dose unique ou bolus avec un dosage moyen de 2mg, 75% ont eu une sédation proportionnée avec un dosage moyen par 24h de 20mg et 3.8% ont eu une SCPMD avec un dosage moyen de 22mg/24h. Le motif d'introduction d'une sédation ou d'une anxiolyse est tracé pour 91% des dossiers. Ceci démontre de manière satisfaisante la clarté et la cohérence des informations médicales associées à l'administration de ce médicament dans notre échantillon de patients.

Les résultats semblent converger vers les doses moyennes répertoriées dans la littérature (**105, 106, 107**), ce qui contredit fortement la possibilité d'une utilisation disproportionnée du médicament.

Sur les 92% de dossiers présentant une traçabilité du motif de sédation proportionnée, la motivation principale retenue était celle de la survenue de symptômes respiratoires réfractaires bien connus pour être une complication de la COVID-19 comme le suggère l'étude de Muck et al (**128**).

En ce qui concerne le soulagement des symptômes pénibles ou réfractaires, une augmentation significative de la dose de midazolam n'a été observée que 24 heures après (50 %), puis à des taux moindres à 48 heures (11 %) et 72 heures (4,7 %). Ceci peut suggérer un réajustement des doses peu fréquent et possiblement une réévaluation des symptômes insuffisante.

L'outil Sédapall n'a pas été mentionné ni utilisé dans aucune des situations cliniques. Ces observations soulèvent des questions quant à la réactivité des protocoles de sédation en place et à leur capacité d'ajustement en temps réel en fonction de la réponse du patient.

Le niveau thérapeutique était tracé dans 75% des dossiers avec près de 50 % des patients classés en niveau 4, correspondant à une prise en charge palliative exclusive et 48% en niveau 3 correspondant à des soins proportionnés en milieu conventionnel. Par ailleurs, dans seulement 15% des cas, la traçabilité d'un recueil de l'avis du patient est retrouvée et dans seulement 7,5 % des cas, des directives anticipées ont été identifiées.

Dans une proportion significative de 58% des cas, une personne de confiance est désignée dans la prise en charge des patients. D'après l'étude réflexive de Dr Lamouille-Chevallier sur les "les freins et leviers à l'élaboration des directives anticipées en soins palliatifs" **(129)**, il en ressort tout d'abord que l'absence de rédaction de directives anticipées pourrait s'expliquer par des difficultés de projection dans le temps de la fin de vie en raison de l'incertitude, de la progression de la maladie et d'une temporalité inadéquate. Certains patients craignent que leurs directives écrites ne soient pas comprises correctement et perçues comme contraignantes plutôt que des choix flexibles. Les personnes âgées, en particulier, préfèrent souvent une approche paternaliste et sont moins enclines à prendre des décisions autonomes.

Les expériences personnelles et familiales, ainsi que les croyances philosophiques, semblaient également influencer la rédaction des directives anticipées dans cette étude **(129)**.

Notre étude révèle une prévalence élevée de fragilité, avec 81 % des patients présentant un score de fragilité (CSF) de 6 ou 7 points. Contrairement à nos hypothèses initiales, aucune variation significative des posologies de midazolam en fonction du niveau de fragilité n'a été mise en évidence. Il en va de même pour la titration de midazolam au cours des 72 premières heures. Cela soulève des questions sur les autres facteurs cliniques pouvant influencer la posologie moyenne journalière de midazolam chez ces

patients. Il est plausible que d'autres considérations cliniques aient primé, notamment l'état de nutrition du patient, l'importance de la maladie rénale chronique, la présence d'une antalgie de pallier III ou la prise de neuroleptiques associée et voir pour certains la présence d'une atteinte hépatique ou non. Les insuffisances rénales aiguës et hépatiques sont des facteurs prépondérants de la modification de la pharmacocinétique du midazolam, comme le montre si bien Iwona Zaporowska-Stachowiak et al (**130**). Étant donné que le métabolisme hépatique du midazolam implique le CYP 450, nous avons exploré l'impact potentiel de la prise concomitante d'inducteurs du cytochrome et la présence ou non d'une insuffisance rénale chronique sur la posologie moyenne prescrite. Les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes de patients ayant reçu ou non des inducteurs du CYP 450, ni entre les patients polyopathologiques et non polyopathologiques, en ce qui concerne les variations posologiques ceci va donc à l'encontre de nombreuses études concernant les interactions médicamenteuses avec le midazolam notamment celle de Bolon et al qui montre bien une augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam en présence de certains inhibiteurs enzymatiques (**9**).

Cependant, il est important de noter que ces facteurs doivent être pris en compte dans la pratique clinique, car des comorbidités telles que l'insuffisance rénale ou hépatique peuvent altérer la métabolisation du midazolam, et donc indirectement influencer la posologie.

L'étude présente plusieurs atouts, notamment l'absence d'études similaires abordant ces objectifs de recherche avec une population gériatrique atteinte de la Covid-19 et recevant du midazolam, selon nos critères d'inclusion. La recherche d'études

cliniques évaluant les pratiques de prescription des traitements et notamment du midazolam selon CSF est également inexistante dans les données de la littérature.

Elle ouvre la voie à une nouvelle démarche de recherche dans ce domaine. De plus, la caractérisation détaillée de la population polypathologique, malgré son hétérogénéité, est un des points forts de cette étude.

Cependant, la taille de l'effectif, impacte clairement la puissance de cette étude et le caractère rétrospectif, observationnel et monocentrique font de cette étude un faible niveau de preuve scientifique.

Nous retenons également la présence de biais de sélection tel que le choix d'une population gériatrique ayant eu la COVID-19 rendant difficile la généralisation des résultats à la population générale gériatrique. De plus, les pratiques déployées durant cette période difficile (afflux de patient, pénurie de soignants ...) ne sont probablement pas représentatives des situations où les hôpitaux sont en dehors de périodes de tensions. Par ailleurs, nous relevons des biais de confusions pouvant être à l'origine d'une interprétation erronée des résultats telles que l'absence de prise en compte des éléments cliniques liés au patient pouvant influencer le dosage moyen du midazolam (étude de la fonction rénale, hépatique, l'IMC, etc.).

Pour renforcer la validité de nos résultats, il serait opportun d'envisager plusieurs améliorations méthodologiques dans de futures recherches :

Premièrement, une augmentation de la population d'étude permettrait d'obtenir des résultats plus robustes et de mieux généraliser les conclusions à une population plus large de patients gériatriques recevant du midazolam.

Deuxièmement, une caractérisation plus détaillée de la population sur la polymédication, le score de fragilité, l'état nutritionnel, la présence de maladies rénales

ou hépatiques, la prise de neuroleptiques, de manière prospective serait bénéfique pour mieux comprendre les facteurs qui pourraient influencer la prescription de midazolam.

