



HAL
open science

Utilisation du midazolam dans les services de cliniques du CHU de Grenoble : étude rétrospective et analyse des pratiques

Giroud Mathilde

► **To cite this version:**

Giroud Mathilde. Utilisation du midazolam dans les services de cliniques du CHU de Grenoble : étude rétrospective et analyse des pratiques. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00641732

HAL Id: dumas-00641732

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00641732v1>

Submitted on 16 Nov 2011

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

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

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2011

**UTILISATION DU MIDAZOLAM DANS LES SERVICES CLINIQUES DU CHU DE
GRENOBLE : ÉTUDE RETROSPECTIVE ET ANALYSE DES PRATIQUES**

THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Mathilde Giroud
Née le 16/02/1983 à St Martin d'Hères

THÈSE SOUTENUE À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE*

Le 19 octobre 2011

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury : Professeur Jacques LEBEAU

Directeur de thèse : Professeur associé Guillemette LAVAL

Membres :

Professeur Mireille MOUSSEAU

Professeur Maurice DEMATTÉIS

**la faculté de médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leur auteur.*

SOMMAIRE :

Remerciements	p. 6
Liste des abréviations	p. 8
Liste des PU-PH	p. 9
INTRODUCTION	p. 14
1- PRELIMINAIRES ET CADRE CONCEPTUEL	p. 16
1-1- Ce qu'on appelle les soins palliatifs	p.16
1-2- Historique des soins palliatifs	p.18
1-3- L'anxiété et l'angoisse chez le patient atteint de maladie grave	p. 22
1-3-1) Définition	p. 22
1-3-2) Les symptômes anxieux	p. 22
1-3-3) Les outils d'évaluation	p. 23
1-3-4) La prise en charge du patient anxieux ou angoissé	p. 23
1-4- La souffrance intense amenant à la question de la sédation	p. 25
1-4-1) Définition et indication de la sédation	p. 25
a) Sédation et soins palliatifs	p. 25
b) Sédation et anesthésie-réanimation	p. 28
1-4-2) Sédation et questionnements éthiques	p. 30
a) Le principe du double effet	p. 30
b) L'euthanasie	p. 32
c) Distinction entre sédation et euthanasie	p. 34
d) Peut-on parler de mort naturelle ?	p. 35
1-4-3) Recommandations de la SFAP sur la sédation pour détresse en phase terminale.	p. 36
a) Conditions préalables à la mise en place d'une sédation	p. 36
b) Les médicaments utilisés	p. 37

c) Les modalités pratiques	p. 37
1-5- Midazolam	p. 39
1-5-1) Structure	p. 39
1-5-2) Pharmacologie	p. 39
a) Propriétés physicochimiques	p. 40
b) Mécanismes d'action	p. 40
c) Propriétés pharmacocinétique	p. 40
1-5-3) Indications	p. 42
1-5-4) Modalités d'administration	p. 43
2- MATERIEL ET METHODE	p. 44
2-1- Type d'étude	p. 44
2-2- Population	p. 44
2-3- Recueil des données	p. 44
2-4- Critères de jugement	p. 45
2-5- Analyse statistique	p. 45
2-6- Avis de la CNIL	p. 46
3- RESULTATS	p. 47
3-1- Questionnaire concernant les patients	p. 47
3-1-1) Caractéristiques des patients sous midazolam	p. 47
3-1-2) Prévalence d'utilisation en fonction des services	p. 50
3-1-3) Les indications	p. 51
a) L'anxiolyse	p. 52
b) La sédation	p. 58
c) Les soins douloureux	p. 65
3-1-4) Demande de mort anticipée de la part des patients	p. 66

3-1-5) Collaboration avec l'EMSP	p. 66
3-2- Questionnaire « Généralités »	p. 67
3-2-1) Pratique et fréquence d'utilisation du midazolam	p. 67
3-2-2) Fréquence d'utilisation par les services	p. 68
3-2-3) Connaissances des recommandations SFAP et AFSSAPS	p. 69
3-2-4) Représentations du midazolam par les prescripteurs	p. 69
3-2-5) Commentaires libres des médecins à propos de la pratique du midazolam	p. 70
3-2-6) Sédation et questionnements éthiques	p. 72
4- DISCUSSION	p. 74
4-1- Biais de l'enquête	p. 74
4-2- Questionnaire concernant les patients	p. 74
4-2-1) Caractéristiques de patients	p. 74
4-2-2) Les indications	p. 75
a) Les soins douloureux	p. 75
b) L'anxiolyse	p. 76
b-1) Fréquence et incidence de l'anxiété en soins palliatifs	p. 76
b-2) Les symptômes réfractaires	p. 77
b-3) Voie d'administration et modalités de prescription	p. 81
b-4) Associations médicamenteuses	p. 82
b-5) Posologies pour l'anxiolyse	p. 84
c) La sédation	p. 85
c-1) Prévalence et indication de la sédation par midazolam	p. 85
c-2) Profondeur de la sédation	p. 90
c-3) Choix du midazolam	p. 90
c-4) Sédation et double effet	p. 91

c-5) Préalable à la sédation	p. 93
4-2-3) Demande de mort anticipée de la part du patient	p. 96
4-2-4) Collaboration avec l'EMSP	p. 97
4-3- Questionnaire « Généralités »	p. 98
4-3-1) Indications et fréquence d'utilisation du midazolam	p. 98
4-3-2) Divergences et représentations du midazolam	p. 99
a) Divergences sur le sens du terme sédation	p. 99
b) Les représentations	p. 99
4-4- Perspectives	p. 102
CONCLUSION	p. 103
Bibliographie	p. 106
Annexe 1 : Première lettre explicative	p. 115
Annexe 2 : Deuxième lettre explicative	p. 116
Annexe 3 : Questionnaire	p. 117
Annexe 4 : Commentaires libres des médecins	p. 125
Annexe 5 : Compte rendu de la réunion de la réunion de travail du 20/09/2011 avec la Fédération des Soins Palliatifs et Soins de support du CHU	p. 132
Annexe 6 : Exemple de fiche pratique du centre hospitalier de Niort	p. 133
Serment d'Hippocrate	p. 134

Remerciements

Au professeur Jacques Lebeau,

Merci de nous avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

Au Professeur Mireille Mousseau,

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

Au Professeur Guillemette Laval,

Merci de m'avoir proposé ce travail et d'avoir accepté de diriger cette thèse. Ce travail a été pour moi d'une grande richesse, il m'a également conforté dans ma décision de poursuivre le chemin avec toute l'équipe de soins palliatifs. Merci pour votre soutien et votre disponibilité tout au long de ce travail. Veuillez recevoir dans ce travail toute ma gratitude et mon admiration.

Au Professeur Demattéis,

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Au Dr Elodie Sellier

Merci pour votre disponibilité à chaque fois que j'ai fait appel à vous, merci de l'aide à l'analyse statistique des données.

A la Fédération des activités des Soins de Support et des Soins Palliatifs du CHU de Grenoble, merci de vos précieux conseils pour l'élaboration du questionnaire. Merci aux enquêteurs : Marion Dufour, Alexandra Dougnon, Christine Crotti, Noëlle Carlin, Raphaël Froger et bien sur Guillemette Laval, pour leur participation active au recueil des questionnaires au sein des services, sans vous, la tâche aurait été plus difficile...

Remerciements personnels

A mes parents,

Un merci ne serait pas suffisant pour vous témoigner toute ma reconnaissance et mon affection. Mais quand même, merci de m'avoir transmise les valeurs importantes de la vie, sans vous, je ne serai pas le médecin que je suis entrain de devenir. Merci de m'avoir soutenu tout au long de ces études et merci pour toute votre patience et votre aide précieuse pour la relecture de cette thèse.

A Eliane et Xavier, Pierre et Jacky,

Pour la confiance qu'ils m'ont toujours témoignée depuis l'enfance.

A Elise,

Merci de m'avoir soutenue pour ces longues études, merci de tous ces moments partagés avec toi et surtout merci à toi, tu es toujours là pour moi quoiqu'il arrive.

A Sylvain, merci pour ta patience, ta présence et ton soutien aussi bien affectif qu'informatique, sans toi, les tableaux n'auraient pas vu le jour !

A tous mes amis, merci pour tous ces bons moments partagés avec vous et aux autres à venir !

A mes co-internes, merci ce ne fut que du plaisir de faire ce bout de chemin avec vous.

A toute l'équipe des soins palliatifs (USP et EMSP),

Merci de m'avoir transmise cette envie de travailler dans le domaine des soins palliatifs, ce fut un réel plaisir de vous connaître et d'apprendre à vos côtés, et j'espère très vite vous retrouver !

A toute l'équipe du centre de la douleur,

Merci à chacun de vous pour votre accueil et tout ce que j'ai appris à vos côtés ; ce fut un enrichissement pour moi.

A tous les patients que j'ai pu rencontrer dans mes études et qui me confortent tous les jours dans mon choix d'exercer cette profession.

Liste des abréviations

ADP : Accès Douloureux Paroxystiques

ADMD : Association pour le Droit de Mourir dans la Dignité

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BZD : Benzodiazépine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale des Libertés Informatique

EAPC : European Association for Palliative Care (association européenne de soins palliatifs)

EMSP : Equipe Mobile de Soins Palliatifs

GABA : Acide Gamma-AminoButyrique

HAD : Hospitalisation A Domicile

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

HAS: Haute Autorité de Santé

IASP : International Association for the Study of Pain

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

JALMAV : Jusqu'A La Vie, Accompagner La Mort

LATA : Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives

NL : Neuroleptiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-rhino-laryngologie.

PH : Praticiens Hospitaliers

SC : Sous-cutanée

SFAP : Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs

USP : Unité de Soins Palliatifs

Liste des PU-PH



Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier 2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
 2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectueuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

INTRODUCTION

La démarche palliative et les compétences développées dans cette nouvelle discipline offrent aux patients une prise en charge globale et multidisciplinaire en s'efforçant de préserver la meilleure qualité de vie possible jusqu'au décès. Les soins palliatifs cherchent aussi à éviter les investigations et traitements déraisonnables et se refusent à provoquer la mort.

Les thérapeutiques mises à disposition des équipes hospitalières pour le contrôle des symptômes réfractaires, symptômes pour lesquels toutes les thérapeutiques disponibles ont échoué, chez les patients atteints de maladies graves sont aujourd'hui nombreuses et mieux connues de tous. Les médecins ont le devoir de soulager les symptômes pénibles des patients en fin de vie, tout en refusant l'obstination déraisonnable et en refusant de provoquer délibérément la mort. (Articles 37 et 38 du code de déontologie). Cependant, ces thérapeutiques peuvent amener de nouvelles questions concernant les limites de leur utilisation chaque fois que leur prescription s'accompagne d'une diminution de la capacité à communiquer, voire d'un décès.

Il est donc primordial d'introduire une réflexion éthique sur la fin de vie et l'accompagnement des malades avant d'envisager d'avoir recours au midazolam, benzodiazépine qui peut être utilisée pour créer une anxiolyse, voire une perte de conscience devant des souffrances trop importantes.

Dans le cadre de cette étude, nous nous intéresserons aux trois indications principales d'utilisation du midazolam : l'anxiolyse, la sédation et l'encadrement des soins douloureux.

Les situations dans lesquelles la question de la sédation se pose sont rares, singulières et complexes. Nous verrons les principales indications de sédation en phase palliative ou terminale, qui sont les complications aiguës à risque vital et les symptômes réfractaires, principalement la confusion, la dyspnée et la douleur.

Nous verrons également que la prescription du midazolam est encadrée par des règles précises d'utilisation et nous insisterons sur le principe du double effet avec les conséquences que cela implique chez les patients en fin de vie. Nous réfléchirons enfin sur les représentations du midazolam véhiculées par les médecins interrogés et sur la sédation en fin de vie, sans oublier la place importante de la concertation entre les différents acteurs de santé.

Ce travail nous a amenés à réaliser, avec l'aide de la « Fédération des Activités de Soins Palliatifs et Soins de Support » du CHU, une enquête sur 3 semaines au CHU de Grenoble, hors pédiatrie, services de réanimation et bloc opératoire, afin d'évaluer la fréquence et les modalités d'utilisation du midazolam en pratique clinique hospitalière.

1. PRELIMINAIRES ET CADRE CONCEPTUEL

1-1- Ce qu'on appelle « les soins palliatifs »

→ Définitions :

Il s'agit d'un concept, défini initialement par l'OMS dont la dernière définition date maintenant de 2002 [1] : « Les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement et évaluée avec précision, ainsi que le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés. »

L'OMS précise encore que les soins palliatifs :

- « procurent le soulagement de la douleur et des autres symptômes gênants
- soutiennent la vie et considèrent la mort comme un processus normal,
- n'entendent ni accélérer ni repousser la mort,
- intègrent les aspects psychologiques et spirituels des soins aux patients,
- proposent un système de soutien pour aider les patients à vivre aussi activement que possible jusqu'à la mort, offrent un système de soutien qui aide la famille à tenir pendant la maladie du patient et leur propre deuil,
- utilisent une approche d'équipe pour répondre aux besoins des patients et de leurs familles en y incluant si nécessaire une assistance au deuil,
- peuvent améliorer la qualité de vie et influencer peut-être aussi de manière positive l'évolution de la maladie,
- sont applicables tôt dans le décours de la maladie, en association avec d'autres traitements pouvant prolonger la vie, comme la chimiothérapie et la radiothérapie, et incluent les investigations qui sont requises afin de mieux comprendre les complications cliniques gênantes et de manière à pouvoir les prendre en charge ».

En France, la Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP), définit en 1996 les soins palliatifs, « comme des soins actifs dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave évolutive ou terminale »[2].

« Leur objectif est de soulager les douleurs physiques ainsi que les autres symptômes et de prendre en compte la souffrance psychologique, sociale et spirituelle. Les soins palliatifs et l'accompagnement sont interdisciplinaires.

- Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution.
- La formation et le soutien des soignants et des bénévoles font partie de cette démarche.
- Les soins palliatifs et l'accompagnement considèrent le malade comme un être vivant et la mort comme un processus naturel.
- Ceux qui les dispensent cherchent à éviter les investigations et les traitements déraisonnables. Ils se refusent à provoquer intentionnellement la mort.
- Ils s'efforcent de préserver la meilleure qualité de vie possible jusqu'au décès et proposent un soutien aux proches en deuil.
- Ils s'emploient par leur pratique clinique, leur enseignement et leurs travaux de recherche à ce que ces principes puissent être appliqués. »

Des principes d'éthiques médicales sont étroitement liés à ce concept ; il s'agit principalement du [3] :

- **Principe de bienfaisance et de non malfaisance** : l'obligation d'agir pour le bien être des patients et de ne pas nuire à ceux ci.
- **Principe d'autonomie** : chaque personne a le droit de prendre la décision qui la concerne et d'abord celle d'accepter ou de refuser le traitement proposé (Loi du 4 mars 2002 et du 22 avril 2005). Information du patient et consentement éclairé (Art 35 code déontologie).
Importance de la personne de confiance et des directives anticipées (Loi mars 2002, avril 2005).
- **Principe d'humanité** : caractère inaliénable de la dignité de toute personne humaine : aucune atteinte somatique ou mentale ne peut « dégrader » quoi que ce soit de la personne en fin de vie.

- **Principe de futilité** : une thérapeutique est sans objet quand elle n'apporte aucun bénéfice au patient. Il est alors justifié de ne pas l'introduire ou de l'arrêter.
- **Principe de proportionnalité** : rapport entre le bénéfice attendu et le risque encouru. Il s'agit d'éviter les traitements disproportionnés avec l'état du malade et d'éviter ce qui pourrait être ressenti comme un « acharnement thérapeutique » (obstination thérapeutique déraisonnable).
- **Principe de justice/équité** : l'OMS insiste pour que dans le monde entier, tout malade puisse recevoir les soins dont il a besoin.
- **Principe de solidarité** : accompagnement du malade et de sa famille.
- **Refus de l'euthanasie** : refus de mettre délibérément fin à la vie d'une personne dans l'intention de mettre un terme à une situation jugée insupportable.

1-2- L'histoire des soins palliatifs [4]

La pratique des soins palliatifs a précédé l'élaboration du concept. En France, au Moyen Age, les Hôtels Dieu étaient déjà des lieux pour les personnes à maladie incurable, il n'y avait pas de structures spécifiques pour les malades en fin de vie. En 1842, à Lyon, une jeune femme, Jeanne Garnier, fonde l'association des Dames du Calvaire pour accueillir les malades incurables. En 1874, Aurélie Jousset crée un hospice à Paris qui deviendra la Maison Jeanne Garnier (la plus grande Unité de soins palliatifs en France à ce jour). En 1870, les sœurs néerlandaises de la Charité ouvrent l'hospice Notre Dame à Dublin et en 1905 celui de St Joseph à Londres.

En Angleterre, en 1967, Cicely Saunders, d'abord assistante sociale, puis infirmière, puis médecin, joue un rôle prépondérant dans le développement des soins palliatifs. Elle s'intéresse aux traitements antalgiques et plus particulièrement aux morphiniques qu'elle apprend à manipuler par voie orale. Elle développe le concept de «total pain » (douleur globale) prenant en compte la douleur physique mais aussi les souffrances psychologiques, sociales et spirituelles des malades en fin de vie [5].

Elle fonde le St Christopher's Hospice qui devient et reste un lieu de référence pour la prise en charge des patients en fin de vie. « Il ne s'agit plus comme avant de diagnostiquer la nature de la maladie, mais plutôt de trouver l'origine des symptômes d'un mal désormais incurable... La

souffrance terminale doit être abordée comme une maladie en soi, susceptible de répondre à un traitement rationnel » [5].

Aux Etats-Unis, en 1969, Elisabeth Kübler-Ross (médecin psychiatre) publie «On death and Dying», et décrit « les étapes psychologiques » des personnes malades confrontés à la mort, principalement le déni, la colère, le marchandage, la dépression et l'acceptation [6].

Au Canada, en 1974, le Dr Balfour Mount crée la première unité d'hospitalisation, pour les patients en fin de vie, en milieu universitaire, au Royal Victoria Hospital.

En France, les soins palliatifs vont s'organiser progressivement. Aussi, de 1970 à 1987, une réflexion menée entre trois pionniers : le Pr R. Shaerer, le Père Vespieren, le Dr R. Sebag Lanoë, lesquels permettent d'entrevoir une autre manière de soigner. En 1973, les publications de P. Vespieren ont un retentissement important à propos de la nécessité de réfléchir à la prise en charge de ces malades en fin de vie. Dans des années 1980 se développent des mouvements associatifs en faveur des soins palliatifs :

- JALMALV en 1983,
- ASP : Association pour le développement des Soins Palliatifs en 1984,
- Albatros en 1985,
- Alliance en 1986,
- Association Pierre Clément en 1986,

En 1984, P. Vespieren, dans un article de la revue "Etudes", dénonce les pratiques d'euthanasie dans les hôpitaux. Il amène à une prise de conscience de l'importance des soins palliatifs et propose de "vivre au jour le jour avec celui qui meurt" [7]. Dans le même temps un mouvement associatif se crée en faveur de l'euthanasie avec le soutien de l'ADMD : "l'Association pour le Droit de Mourir dans la Dignité". De nombreux opposants dont des philosophes, psychologues, médecins, religieux proposent en réaction une autre alternative : "mourir accompagné".

Face à ces différents mouvements, il se crée alors au niveau national un groupe de travail autour de G. Laroque permettant la reconnaissance des soins palliatifs en France, par la circulaire Laroque en août 1986 relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale [8]. Le premier comité Consultatif d' Ethique est également créé.

En 1987, le Dr Abiven ouvre la première unité des soins palliatifs à l'hôpital international de la Cité universitaire de Paris. En 1989 et 1990, création des deux premières équipes mobiles de soins palliatifs françaises, la première par le Pr Zittoun à l'Hôtel Dieu à Paris, la deuxième par le Pr Shaerer au CHU de Grenoble.

En 1988, la création de l'Association européenne de soins palliatifs (EAPC) signe l'élargissement du mouvement à l'Europe.