Concernant les différentes pratiques sédatives, il serait judicieux d'encourager les médecins à utiliser des outils spécifiques encadrant les pratiques telles que l'outil Sédapall, afin de les standardiser améliorant ainsi la traçabilité des indications et la qualité des soins. Enfin, la réalisation d'un monitoring en temps réel des paramètres de pharmacocinétique des patients comme l'a déjà fait M. Bolon et al (**9**) pourrait au niveau gériatrique venir renforcer les données de la littérature.

En intégrant ces recommandations dans de futures études, il serait possible d'approfondir notre compréhension des pratiques de prescription du midazolam chez les patients gériatriques et d'améliorer la qualité des soins qui leur sont prodigués, notamment dans le contexte de la pandémie de coronavirus. Ces avancées pourraient également servir de modèle pour des approches similaires dans d'autres domaines de la médecine gériatrique.

Conclusion

Le contexte sanitaire lié à la pandémie de COVID-19 a fréquemment nécessité la mise en place de soins palliatifs, de par l'importante mortalité de cette affection chez les personnes âgées fragiles. Le midazolam a ainsi été prescrit pour la gestion des symptômes pénibles et réfractaires au point de provoquer une pénurie.

Dans le cadre des symptômes réfractaires, le midazolam est le traitement de premier choix pour la réalisation d'une sédation proportionnée aux symptômes ou d'une SPCMD.

Notre étude visait principalement à examiner comment l'indication d'une sédation par midazolam avait été retenue, tracée, puis mise en pratique chez les patients gériatriques atteints de la Covid-19 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg en tenant compte des difficultés pratiques liées à l'utilisation de cette molécule (variabilité interindividuelle, interactions médicamenteuses). Notre étude montre que la principale indication du midazolam a été la gestion des symptômes respiratoires pénibles réfractaires consécutifs à la COVID-19. Une sédation proportionnée a été suffisante pour la gestion des symptômes dans la majorité des cas.

Pour cette étude, la posologie moyenne retrouvée au cours des 24 dernières heures était d'environ 20 mg pour la sédation proportionnée et 22 mg pour la SPCMD par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de variations des doses administrées en fonction des facteurs justifiant une éventuelle adaptation des posologies journalières de midazolam, telles que la polymorbidité, le score de fragilité ou la présence d'un inhibiteur du CYP P450.

Des recherches futures menées de manière prospective et multicentrique pourraient explorer davantage ces aspects, pour l'amélioration de la prise en charge des patients gériatriques présentant des symptômes réfractaires et garantir ainsi des prescriptions appropriées et personnalisées.

VU

Strasbourg le 27 septembre 2023

Le président du Jury de Thèse

Professeur Georges KALTENBACH



Georges KALTENBACH
Professeur

Vu et approuvé
Strasbourg, le 29 SEP. 2023
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



Annexe

NIVEAU THÉRAPEUTIQUE EN GÉRIATRIE (HUS)

The image shows a screenshot of a medical software interface. It features several sections with dropdown menus and input fields. On the left, there are sections for 'HISTORIQUE', 'ANAMNÈSE', and 'EXAMEN'. The central part contains several scales with 'Oui' and 'Non' options, including 'Glasgow', 'MMS', 'MMSE', 'GDS', and 'GDS-15'. On the right, there are more input fields and a 'Date' field. The interface is designed for data entry and patient assessment.

ÉCHELLE DE RICHMOND

Echelle de vigilance-agitation de Richmond (*Richmond agitation sedation scale RASS*) [1,2] ; validation française par Chanques et coll [3]

-4	combattif	combattif, danger immédiat envers l'équipe.
-3	très agité	tire, arrache tuyaux et cathéters et/ou agressif envers l'équipe
-2	agité	mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
-1	ne tient pas en place	anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressifs
0	éveillé et calme	
+1	somnolent	Pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (≥ 10 sec)
+2	diminution légère de la vigilance	Reste éveillé brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10 sec)
+3	diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (ex : ouverture des yeux) mais pas de contact visuel
+4	diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)
+5	non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)

TYOLOGIE SEDAPALL DÉTAILLÉE

Typologie SEDAPALL détaillée

Axe D Durée prescrite détaillé	Contexte	Type détaillé
D1 Sédation transitoire (réversible*)	Sédation de très courte durée pour soins ou actes entraînant un inconfort réfractaire*	D1a
	Sédation nocturne pour insomnie réfractaire*	D1b
	Autres situations	D1c
D2 Sédation de durée indéterminée (potentiellement réversible*)	Situations d'urgences palliatives anticipées* (détresse asphyxique, hémorragique ou agitation terminale)	D2a
	Autres situations	D2b
D3 Sédation maintenue jusqu'au décès (irréversible*)	Dans le cadre du droit à la SPCMD* si souffrances réfractaires aux traitements ET d'un pronostic engagé à court terme* pour un patient exprimant une demande* de SPCMD	D3a
	Dans le cadre du droit à la SPCMD* si refus par un patient d'un traitement de maintien artificiel en vie et qui exprime une demande* de SPCMD afin de prévenir une souffrance insupportable	D3b
	Dans le cadre du droit à la SPCMD* si une décision d'arrêt de traitements de maintien artificiel en vie chez un patient hors d'état d'exprimer sa volonté	D3c
	Hors du cadre du droit à la SPCMD*	D3d
Axe C Consentement* détaillé	Contexte	Type détaillé
C0 Absence de consentement	Patient dans l'incapacité d'exprimer sa volonté	C0a
	Consentement non recueilli (avec argumentation)	C0b
C1 Consentement donné par anticipation	Consentement anticipé recueilli oralement	C1a
	Consentement exprimé dans les directives anticipées du patient	C1b
C2 Consentement		C2
C3 Demande de sédation	Demande spontanée du patient	C3a
	Demande du droit à la sédation dans le cadre légal de la SPCMD*	C3b

ÉCHELLE RDOS VERSION FRANÇAISE

RESPIRATORY DISTRESS OBSERVATION SCALE POUR L'ÉVALUATION DE LA DYSPNÉE TRANSCRIPTION FRANÇAISE*				
	NOMBRE DE POINTS			TOTAL
	0	1	2	
FREQUENCE RESPIRATOIRE	< 18	18 - 30	> 30	
FREQUENCE CARDIAQUE	< 90	90 - 110	> 110	
ATTENTION : SÉVÈREMENT INVOLENTAIRE	Non	Occasionnelle	Fréquente	
UTILISATION DES MUSCLES ACCESSOIRES : ÉLEVATION DES CLAVICULES À L'INSPIRATION	Non	Légère	Prédominante	
DÉFORMATION PARADOXALE : DÉPRESSION JUGULAIRE À L'INSPIRATION	Non		Oui	
ÉCARTEMENT DES ALÈS DU NEZ	Non		Oui	
TALES DE FIN D'INSPIRATION	Non		Oui	
EXPRESSION DE CRAINTE <ul style="list-style-type: none"> * YLUX VERRÉS SAUVÉS * MUSCLES DU VISAGE CONTRACTÉS * FERMETURE DES YEUX * BOUCHE OUVERTE * DENTS SERRÉES 	Non		Oui	
TOTAL				

Chaque item est coté de 0 à 2. L'échelle note la dyspnée de 0 à 16, 0 signifiant l'absence de dyspnée, 16 une dyspnée maximale. Un score supérieur à 8 prédirait une dyspnée modérée à sévère.