A partir des années 1990, une série de textes font progresser la reconnaissance des soins palliatifs et de l'accompagnement :

- Rapport technique 804, OMS 1990, relatif au traitement de la douleur cancéreuse et aux soins palliatifs [9].
- Rapport du Dr Delbeque en 1993 [10] : propositions autour du développement des soins palliatifs à domicile, planification des centres de soins palliatifs et l'enseignement des soins palliatifs.
- En 1996, la SFAP, créée en 1990, élargit la définition à la prise en charge active et globale de la personne atteinte d'une maladie grave évolutive ou terminale [2].
- Loi du 9 juin 1999, votée par le parlement, vise à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs pour toute personne en fin de vie [11].
- Plan triennal (ou plan Kouchner) de développement des soins palliatifs (1999-2001) : il entraîne plusieurs actions de formation ainsi que la création de nouvelles structures de soins [12].
- Circulaire du 19/02/2002, relative à l'organisation des soins palliatifs et de l'accompagnement [13].
- Programme national de développement des soins palliatifs 2002-2005 : il privilégie le développement des soins à domicile, la création de structures spécialisées et l'information [14].
- Loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé [15].
- Plan cancer en 2003 : il insiste sur nécessité de développer des soins de support et une prise en charge globale

Loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie [16]. Elle instaure les directives anticipées relatives à la fin de vie. Ce texte clarifie et renforce les dispositions existantes sur :

- l'obstination déraisonnable et l'obligation de dispenser des soins palliatifs,
- le double effet,
- la procédure d'arrêt ou de limitation de traitement du malade en fin de vie,
- la collégialité de la décision d'arrêt du traitement du malade inconscient,
- la procédure d'interruption ou de refus de traitement,
- le respect par le médecin de la volonté du malade en fin de vie,
- la personne de confiance.
- Programme de développement des soins palliatifs 2008-2012 [17].

En France, d'après la SFAP, on compte au mois de décembre 2010 [18] :

- 105 unités de soins palliatifs (USP)
- 350 équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP)
- 4686 lits identifiés soins palliatifs (LISP)
- 113 réseaux de soins palliatifs
- plus de 200 associations de bénévoles représentant au total 5000 bénévoles d'accompagnement.

1-3- L'anxiété et l'angoisse chez le patient atteint de maladie grave.

1-3-1) Définitions :

L'anxiété est le sentiment pénible d'attente d'un danger imprécis. Il s'agit d'une crainte plus floue et sans objet précis. L'angoisse est définie par une anxiété intense avec des manifestations somatiques (cardiaques, respiratoires).

L'anxiété peut être une réaction liée à l'approche de la mort, ou résulter d'une pathologie somatique ou psychiatrique. Elle nécessite une évaluation nuancée et un traitement spécifique. La détresse psychologique de la personne atteinte d'un cancer a été décrite par Holland JC comme : «une expérience désagréable de nature émotionnelle, psychologique ou spirituelle qui interfère avec l'aptitude à gérer le traitement du cancer. Elle se prolonge dans un continuum allant d'un sentiment commun normal de vulnérabilité, de tristesse, de peurs, jusqu'à des problématiques plus importantes comme une anxiété, des attaques de panique, une dépression, ou une crise spirituelle » [19].

D'après la SFAP [20] : l'anxiolyse signifie apaisement de l'anxiété (c'est-à-dire d'un désarroi psychique face à une situation vécue difficilement) par des médicaments anxiolytiques et doit être distinguée de la sédation

1-3-2) Les symptômes anxieux

Les symptômes anxieux sont fréquents en Soins Palliatifs, pas toujours pathologiques, et généralement mal évalués [21].

L'anxiété d'un patient confronté à la souffrance et à la mort est un sentiment fréquent voir normal et compréhensible dans ce contexte de soins palliatifs (sentiment souvent intriqué avec des émotions de peur), elle peut être alors transitoire pour ces patients qui vont gérer et s'adapter à la situation.

On parle d'anxiété pathologique lorsque cette situation, pénible et éprouvante, dure et met en péril les relations avec la famille et les soignants.

Mais dans l'une ou l'autre situation, une évaluation précise et éventuellement un traitement doivent être proposés.

Les symptômes anxieux sont difficiles à identifier et donc à traiter, du fait de l'intrication somato-psychique, ils peuvent conduire soit à une attitude de banalisation soit à une surmédicalisation.

Le but de leur prise en charge est d'en atténuer le vécu pénible ou le retentissement sur la qualité de vie du patient.

On distingue différents symptômes :

- Des symptômes anxieux d'origine organique, avec l'importance d'une approche étiologique.
- Des symptômes anxieux d'origine psychique, associés à un autre trouble psychiatrique (troubles de l'humeur) ou des troubles anxieux isolés.

L'anxiété initialement adaptative et bien tolérée peut être majorée par des exigences inadaptées de la part de l'entourage ou des médecins et soignants, attitude qui peut renforcer le sentiment de solitude du patient et aggraver secondairement une angoisse de mort.

1-3-3) Les outils d'évaluation :

Ils sont basés sur l'autoévaluation ou l'hétéroévaluation avec une meilleure efficacité de l'autoévaluation par le patient lui-même, le laissant maître de son évaluation.

L'échelle des symptômes anxieux et dépressifs la plus utilisée en pratique est l'échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [21]. Cette échelle permet une mesure quantitative des symptômes de détresse psychologique (symptômes anxieux ou dépressifs) et prend en compte la sphère douloureuse afin d'orienter au mieux les patients vers une évaluation psychologique ou psychiatrique.

1-3-4) La prise en charge du patient anxieux ou angoissé:

Une approche globale de la personne est nécessaire avec la mise en place de différents traitements complémentaires :

→ Les approches non pharmacologiques sont à la base de la prise en charge de l'anxiété. Elles impliquent le patient, la famille et l'équipe et nécessitent une bonne cohésion de l'équipe avec l'importance de l'avis du patient dans la prise de décisions. Plusieurs techniques peuvent être à disposition du patient :

- des thérapies de soutien par l'écoute, et d'aide à la verbalisation des émotions
- une psychothérapie analytique dans le sens d'une écoute ponctuelle et non d'une vraie psychanalyse
- un soutien spirituel pour prendre en charge l'angoisse et la peur existentielle lorsque la mort est proche.
- des techniques pour développer des stratégies adaptatives : modifier les systèmes de pensées et les comportements afin de faire face aux situations anxiogènes. Il s'agit de psychothérapie de relaxation, de l'hypnose, de l'art thérapie dont la musicothérapie, du toucher-massage, etc...

→ L'arsenal thérapeutique est représenté par les anxiolytiques : benzodiazépines (dont le midazolam [22]) et non benzodiazépines, les neuroleptiques et les antidépresseurs. D'autres traitements à visée étiologique peuvent être considérés comme des co-anxiolytiques (antalgiques, transfusion de culots globulaires..). Par exemple, les morphiniques permettent de réduire l'anxiété associée aux situations de détresse respiratoire en diminuant la dyspnée et donc la gêne subjective [23].

Il est important en tant que médecin de reconnaître cette souffrance psychique et/ou existentielle, d'écouter l'angoisse sans la minimiser, de s'interroger sur l'origine des troubles et de prendre le temps d'observer l'évolution des symptômes avant de prescrire un traitement médicamenteux. Un traitement par benzodiazépine peut être prescrit par exemple, quand l'anxiété ne cède pas à la verbalisation ni au soutien empathique, lorsque l'anxiété entraîne des troubles du sommeil ou bien est anticipatoire.

1-4- La souffrance intense amenant à la question de la sédation

1-4-1) Définition et indication de la sédation:

Le mot sédation vient du latin « sedare » qui signifie apaiser, calmer.

C'est une technique d'anesthésie qui consiste à provoquer de façon transitoire et possiblement réversible, une altération de la vigilance. En médecine, ce mot recouvre plusieurs objectifs différents :

- l'analgésie : apaisement de la sensibilité à la douleur physique par des traitements dits antalgiques,
- l'anxiété (anxiolyse),
- l'induction d'un meilleur sommeil (somnifères).

L'analgésie comme l'anxiolyse doit être obtenue par une prise en charge thérapeutique spécifique et adaptée après évaluation des symptômes douloureux et anxiogènes dont souffre le patient. L'insomnie est traitée par un somnifère adapté [18].

a) Sédation et soins palliatifs :

En France, Marie Sylvie Richard [24] et Benoit Burucoa [25] rapportent les expériences de patients, en situations de détresse clinique en fin de vie, et pour lesquels la sédation (« sommeil pharmaco-induit » pour l'une, « mini anesthésie » pour l'autre) a été proposée. Progressivement, un consensus se dégage autour des indications concernant les situations d'urgence ou de détresse « terminales » (hémorragie, détresse respiratoire)... A partir de 1991, le terme de sédation terminale, issu de l'anglais, « terminal sedation » est fréquemment utilisé.

En 1994, Cherny et Portenoy introduisent la notion de symptôme réfractaire ou refractory symptom [26] : « Le caractère réfractaire peut être attribué à un symptôme lorsque celui-ci ne peut être soulagé de façon adéquate malgré la recherche obstinée d'un traitement ayant une bonne tolérance, c'est à dire qui respecte l'état de vigilance. Pour les patients atteints d'un cancer en phase avancée, affirmer le caractère réfractaire d'un symptôme a de profondes implications. Cela suggère que la souffrance ne pourra être soulagée par les mesures habituelles ». Ils précisent que face au patient avec un symptôme réfractaire, le clinicien doit être convaincu que de nouvelles interventions (invasives ou non invasives) « sont incapables

d'apporter un soulagement adéquat (...) », sont associées à une morbidité aiguë ou chronique excessive ou inacceptable (...) et qu'il est très improbable que ces interventions permettent la survenue d'un soulagement dans un délai de temps raisonnable ».

Cependant une ambiguïté demeure entre une sédation pratiquée chez un patient en phase terminale et une sédation pour « que cela se termine » [27]. En 1996 la polémique est relancée avec un article dans *Journal of palliative care* qui qualifie la sédation « d'euthanasie lente » ou « slow enthanasia ». Pour éviter la confusion, S. Chater en 1998 propose de contextualiser le terme de sédation et de remplacer le terme de « sédation terminale » par celui de sédation pour « détresse terminale » [28].

Comme le dit JC. Fondras : le terme de sédation pour détresse terminale prend la forme d'une indication thérapeutique. Il souligne aussi : « cet effort de discernement clinique et thérapeutique concerne surtout l'emploi des psychotropes à visée sédative (benzodiazépines et neuroleptiques pour l'essentiel) dans des situations cliniques tels que la dyspnée asphyxique, les hémorragies terminales, les confusions, les agitations, les états d'angoisse majeure et de panique. Dans ces situations cliniques difficiles, la règle du double effet est mise en avant pour opposer les prescriptions médicales qui visent à soulager à celles qui viseraient à provoquer le décès du patient » [29].

Ainsi, de nombreux termes sont employés pour la notion de sédation dans la littérature médicale. Les termes les plus souvent utilisés sont ceux de « terminal sedation », « palliative sedation » et « sedation at the end of life ».

En France, en 2002 puis 2004, la SFAP avait élaboré des recommandations de bonne pratique concernant la sédation pour détresse en phase terminale. En 2009, la SFAP actualise et élargit le questionnement sur la sédation dans des situations spécifiques et complexes et à de nouveaux domaines. La définition retenue par la SFAP est celle-ci :

« La sédation est la recherche, par des moyens médicamenteux, d'une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience. Son but est de diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient, alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être proposés et/ou mis en œuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté » [30].

Pour ce faire, il est important de se référer aux définitions des différentes phases d'évolution des maladies graves : phase curative, palliative et terminale (circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie [31]).

Dans le cadre des recommandations de 2009, la SFAP demande de ne pas qualifier le terme de sédation : sédation terminale ou de sédation palliative, mais de contextualiser le terme de sédation : « sédation dans la pratique de soins palliatifs », « sédation en phase palliative », « sédation en phase terminale ». De plus, en Europe, l'EAPC reprend le terme de sédation palliative (« palliative sedation ») afin de proposer une pratique et une réflexion propres aux situations palliatives et de lever l'ambiguïté du terme sédation terminale [32].

Dans les soins palliatifs, les visées de la sédation peuvent être :

- Une somnolence provoquée chez une personne qui peut être réveillée par la parole ou par tout autre stimulus simple,
- Une perte de conscience provoquée qui peut prendre la forme :
 - ° d'un coma provoqué transitoire (sédation intermittente),
 - ° d'un coma provoqué non transitoire (sédation continue).

Cette sédation peut donc être appliquée de façon intermittente, transitoire ou continue.

Cette pratique est délicate dès lors qu'elle s'accompagne d'une diminution de la vigilance et donc de la capacité à communiquer, ainsi, son application fait l'objet de nombreux débats tant éthiques que polémiques depuis plus d'une dizaine d'années.

Comme le dit S. Pourchet, le débat autour de la sédation s'inscrit autour de deux objections [33] :

- Un paradoxe fondamental : l'altération de la vigilance, donc de la communication, devient le moyen de soulagement, ce qui s'oppose aux valeurs du soin où la relation médecin-malade est fondée sur l'échange et l'écoute, conditions essentielles de l'accompagnement.
- Un risque de confusion avec l'euthanasie, confusion avec ce qu'on appelait il y a une vingtaine d'années, les "cocktails lytiques" ou "PDL" (Phénergan, Dolosal et Largactil) [34]. Ces mélanges de neuroleptiques et d'opiacés avaient pour effet de couper toute forme de relation avec le malade et donc de le « déconnecter des perceptions douloureuses et de son angoisse », et pouvaient provoquer la mort de façon irrémédiable et rapide. Cette attitude du refus de la relation, et donc de la difficulté pour les soignants à réaliser les soins dans ces conditions, a certainement entraîné des dérives vers des pratiques euthanasiques.

En effet, la pratique de la sédation peut masquer une euthanasie réalisée à l'insu de la personne concernée, ce que le Conseil national d'éthique a qualifié d'euthanasie clandestine dans son avis de mars 2000.

b) Sédation et anesthésie- réanimation

→ La sédation en anesthésie ne pose pas de problème, elle est toujours réversible : rendre le patient inconscient est habituel pour le médecin anesthésiste contrairement au médecin des soins palliatifs pour lequel garder le patient en relation fait partie de ses priorités.

Ces deux pratiques de la sédation oscillent entre banalisation et inquiétude.

→ Selon la société française d'anesthésie et de réanimation [35] : la sédation se définit comme « l'utilisation de moyens médicamenteux ou non destinée à assurer le confort physique et psychique du patient, et à faciliter les techniques de soins. L'indication d'une sédation doit comporter une analyse des besoins et la fixation des objectifs précis en terme de qualité (analgésie, anxiolyse ou sédation proprement dite), d'intensité (sédation légère ou profonde) et de durée ». Classiquement, on distingue plusieurs types de sédation :

- la sédation vigile ou consciente qui altère peu le niveau de conscience,
- la sédation profonde qui provoque une altération de la conscience et une incapacité répondre de façon adaptée à la commande verbale,
- l'anesthésie générale qui plonge le malade dans l'inconscience et le rend incapable de ventiler spontanément.

On différencie la sédation-analgésie de confort et la sédation-analgésie thérapeutique. Les objectifs de la sédation-analgésie « de confort » sont de soulager en priorité la douleur et d'améliorer la tolérance à l'environnement. La sédation-analgésie « thérapeutique », plus profonde, est un élément à part entière du traitement dans certaines circonstances pathologiques.

→ Les objectifs de la sédation en anesthésie réanimation sont :

- Améliorer le confort et la sécurité du patient et de son entourage.
- Permettre la réalisation d'actes thérapeutiques ou d'investigations dans des conditions optimales de confort pour le patient.
- Améliorer certaines perturbations ou conséquences physiopathologiques liées à des pathologies spécifiques.

- Assurer une myorelaxation.

→ L'évaluation de la sédation en anesthésie réanimation couvre l'analgésie, la conscience, le confort, l'anxiété, l'agitation et l'adaptation du patient au ventilateur. La procédure d'évaluation doit être réalisée en concertation multi professionnelle et l'évaluation doit être réalisée à intervalles réguliers. Pour l'évaluation de la douleur, il faut utiliser chez le patient vigile et coopérant : l'EVA (échelle visuelle analogique). Chez le patient inconscient ou incapable de communiquer, d'autres échelles sont plus adaptées dont l'échelle BPS (behavioral pain scale). L'évaluation de la conscience fait appel en général à l'échelle de Ramsay.

Echelle de Ramsay :

Description	Niveau
Patient anxieux ou agité	1
Patient coopérant, orienté et calme	2
Patient répondant aux ordres	3
Patient endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabella ou à un bruit intense	4
Patient endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus	5
Pas de réponse	6

Les niveaux 2-3 correspondent à une sédation légère, les niveaux 4-5 à une sédation profonde. Le niveau 6 étant plutôt interprété comme un surdosage médicamenteux.

→ Les moyens thérapeutiques :

- Moyens non médicamenteux : la communication (information au patient, visites), le maintien d'un rythme nyctéméral et de l'orientation temporo spatiale des patients et les techniques d'approche psychologique (approche cognitive, hypnose, musique).
- Moyens pharmacologiques : les hypnotiques (les benzodiazépines dont le midazolam, le propofol, l'ethomidate, la kétamine, le thiopental) et les analgésiques morphiniques.

Il existe un lien très fort entre le sommeil et la mort et donc entre le sommeil artificiel (anesthésie) et la sédation profonde qui lui ressemble. En effet si l'on se réfère à la

mythologie grecque qui a rendu célèbres 2 frères jumeaux : Hypnos (le sommeil) et Thanatos (la mort), ce rapprochement permet de comprendre que proposer une sédation profonde à un patient soulève des questionnements éthiques, même si celle-ci est à tout moment réversible. Telles sont les représentations de nos jours : « il est mort en dormant », « il s'est endormi pour toujours » [36].

1-4-2) Sédation et questionnements éthiques

En France la loi Leonetti du 22 avril 2005 dans le sillage de la loi du 4 mars 2002, confirme le principe du refus de l'euthanasie. Le rapport de la mission parlementaire de réévaluation de la loi sur la fin de vie, de 2008, [37] insiste sur la différence entre sédation et euthanasie et permet aujourd'hui de réduire les « impasses » thérapeutiques dans lesquelles peuvent se trouver patients, famille, soignants face à la souffrance. Afin de promouvoir une médecine palliative qui soit fidèle au « primum non nocere » (d'abord ne pas nuire) d'Hippocrate, la mission confirme le refus de toute obstination déraisonnable. MS. Richard rappelle que « l'objectif est d'aider le malade à passer le cap (...) et ne vise que le soulagement du malade. Provoquer volontairement la mort ne relève pas du soin, pratiquer une sédation réfléchie et appropriée, oui » [38].

Ainsi, pour apprécier la légitimité morale de cet acte, la sédation en phase terminale doit être couverte par la théorie du double effet.

a) Le principe du double effet :

→ Le recours à la règle éthique du double effet devient un outil pour la réflexion éthique dans le cadre de la sédation pour détresse en phase terminale [39]. Cette règle appartient à la tradition de la théologie morale et est énoncée pour la première fois au treizième siècle dans la Somme de Théologie de Saint Thomas d'Aquin (1225-1274) et aborde le sujet de la légitime défense et donc le problème des conséquences non voulues d'un acte humain volontaire. Au dix-neuvième siècle, le principe du volontaire indirect a été remodelé sous forme de règles connues sous le nom de « principe du double effet ». Elle est énoncée par P. Blackburn de la façon suivante [40] :

« On peut accomplir un acte ayant à la fois un bon et un mauvais effet seulement si le bon effet est supérieur au mauvais et si, de surcroît, au moins les conditions suivantes ont été remplies :

- 1. L'acte en lui même doit être bon ou moralement neutre, ou tout au moins ne doit pas être interdit.
- 2. Le mauvais effet ne doit pas être un moyen de produire le bon effet, mais doit être simultané ou en résulter.
- 3. Le mauvais effet prévu ne doit pas être intentionnel ou approuvé, mais simplement permis.
- 4. L'effet positif recherché doit être proportionnel à l'effet indésirable et il n'y a pas d'autre moyen pour l'obtenir ».

→ Dans le cas de la sédation pour détresse en phase terminale, le bon effet est le soulagement de symptômes réfractaires présentés par le patient qu'ils soient d'ordre physique, ou avec certaines réserves, d'ordre psychologique. Le mauvais effet provoqué par la sédation est la possible anticipation du décès du patient. Chez le malade en fin de vie, soulager les douleurs physiques ou les états de confusion, d'angoisse et d'agitation par des traitements médicamenteux (morphiniques, benzodiazépines), se fait au risque d'avoir des effets secondaires indésirables comme de raccourcir la vie du patient. Comme l'analyse le philosophe N. Aumonier : « vouloir le bien d'une personne n'implique donc à aucun moment de lui vouloir du mal. Soulager la douleur au risque de la mort ne relève pas de la même intention réelle qu'induire la mort pour supprimer la douleur » [41]. Pour P. Verspieren, « pour que la sédation soit éthiquement acceptable, il faut qu'elle soit un acte de soin au risque de la mort, afin d'éviter des souffrances » [42].

En effet, la lutte contre la douleur et la souffrance est un des impératifs premiers des médecins. Le but est de soulager et non d'abrèger la vie. La lutte contre cette « souffrance globale » est encadrée par le code de déontologie qui affirme :

- article 37, qu' « en toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances de son malade par des moyens appropriés à son état et l'assister moralement. Il doit s'abstenir de toute obstination déraisonnable dans les investigations ou la thérapeutique et peut renoncer à entreprendre ou poursuivre des traitements qui apparaissent inutiles, disproportionnés ou qui n'ont d'autre objet ou effet que le maintien artificiel de la vie. »

- article 38, que « le médecin doit accompagner le mourant jusqu'à ses derniers moments, assurer par des soins et mesures appropriés la qualité d'une vie qui prend fin, sauvegarder la dignité du malade et réconforter son entourage. Il n'a pas le droit de provoquer délibérément la mort ».

Il est important de souligner que la loi Leonetti, article 2, admet l'argument du double effet en stipulant que « si le médecin constate qu'il ne peut soulager la souffrance d'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abrèger sa vie, il doit en informer le malade, la personne de confiance visée à l'article L1111.6, la famille ou à défaut un des proches. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical » [16].

→ Ainsi, il est primordial d'être absolument certain que le seul objectif de la sédation est bien l'arrêt ou l'atténuation des souffrances, et non la mort. Un médecin voulant soulager son patient, peut utiliser ce principe du double effet sans avoir à se reprocher l'anticipation de la mort du malade. Mais qu'en est-il de son intention ? L'intention du médecin est primordiale et reste le fondement de l'application du principe du double effet. Elle est à la base de la décision médicale et va influencer la façon dont sera conduite la sédation, c'est à dire s'interroger sur la nature de l'acte, l'intention finale de l'acte et sa valeur [43].

« Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément ». Ces quelques mots du serment d'Hippocrate pointent déjà du doigt la difficulté pour le médecin de trouver le juste milieu entre soulagement des souffrances et risque de dérive euthanasique.

b) L'euthanasie

→ L'histoire :

Selon l'étymologie grecque, le terme euthanasie signifie bonne (eu) mort (thanatos), elle signifie la fin, le terme d'une vie. Dès la Grèce antique, le principe ne posait généralement pas de problèmes moraux : la pensée dominante était qu'une mauvaise vie n'est pas digne d'être vécue. Cependant, Hippocrate, avaient une conception autre des choses et, dans le Serment d'Hippocrate, il interdit aux médecins toutes les formes d'aide au suicide:

« Je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice. Je ne remettrai à personne du poison, si on m'en demande, ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion ».

Le mot a été inventé par le philosophe anglais Francis Bacon (1561-1626), et apparaît dans un texte de 1605, évoquant une mort douce et paisible. Bacon reprochait également aux médecins de ne pas prendre en charge avec plus d'humanité les incurables.

Le concept est défendu par Thomas More, dans son Utopie (Utopia, 1516), où il parle de « voluntary death », lorsque se joignent d'atroces souffrances et que rien ne peut arrêter ou adoucir des maux incurables.

Il est défini comme « mort heureuse » dans le Dictionnaire de Trévoux (éd. 1771). Jusqu'à la fin du xix^e siècle, il a cet emploi d'« adoucissement de la mort ».

Au xx^e siècle il prend un autre sens, d'abord sous l'influence de l'eugénisme dans le sens d'une élimination « douce » de populations « non désirables », puis d'élimination de ces populations sans que le sens de « bonne mort » soit retenu [44].

Ainsi, pendant la seconde guerre mondiale, il prend une connotation négative avec le programme d'hygiène raciale des nazis (programme action T4, solution finale). C'est seulement après les années 70 que l'on revient à une définition plus proche du sens initial mais c'est également le début de la confusion autour du sens donné à ce terme.

→ De nos jours :

Devant les progrès de la médecine et le prolongement de la vie avec une incidence accrue de maladies incurables, la question des limites aux pratiques du maintien de la vie se pose. C'est un débat d'actualité qui ravive l'intérêt pour l'euthanasie et pour la limitation et l'arrêt de thérapeutiques médicales actives. L'euthanasie apparaît comme la solution du « mal être » dans cette société où l'individu est considéré comme la référence (libéralisme) :

Pour P. Vespieren, les significations données à l'euthanasie sont « mort douce, apaisement des souffrances par des soins appropriés, acte de provoquer la mort pour épargner des souffrances ». Cette définition, encore d'actualité de nos jours, « explique que bien des personnes ne distinguent pas nettement les soins palliatifs de l'euthanasie ou voient dans la réprobation de l'euthanasie un manque d'attention à la souffrance d'autrui » [45]. Et P. Vespieren le précise bien : « est euthanasique, le geste ou l'omission qui consiste à provoquer délibérément la mort du patient dans le dessein de mettre fin à une vie marquée par la

souffrance » [46].

Pour R. Shaerer, l'euthanasie peut se définir comme l'acte qui consiste à administrer volontairement une drogue ou un produit toxique qui met rapidement fin à la vie. [47].

Pour le Comité Consultatif National d'Ethique en 2000, « l'euthanasie consiste en l'acte d'un tiers qui met délibérément fin à la vie d'une personne dans l'intention de mettre un terme à une situation jugée insupportable » [48].

Enfin, il faut distinguer l'euthanasie « volontaire » ou « réclamée », réalisée à la demande du patient de l'euthanasie « imposée » ou « subie » (unvoluntary euthanasia) où l'acte est réalisé à l'insu du sujet sans consentement explicite.

De même, le terme d'euthanasie passive est abandonné car trop ambigu, il est plus exact de parler comme le dit Roy D et Rapin CH : « d'arrêt ou de non introduction de thérapeutiques disproportionnées ou inutiles » [49]. Cette attitude est suivie aussi par T. Marmet dans son ouvrage « Ethique et fin de vie » qui rejette le terme d'euthanasie passive rattaché à l'usage des morphiniques et à l'arrêt des soins. « Cette confusion a pour origine un enseignement qui pendant longtemps, notamment en France, a conduit à réserver cet analgésique aux tous derniers moments de l'agonie ; cet usage génère l'impression et parfois le sentiment coupable d'avoir provoqué la mort d'un malade par injection sous cutanée de quelques milligrammes de morphine » [50].

c) Distinction entre euthanasie et sédation

La sédation fait partie des bonnes pratiques en fin de vie. Elle consiste en cas de symptômes réfractaires à induire une baisse de la vigilance de la personne, en utilisant les moyens pharmacologiques adaptés, que les praticiens, exerçant auprès de malades relevant de soins palliatifs, maîtrisent grâce à leur formation. Le patient peut également décéder au décours d'une sédation essentiellement du fait de la gravité des symptômes présentés. Il ne s'agit pas forcément d'une démarche euthanasique :

Pour MS. Richard, la sédation et l'euthanasie se différencient par la prise de décision en concertation et l'intentionnalité du prescripteur. La décision de sédation doit rester

exceptionnelle et ne pas être banalisée. Il ne s'agit jamais d'une solution satisfaisante : « faire dormir le malade quand on ne peut pas mieux le soulager n'est cependant pas une solution satisfaisante même si le malade est effectivement apaisé et son entourage aussi » [24].

Pour P. Vespieren dans son commentaire sur « Profondeur et durée du sommeil induit », la sédation demeure une décision insatisfaisante et de « dernier recours ». Cela exige de la part des soignants une grande proximité avec le malade et une attention continue : « c'est le maintien de cette attention et la recherche d'une communication qui rendent éthiquement acceptable la décision de « faire dormir » les malades qu'on ne peut soulager autrement d'une souffrance très éprouvante » [34].

Ainsi, la sédation pose donc question de nos jours, avec la nécessité pour les prescripteurs d'avoir une réflexion sérieuse sur ce sujet, devant une société vieillissante où la dépendance devient importante, et devant l'augmentation du nombre de patients atteints de cancers ou d'insuffisances chroniques d'organes incurables. Des équipes poursuivent des recherches sur cette importante question de santé publique, insistant sur le fait que la sédation « n'est pas une lente euthanasie » [51].

d) Peut-on toujours parler de mort naturelle ?

La mort fait partie de la vie, et accompagner la vie jusqu'à la mort, tel est un des objectifs des soins palliatifs. En raison des progrès techniques et des découvertes biomédicales, la vie s'est allongée ces dernières décennies, B. Cadoré dénonce l'actuelle médicalisation de la mort [52]. Il existe en effet une difficulté, pour la médecine moderne qui se veut performante, à affronter les limites de la mort avec un risque de prolonger artificiellement la vie pouvant entraîner une majoration des souffrances (douleur et angoisse), et conduisant à une plus grande difficulté encore, celle de penser la mort jusqu'à un « déni de la mort ». Ainsi, la question de la mort est centrale dans les questions de la médecine moderne. Il existe donc un paradoxe entre les technologies modernes qui permettent de mieux soigner et de guérir avec plus de moyens, et l'homme qui s'interroge sur la légitimité ou non de mettre fin à la vie d'autrui. C'est face à cet envahissement du moment de la mort par la technologie, qu'il faut développer une relation de qualité avec ceux qui vont mourir et leur entourage : c'est ce que les soins palliatifs veulent promouvoir. La mort de l'homme étant devenue médicale, la médecine moderne doit inventer aujourd'hui un juste rapport à la mort ; « il ne s'agit pas de démedicaliser la mort mais

d'inventer la médecine technique au service de l'humanité de l'homme et des relations interhumaines » [52].

1-4-3) Recommandations de la SFAP sur la sédation pour détresse en phase terminale.
[30]

Face à ces questionnements éthiques, la SFAP a élaboré des recommandations en 2009 donnant un cadre précis à la sédation, dans sa pratique pour les patients relevant de soins palliatifs. La sédation ayant déjà été définie, nous nous intéresserons à ses modalités pratiques et au midazolam, médicament recommandé.

Rappelons que dans la pratique, on distingue deux catégories de situation selon la SFAP [30] :

- Les situations à risque vital immédiat en phase terminale : hémorragies cataclysmiques (ORL, pulmonaires, digestives) et les détresses respiratoires asphyxiques (sensation de mort imminente par étouffement avec réaction de panique).
- Les symptômes réfractaires en phase terminale ou palliative : ce sont les « symptômes pour lesquels tous les traitements disponibles ont échoué, ou pour lesquels aucune autre méthode palliative n'est appropriée dans le délai requis, ou dont le rapport bénéfice-risque n'est pas acceptable pour le patient » [26].

Un symptôme en phase palliative peut être une indication de sédation intermittente ou transitoire. C'est le caractère réfractaire et la pénibilité du symptôme pour la personne malade qui justifie la sédation.

La SFAP différencie les souffrances réfractaires à dominante existentielle, liées à une dimension identitaire (c'est l'image de soi qui est atteinte), d'une souffrance réfractaire à dominante psychologique, liées à des éprouvés subjectifs tels que la peur, l'angoisse, perte de tout espoir [53].

a) Conditions préalables à la mise en place d'une sédation:

- L'expérience des équipes soignantes : compétence et formation en soins palliatifs. Si cette expérience n'est pas présente, nécessité de faire appel à des personnes formées : équipe mobile d'accompagnement et de soins palliatifs, réseau de soins palliatifs, unité de soins palliatifs.

- Une procédure collégiale multidisciplinaire est vivement recommandée (mais non obligatoire selon la loi car elle ne concerne pas un arrêt ou une limitation de traitement) avec la nécessité de clarifier les intentions de l'équipe.
- La connaissance du stade évolutif de la maladie doit être documentée, la sédation serait à réserver à des patients en phase avancée ou terminale de leur maladie.
- La présence de symptômes jugés « réfractaires » ou de situations « extrêmes ».
- Lors de cette prise de décision en équipe, il est recommandé de discuter la poursuite de la ou des suppléances artificielles éventuelles (nutrition, hydratation...)
- La décision est inscrite dans le dossier médical.
- Le consentement éclairé du patient doit être recueilli chaque fois que possible. Sinon il faut prendre en compte d'éventuelles directives anticipées et/ou l'avis de la personne de confiance, ou à défaut, de ses proches.
- L'information autour de la sédation du patient, des proches et de l'équipe.
- La prescription anticipée est recommandée, elle doit être personnalisée, nominative et réévaluée systématiquement.

b) Les médicaments utilisés :

Il n'existe pas de consensus d'experts sur le choix des médicaments. Il varie en fonction des habitudes professionnelles et de leur disponibilité au sein de l'établissement.

Le médicament de choix pour la sédation en phase terminale pour détresse est le midazolam, compte tenu de son délai d'action rapide et sa courte durée d'action (demi vie : 2 à 4h) [54].

Les morphiniques et ses dérivés sont des analgésiques centraux, ce ne sont pas des sédatifs ; leur utilisation lors d'une sédation repose alors sur une indication à visée antalgique.

D'autres médicaments aux propriétés sédatives comme les neuroleptiques peuvent être utilisés dans les cas d'agitation et de confusion mentale.

Nous nous intéresserons ici seulement au midazolam.

c) Les modalités pratiques :

Les doses sont variables et doivent faire l'objet d'une adaptation individuelle.

La titration est privilégiée pour obtenir une sédation avant la dose d'entretien.

Elle peut se faire par voie intraveineuse ou sous cutanée car la biodisponibilité est comparable dans les deux cas.

La titration est la suivante en intra veineuse ou sous cutanée (SFAP et l'AFSSAPS) [30 ; 55]

- midazolam à la concentration de 0.5mg/ml,
- injection d'1ml soit 0.5mg toutes les 2 à 3 minutes en IV ou toutes les 5 à 10 minutes si en SC, jusqu'à obtention d'un score de 4 à l'échelle de Rudkin (cf annexe 3),
- le nombre de mg nécessaire à l'induction est noté,
- puis, soit réveil du malade avec une nouvelle induction si nécessaire, soit entretien en perfusion continue de la sédation avec dose horaire = 50% de la dose d'induction.

La surveillance du patient sédaté doit être mise en place pour évaluer l'efficacité (degré de soulagement du patient), la profondeur de la sédation (échelle de Rudkin) et détecter la survenue d'effets indésirables ou signes de surdosage (détresse respiratoire). La poursuite des soins de confort et nursing ainsi que l'environnement sont importants pour le malade (musique, lumières douces..). La sédation doit être réversible, soit intermittente soit prolongée. En cas d'aggravation, une réanimation cardiorespiratoire est disproportionnée. Une réanimation peut être perçue comme de l'obstination déraisonnable dans un contexte de soins palliatifs et d'accompagnement, mais la famille doit être informée et accompagnée durant la durée de la sédation.

1-5- Le midazolam [56]

C'est une molécule de choix en anesthésiologie et réanimation, de par ses propriétés sédative, hypnotique et amnésique.

D'après les recommandations de l'AFSSAPS et de la SFAP : l'utilisation du midazolam en soins palliatifs est indiqué pour :

- l'anxiolyse
- la réalisation de soins douloureux
- la sédation en phase terminale

1-5-1) Structure :

Le midazolam est une imidazobenzodiazépine, commercialisé sous le nom d'hypnovel en France, synthétisé en 1976 par Walser et Fryer.

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

C'est la première benzodiazépine injectable, hydrosoluble à demi vie courte.

1-5-2) Pharmacologie:

C'est une benzodiazépine et possède comme les autres benzodiazépines des propriétés pharmacologiques:

- anxiolytique
- anti convulsivante à faible dose
- myorelaxante
- sédative
- hypnotique à fortes doses
- amnésiante antérograde

Les effets respiratoires de toutes benzodiazépines consistent en une dépression centrale par inhibition de la réponse ventilatoire au CO₂ (dioxyde de carbone) et des muscles thoraco abdominaux.

a) Propriétés physico chimiques :

Au PH physiologique, le midazolam est une molécule très lipophile, ce qui lui confère sa rapidité d'action.

Le midazolam, de par son cycle imidazole, permet une utilisation bien tolérée par voie intra veineuse ou intra musculaire, et a une durée d'action courte.

b) Mécanisme d'action :

Ses différentes propriétés sont liées à son affinité pour les sites de liaisons spécifiques aux benzodiazépines au niveau cérébral, c'est à dire le récepteur aux benzodiazépines (BZD).

Ce récepteur fait partie intégrante d'un complexe supra moléculaire (structure tripartite) comportant un canal chlore, le récepteur aux BZD et d'un récepteur GABA.

Le midazolam en se liant sur son récepteur (agoniste BZD) favorise l'action du récepteur GABA, ce qui augmente l'ouverture du canal chlore et la pénétration des ions chlore, produisant ainsi une hyperpolarisation de la membrane cellulaire, à l'origine des propriétés pharmacologiques du benzodiazépine (l'augmentation de la polarisation membranaire diminue la probabilité de décharge du neurone).

Les récepteurs centraux (région limbique, amygdale, hippocampe) seraient responsables des activités sédatives et anti convulsivantes par l'accumulation de GABA et donc, par le renforcement de son action.

Trois types de ligands agissent au niveau du site des BZD :

- Agonistes classiques (midazolam).
- Antagonistes compétitifs des BZD : le flumazenil : grande affinité pour le récepteur mais pas d'action sur le couplage entre récepteur GABA et canal chlore.
- Agonistes inverses : Bcarboline ; diminution du couplage et augmentation de l'excitabilité neuronale.

c) Propriétés pharmaco cinétiques :

Le midazolam est administré par voie orale, rectale, intra musculaire, sous cutanée ou IV (la forme orale n'est pas disponible en France) [55].

Biodisponibilité	demi vie plasmatique	Début d'action	Durée d'action
IM : 90% SC : 96% Rectal : 50% PO : 30 à 70%	2 à 3h - diminuée à 1-1.5h chez l'enfant de 3 à 10 ans - augmentée chez les sujets : âgés, insuffisants hépatiques ou rénaux.	IV : 2 à 3 min IM : 5 min SC : 5 à 10 min Rectal, nasal, oral : 15min	15min à plusieurs heures

Il existe de larges variations de biodisponibilité en fonction de la voie d'administration, avec respectivement des valeurs moyennes de 40%, 52%, 75%, 83% et 85% pour les voies : orale, rectale, buccale, nasale et intramusculaire.

Il existe aussi une forte variabilité interindividuelle, (expliquée par différents facteurs tels que l'intensité, la nature du stimuli, l'effet neuronal du stimuli, la quantité de GABA au niveau inter synaptique et une variations inter ethnique dans l'activité enzymatique du CYP3A4 du midazolam), qui peut induire un temps de réveil parfois long en anesthésie réanimation.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est élevé de l'ordre de 94 à 96%, la fraction libre est faible entre 3 et 4% et la diffusion faible dans le liquide céphalo rachidien.

Le midazolam est métabolisé au niveau des microsomes hépatiques par les cytochromes de type P450 3A4 (CYP3A4) principalement en hydroxymidazolam, ce qui participe à l'effet pharmacologique. Les médicaments inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome P450 ont donc une influence sur la pharmacocinétique et sur les effets pharmacodynamiques du midazolam.

L'élimination est essentiellement rénale sous forme de métabolites inactifs, de glucuronides.