*Zacut-Franz M, Thierry-Chines T, Frédéric Goldmann E. Dyspnée en soins palliatifs : épidémiologie, neurophysiologie et évaluation. Médecine palliative 2016; 18: 69-77.

ÉCHELLE ECPA

ÉVALUATION COMPORTEMENTALE
DE LA DOULEUR
CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Échelle ECPA

I - OBSERVATION AVANT LES SOINS

1/ EXPRESSION DU VISAGE - REGARD ET MIMIQUE

Visage détendu	0
Visage soucieux	1
Le sujet grince du temps en temps	2
Regard effrayé ou/et visage crispé	3
Expression complètement figée	4

2/ POSITION SPONTANÉE au repos (incluant d'une attitude ou position antalgique)

Aucune position antalgique	0
Le sujet évite une position	1
Le sujet adopte une position antalgique	2
Le sujet recherche sans succès une position antalgique	3
Le sujet reste immobilisé comme risqué par la douleur	4

3/ MOUVEMENTS (OU MOBILITE) DU PATIENT (hors et/ou dans le lit)

Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude*	0
Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements	1
Le sujet ralentit des mouvements contrairement à son habitude*	2
Immobilité contrairement à son habitude*	3
Absence de mouvement** ou évite également contrairement à son habitude*	4

* la référence est pour le patient (ou) le proche

** le sujet ne peut effectuer des mouvements volontaires par suite de la douleur

4/ RELATION À AUTRUI

Il s'agit de toute relation, quel qu'en soit le type : regard, geste, expression...

Même type de contact que d'habitude*	0
Contact plus difficile à établir que d'habitude*	1
Évite la relation contrairement à l'habitude*	2
Absence de tout contact contrairement à l'habitude*	3
Indifférence totale contrairement à l'habitude*	4

* voir annexes (voir introduction)

II - OBSERVATION PENDANT LES SOINS

5/ Anticipation ANXIEUSE aux soins

Le sujet ne montre pas d'anxiété	0
Angoisse du regard, impression de peur	1
Sujet agité	2
Sujet agressif	3
Cris, sanglots, gémissements	4

6/ Réactions pendant la MOBILISATION

Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une attention particulière	0
Le sujet a un regard attentif et tendu pendant la mobilisation et les soins	1
Le sujet recule de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins	2
Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins	3
Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins	4

7/ Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES

Aucune réaction pendant les soins	0
Réaction pendant les soins, sans plus	1
Réaction au TOUCHER des zones douloureuses	2
Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses	3
L'approche des zones est impossible	4

8/ PLAINTES exprimées PENDANT le soin

Le sujet ne se plaint pas	0
Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui	1
Le sujet se plaint dès la présence du soignant	2
Le sujet gémit ou pleure silencieusement de façon sporadique	3
Le sujet tréne ou se plaint volontiers de façon spontanée	4

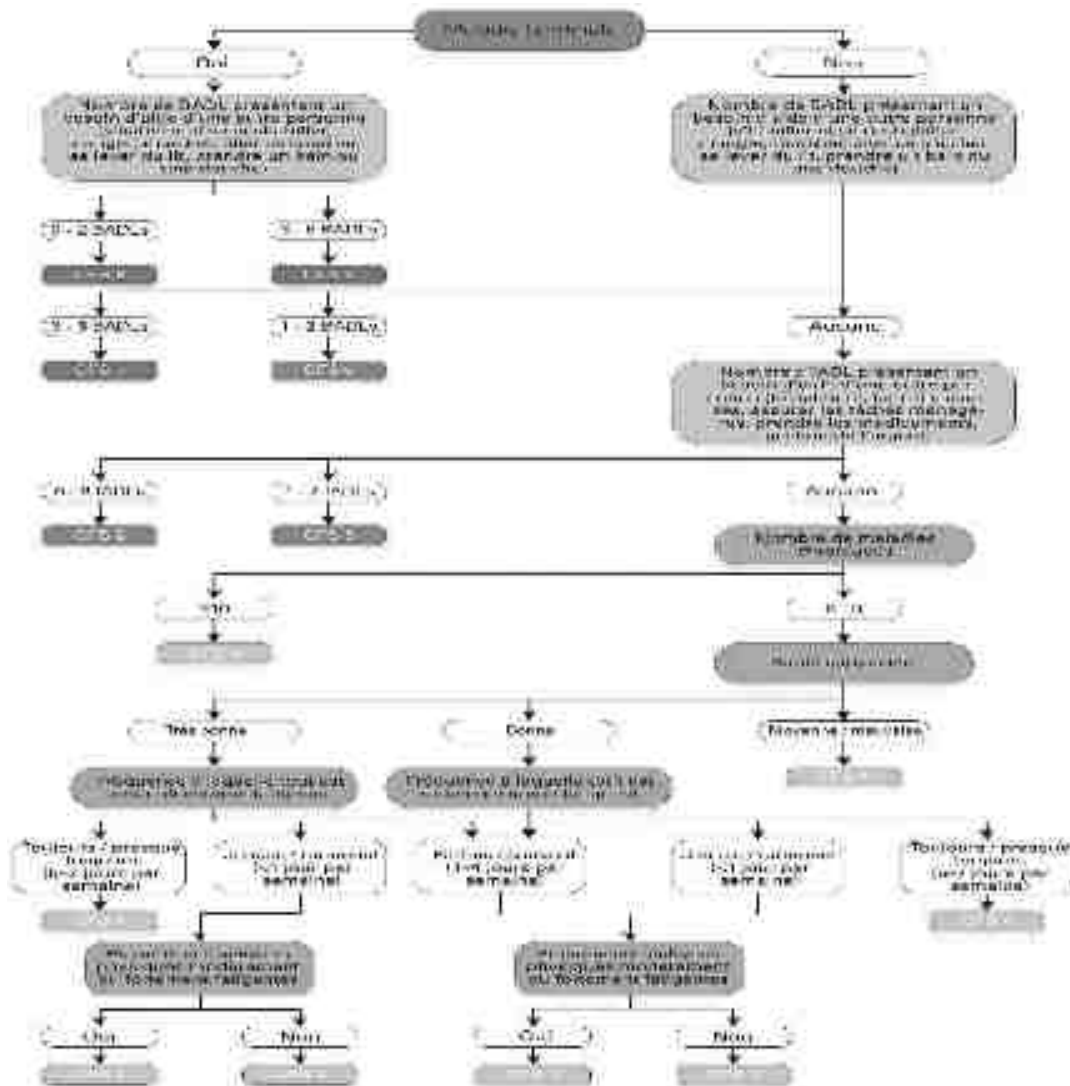
PATIENT

NOM : Prénom : Sexe : Âge :