Une étude de C. Crevoisier portant sur 12 volontaires sains a montré une corrélation entre les concentrations plasmatiques de midazolam et les effets pharmacodynamiques [57]. Une étude de D. Bottomley en 1990 évaluant les concentrations plasmatiques de midazolam administré par voie sous cutanée en continu (23 patients), montre une grande variabilité selon les individus [58]. En effet, la phase terminale de la maladie peut se caractériser par des

défaillances des grandes fonctions vitales et la pharmacocinétique du midazolam peut être altérée. Ainsi, chez des patients de réanimation pouvant se rapprocher de certains malades en phase terminale, il existe une grande variabilité interindividuelle et un temps de réveil parfois très long : l'accumulation du métabolite conjugué chez l'insuffisant rénal semble responsable de sédation prolongée à l'arrêt du midazolam.

Les doses nécessaires pour une sédation sont très variables et nécessitent donc d'adapter individuellement les doses à la réponse clinique et d'initier le traitement par une titration individuelle. De plus, quelques patients ont rapidement nécessité une augmentation des doses malgré une bonne réponse initiale évoquant un phénomène de tolérance.

Pour les données sur la pharmacocinétique pour la voie sous cutanée, une étude de M. Pecking en 2003 montre une biodisponibilité élevée (96%) et des concentrations plasmatiques reproductibles du midazolam par voie sous cutanée, ce qui suggère que la voie sous cutanée est pertinente et qu'elle peut être utilisée de manière préférentielle chez des patients pour lesquels la voie intra veineuse n'est pas appropriée [59].

Sa pharmacocinétique est donc équivalente par voie veineuse ou sous cutanée.

1-5-3) Indications:

Le midazolam est réservé (AMM) à :

- la sédation vigile pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique,
- l'anesthésie,
- la sédation en unités de soins intensifs.

Hors AMM, il est utilisé depuis une vingtaine d'années dans le domaine des soins palliatifs selon les recommandations de la SFAP et l'AFSSAPS ; la réactualisation des recommandations de la SFAP en 2009 est en cours de validation par l'HAS.

C'est en effet E. De Sousa qui publie le premier en 1988, un travail sur l'utilisation du midazolam par voie sous cutanée chez onze patients présentant un cancer à un stade avancé. Ces patients nécessitaient tous une sédation pour agitation, angoisse ou dyspnée intense. Aucun effet indésirable n'a été rapporté [60].

Le midazolam a été utilisé ensuite en deuxième intention lorsque d'autres traitements comme le diazepam s'avèrent inefficaces ou mal tolérés. Dans l'étude de M. Jakobsson, le midazolam

par voie sous cutané est réservé aux cas réfractaires en deuxième ligne, après l'utilisation d'autres benzodiazépines, quand une approche étiologique n'est plus possible [61].

A ce jour, de nombreux centres de soins palliatifs dans le monde utilisent préférentiellement le midazolam pour sa facilité d'utilisation et ses avantages pharmacologiques, essentiellement une demie vie courte, dans la prise en charge complexe des patients en phase palliative ou terminale.

1-5-4) Modalités d'administration

Comme nous l'avons dit précédemment, l'administration du midazolam se fait principalement par voie sous cutanée ou intraveineuse. Il est préférable de favoriser la perfusion continue car elle maintient des taux sanguins constants.

La nécessité d'une adaptation individuelle par une titration initiale avec une évaluation clinique régulière est recommandée et en cas de phénomène de tolérance, une augmentation des doses ou un autre traitement peuvent être envisagés.

- Pour l'anxiolyse, les posologies sont de l'ordre de 0.05 mg/kg pour un bolus initial et de 0.5mg/h en perfusion continue (par voie sous cutanée ou IV). A adapter si besoin par titration.
- Pour la sédation, il n'y a pas de posologie moyenne définie mais la sédation est obtenue par une titration (cf. c) les modalités pratiques de la sédation).
- Pour la réalisation de soins douloureux, le midazolam est utilisé par bolus sous cutané avec des posologies de 0.01 à 0.05mg/kg.

2- MATERIEL ET METHODE

2-1- Type d'étude

Il s'agit d'une enquête transversale, descriptive, mono centrique, rétrospective sur 3 semaines, réalisée du 1er au 21 mai 2011. Cette étude a été conduite en deux parties. La première partie a consisté à analyser les caractéristiques des patients sous midazolam et la deuxième partie à interroger les médecins sur l'utilisation du midazolam.

2-2- Population

Critères d'inclusion des patients :

- patients hospitalisés dans les services cliniques de médecine et chirurgie en cours séjour du CHU de Grenoble
- recevant du midazolam du 1 au 22 mai 2011
- âgés de plus de 15 ans et 3 mois

Critères d'exclusion des patients :

- patients hospitalisés dans les services de réanimation, blocs opératoires, services de psychiatrie, services de pédiatrie, services de soins de suite et rééducation, et les hôpitaux de jour.

Critères d'inclusion des médecins :

- médecins thésés travaillant dans l'un des services enquêtés.

2-3- Recueil des données

Dans un premier temps, chaque chef de service a été informé de l'étude par une lettre, expliquant le travail de thèse. Dans cette lettre, nous lui avons demandé de nous communiquer le nom d'un médecin du service que l'on pourrait interroger (cf annexe 1). Dans un second temps, un courrier a été envoyé aux médecins concernés (PH et assistants) de chaque service en précisant les dates de la réalisation de l'enquête et que nous les contacterions pour trouver une disponibilité de rendez-vous avec eux (cf annexe 2).

La liste des patients recevant du midazolam pendant la période d'étude nous a été fournie par le service informatique.

Une fiche de recueil standardisée a été réalisée et testée avant utilisation dans trois services.

La fiche de recueil comportait deux parties : (cf annexe 3)

- Une partie « généralités » adressée au praticien, un médecin par unité concernée, interrogé sur sa pratique, sur les recommandations et les réserves quant à l'utilisation du midazolam.
- Une partie « propre au patient », rempli par le même médecin, sur les indications et modalités d'utilisation du midazolam. Une fiche de recueil patient était renseignée pour tout patient inclus dans l'étude.

Six enquêteurs, membre de la Fédération des Activités de Soins Palliatifs et Soins de Support du CHU, de professions différentes (psychologue, interne, médecin, infirmier, assistante sociale) ont participé au recueil. Le recueil a été réalisé du 23 au 26 mai 2011 et s'est fait à partir de logiciels propres au CHU de Grenoble : Cristal-Net pour les données cliniques et Opium pour les données pharmacologiques. Ce sont les médecins qui se servaient des logiciels, les enquêteurs étaient seulement présents pour récupérer les questionnaires et répondre en cas de problème sur les questions posées.

Nous avons recueilli les données décès jusqu'au 15 juin 2011

2-4- Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la fréquence et les modalités d'utilisation du midazolam au CHU de Grenoble. Les critères de jugement secondaires étaient de déterminer le profil des patients et des services les plus concernés, d'analyser les représentations, des médecins interrogés, sur le midazolam, et d'apprécier auprès des équipes la place de la concertation.

2-5- Analyse des statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'espace interquartile (EIQ). Les pourcentages ont été comparés à l'aide du Chi 2 ou de la probabilité exacte de Fisher en cas d'effectifs théoriques inférieures à 5. Un seuil de signification à 5% a été retenu. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata V10 (Stata Corporation, College Station, TX).

2-6- Avis de la CNIL

Nous avons recueilli l'accord de la CNIL avant la réalisation de ce travail.

3- RESULTATS

3-1- Questionnaire patient

3-1-1) Caractéristiques des patients sous midazolam

Quarante quatre patients ont été inclus dans cette enquête pendant la période d'inclusion du 1^{er} au 21 mai 2011. L'âge médian était de 66.3 ans (espace interquartile : 57.7 – 80.9) et 64% étaient de sexe masculin (tableau 1). Les principales pathologies actives rencontrées étaient les pathologies néoplasiques (36/44 : 82%), au stade métastatique dans près de deux tiers des cas, ainsi que les insuffisances chroniques d'organes (16%).

Les patients se trouvaient, lors de la prescription de midazolam, principalement au stade palliatif (43%) ou terminal (43%) de leur pathologie principale (cf. annexe 3). La moitié des patients avaient un score OMS de dépendance à 4 (cf. annexe 3). Ils étaient majoritairement dans les services d'onco-hématologie (45.5%) et en soins palliatifs (15.9%). Seuls six patients étaient au stade curatif, ces derniers présentaient majoritairement une pathologie hématologique.

31 patients (70.4%) sont décédés entre le premier jour d'utilisation du midazolam (1^{er} mai) et la fin de la période d'observation (15 juin).

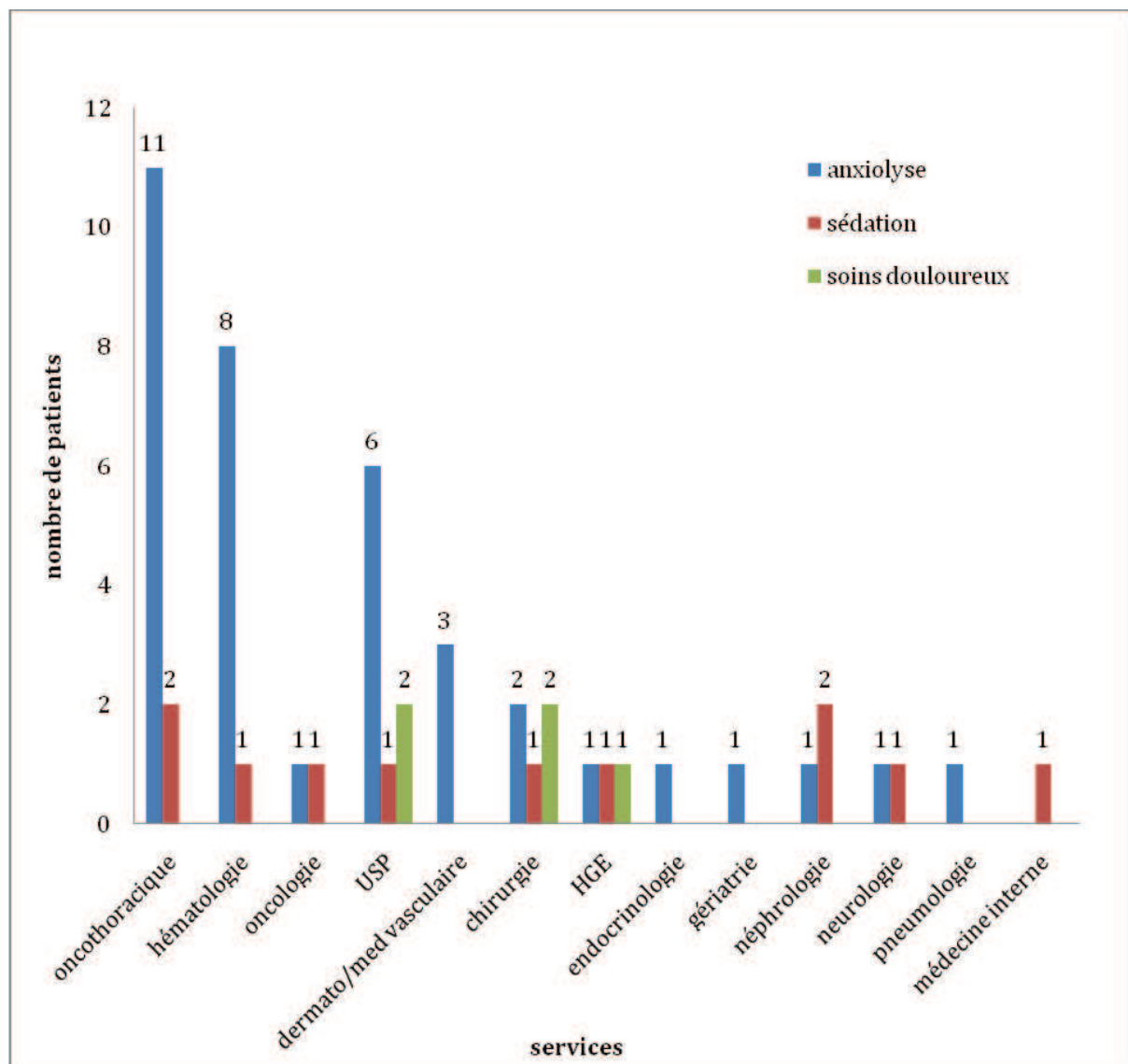
→ **Tableau n°1 : Caractéristiques des patients sous midazolam (n=44) :**

	n (44)	%
Sexe masculin	28	63.6
Féminin	16	36.4
Age médian (25 ^e -75 ^e percentiles)	57.7	80.9
Pathologie active principale :		
Cancer	36	81.8
Métastatique	22	61.1
Insuffisance respiratoire	3	6.8
Insuffisance cardiaque	3	6.8
Insuffisance hépatique	1	2.3
Neuro dégénérative	1	2.3
Vasculaire (AOMI stade 4)	1	2.3
Stade :		
Palliatif	19	43.2
Terminal	19	43.2
Curatif	6	13.6
Dépendance (OMS) :		
4	22	50
3	14	31.8
2	4	9.1
1	2	4.5
0	2	4.5
Répartition		
Hémato oncologie dont :	20	45.5
Oncologie thoracique	11	25
Hématologie	8	18.2
Oncologie médicale	1	2.3
Unité de soins palliatifs	7	15.9
Hépto gastro entérologie (HGE)	3	6.8
Dermatologie/médecine vasculaire	3	6.8
Néphrologie	2	4.5
Neurologie	2	4.5
Chirurgie (ORL, gynécologie)	2	4.5
Autres services de médecine	5	11.4

Pour l'anxiolyse, il s'agit principalement des services d'oncologie (12, 27.3%), hématologie (8, 18.2%) et USP (6, 13.6%) avec une différence significative ($p=0.04$).

La fréquence de prescription de midazolam pour sédation ne différait pas entre les services ($p=0.2$). Les services de chirurgie et l'USP prescrivaient plus souvent le midazolam pour les soins douloureux que les autres services ($p=0.02$).

→ **Figure n°1 : Répartition par services selon les 3 principales indications, n=44**
(plusieurs indications possibles) :



3-1-2) Prévalence d'utilisation en fonction des services

→ **Tableau n°2 : Prévalence d'utilisation du midazolam selon les différents services**

	Nombre patients sous midazolam du 1 au 21/05/11	Nb total de patients du 1 au 21/05/11	%
Endocrinologie	1	70	1,43 %
Hématologie B	3	63	4,76 %
Hématologie C	5	17	29,41 %
USP	7	28	25 %
Pneumologie	1	61	1,64 %
Oncologie thoracique	11	33	33,33 %
Gynécologie	1	262	0,38 %
Neurologie A	1	41	2,44 %
ORL	1	65	1,54 %
Néphrologie	2	149	1,34 %
Gériatrie	1	57	1,75 %
HGE	3	61	4,92 %
Neurologie générale	1	98	1,02 %
Chirurgie vasculaire	1	124	0,81 %
Médecine interne	1	89	1,12 %
Médecine vasculaire	2	45	4,44 %
Dermatologie	1	30	3,33 %
Oncologie médicale	1	30	3,33 %
total	44	1323	3,33 %

Ce sont essentiellement les services d'oncologie, hématologie et l'USP qui ont utilisé le midazolam sur la période de l'enquête.

La prévalence d'utilisation sur l'ensemble des services de médecine et chirurgie du CHU représente 3.3%. La prévalence de l'anxiolyse est de 2.8% et seulement de 0.8% pour la sédation.

Selon les services les plus concernés, la prévalence d'utilisation du midazolam pour la sédation peut aller jusqu'à 6% dans le service d'oncologie thoracique, 5.8% en hématologie (service de greffes) et 3.6% à l'USP.

3-1-3) Les indications :

Nous avons pu dégager les trois principales indications d'utilisation du midazolam (plusieurs associations possibles), représentées majoritairement par l'anxiolyse :

- l'anxiolyse : 37 cas sur 44 (84.1%)
- la sédation : 11 cas sur 44 (25%)
- l'encadrement de soins douloureux : 5 cas sur 44 (11.4%)

Plusieurs indications peuvent s'associer :

- La sédation seule a été réalisée chez 5 patients et l'anxiolyse a précédé la sédation pour 5 d'entre eux.
- 3 patients sur 5 qui ont été encadrés par le midazolam pour les soins douloureux ont reçu également une anxiolyse par midazolam.
- 1 patient a reçu du midazolam pour les 3 indications.

a) L'anxiolyse

→ **Tableau n°3 : Caractéristiques des patients sous midazolam pour l'anxiolyse: (n=37)**

	n	%
Indications : (plusieurs possibles)		
- Anxiété avec agitation	17	45.9
- Anxiété sans agitation	19	51.4
- Insomnie	2	5.4
Symptômes avec une part d'anxiété (n=28) : (Plusieurs symptômes possibles)		
- Confusion	11	29.7
- Douleur	10	27
- Dyspnée	10	27
- Nausées/vomissements	2	5.4
Voie d'administration :		
- intra veineuse	32	86.5
- sous cutanée	5	13.5
Durée de prescription: (jours)		
- < 24h	2	5.4
- Entre 1 et 3 jours	16	43.2
- Entre 4 et 6 jours	7	18.9
- > 7 jours	12	32.4
Modalités de prescription :		
- En continu avec ou sans bolus :	21	56.7
- En discontinue	16	43.2
- bolus	5	13.5
- discontinue sur la nuit	5	13.5
- relais vers une anxiolyse continue	6	16.2
Association médicamenteuse:		
- Antalgique de palier 3	28	75.7
- Anxiolytique (hors benzodiazépine)	11	29.7
- Benzodiazépine	8	21.6
- Antidépresseur	4	10.8
- Neuroleptique	3	8.1
Evolution vers une perte de conscience :		
- perte de conscience non voulue	13	68.4
- perte de conscience voulue (sédation)	6	31.6
Décès pendant la période de traitement	16	43

Rappelons que la prévalence d'utilisation du midazolam pour l'anxiolyse est de 2.8% sur les 1323 patients hospitalisés la période concernée.

La principale indication de l'anxiolyse était l'anxiété avec ou sans agitation (n=36 : 97%) (Tableau 3). La majorité des patients (n=28 : 78%) souffrant d'anxiété présentait également d'autres symptômes dominés par une confusion (n=11), des douleurs (n=10) et une dyspnée (n=10). Six patients présentaient un symptôme anxieux isolé.

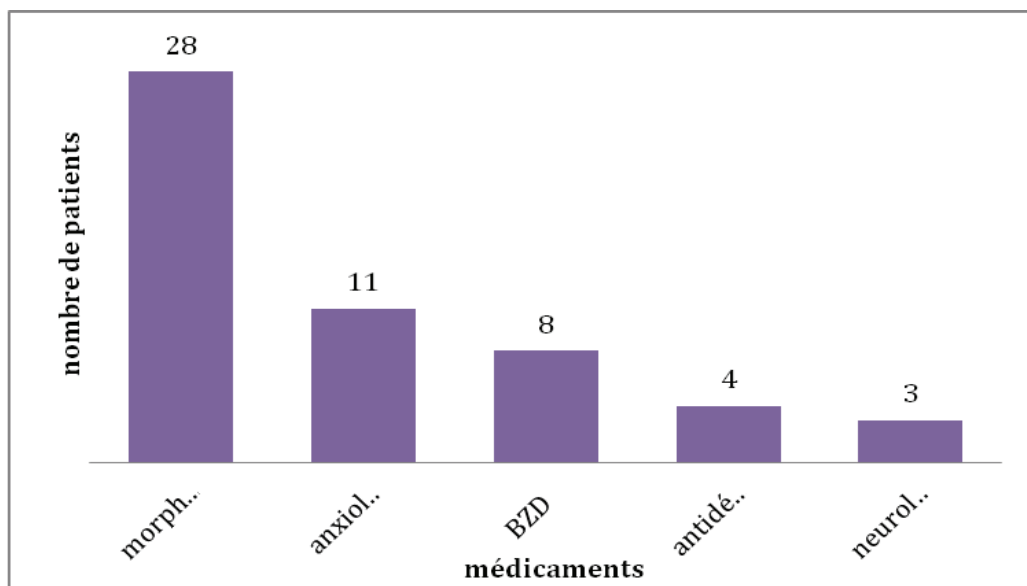
La durée de prescription était principalement courte, entre 1 et 3 jours (43.2%). Cependant, environ trente pour cent des patients avaient une prescription de plus d'une semaine.