Date : Service :
Heure : Nom du Cotuteur :

SCORE

SCORE CFS DÉTAILLÉ



Arbre décisionnel pour l'obtention de la Clinical Frailty Scale (CFS). BADL : activités de base de la vie quotidienne, IADL : activités instrumentales de la vie quotidienne (modifiée d'après Theou O, et al., 2021 [10] : Theou O, Pérez-Zepeda MU, van der Valk AM, Searle SD, Howlett SE, Rockwood K. A classification tree to assist with routine scoring of the Clinical Frailty Scale. *Age Ageing* 2021 ;50 : 1406–11. © The Authors 2021.

SCORE CSF SIMPLIFIÉ

	1	Très bonne condition physique Les personnes de cette catégorie sont robustes, actives, pleines d'énergie et motivées. Elles s'entraînent régulièrement et présentent la meilleure forme dans leur tranche d'âge.
	2	Moyennement actif Les personnes de cette catégorie ne présentent aucun symptôme pathologique actif , mais ne sont pas en aussi bonne forme que les personnes de la catégorie 1. Elles sont moyennement actives ou temporairement très actives , p. ex. de manière saisonnière.
	3	Se débrouille bien Les symptômes pathologiques de ce groupe de personnes sont bien contrôlés, mais, en dehors de la marche dans le cadre d'activités quotidiennes, elles ne bougent pas régulièrement .
	4	Vulnérable Même si elles ne dépendent pas d'aides externes au quotidien , les personnes de cette catégorie sont souvent limitées dans leurs activités en raison de leurs symptômes pathologiques . Elles se plaignent fréquemment de fatigue diurne et/ou rapportent que les activités quotidiennes prennent plus de temps.
	5	Faiblement fragile Les personnes de cette catégorie sont manifestement ralenties dans leurs activités et ont besoin d'aide lors d'activités exigeantes telles que les affaires financières, le transport, les tâches ménagères lourdes et la gestion des médicaments.
	6	Moyennement fragile Les personnes de cette catégorie ont besoin d'aide pour toutes les activités extra-ménagères et la gestion financière . A la maison, elles ont souvent des difficultés avec les escaliers et nécessitent éventuellement d'être guidées ou légèrement assistées pour s'habiller.
	7	Très fragile En raison de handicaps physiques ou cognitifs, les personnes de cette catégorie dépendent complètement d'une aide externe pour les soins corporels. Leur santé est toutefois stable . La probabilité de décès dans les 6 prochains mois est faible.
	8	Extrêmement fragile Dépendant complètement d'une assistance et se rapprochant de la fin de vie . Les personnes de cette catégorie se rétablissent rarement de maladies légères.
	9	Malade en phase terminale Personnes de cette catégorie ont une espérance de vie <6 mois . La catégorie se réfère à des personnes qui ne présentent autrement aucun signe de fragilité .

Bibliographies

1. Fouillet A, Ghosn W, Naouri D, Coudin E. Covid-19 : troisième cause de décès en France en 2020, quand les autres grandes causes baissent. Bull Épidémiol Hebd. 2022 ;2–12.
2. SPF. COVID-19 : point épidémiologique du 4 mars 2020 [Internet]. Santepubliquefrance.fr. [cited 2023 Aug 23]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-4-mars-2020>
3. Cavée L, Kaltenbach G. Épidémiologie de la COVID-19, focus sur le pôle de gériatrie des hôpitaux universitaires de Strasbourg. NPG Neurol — Psychiatr — Gériatr [Internet]. 2021 ;21 (125) : 289–96.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.npg.2021.05.008>
4. Bollondi-Pauly C, Dalex E, Rochon F, Dieudonné-Rham N, Goret Da Rocha Rodrigues M. Création d'une unité spécifique de soins palliatifs dans un service d'urgences en période de pandémie : étude descriptive et qualitative. Rev Int Soins palliatifs [Internet]. 2021 ;35 (1) : 5–12.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.3917/inka.211.0005>
5. Soins palliatifs en contexte de pénuries pendant la pandémie [Internet]. INESSS. [cited 2023 Aug 23]. Disponible sur : <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/alternatives-de-traitements-en-contexte-de-pandemie/soins-palliatifs-en-contexte-de-penuries-pendant-la-pandemie.html>
6. Sédation profonde jusqu'au décès : une décision collégiale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cited 2023 Aug 23]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3151633/fr/sedation-profonde-jusqu-au-deces-une-decision-collegiale
7. Janvier A. comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? [Internet]. Has-sante.fr. [cited 2023 Aug 23]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/app_164_guide_pds_sedation_web.pdf
8. Groupe de travail SFAP. Guide d'aide à la décision dans la mise en œuvre d'une sédation pour détresse en phase terminale [Internet]. Sfap.org. [cited 2023 Aug 23]. Disponible sur : <https://sfap.org/system/files/guide-2014-sfap-cs.pdf>

9. Bolon M, Bouliou R, Flamens C, Paulus S, Bastien O. Sédation par le midazolam en réanimation : aspects pharmacologiques et pharmacocinétiques. *Ann Fr Anesth Reanim* [Internet]. 2002 ;21 (6) : 478–92.
Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/s0750-7658\(02\)00662-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0750-7658(02)00662-7)
10. Prommer E. Midazolam: an essential palliative care drug. *Palliat Care Soc Pract* [Internet]. 2020 ;14 :263235241989552.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1177/2632352419895527>
11. Da Costa VG, Moreli ML, Saivish MV. The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century. *Arch Virol* [Internet]. 2020;165(7):1517-26. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1007/s00705-020-04628-0>
12. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 ;20 (9) : e238–44.
Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099 \(20\) 30484-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099 (20) 30484-9)
13. Majumder MS, Kluberg SA, Mekaru SR, Brownstein JS. Mortality risk factors for middle east respiratory syndrome outbreak, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 ;21 (11) : 2088–90.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.3201/eid2111.151231>
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(8):727–33
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
15. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 ;579 (7798) : 270–3.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
16. Rai B, Shukla A, Dwivedi LK. Incubation period for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Z Gesundh Wiss* [Internet]. 2022;30(11):2649–56
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1007/s10389-021-01478-1>
17. Mugglestone MA, Ratnaraja NV, Bak A, Islam J, Wilson JA, Bostock J, et al. Presymptomatic, asymptomatic and post-symptomatic transmission of SARS-CoV-2: joint British Infection Association (BIA), Healthcare Infection Society (HIS), Infection Prevention Society (IPS) and Royal College of Pathologists (RCPath) guidance. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022 ;22 (1).
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-022-07440-0>

18. Van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun* [Internet]. 2021 ;12 (1).
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-20568-4>
19. Takahashi K, Ishikane M, Ujiie M, Iwamoto N, Okumura N, Sato T, et al. Duration of infectious virus shedding by SARS-CoV-2 omicron variant–infected vaccinees. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2022 ;28 (5) : 998–1001.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.3201/eid2805.220197>
20. Infectiologie.com. [cited 2023 Aug 23]. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/livre-epillytrop2022.pdf>
21. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(4):418–23.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25681>
22. Alloui C, S. B, Delagrèverie H, Fannièrè S, Demange P, Charre C, et al. SARS-CoV-2 : un coronavirus pandémique du XXI^e siècle. *EMC biologie*. 2022 Apr 1;17(2):1–25
23. Wang S, Trilling M, Sutter K, Dittmer U, Lu M, Zheng X, et al. A crowned killer's résumé: Genome, structure, receptors, and origin of SARS-CoV-2. *Virologica Sinica* [Internet]. 2020 ;35(6) :673–84.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1007/s12250-020-00298-z>
24. Koley T, Madaan S, Chowdhury SR, Kumar M, Kaur P, Singh TP, et al. Structural analysis of COVID-19 spike protein in recognizing the ACE2 receptor of different mammalian species and its susceptibility to viral infection. *3 Biotech* [Internet]. 2021 ;11 (2). Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1007/s13205-020-02599-2>
25. Yuan M, Wu NC, Zhu X, Lee C-CD, So RTY, Lv H, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science* [Internet]. 2020 ;368 (6491) : 630–3.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb7269>
26. Tan CW, Chia WN, Qin X, Liu P, Chen MI-C, Tiu C, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2–spike protein–protein interaction. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2020 ;38(9) :1073–8.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1038/s41587-020-0631-z>
27. Kang S, Yang M, Hong Z, Zhang L, Huang Z, Chen X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2020 ;10 (7) : 1228–38. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.009>

28. Masters P, Stanleyperlman. Human Coronavirus Infections [Internet]. Umassmed.edu. [cited 2023 Aug 23]. Disponible sur : https://www.umassmed.edu/globalassets/ambros-lab/meetings/rna-biology-club-2019_20/masters-and-perlman-2013-in-fields-virology_1.pdf
29. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020 ;26 (7): 1017–32. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
30. Muller M, Bulubas I, Vogel T. Les facteurs pronostiques dans la Covid-19. *NPG Neurol — Psychiatr — Gériatr* [Internet]. 2021 ;21 (125): 304–12. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.npg.2021.06.002>
31. Montante A, Zanetti L, Abiteboul D, Epaulard O, Mueller J. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la co- vid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner [Internet]. Has-sante.fr. [cited 2023 Aug 21]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/actualisation_des_facteurs_de_risque_de_formes_graves_de_la_covid-19_et_des_reco_sur_la_strategie_de_priorisation_des_popula.pdf
32. CDC. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: Information for healthcare professionals [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [cited 2023 Aug 21]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
33. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 ;395(10223) :497–506. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
34. Sfm-microbiologie.org. [cited 2023 Aug 22]. Disponible sur : https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/01/Avis-SFM-valeur-Ct-excrétion-virale_-_Version-def-14012021_V4.pdf
35. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2021;42(6):659–68. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2020.1273>
36. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 ;158(6):1831-1833.e3. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
37. Desvaux É, Faucher J-F. Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Rev Francoph Lab* [Internet]. 2020 ;2020 (526): 40–7. Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/s1773-035x\(20\)30312-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1773-035x(20)30312-9)

38. Émile C. Sérologie Sars-CoV-2 spike, gadget ou réelle utilité? *Option-bio* [Internet]. 2022 ;33 (659–660) : 22–3.
Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/s0992-5945\(22\)00213-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0992-5945(22)00213-6)
39. Le VP le C. Réponse rapide dans le cadre de la COVID — Traitement de la Covid-19 [Internet]. *Has-sante.fr*. [cited 2023 Aug 22]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/reco468_fiche_rr_traitement_covid_19_mel.pdf
40. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2020;324(13):1330.
Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
41. Garnier M, Quesnel C, Constantin J-M. Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19. *La Presse Médicale Formation* [Internet]. 2021 ;2 (1) : 14–24. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpmfor.2020.12.009>
42. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* [Internet]. 2020;323(13):1239.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
43. O’Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2021 ;590 (7844) : 140–5.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2918-0>
44. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *NPG Neurol — Psychiatr — Gériatr* [Internet]. 2021 ;21 (125) : 297–303. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.npg.2021.05.011>
45. Neumann-Podczaska A, Al-Saad SR, Karbowski LM, Chojnicki M, Tobis S, Wieczorowska-Tobis K. COVID 19 - clinical picture in the elderly population: A qualitative systematic review. *Aging Dis* [Internet]. 2020;11(4):988. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.14336/ad.2020.0620>
46. Singhal S, Kumar P, Singh S, Saha S, Dey AB. Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* [Internet]. 2021;21(1). Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-021-02261-3>

47. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A single-centered, retrospective study. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2020;75(9):1788–95.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glaa089>
48. Laurence Marchand JL. COVID-19 — Particularités gériatriques — Guide de soins et revue de la littérature [Internet]. 2020 Apr. Disponible sur : https://www.omedit-normandie.fr/media-files/22239/dsp_guide_covid_-_particularites_geriatriques_-_chum_-_20200419.pdf
49. Gilis M, Chagrot N, Bozon F, Koeberlé S, Brunel A, Tannou T, et al. Caractéristiques de la COVID-19 chez les patients âgés de 75 ans et plus, hospitalisés. *Med Mal Infect* [Internet]. 2020 ;50 (6): S67 –8. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.06.131>
50. Locca J-F, Bugnon O, Zumbach S, Büla C. Du delirium au syndrome démentiel : prise en charge médicamenteuse dans les EMS fribourgeois. *Rev Med Suisse* [Internet]. 2007 [cited 2023 Aug 31]; 132:2519–30. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-132/du-delirium-au-syndrome-dementiel-prise-en-charge-medicamenteuse-dans-les-ems-fribourgeois>
51. Park D, Kim HS, Kim JH. The effect of all-cause hospitalization on cognitive decline in older adults: a longitudinal study using databases of the National Health Insurance Service and the memory clinics of a self-run hospital. *BMC Geriatr* [Internet]. 2023;23(1). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-022-03701-4>
52. Van der Linden M. Rôle des interventions psychologiques et psychosociales chez les personnes présentant une démence. *Psychologues et Psychologies* [Internet]. 2017 ; N° 251 (4) : 012–5. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.3917/pep.251.0003c>
53. Laganà V, Bruno F, Altomari N, Bruni G, Smirne N, Curcio S, et al. Neuropsychiatric or behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): Focus on prevalence and natural history in Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia. *Front Neurol* [Internet]. 2022 ;13.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.832199>