Le midazolam était surtout prescrit par voie intra-veineuse (86.5%) et de manière continue sur 24h pour plus de la moitié des patients (56.7%).

Une évolution vers une perte de conscience a été remarquée pour 19 patients (51.4%) dont 13 patients secondaires à l'évolution naturelle de leur maladie et 6 d'entre eux ont eu un relais vers une sédation par midazolam.

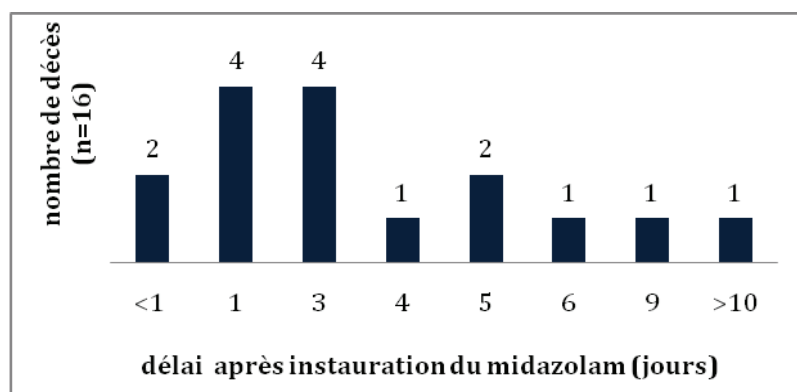
22 patients sont décédés pendant la période du 1^{er} mai au 15 juin dont 16 patients sont décédés pendant la période de traitement.

→ **Figure n°2 : Associations médicamenteuses, n=37 (plusieurs associés possibles) :**



L'association à des antalgiques de palier 3 (morphiniques) a été constatée chez 28 patients, soit 75.7%.

→ **Figure n°3 : Répartition du nombre de décès pendant la période de traitement de midazolam (n=16) en fonction du délai d'instauration du traitement :**



Huit sont décédés 1 à 3 jours après l'instauration du midazolam, et deux à moins d'un jour de traitement par midazolam.

→ Posologies :

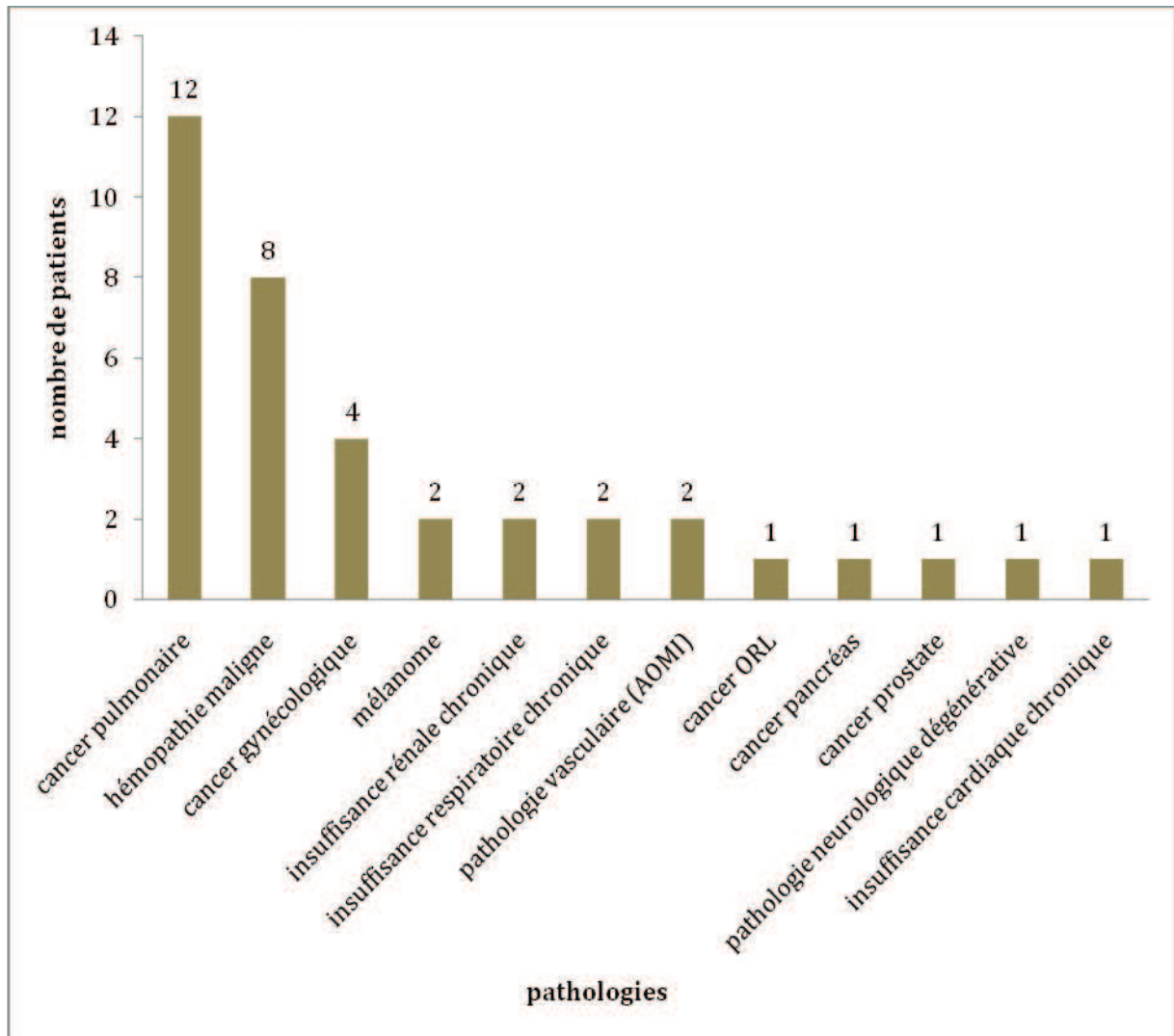
	Médiane	Espace interquartile
Posologie initiale (mg/h)	0.4	(0.3-0.5)
Posologie maximale (mg/h)	0.5	(0.4-0.9)

La médiane pour la posologie maximale est de 0.5 mg/h, ce qui correspond à une dose moyenne quotidienne de 12mg.

→ Pathologies actives :

Les pathologies rencontrées sont essentiellement des pathologies néoplasiques (n=29) : cancer pulmonaire (n=12), hémopathie maligne (leucémie, lymphome, n=8), dont 20 cancers étaient métastatiques et seulement 8 pathologies non néoplasiques dont 5 insuffisances chroniques d'organe.

→ Figure n°4 : Pathologies actives dans l'indication de l'anxiolyse (n=37)

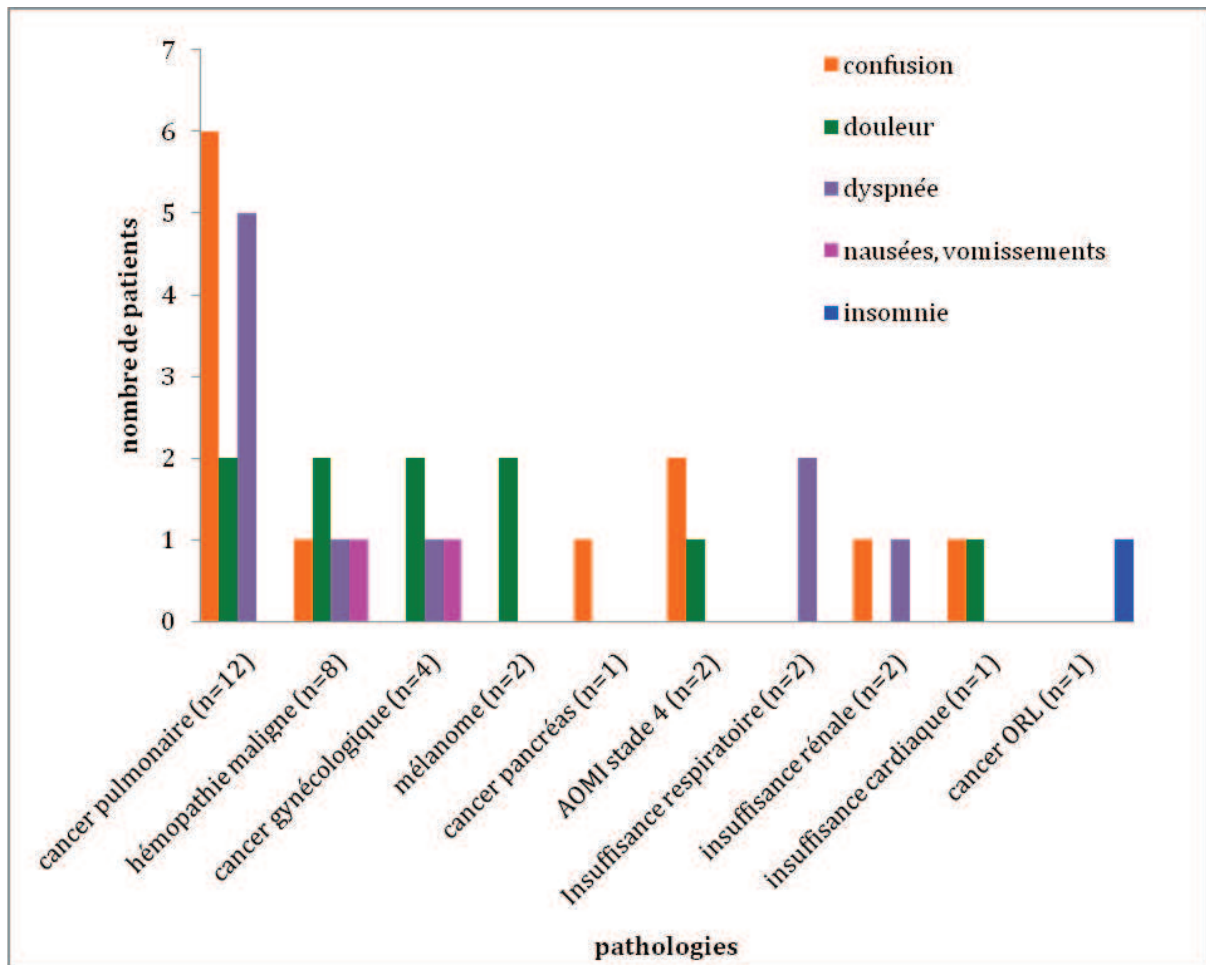


→ Symptômes réfractaires (hors symptômes anxieux) :

Sauf pour les patients atteints d'un cancer de la prostate et d'une pathologie neurodégénérative (non représentés sur la figure), où les symptômes anxieux (avec et sans agitation) ont été la seule indication d'anxiolyse, les autres symptômes réfractaires sont principalement un état confusionnel, la dyspnée et la douleur pour la majorité des pathologies présentées.

Ainsi pour les cancers pulmonaires, les hémopathies malignes et pour les insuffisances chroniques d'organe, on retrouve ces trois symptômes réfractaires. Un cas d'insomnie rebelle associé à un symptôme anxieux a nécessité une anxiolyse pour le patient souffrant d'un cancer ORL et 2 patients ont présentés des symptômes digestifs à type de nausées, vomissements.

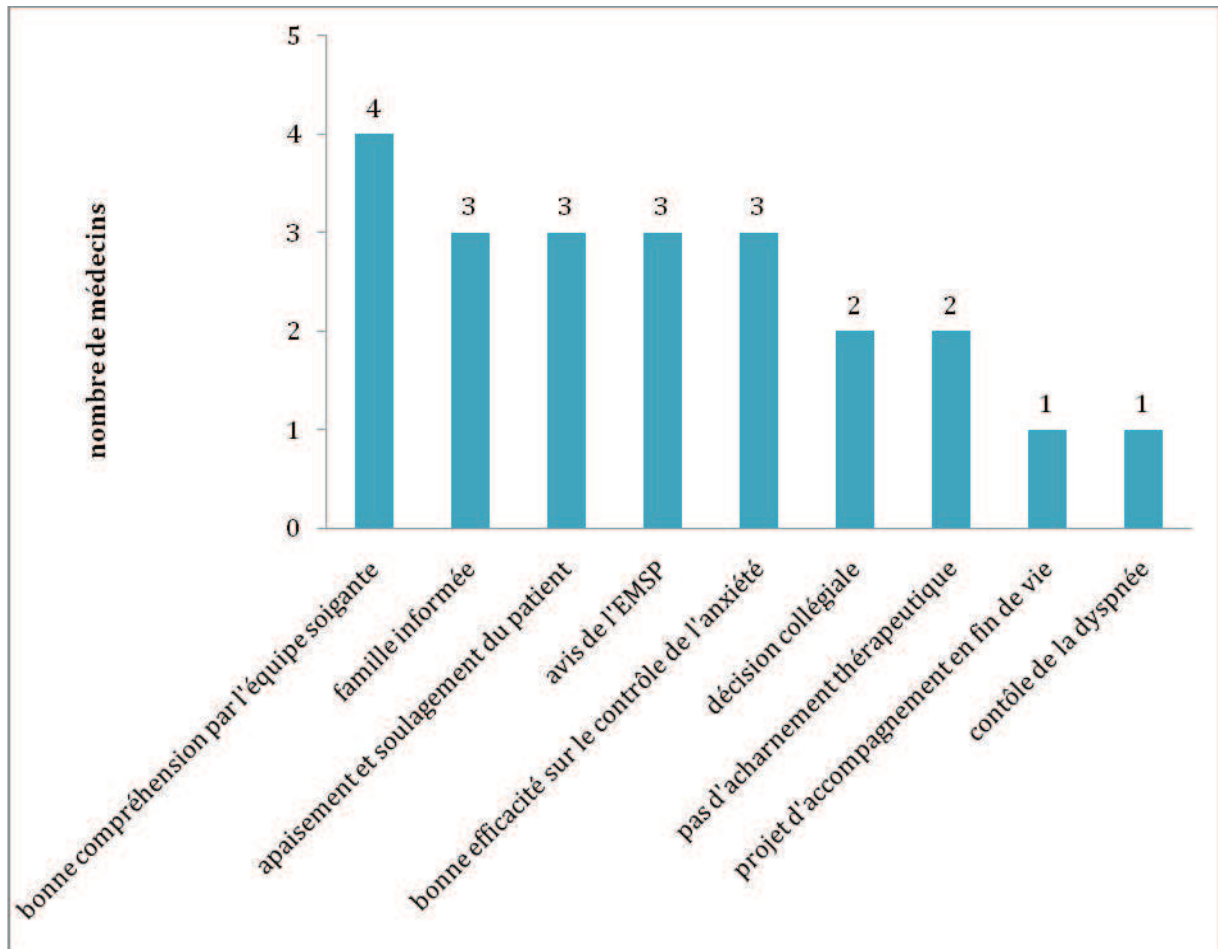
→ **Figure n°5 : Symptômes réfractaires (en plus de l'anxiété) dans l'indication de l'anxiolyse, en fonction des pathologies, n=35 (plusieurs associés possibles)**



→ Pour l'accompagnement du patient sous anxiolyse (n=37) :

Seulement 22 médecins ont fait des commentaires sur cet accompagnement du patient sous midazolam qui a suscité essentiellement des réactions positives : un apaisement et soulagement du patient (n=3) avec une bonne efficacité sur le contrôle de l'anxiété (n=3) et de la dyspnée. L'anxiolyse, comprise par l'équipe soignante (n=4) et après 3 avis de l'EMSP, a été réalisée à la suite d'informations données à la famille (n=3).

→ Figure n°6 : Quelques commentaires des médecins face à l'anxiolyse réalisée (n =22):



Cependant, quelques notes négatives :

- 2 cas d'anxiolyse ont été efficaces sur le contrôle de l'anxiété nocturne mais ils ont induit une importante baisse de la vigilance obligeant l'arrêt du midazolam.
- Pour un cas d'insomnie rebelle, le traitement par midazolam a été peu efficace, car l'insomnie probablement iatrogène (corticoides..).
- Un épisode d'hallucination a été mentionné sous midazolam mais associé à d'autres thérapeutiques (priméran, morphine), entraînant l'arrêt de ces 3 médicaments.

b) La sédation :

→ Les caractéristiques des patients sous sédation :

→ **Tableau n°4 : Principales caractéristiques des patients sous sédation (n=11) :**

sexe	M	M	F	F	F
Age	57	74	82	93	81
Service	USP	HGE	Néphrologie	Médecine interne	Neurologie
Pathologie et service	Cancer ORL	CHC	Cirrhose, synd. hépato rénal	Cholangio carcinome	Maladie de Parkinson
métastases	Non	Oui	Non	Non	Non
Stade évolutif	Terminal	Terminal	Terminal	Palliatif	Terminal
Stade OMS	4	4	4	3	4
Anxiolyse avant	Oui	Non	Non	Non	Non
voie	IV	IV	IV	SC	IV
Mode	Discontinue Titration	continue	continue	continue	continue
Score de Rudkin	4	3	5	4	4
Durée (j)	<1	<1	1	<1	4
Décès pdt la période d'utilisation du midazolam	Non résolution spontanée du saignement	Oui	Oui	Oui	Non Arrêt midazolam car aréactive

sexe	M	M	F	M	F	M
Age	75	48	52	65	60	81
Service	ORL	oncotho	hématologie	oncotho	oncologie	néphrologie
Pathologie et service	Cancer ORL	Cancer pulmonaire	Leucémie aigue	Cancer pulmonaire	Cancer sein	Insuffisance rénale
Métastases	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non
Stade	Palliatif	Palliatif	Terminal	Terminal	Terminal	Palliatif
OMS	3	2	4	4	4	4
Anxiolyse avant	non	oui	oui	oui	oui	oui
Voie	IV	IV	IV	IV	IV	SC
Mode	continue	continue	continue	continue	continue	continue
Score de Rudkin	2	3	5	5	5	5
Durée (j)	3	<1	<1	1	5	1
Décès pdt la période d'utilisation du midazolam	Non résolution spontanée du saignement	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

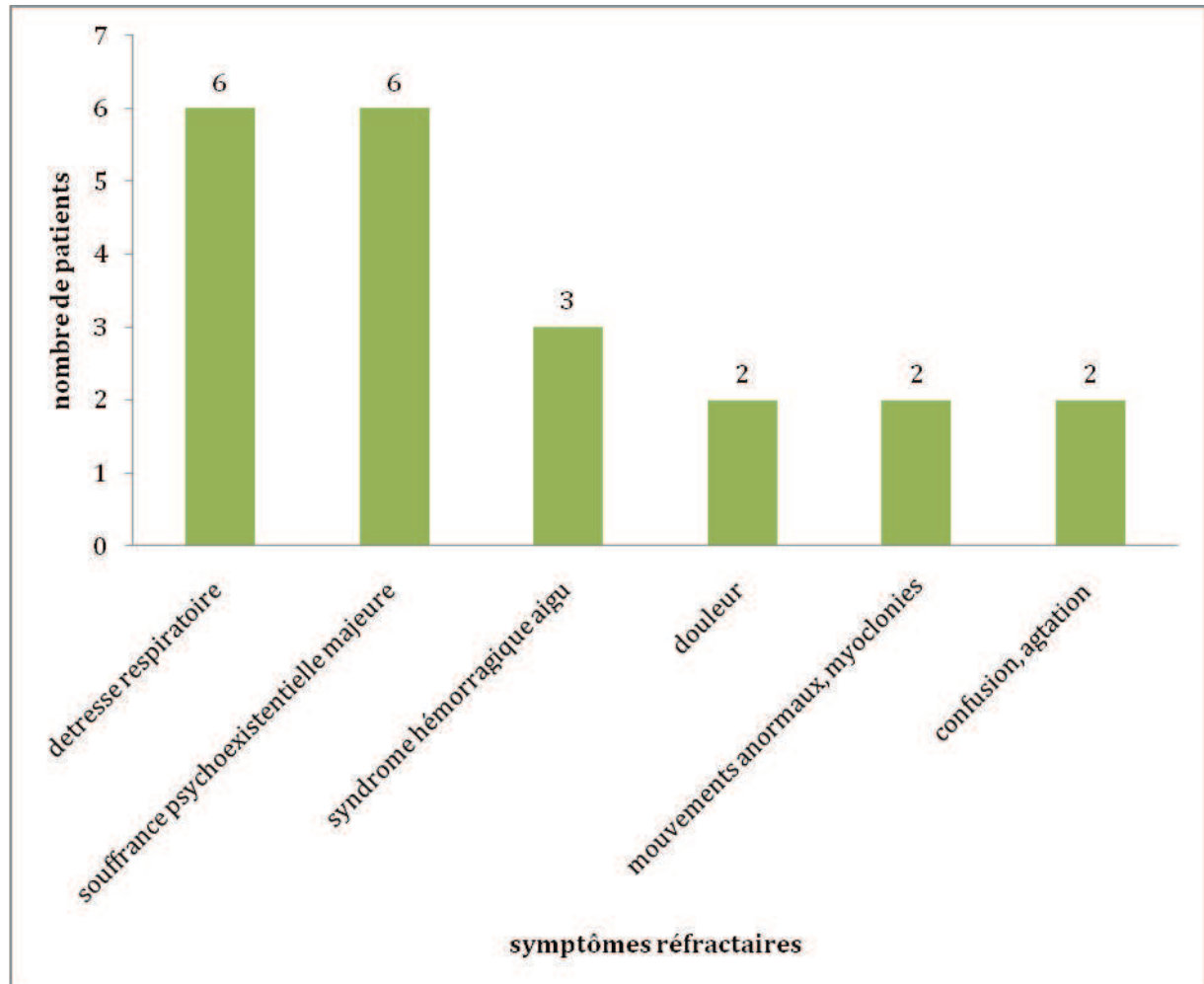
Rappelons que la prévalence d'utilisation du midazolam pour la sédation sur l'ensemble du CHU ne dépasse pas 1% (0.8%) sur les 1323 patients hospitalisés sur la période concernée. Cependant, elle peut aller jusqu'à 6% dans le service d'oncologie thoracique, 5.8% en hématologie (service de greffes) et 3.6% à l'USP.