54. Recommandation APHP. Organisation des prises en charge dans les services de Gériatrie dans le contexte d'épidémie de SARS COV 2 Version 20511/2020 [Internet]. Aphp.fr. [cited 2023 Sep 1]. Disponible sur : https://aphp.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/268/files/2020/11/Strategie-generale-COVID-geriatrie-V1_05112020.pdf
55. INSPQ. Répertoire des initiatives en prévention des chutes chez les aînés vivant à domicile dans le contexte de la pandémie de Covid-19 [Internet]. Inspq.qc.ca. [cited 2023 Sep 1]. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3108-intiatives-prevention-chutes-aines-domicile-covid-19.pdf>
56. Bedock D, Faucher P, Oppert J-M. Dénutrition et COVID-19. Méd mal métab [Internet]. 2022;16 (5): 415–21. Available from : <http://dx.doi.org/10.1016/j.mmm.2022.07.002>
57. Csajka PC, BRÉMOND C, Lang et PP. Détecter et évaluer l'impact des médicaments anticholinergiques [Internet]. Revmed.ch. [cited 2023 Sep 1]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/432428/3722318/RMS_582_1931.pdf
58. Zanger UM, Raimondo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6 : Overview and update on phar- macology, genetics, biochemistry. Arch Pharmacol. 2004; 369:23–37.
59. Pickering G. Spécificités de la prise en charge de la douleur chez la personne âgée. Bull Acad Natl Med [Internet]. 2023;207(5):661–9. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.banm.2023.03.009>
60. Serratrice DC, Mendes DA, Herrmann PF, Périvier S, Genton PL, Fassier T, et al. Enjeux et défis du Covid-19 en gériatrie aiguë : leçons tirées de l'expérience genevoise [Internet]. Revmed.ch. [cited 2023 Aug 31]. Disponible sur : https://www.revmed.ch/view/593960/4674125/RMS_714_2153.pdf
61. Cécile Barbaret. Principales thérapeutiques en soins palliatifs chez l'adulte et la personne âgée. 7^{ème} édition. Montpellier : Surchamps médical ;2020. 359 p.
62. Palli-science.com. [cited 2023 Sep 1]. Disponible sur : <https://palli-science.com/le-grand-livre-des-soins-palliatifs/tome-ii-dyspnee-et-detresses-en-soins-palliatifs>

63. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie — Fiche outil n° 2 : Pratiques sédatives chez l'adulte pour le médecin généraliste — HAS, janvier 2020.
64. Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P, Clement PMJ, Desmet M, Van Nuffelen R, et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine is equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2009 ;38 (1) : 124–33.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.07.007>
65. Humbert IA, Robbins J. Dysphagia in the elderly. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2008 ;19 (4) : 853–66.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2008.06.002>
66. Stever S. Respiratory Congestion. *Regional Palliative Care Services* [Internet]. 2018 Sep ; (43) : 1–4. Disponible sur : https://www.northernhealth.ca/sites/northern_health/files/health-professionals/palliative-care/documents/respiratory-congestion-issue-43.pdf
67. Gomas J-M, Indirli V. Atelier 1 – Dormir à tout prix ? *Rev Int Soins palliatifs* [Internet]. 2021 ;35 (2) : 55–60.
Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.3917/inka.212.0055>
68. Thématique B. Les soins palliatifs en France et à l'étranger [Internet]. *Irdes.fr*. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.irdes.fr/documentation/syntheses/les-soins-palliatis-en-france-et-a-l-etranger.pdf>
69. Gomas JM, Hoffmann A, Morice P. Comment former à la démarche palliative en EHPAD ? *Revue de Gériatrie*. 2016 ;41 (5) : 287–292.
70. B. Burucoa, « Face aux tous derniers jours de la vie, pour une utilisation des benzodiazepines injectables et des neuroleptiques sédatifs », *Actes du 2^e congrès de la SFAP*, Vaison La Romaine, 1992
71. SALAMAGNE, Michèle-H. (dir.) ; THOMINET, Patrick (dir.). *Accompagner : Trente ans de soins palliatifs en France*. Nouvelle édition [en ligne]. Paris : Demopolis, 2015 (généré le 09 juin 2023). Disponible sur : <http://books.openedition.org/demopolis/284>. ISBN : 9 782 354 571 108. DOI : <https://doi.org/10.4000/books.demopolis.284>.
72. Gomas J -M. « LES » sédations : Comment ne plus confondre anxiolyse, sédation transitoire et sédation profonde [Internet]. *Omedit-normandie.fr*. [cited 2023 Aug 29]. Disponible sur : <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/21999/pratiques-sedatives-2020-avec-annexes-gomas-vf.pdf>

73. Ministère des Solidarités et de la Santé. Communiqué de presse du Ministère des Solidarités et de la Santé. 10 févr 2020.
74. Collège de la Haute Autorité de Santé. Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? [Internet]. Has-sante.fr. 2020 [cited 2023 Aug 29]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201803/app_164_guide_pds_sedation_web.pdf
75. Janssen DJA, Spruit MA, Schols JMGA, Wouters EFM. A dosage of opioids should never exceed what is necessary to relieve symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2008 ;178 (11) : 1186–1186. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.178.11.1186>
76. Proposition de loi visant à établir le droit à mourir dans la dignité [Internet]. Sénat. [cited 2023 Aug 29]. Disponible sur : https://www.senat.fr/rap/l20-402/l20-402_mono.html
77. Cousin F. Ressources en soins palliatifs en France : disparités territoriales en 2017. *Sante publique* [Internet]. 2021 ;33 (2) : 169–75. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.3917/spub.212.0169>
78. Midazolam : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cited 2023 Aug 23]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/midazolam-2380.html>
79. Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1983 ;16(S1):11S-16S. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02266.x>
80. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Haefeli WE, Scollo-Lavizzari G, Ha HR, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* [Internet]. 1995;346(8968):145–7. Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91209-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91209-6)
81. Denisov IG, Grinkova YV, McLean MA, Camp T, Sligar SG. Midazolam as a probe for heterotropic drug-drug interactions mediated by CYP3A4. *Biomolecules* [Internet]. 2022 ;12(6) :853. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.3390/biom12060853>
82. Résumé des caractéristiques du produit — Midazolam accord 5 mg/ml, solution injectable — Base de données publique des médicaments [Internet]. Gouv.fr. [cited 2023 Aug 23]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68529120&typedoc=R>

83. Midazolam accord (midazolam) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2023 Aug 24]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299685/fr/midazolam-accord-midazolam
84. Evin A, Libot J, Denis N. E11-D Pertinence et modalités d'utilisation du Midazolam en intra nasal en soins palliatifs : à propos d'une revue de la littérature. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2016 ;52 (6): e46. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.10.123>
85. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABAA receptors. *J Biol Chem* [Internet]. 2012;287(48):40224–31. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.r112.386664>
86. Baumann SW, Baur R, Sigel E. Forced subunit assembly in $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ GABAAR receptors. *J Biol Chem* [Internet]. 2002;277(48):46020–5. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m207663200>
87. Mozrzymas JW, Wójtowicz T, Piast M, Lebida K, Wyrembek P, Mercik K. GABA transient sets the susceptibility of mIPSCs to modulation by benzodiazepine receptor agonists in rat hippocampal neurons: MIPSC modulation by benzodiazepine receptor agonists. *J Physiol* [Internet]. 2007 ;585(1) :29–46. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2007.143602>
88. Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1983 ;16(S1):11S-16S Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02266.x>
89. Yuan R, Flockhart DA, Balian JD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of metabolism-based drug interactions with alprazolam, midazolam, and triazolam. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 1999 ;39 (11) : 1109–25. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1177/009127009903901102>.
90. Olkkola KT, Ahonen J. midazolam and Other Benzodiazepines. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg ; 2008. p. 335–60.
91. Bottomley DM, Hanks GW. Subcutaneous midazolam infusion in palliative care. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 1990 ;5 (4) : 259–61. Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/0885-3924\(90\)90020-k](http://dx.doi.org/10.1016/0885-3924(90)90020-k)
92. Towne AR, DeLorenzo RJ. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. *J Emerg Med* [Internet]. 1999;17(2):323–8. Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/s0736-4679\(98\)00170-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0736-4679(98)00170-x)

93. Avram MJ, Fragen RJ, Crna NJC. Dose-finding and pharmacokinetic study of intramuscular midazolam. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 1987 ;27 (4): 314–7. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1987.tb03021.x>
94. Bell DM, Richards G, Dhillon S, Oxley JR, Cromarty J, Sander JWAS, et al. A comparative pharmacokinetic study of intravenous and intramuscular midazolam in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 1991 ;10(2–3) :183–90. Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/0920-1211\(91\)90011-4](http://dx.doi.org/10.1016/0920-1211(91)90011-4)
95. Kanto JH. midazolam : The first water-soluble benzodiazepine; Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* [Internet]. 1985;5(3):138–55. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1002/j.1875-9114.1985.tb03411.x>
96. Nordt SP, Clark RF. midazolam : A review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med* [Internet]. 1997;15(3):357–65. Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/s0736-4679\(97\)00022-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0736-4679(97)00022-x)
97. 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* [Internet]. 1994;73(5):658–61. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1093/bja/73.5.658>
98. MacKenzie M, Hall R. Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: a narrative review. *Can J Anaesth* [Internet]. 2017;64(1):45–64 Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1007/s12630-016-0748-1>
99. Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1998;35(1):37–47. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199835010-00003>
100. Frechen S, Gaertner J. Author’s reply to kotlinska-lemieszek: “should midazolam drug–drug interactions be of concern to palliative care physicians?” *Drug Saf* [Internet]. 2013;36(9):791–2. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-013-0067-1>
101. Kotlinska-Lemieszek A. Should midazolam drug–drug interactions be of concern to palliative care physicians? *Drug Saf* [Internet]. 2013;36(9):789–90. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-013-0066-2>
102. Chin B Eap. Tableau comparatif des benzodiazépines et agonistes aux récepteurs des benzodiazépines. Lausanne : Département de psychiatrie CHUV ; 2014 [cited 2023 Aug 23]. Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/dp/documents/dp-uppc-comparatif-benzodiazepines.pdf>

103. Howard Greller, MD Amit Gupt. Benzodiazepine poisoning and withdrawal. [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Disponible sur : https://www.uptodate.com/contents/benzodiazepine-poisoning-and-withdrawal?search=benzodiazepine&source=search_result&selectedTitle=2~145&usage_type=default&display_rank=1
104. Voeuk A, Oneschuk D. Continuous palliative sedation therapy. *Can Fam Physician*. 2014;60(9):813–5, e436-8.
105. Fainsinger RL, Landman W, Hoskings M, Bruera E. Sedation for uncontrolled symptoms in a south African hospice. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 1998 ;16 (3) : 145–52. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1016/s0885-3924\(98\)00066](http://dx.doi.org/10.1016/s0885-3924(98)00066)
106. Azoulay D, Shahal-Gassner R, Yehezkel M, Eliyahu E, Weigert N, Ein-Mor E, et al. Palliative sedation at the end of life: Patterns of use in an Israeli hospice. *Am J Hosp Palliat Care* [Internet]. 2016;33(4):369–73. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1177/1049909115572991>
107. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Aielli F, Casuccio A. Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: A prospective study. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2014 ;47 (5): 860–6. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.06.019>
108. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2001 ;22 (6): 997–1006. Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/s0885-3924\(01\)00360-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0885-3924(01)00360-8)
109. Fang C-K, Chen H-W, Liu S-I, Lin C-J, Tsai L-Y, Lai Y-L. Prevalence, detection and treatment of delirium in terminal cancer inpatients: A prospective survey. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2008;38(1):56–63. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hym155>
110. Surges SM, Garralda E, Jaspers B, Brunsch H, Rijpstra M, Hasselaar J, et al. Review of European guidelines on palliative sedation: A foundation for the updating of the European association for palliative care framework. *J Palliat Med* [Internet]. 2022 ;25(11) :1721–31. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2021.0646>
111. Prommer EE. Ketamine for pain: an update of uses in palliative care. *J Palliat Med* [Internet]. 2012 ;15(4) :474–83. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2011.0244>