Nous retenons que :

- Les pathologies sont principalement des cancers (63.6%) dont 50% sont métastatiques.
- Les patients se trouvent à un stade évolutif palliatif ou terminal associé à un stade OMS à 3 ou 4 (sauf 1 patient).
- La voie d'administration préférentielle est la voie intra veineuse pour 81.8%.
- L'utilisation est continue sauf pour 1 patient qui a reçu une sédation transitoire avec une titration de 8 mg sans relais vers une sédation continue.
- Pour 6 patients, la sédation a été précédée d'une anxiolyse continue.
- L'évaluation de la sédation avec le score de Rudkin étaient en majorité cotée à 4 ou 5 pour 72.7%.
- La durée de prescription ne dépasse pas 1 jour pour 8 patients (72.7%).
- Il y a eu 9 décès en tout dont 8 pendant la période de traitement par midazolam soit 88.8% : 5 patients sont décédés à moins de un jour de traitement, 2 patients à un jour de traitement et 1 patient après cinq jours de traitement.
Les 2 patients non décédés ont eu recours au midazolam pour un épisode hémorragique aigu qui s'est résorbé spontanément. Une patiente est décédée 9 jours après l'arrêt du midazolam : le midazolam avait été stoppé pour un état comateux et aréactif.
- Pour les 8 patients décédés pendant la période de traitement, l'estimation de la durée moyenne de traitement par midazolam est de 1.2 jours (soit environ 28.5 heures).

→ Les indications

→ **Figure n°7 : Symptômes réfractaires dans l'indication de la sédation, n=11** (plusieurs associés possibles) :



On peut noter que la sédation est pratiquée chez des patients présentant des pathologies différentes mais que les principales sont une pathologie digestive pour 3 patients sur 11 (répartis dans 3 services différents) puis les cancers pulmonaires et ORL pour 2 patients respectivement.

Nous retenons 2 principales indications :

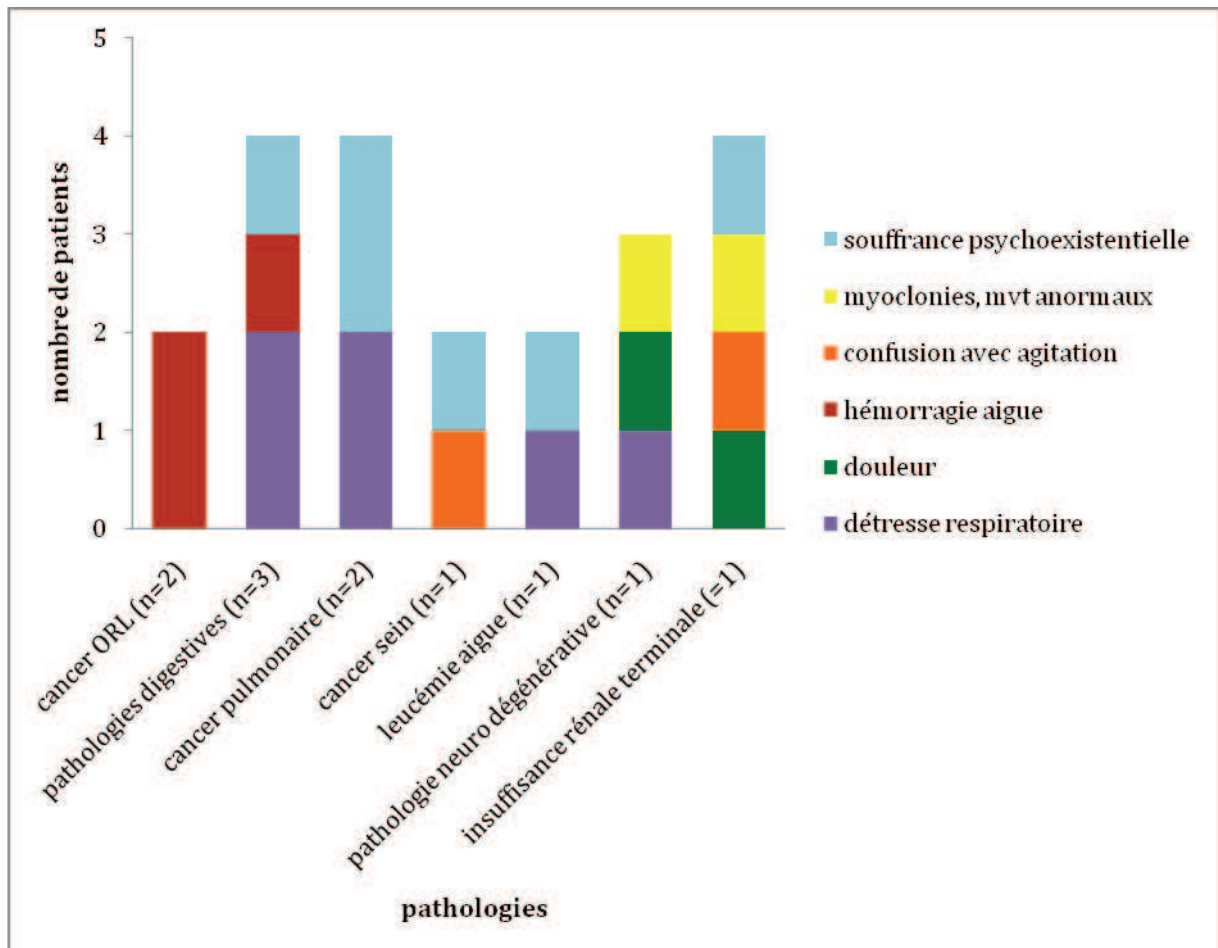
- La détresse respiratoire est la principale indication de sédation retrouvée une fois sur deux essentiellement chez des patients atteints de cancer pulmonaires mais aussi pour d'autres pathologies : digestive, hématologique et neurologique.

- Un syndrome hémorragique aigu a été retrouvé chez 3 patients (27.3%) dont 2 atteints de cancer ORL.

La souffrance psychologique majeure (n=5), retrouvée dans diverses pathologies, n'était pas une indication à elle seule mais associée à une détresse respiratoire pour 3 patients et à un syndrome confusionnel principalement pour les 2 autres.

On remarque que l'indication de sédation a été posée devant plusieurs symptômes réfractaires associés (douleur, confusion, myoclonies.), seule la situation avec une hémorragie aiguë à permis à elle seule l'instauration d'une sédation.

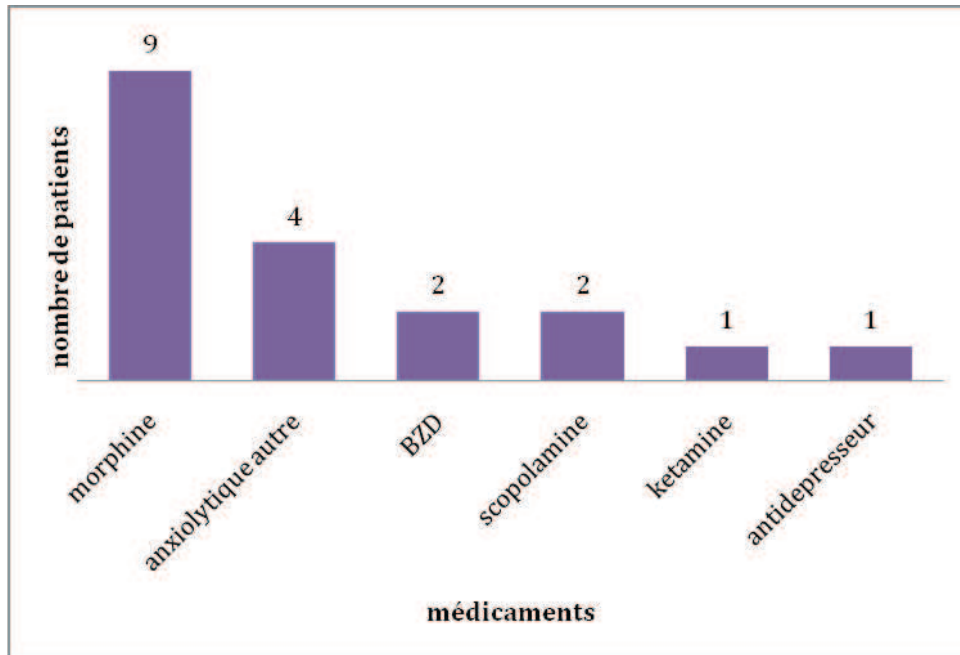
→ **Figure n°8 : Symptômes réfractaires dans l'indication de la sédation en fonction des pathologies, n=11 (plusieurs associés possibles):**



→ Les associations médicamenteuses :

On constate lors du recueil des prescriptions sur l'informatique (opium), que les médicaments déjà instaurés au moment de la sédation sont essentiellement des morphiniques (81.8%).

→ **Figure n°9 : Associations médicamenteuses pendant la période de sédation, n=11**
(plusieurs associés possibles) :



→ Posologies

	Médiane	Espace interquartile
Posologie initiale (mg)	1	(1-2)
Posologie maximale (mg)	1.5	(1-2.5)

La posologie moyenne quotidienne varie de 24mg à 36mg.

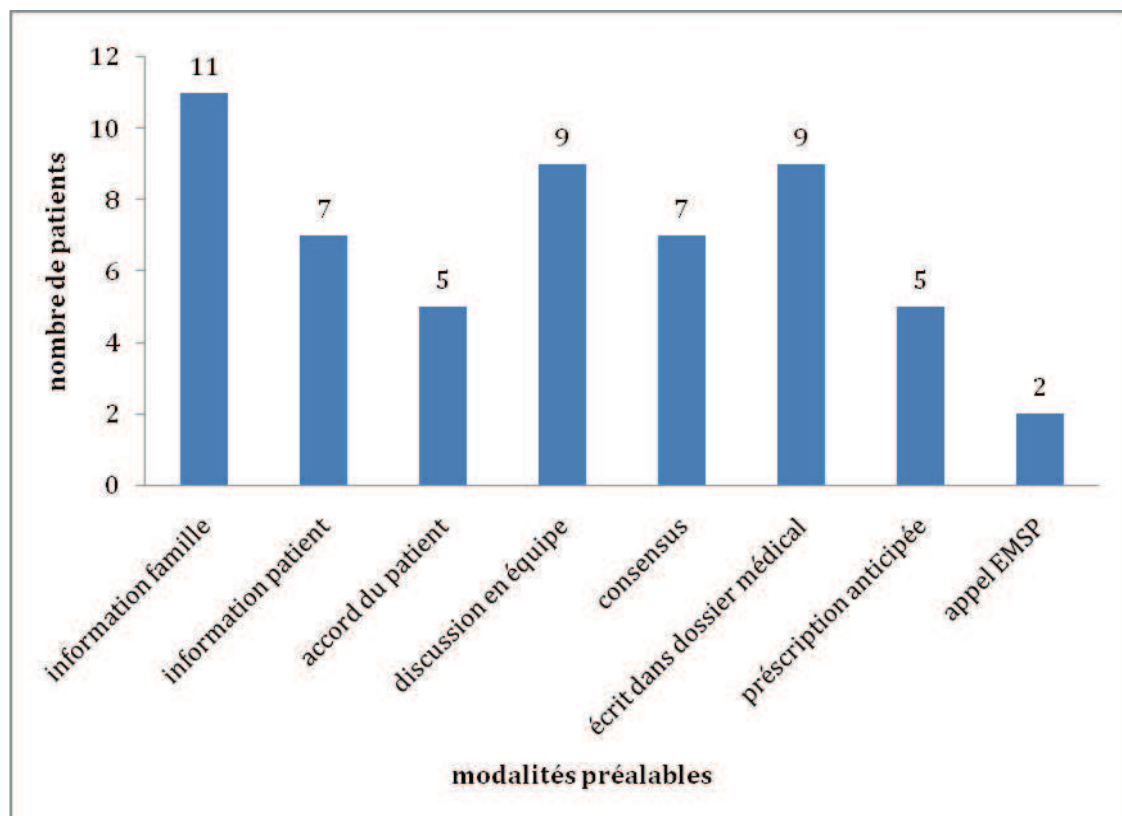
→ Modalités avant la mise en route d'une sédation :

La sédation des patients a fait l'objet au préalable principalement, d'une discussion en équipe (n=9) plus que d'un consensus, avec un écrit dans le dossier médical (n=9) et une information à la famille dans tous les cas. 5 patients avaient une prescription anticipée en cas d'aggravation des symptômes réfractaires.

On remarque que 6 patients n'ont pas pu donner leur accord (54.5%) dont 2 patients pour des difficultés de communication avec conscience altérée.

L'EMSP, avant la mise en route de la sédation, a été appelée pour une minorité d'entre eux (n=2).

→ **Figure n°10 : Recueil, par les médecins interrogés, des modalités réalisées avant la mise en œuvre de la sédation, n=11 (plusieurs associées possibles)**

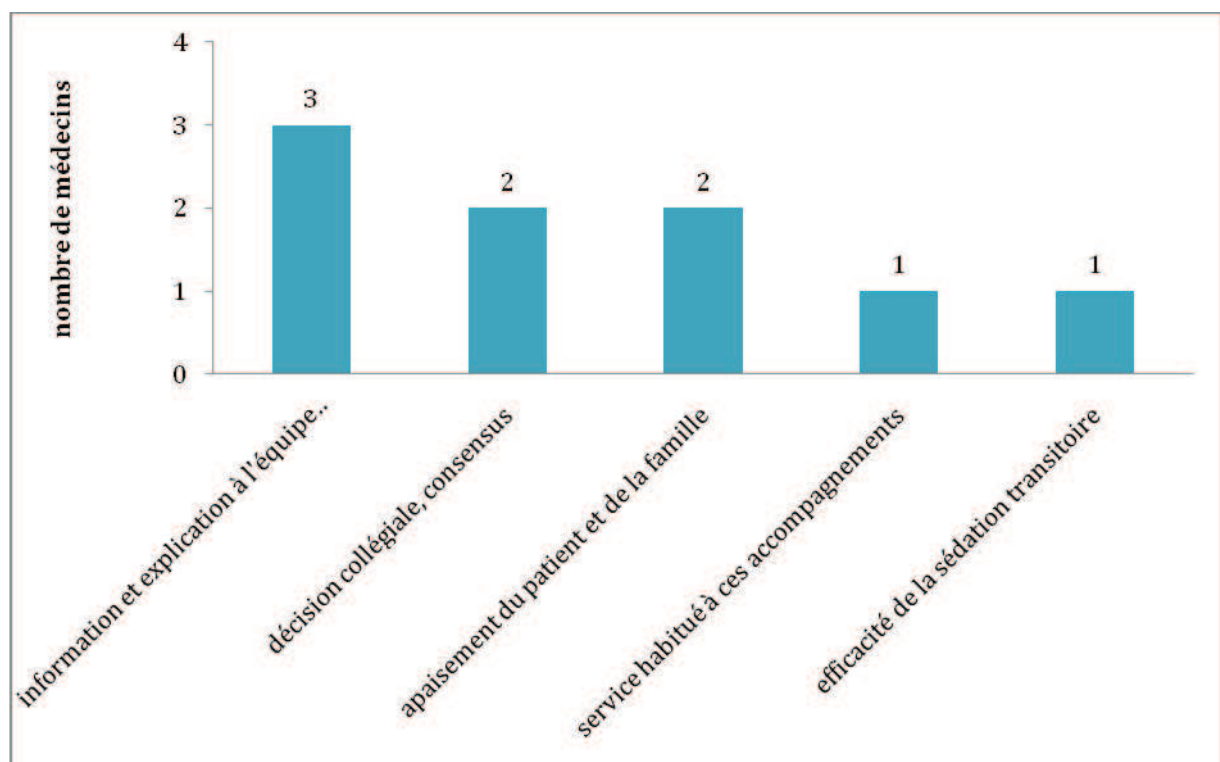


→ Commentaires et réactions à la suite de la sédation par midazolam

L'accompagnement des patients sous sédation (n=11) n'a pas suscité de réactions négatives dans l'équipe, ni de la part des proches, pour la majorité des médecins (n=9) car :

- une information claire avait été délivrée à la famille et à l'équipe soignante
- la mise sous sédation résultait d'une décision collégiale ou d'un consensus
- un apaisement et soulagement du patient et de la famille étaient observés

→ **Figure n°11 : Quelques commentaires libres de médecins après la sédation réalisée (n=9) :**



c) Les soins douloureux :

Il s'agit d'une minorité de patient (n=5)

→ **Tableau n°5 : Utilisation du midazolam dans les soins douloureux :**

Sexe	M	M	M	F	M
Age	50	57	58	91	87
Service	Hépatogastro entérologie	USP	Chirurgie vasculaire	Gynécologie	USP
pathologie	Cancer pancréas	Cancer ORL	Vasculaire (AOMI stade IV)	Cancer vagin	Cancer colon
Stade évolutif	palliatif	terminal	terminal	palliatif	palliatif
Stade OMS	3	4	3	3	4
Type de soins	Examen (scanner)	pansement	Plaie/escarre	nursing	nursing
Voie d'administration	IV	SC	IV	SC	SC
Posologie maximale (mg)	1	2	1	0.2	0.5
Association médicamenteuse	non	kétamine	morphine	morphine	morphine
Association à une anxiolyse continue par midazolam	Non	Oui	Oui	Oui	Non

Les patients sont majoritairement atteints de pathologies cancéreuses (n=4), à un stade évolutif palliatif ou terminal avec un stade OMS à 3 ou 4.

La voie d'administration est principalement sous cutanée (n=3).

On remarque que la prescription s'accompagne le plus souvent d'une association par des morphiniques et une anxiolyse continue par midazolam.

Au niveau des posologies, la médiane est de 1 mg avec un espace interquartile (0.5-2).

3-1-4) Demande de mort anticipée de la part des patients:

Sur les 44 patients étudiés, 5 demandes de mort anticipée (13.6%) concernant le patient ont été faites :

◆ 4 demandes implicites :

- 2 demandes pour « que ça s'arrête le plus vite possible », « que ça aille vite »
- 1 patient en refus de soins, agressif
- 1 demande implicite de suicide

◆ 1 demande faite par un proche ou un parent a été détectée :

« Pas d'hésitation à accélérer les choses si nécessaire », « mettez lui ce qu'il faut ».

◆ Il n'y pas eu de demande explicite par le patient d'une aide à mourir par euthanasie ou suicide assisté.

◆ Aucune demande de la part des soignants.

3-1-5) Collaboration avec l'EMSP

Sur les 44 patients, 20 patients ont été suivis conjointement par l'EMSP, soit 45.5%

3-2- Questionnaire généralités

Au total, 28 médecins de 28 unités différentes ont répondu aux questionnaires généralités : 7 PH et 21 assistants. Sur les 29 unités éligibles, nous avons interrogé 28 médecins et un non joignable.

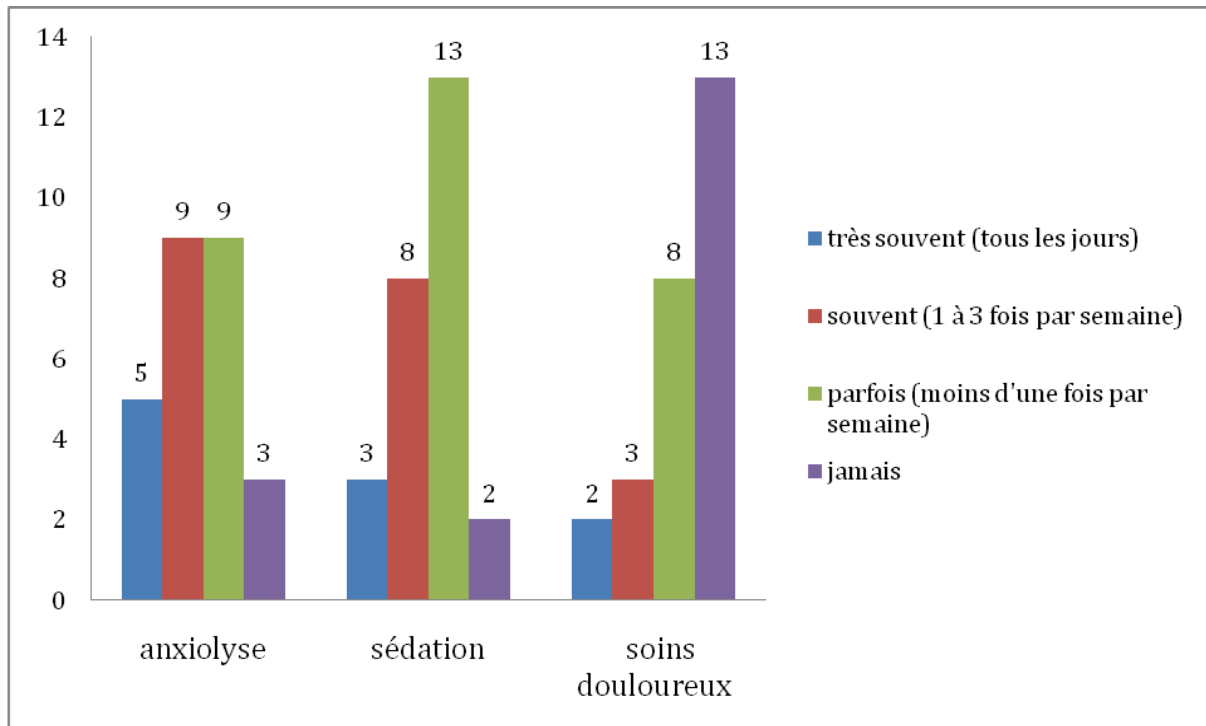
3-2-1) Pratique et fréquence d'utilisation du midazolam:

2 médecins interrogés sur 28 (7.1%) n'utilisent pas le midazolam : il s'agit d'un médecin d'ophtalmologie et d'un médecin de chirurgie thoracique.

On retient principalement que sur les 26 médecins qui l'ont déjà utilisé:

- 13 médecins (50%), n'utilisent pas le midazolam pour les soins douloureux.
- La majorité des médecins l'utilisent pour l'anxiolyse (88.5%) et la sédation (92.3%)
- 26 médecins utilisent le midazolam, indications confondues, avec une fréquence hebdomadaire (1 à 3 fois par semaine) pour 25.6% d'entre eux, et à une fréquence de moins d'une fois par semaine pour 38.5%.
- En cardiologie, le midazolam est utilisé pour une autre indication : lors des échographies transoesophagiennes et en rythmologie pour les procédures d'ablation endocavitaire

→ **Figure n°12 : Fréquence d'utilisation du midazolam selon les indications (n=26),**
 (plusieurs items possibles) :



3-2-2) Fréquence d'utilisation et services :

La pathologie cancéreuse étant la pathologie active la plus présente chez les patients inclus, nous nous intéresserons plus particulièrement aux services d'hémo-oncologie (oncologie médicale, thoracique, hématologique et l'USP).

- pour les soins douloureux : le midazolam n'est pas utilisé en hématologie ni en oncologie thoracique ; pour les autres services, il est utilisé moins d'une fois par semaine.
- Pour l'anxiolyse : le midazolam est utilisé de manière hebdomadaire, voire très souvent (journalier) en hématologie et oncologie.
- Pour la sédation : le midazolam est utilisé de manière hebdomadaire et parfois dans les services d'hématologie et à l'USP.

3-2-3) Connaissance des recommandations de la SFAP et l'AFSSAPS :

- 15 médecins (53.6%) ont entendu parler des recommandations de la SFAP, sans différence significative entre PH (6 sur 7) et assistants (9 sur 21).
- 13 médecins (46.4%) à la faveur des PH ont entendu parler des recommandations de l'AFSSAPS avec une différence significative ($p < 0.05$) entre les PH (6 sur 7) et les assistants (7 sur 21) dont seulement 4 les ont lues.

3-2-4) Représentations du midazolam par les prescripteurs

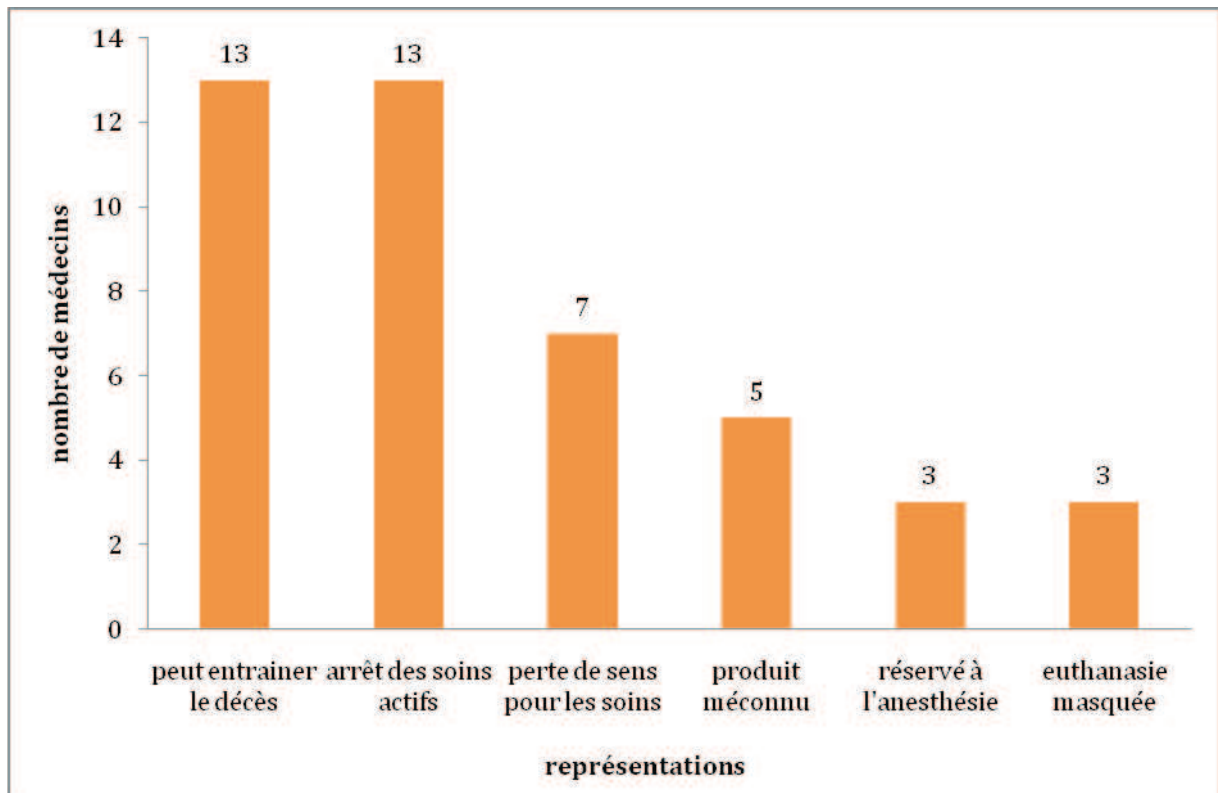
Les représentations sont diverses, à noter que :

- La majorité des médecins interrogés trouve que la différence entre anxiolyse et sédation est claire, mais 2 émettent des réserves à propos d'un manque de connaissance du produit.
- 7 médecins sur 28 (25%) trouvent que la différence entre anxiolyse et sédation est ambiguë. Aussi, un médecin émet des réserves quant à l'utilisation du midazolam

Pour ces 7 médecins pour lesquels la différence est ambiguë, le midazolam représente :

- L'arrêt des soins actifs (n=5),
- Il peut entraîner le décès (n=3),
- Un moyen médicamenteux pour assurer un confort en fin de vie et peut être indiqué pour une sédation si l'inconfort est majeur dans le cadre de soins palliatifs. (n=3),
- Un arrêt de toute communication avec perte de sens pour les soins à donner (n=1).

Figure n°13 : Représentations du midazolam par les 28 médecins interrogés (plusieurs représentations possibles) :



Les principales représentations du midazolam qui ressortent de ce graphique sont :

- la survenue possible d'un décès (n=13),
- l'arrêt des traitements actifs (n=13).

Trois médecins, dans leur représentation, indiquent que ce médicament est réservé aux situations palliatives pour gérer les symptômes difficiles ou réfractaires

Seuls trois médecins y voient une euthanasie masquée.

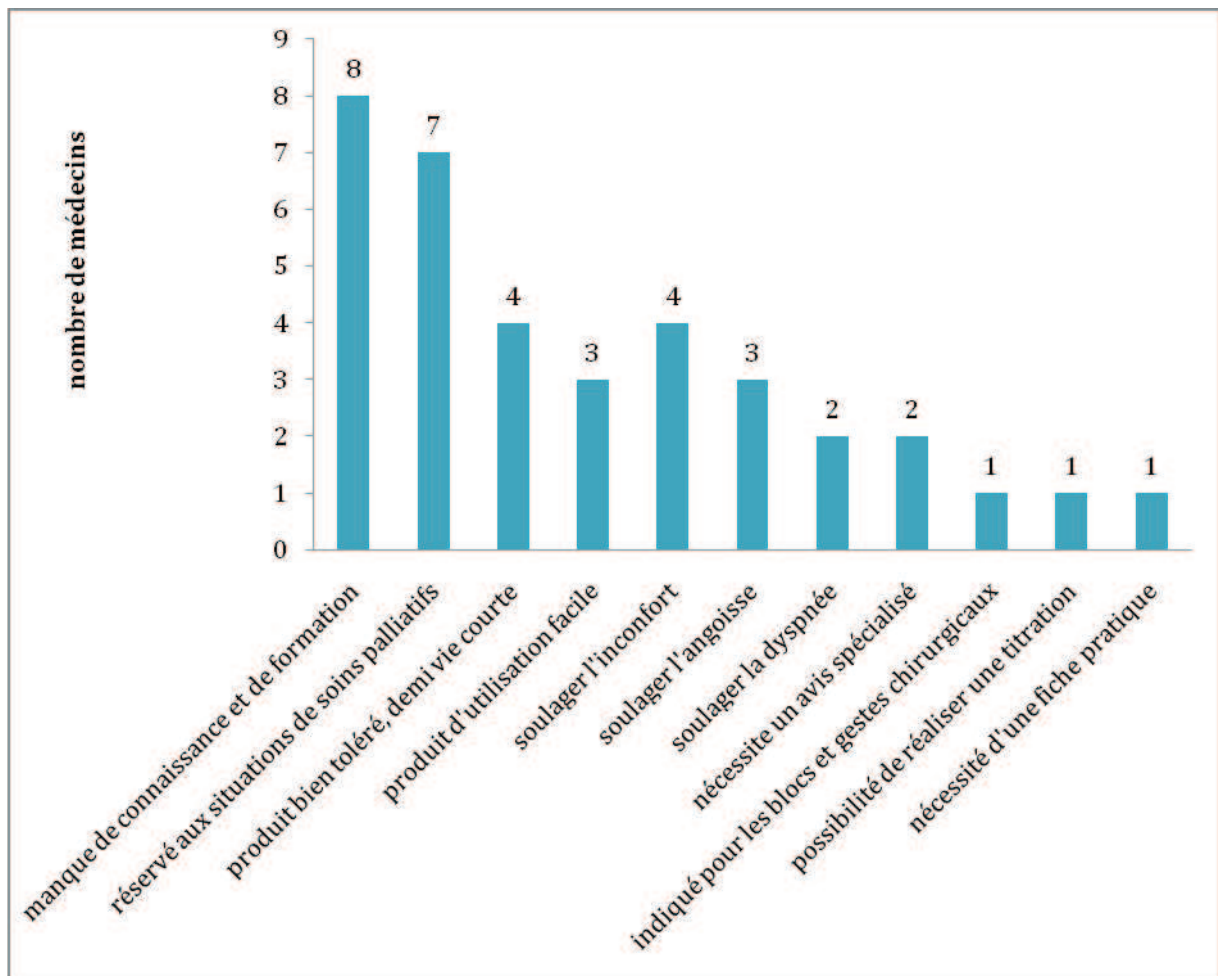
3-2-5) les commentaires libres des médecins à propos de la pratique du midazolam :

→ Pour 8 médecins, le manque de connaissance de ce médicament et le manque de formation sont les points les plus importants, mais 8 autres médecins insistent sur les aspects pharmacologiques du midazolam : produit d'utilisation facile, bien toléré grâce à sa demi vie courte et possibilité de titration.

→ Pour 7 d'entre eux, le midazolam est réservé aux situations palliatives non terminales et terminales et 9 médecins le réservent pour soulager certains symptômes tels que l'inconfort, la dyspnée et l'angoisse.

→ La nécessité de faire appel à une équipe spécialisée est évoquée seulement par 2 médecins.

Figure n°14 : Commentaires libres des médecins à propos de la pratique du midazolam en général, toutes indications (n=28, plusieurs commentaires possibles) :



3-2-6) sédation et questionnements éthiques :

→ Pour 20 médecins, la sédation ne pose pas de difficultés particulières.

→ Pour 8 médecins, la sédation peut poser un problème éthique qu'ils ne précisent pas sauf celui du risque de masquer une euthanasie pour 3 d'entre eux.

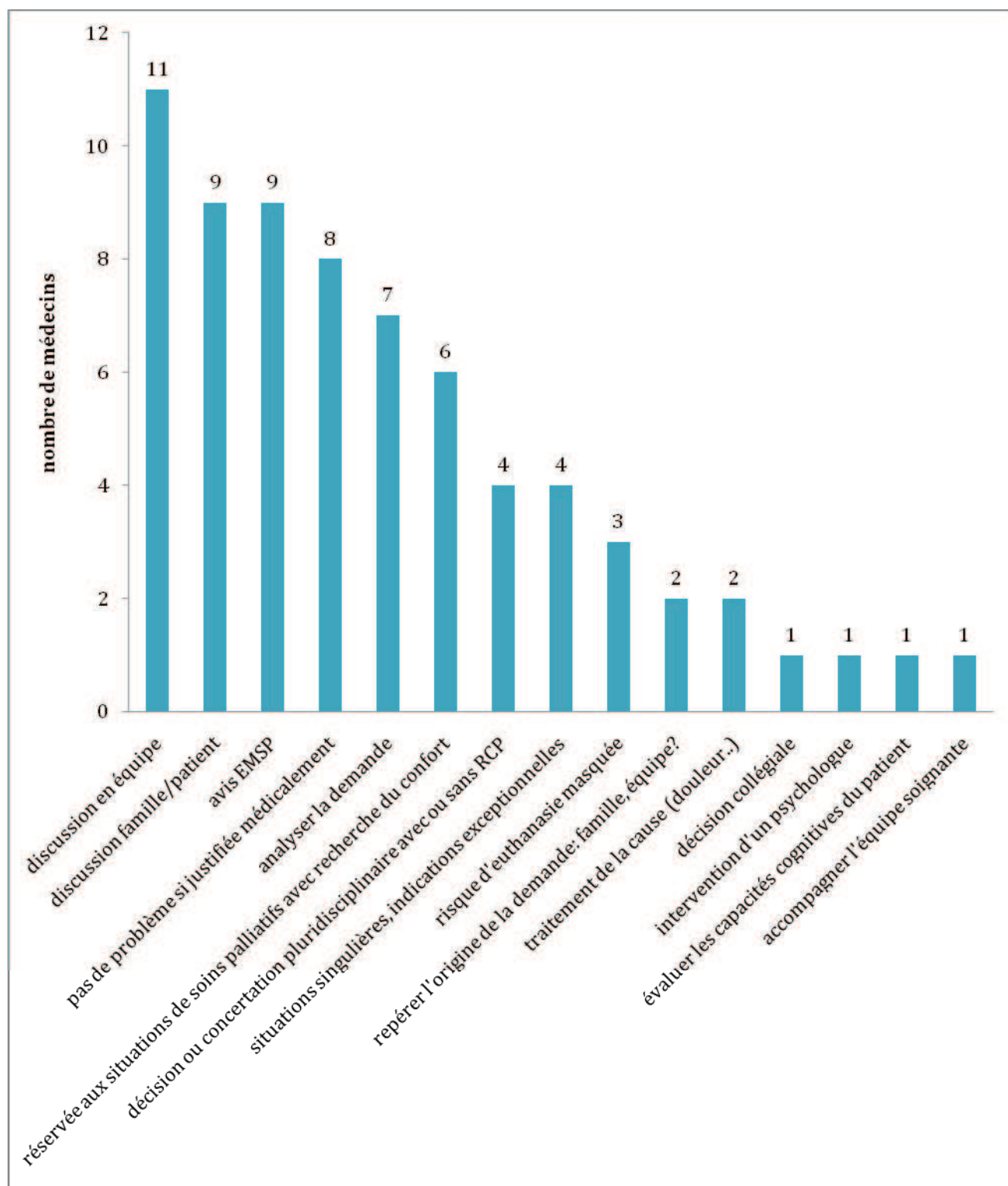
Par contre, ces 20 médecins proposent des conditions préalables à son utilisation (plusieurs conditions possibles) :

- Importance d'un avis d'une équipe spécialisée (EMSP) (n=7).
- Elle nécessite une concertation pluridisciplinaire (n=5).
- C'est une indication qui doit restée exceptionnelle pour des situations singulières et complexes (n=3).
- Une meilleure formation (n=2).
- Vérifier les capacités cognitives du patient (capacité de jugement et d'autonomie), (n=1).
- Pas de problème d'utilisation si patient en « phase terminale » (n=1).
- Importance avant de poser l'indication de sédation, de trouver d'autres moyens pour soulager le patient dans sa souffrance (n=1).

Face à une demande de sédation de la part du patient, les principaux commentaires spontanés qui ressortent de ce graphique sont essentiellement la discussion en équipe (n=11) et la discussion avec le patient et son entourage (n=9). Ils insistent sur le rôle de l'EMSP dans la prise de décision (n=9) et réservent cette pratique aux situations palliatives (n=6).

Pour 8 médecins, nécessité d'une justification médicale et d'une analyse de la demande de sédation (n=7) avant de pouvoir y répondre, mais seul 1 médecin propose une procédure collégiale.