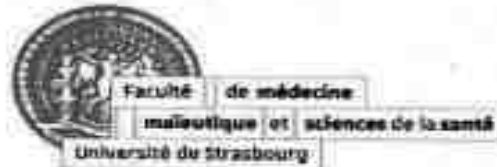
112. Navigante AH, Castro MA, Cerchietti LC. Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2010 ;39 (5) : 820–30. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.10.003>
113. Hardy J, Randall C, Pinkerton E, Flatley C, Gibbons K, Allan S. A randomised, double-blind controlled trial of intranasal midazolam for the palliation of dyspnoea in patients with life-limiting disease. *Support Care Cancer* [Internet]. 2016; Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3125-2>
114. Tradounsky G. Seizures in palliative care. *Can Fam Physician*. 2013 ;59(9) :951–5, e401-5.
115. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 ;366(7) :591–600. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1107494>
116. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, Conwit R, on behalf of the NETT Investigators. Lessons from the RAMPART study-and which is the best route of administration of benzodiazepines in status epilepticus. *Epilepsia* [Internet]. 2013 ;54 :74–7. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12284>
117. Ho KM, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: A meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2008;36(3):365–73. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1177/0310057x0803600307>
118. Engrand N. Spasticité en anesthésie-réanimation [Internet]. *Mapar.org*. [cited 2023 Aug 26]. Disponible sur: <https://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/ce28h1w9/Spasticité%20en%20anesthésie-réanimation.pdf>
119. Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. *BMJ Support Palliat Care* [Internet]. 2018;8(1):1–6. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2016-001264>
120. Prieto LN. The use of midazolam to treat itching in a terminally ill patient with biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2004 ;28 (6) : 531–2. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.10.001>
121. Viropharma S. BUCCOLAM 2,5 mg, solution buccale Seringue préremplie de 0,5 ml, B/4 (CIP : 221 084-2) BUCCOLAM 5 mg, solution buccale Seringue préremplie de 1 ml, B/4 (CIP : 221 085-9) BUCCOLAM 7,5 mg, solution buccale Seringue préremplie de 1,5 ml, B/4 (CIP : 221 086-5) BUCCOLAM 10 mg, solution buccale Seringue préremplie de 2 ml, B/4 (CIP : 221 087-1) [Internet]. *Has-sante.fr*. [cited 2023 Aug 26]. Disponible sur : <https://www.has->

sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-08/buccolam_18072012_avis_ct12074.pdf

122. Giroud M, Sellier É, Laval G. Utilisation du midazolam chez les patients hospitalisés : analyse des pratiques. Bull Cancer [Internet]. 2013 ;100 (9) : 811–7. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2013.1795>
123. Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, Geisslinger G, Dingemans J, Schwilden H, et al. The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 1999 ;65(6) :630–9. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-9236\(99\)90084-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-9236(99)90084-x)
124. Nendaz M, Charlin B, Leblanc V, Bordage G. Le raisonnement clinique : données issues de la recherche et implications pour l'enseignement. Pédagogie Médicale [Internet]. 2005 ;6 (4) : 235–54. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1051/pmed:2005028>
125. Clairet A-L, Gérard B, Jouanny P, Fagnoni P. Médicaments et personnes âgées. In : Pharmacie Clinique et Thérapeutique. Elsevier ; 2018. p. 1109-1118.e1.
126. Octobre n° 67 •. Les dossiers de la Dress [Internet]. Gouv.fr. [cited 2023 Sep 24]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-10/DD67.pdf>
127. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2021;384(8):693–704. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
128. Murk W, Gierada M, Fralick M, Weckstein A, Klesh R, Rassen JA. Analyse d'ensemble des complications de la COVID-19 : étude d'autoappariement pré- et post-exposition. CMAJ [Internet]. 2021 ;193 (11) : E389 –98. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.201686-f>
129. Lamouille-Chevalier. Freins et leviers à l'élaboration des directives anticipées en situation palliative. Université de Lorraine ; 2019.
130. Zaporowska-Stachowiak I, Szymański K, Oduah M-T, Stachowiak-Szymczak K, Łuczak J, Sopata M. Midazolam: Safety of use in palliative care. Biomed Pharmacother [Internet]. 2019;114(108838):108838. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108838>

Attestation sur l'honneur concernant le plagiat

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : JEAN-VINCENT Prénom : Emilien

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

" J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète "

Signature originale :

[Signature]
à Strasbourg, le 22/09/93

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :**Introduction :**

En 2020, on estime à près de 69 000 le nombre de décès imputable au coronavirus, soit 10,4 % des décès en France. La population gériatrique a été la plus touchée en matière de morbi-mortalité avec un taux de mortalité élevé.

Afin d'accompagner les personnes en fin de vie très impactée par les symptômes respiratoires et anxieux de la maladie, les opiacés et les benzodiazépines dont le midazolam ont été largement utilisés.

Néanmoins, mettre en place une sédation peut s'avérer complexe, car il s'agit de trouver un juste équilibre entre efficacité du médicament et sécurité du patient.

Objectif : Notre étude avait pour objectif principal d'examiner comment l'indication d'une sédation par midazolam avait été retenue, tracée, puis mise en pratique chez les patients gériatriques atteints de la Covid-19 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique menée dans plusieurs unités des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, notamment le service des urgences adultes, la gériatrie, la médecine interne et l'unité de soins palliatifs, sur la période du 01/04/2020 au 30/04/2022. La population d'étude concernait les patients de plus de 75ans, atteints du COVID19 ou Sars-Cov. L'indication de l'usage du midazolam, a été recherchée dans chaque dossier. La fréquence d'utilisation de l'outil Sedapall a également été analysée. La recherche d'une variation de posologie moyenne sur 24h du midazolam en fonction du score de fragilité du patient et la présence d'inhibiteurs enzymatiques du CYP3A2, 2C9, C19, 2D6, et 1A2 a également été étudiée.

Résultats : 53 sujets ont été inclus dans l'étude. Le midazolam était administré à visée de sédation proportionnée dans 75% des cas à une posologie moyenne de 20mg/24h. Une sédation profonde et continue jusqu'au décès n'a concerné que 2 patients. L'outil SEDAPALL n'a jamais été utilisé. Le niveau thérapeutique était tracé dans 75% des dossiers, mais dans seulement 15% des cas l'avis du patient était retrouvé et dans 7.5% des cas des directives anticipées étaient identifiées. Aucune variation significative des posologies de midazolam en fonction du degré de fragilité et de la polymorbidité n'a été mise en évidence.

Conclusions : Des recherches futures menées de manière prospective et multicentrique pourraient explorer davantage ces aspects, pour l'amélioration de la prise en charge des patients gériatriques présentant des symptômes réfractaires et garantir ainsi des prescriptions appropriées et personnalisées du midazolam.

Rubrique de classement : DES Gériatrie

Mots-clés : Midazolam, pratiques sédatives, sars-cov-2, personnes âgées.

Président : Pr Georges Kaltenbach

Assesseurs : Dr Bourgarel Émilie cheffe de clinique, Dr Yael Berg praticien hospitalier, Pr Calvel Laurent, professeur associé.

Adresse de l'auteur : 13 rue des pâquerettes 67240 Oberhoffen sur moder France