Figure n°15 : Commentaires libres des médecins face à une demande de sédation de la part d'un patient (n=28, plusieurs commentaires possibles) :



4- DISCUSSION

4-1- Biais de l'enquête

Cette enquête présente bien évidemment des biais.

- La population médicale interrogée n'est pas représentative de l'ensemble des médecins du CHU de Grenoble seuls 28 médecins, soit un par unité, ont été interrogés. Nous pouvons penser que chacun représente un mode de travail commun pour son service, mais rien n'en est moins sûr, quand on sait combien l'approche de la souffrance et de la mort est très personnelle à chaque professionnel.
- Nous avons choisi de ne pas interroger les internes considérant leur probable méconnaissance de ce produit, cependant ce sont souvent eux qui le prescrivent avec l'aval de leur supérieur hiérarchique. Il aurait été peut-être intéressant d'analyser leur pratique et leurs représentations sur ce médicament.
- Cette étude rétrospective sur 3 semaines permettant l'inclusion d'un faible nombre de patients, n=44, est peut-être insuffisante pour représenter la population des patients des services cliniques du CHU. Cependant, le fait que ces patients soient répartis dans 28 unités différentes minimise ce biais.
- Le fait d'avoir réalisé l'enquête pour certains patients trois semaines après l'initiation du midazolam peut entraîner un biais par un défaut de mémorisation des circonstances particulières de l'indication. Il en est de même pour certaines questions ouvertes où peu de données objectives étaient inscrites.

4-2- Questionnaire concernant les patients

4-2-1) Caractéristiques des patients

Cette étude révèle que la majorité des 44 patients inclus (36/44 : 82%) dans l'enquête souffrent d'une pathologie néoplasique dont 22 sont métastatiques et 38 d'entre eux (86.4%) sont au stade palliatif ou terminal de leur maladie. Cela montre que le midazolam est utilisé principalement dans le cadre de soins palliatifs.

Ce sont les services d'onco-hématologie et l'USP qui utilisent le plus le midazolam. Ce que l'on peut comprendre, puisque les patients qui sont suivis le sont principalement pour une

pathologie néoplasique et que beaucoup sont au stade palliatif. Cela amène les équipes à développer les compétences requises dans cette discipline dont l'utilisation du midazolam. En effet les médecins interrogés de ces services connaissent les recommandations de l'AFSSAPS et de la SFAP. De plus l'accompagnement en fin de vie de cette population de patients, amène le prescripteur à la réflexion éthique et à s'interroger sur la question de la sédation en fin de vie et ses enjeux éthiques.

4-2-2) Les indications

a) Les soins douloureux (n=5/44)

Il s'agit d'une minorité de patients. Bien qu'il y ait des recommandations de l'AFSSAPS sur son utilisation dans le cadre de douleur rebelle en situation palliative avancée, le midazolam est utilisé lors de soins douloureux, en complément d'un traitement antalgique. Pourtant son action anxiolytique et l'effet amnésiant sont intéressants.

→ Ce faible effectif peut s'expliquer :

- D'une part, par la crainte pour les prescripteurs de l'effet déresseur respiratoire du midazolam, en inhibant la réponse ventilatoire au CO₂ et des muscles thoraco abdominaux. Cet effet de plus, peut être augmenté lors de l'administration concomitante d'antalgiques morphiniques [56]. Des auteurs ont montré en réanimation que l'association midazolam-fentanyl entraîne une hypoxie (11/12 : 92%) et/ou une apnée (6/12 : 50%) [62].
- D'autre part, par l'arrivée sur le marché du citrate de fentanyl par voie transmuqueuse qui permet de soulager les accès douloureux paroxystiques imprévisibles et prévisibles (AMM 2002). Les règles du bon usage du médicament concernant le citrate fentanyl transmuqueux (HAS, [63]) et les SOR (Standards, options, recommandations) du traitement antalgique des douleurs cancéreuses en cours de réactualisation apportent des précisions quant à l'utilisation du fentanyl transmuqueux. C'est un traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez des malades recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Les avantages sont essentiellement leur rapidité d'action, une grande maniabilité, l'administration par voie orale et leur efficacité. L'actualisation des SOR sur cette

question rappelle que la majorité des ADP répond à l'administration du citrate de fentanyl transmuqueux : il peut être utilisé pour traiter de façon préventive un ADP prévisible tels que les soins, mobilisation, gestes invasifs... Il est administré 10, 15 ou 30 minutes avant les soins selon la spécialité et la titration permet de déterminer la quantité minimale de fentanyl efficace et bien tolérée. (cf Ph Poulain).

Cependant, comme les SOR le précisent, il n'est pas logique d'utiliser le fentanyl transmuqueux chez les patients traités avec un opioïde administré par voie intra veineuse (IV), lorsque l'on sait qu'une pompe d'analgésie auto contrôlée (PCA) permet, par l'auto-administration de suppléments de l'opioïde administré en dose de fond, un soulagement efficace des ADP (recommandation SFAP 2006).

Concernant les posologies, 3 patients sur 5 ont reçu des bolus de 1 et 2 mg correspondant à des doses de 0.01 à 0.03mg/kg. Les bolus ont été administrés par voie sous cutanée pour 3 sur 5. Ceci correspond bien aux recommandations de l'AFSSAPS 2010 : le midazolam est utilisé en bolus initial par voie sous cutanée préférentiellement, à la dose de 0.01 à 0.05 mg/kg (utilisation par voie IV aux mêmes doses) [55].

b) L'anxiolyse (n=37)

b-1) Fréquence et incidence de l'anxiété en soins palliatifs

Dans notre étude, l'anxiolyse représente la principale indication d'utilisation du midazolam (36/37 : 97%). Cette utilisation est conforme aux recommandations de la SFAP 2002 [22]. En effet, l'anxiété est un symptôme fréquent en soins palliatifs avec une prévalence, chez les patients relevant de soins palliatifs, variant de 13 à 79% (n=3274) selon la revue de la littérature [64].

Ce taux de prévalence montre la nécessité d'une attention particulière pour ce symptôme anxieux afin d'en proposer une prise en charge adaptée (non pharmacologique et/ou médicamenteuse). Son repérage est parfois difficile à identifier du fait de l'intrication somatopsychique, particulièrement présente à travers les plaintes exprimées en soins palliatifs, dont celle de la douleur. En effet, en fin de vie, la peur de la souffrance et de la mort est très présente.

La souffrance en fin de vie abrite plusieurs dimensions, soulevées bien avant par la pionnière des soins palliatifs, Cicely Saunders. Son concept de « total pain » (douleur globale) prend en compte la douleur physique mais aussi les souffrances psychologiques, sociales et spirituelles des malades en fin de vie. Cette souffrance existentielle ressentie par la personne en fin de vie bouleverse tous ses repères et amène à la parole et au besoin d'être écouté [5].

Pour M. Ruzniowski, l'angoisse naît « du sentiment de l'imminence d'un danger et se caractérise par une crainte diffuse pouvant aller de l'inquiétude à la panique ». Ces situations d'angoisse et d'impuissance à l'approche de la mort « engendrent en chacun de nous des mécanismes psychiques qui, s'installant à notre insu, revêtent une fonction adaptative et nous préservent d'une réalité vécue comme intolérable parce que trop douloureuse. » Ces mécanismes psychiques inconscients qui lui sont propres permettent au malade en fin de vie d'accéder à une autre image de soi et de la vie et l'aide à faire face à son angoisse en exprimant divers sentiments et attitudes [65].

D'après J. Pillot [66], la personne en fin de vie est habitée par une souffrance globale : physique, psychologique, sociale et spirituelle. Les sentiments et attitudes qu'elle décrit très bien, font référence à différentes étapes psychologiques qui correspondent aux cinq « étapes du mourir » décrites en 1969 par E. Kubler-Ross (la sidération/le refus/le déni, la colère/révolte, le marchandage, la dépression, l'acceptation) [6].

Pour J. Pillot : « l'expression de la souffrance sera plus appel à témoin qu'appel à sédation » et « il n'y a pas de modèle de bonne mort, ni de mort apprivoisée. L'important, c'est de ne pas fuir cette solidarité humaine. » Ainsi, la présence et l'écoute sont la clé d'une relation vivante entre le patient et le médecin [66].

b-2) Les symptômes réfractaires :

Dans notre enquête, les principaux symptômes réfractaires faisant l'objet d'une anxiolyse sont la confusion pour 11 patients (11/37 : 29.7%), la dyspnée et la douleur pour 10 patients respectivement (10/37 : 27%). Les nausées et vomissements ont été rapportés pour 2 patients. (2/37 : 5.4%).

Dans ces cas, l'anxiété est souvent le reflet d'un trouble organique :

- La douleur mal contrôlée est une des principales causes d'anxiété [67].
- La fréquence des troubles cognitifs et des syndromes confusionnels augmente en fin de vie et s'accompagne d'anxiété [68].

- La dyspnée, qui est une impression subjective de manquer d'air, peut amener le patient à la peur de mourir étouffé.

A noter que les troubles anxieux isolés sont plus rares (6 cas dans notre enquête : 16.2%). Ils sont évalués entre 4 et 14% dans la littérature [21]. Classiquement, il s'agit d'un trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse si les symptômes sont présents depuis plus de 2 semaines et moins de 6 mois, sinon il s'agit le plus fréquemment d'une réaction anxieuse simple. Sa verbalisation et le soutien relationnel et affectif permettent d'éviter un traitement anxiolytique en première intention. L'attaque de panique et l'anxiété anticipatoire font également partie des troubles anxieux isolés, on peut les rencontrer en soins palliatifs.

→ Le syndrome confusionnel (11/37 : 29.7%)

E. Hardy définit le syndrome confusionnel aigu ou délirium comme « un état aigu, transitoire, réversible, résultant d'une modification psychique et physique due à une diminution de la vigilance, intermédiaire entre l'éveil normal et le coma, témoignant d'une souffrance cérébrale secondaire à des causes organiques ou autres » [69].

Il s'agit d'une des complications les plus fréquentes en soins palliatifs [68]. Sa prévalence est de 28 à 48% lors de cancer avancé et elle est estimée jusqu'à près de 85% chez des patients dans les dernières semaines de vie [70 ; 71].

Le syndrome confusionnel est une urgence qui doit être rapidement prise en charge, d'autant que ce trouble on le sait est réversible dans plus de 50% des cas [72]. Le plus souvent, il existe une origine multifactorielle (déshydratation, médicamenteuse).

Pour M. Reich, la prise en charge thérapeutique dans une approche palliative comporte le traitement symptomatique, environnemental, l'accompagnement et le confort du malade plus que la recherche d'un traitement étiologique. Ce syndrome confusionnel est source d'un grave inconfort pour le patient, nécessitant le plus souvent un traitement symptomatique par neuroleptique en première intention [72].

Certaines règles de bonnes pratiques permettent de diminuer l'agitation et le délirium dans 16% des cas selon E. Bruera [73] :

- arrêter les traitements indispensables,
- assurer une hydratation et nutrition correctes,
- ajuster le traitement antalgique par opioïdes.

Pour RL. Fainsinger, le midazolam reste réservé aux symptômes confusionnels réfractaires lors de l'instauration d'une sédation [74].

La nécessité de réaliser une anxiolyse, chez le patient qui présente un épisode confusionnel, peut s'expliquer par le souvenir traumatique de leurs symptômes [75]. Malgré un maintien de la communication et de l'écoute, il est parfois nécessaire d'avoir recours au traitement médicamenteux dans une approche pluridisciplinaire pour atténuer l'anxiété et rationaliser l'épisode confusionnel.

La confusion avec ou sans agitation a un retentissement important chez les proches. Une étude japonaise a rapporté que 50% des familles manifeste une détresse émotionnelle lors de la confusion terminale d'un proche [76].

De nombreuses études ont démontré l'efficacité sur ces symptômes d'autres traitements comme les benzodiazépines (midazolam, lorazepam) seuls ou en association avec d'autres classes médicamenteuses (NL, barbituriques), malgré une majorité d'études qui recommande des neuroleptiques seuls en première ou deuxième ligne.

Le syndrome confusionnel est encore sous évalué et sous traité selon le National Cancer Institute of Canada. Il reste synonyme de souffrance physique et psychique pour les patients et leur entourage. C'est donc une entité clinique qui impose une formation du personnel et une meilleure utilisation des outils de dépistage standardisés (MMSE : Minimal State Evaluation, CAM hétéroévaluation : Confusion Assessement Method) pour réaliser une détection précoce [77].

→ La dyspnée (10/37 : 27%)

L'American Thoracic society définit la dyspnée comme « une expérience subjective d'inconfort respiratoire pouvant se manifester sous forme de sensations qualitativement distinctes d'intensité variable. La sensation provient de l'interaction entre les facteurs physiologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux, et peut induire des réponses secondaires physiologiques et comportementales » [78].

La dyspnée est fréquente en fin de vie et affecte 21 à 91% des patients oncologiques [79].

Sa fréquence augmente avec la progression de la maladie, touchant 70% des malades les 6

dernières semaines de vie [80].

Il n'y a pas de corrélation entre les mesures objectives (fréquence respiratoire, saturation en oxygène) et la dyspnée, c'est pourquoi la plainte fonctionnelle du patient et l'observation clinique sont les critères déterminants de la prise en charge.

De plus, la dyspnée est un facteur de mauvais pronostic en l'absence de traitement étiologique et il est identifié comme un facteur prédictif de survie [81].

La prise en charge pharmacologique est représentée par les opioïdes qui sont utilisés en première intention car ils diminuent l'effort respiratoire.

E. Bruera et al. montrent une diminution significative de la dyspnée après injection sous cutanée de morphine à 10 patients terminaux [82].

L'utilisation des BZD dans le traitement symptomatique de la dyspnée est contestable car des travaux ont été réalisés seulement chez les patients BPCO et ne montrent aucun bénéfice chez ces patients. Par contre, la pratique clinique chez les patients souffrant de cancer est bien différente.

Deux études de AH. Navigante et al. montrent que les effets bénéfiques de la morphine dans le contrôle de la dyspnée peuvent être améliorés par l'adjonction de midazolam. De plus, cet auteur rajoute que le traitement de première intention par opioïdes est encore trop souvent limité par la crainte d'une détresse respiratoire [83; 84]. L'utilisation du midazolam en continu est réservée lors de dyspnée réfractaire à tout traitement.

→ La douleur (10/37 : 27%)

Dans notre étude, comme pour les autres symptômes précités, il s'agit pour 10 patients de douleurs réfractaires malgré des traitements adaptés tels que les morphiniques. (10/37 : 27%)

Une association du midazolam à un morphinique est retrouvée chez 28 patients (28/37 : 75.7%), dont 22 présentent une pathologie cancéreuse et 17 sont métastatiques.

Rappelons que la douleur en fin de vie est fréquente avec un taux de 75% pour des patients atteints de cancer évolué [85] et qu'elle est réfractaire chez environ 1 patient sur 10 [86], ce qui peut s'expliquer par les lésions tissulaires mais aussi par une souffrance globale.

La lutte contre la douleur est donc au cœur des soins palliatifs. En 1976, l'association

internationale d'étude sur la douleur (IASP) donnait une définition officielle de la douleur : « Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une lésion » [87].

La prise en charge de la douleur est donc récente avec des recommandations françaises publiées par la FNCLCC en 1996 (qui a initié le programme SOR en 1993) puis des recommandations du programme SOR en 2002 et qui s'appuient sur les recommandations de l'OMS publiées en 1986 [88].

Les patients ayant un cancer ont besoin d'un traitement antalgique à tous les stades de la maladie. Ces traitements doivent s'appuyer sur les mécanismes physiopathologiques de la douleur en soins palliatifs permettant d'identifier des douleurs de différents types, principalement [87] :

- La douleur par excès de nociception (70% des douleurs cancéreuses) causée par le processus tumoral (envahissement osseux, viscéral, système nerveux...) et dont le traitement repose sur l'échelle OMS. La prescription d'opioïdes forts d'emblée est une possibilité en cas de douleurs très intenses, la morphine orale est l'opioïde de niveau 3 de l'OMS de première intention.
- Les douleurs neuropathiques (20%) causées par un envahissement tumoral du système nerveux : peu sensibles aux antalgiques, elles se traitent essentiellement par l'activité anti-neuropathique des anti-dépresseurs et par certains antiépileptiques.
- Les douleurs psychogènes, où la part de la souffrance psychologique domine dans la plainte. L. Ferragut parle toujours d'une épine irritative à l'origine de la plainte [89]. Elles ont une sémiologie atypique, les traitements sont les anxiolytiques et/ou les antidépresseurs (dans notre étude 4/11 patients ont un traitement anxiolytique en plus du midazolam).

b-3) Voie d'administration et modalités de prescription :

La voie IV est la plus utilisée (32/37: 86.5%), nous pouvons l'expliquer par la majorité de patients suivis atteints de cancer et disposant déjà d'un abord veineux de type chambres implantables.

Les 5 patients, pour lesquels la voie sous cutanée est utilisée, ne présentent pas de cancer et l'abord sous cutanée est alors moins invasif que l'abord IV.

Si le midazolam est prescrit de manière continue dans plus de la moitié des cas (21/37), c'est sans doute que l'anxiété est un sentiment durable d'attente d'un danger imprécis ; il est le plus souvent constant, d'où l'intérêt d'une anxiolyse continue.

Sur les 13 prescriptions discontinuées, 6 d'entre elles ont eu un relais vers une anxiolyse continue sur 24h, ce qui n'est pas étonnant en raison d'une probable aggravation de l'état du patient.

Une étude de S. Mercadante et al. sur 373 patients a montré que la dyspnée, l'asthénie et le delirium augmentent en terme d'incidence et d'intensité pour atteindre un acmé les derniers jours avant la mort [90].

En ce qui concerne la durée de prescription, 10 patients sur 16 sont décédés avant 4 jours après l'instauration du midazolam. Cette durée courte correspond à une utilisation de ce médicament réservée à des soins terminaux.

b-4) Associations médicamenteuses

→ Midazolam et BZD (8/37 : 21.6%)

L'association est fréquente et cela est contraire aux recommandations habituelles malgré son utilisation plus facile dans le cadre de soins palliatifs. En effet, le risque de dépendance et de tolérance est relativisé dans le contexte de soins palliatifs, compte tenu de l'espérance de vie limitée des patients (rapports bénéfices/risques) et la possibilité de générer une détresse respiratoire ne contre indique pas sa prescription à condition d'une surveillance et d'un traitement à demi vie courte [21].

Cependant il est recommandé de ne prescrire idéalement qu'une seule BZD [91].

D'après l'AFSSAPS 2001 [92] et d'après le conseil de l'Europe 1990 [93], il existe un danger de tolérance et de pharmacodépendance croisé entre les BZD et d'autres médicaments psychotropes. Des troubles du comportement liés à la prise de BZD peuvent être favorisés par l'association à un autre psychotrope.

Comme le souligne F. Stiefel, les problèmes liés aux BZD tiennent plus à la facilité avec laquelle elles peuvent être prescrites qu'aux risques de dépendance et tolérance car elles permettent au médecin de faire l'économie d'une relation approfondie avec le patient [94].

→ Midazolam et antidépresseur (4/37 : 10.8%)

Les affects dépressifs sont très fréquents chez les patients en fin de vie puisque ceux ci sont confrontés à des pertes multiples entraînant des deuils à vivre [95].

Selon SD. Block, l'association est fréquente quand on sait que 18% des patients au stade de cancer avancé présentent un syndrome dépressif et que le pourcentage augmente quand la maladie s'aggrave. Les états dépressifs sont fréquemment sous diagnostiqués et sous traités dans ce contexte de soins palliatifs [96].

Une autre étude de MJ. Massie rapporte que le taux de syndrome dépressif est supérieur à 4 fois celui de la population générale avec 10 à 15% de dépressions sévères, 30 à 40% de troubles dépressifs mineurs à modérés, plus de 50% de trouble de l'adaptation et 50% de troubles anxieux [97].

La prévalence sur 4378 patients peut varier de 3 à 77% dans des revues de publications de 1966 à 2007 [64].

Selon Phuc-Hung Duong dans la revue « Comment diagnostiquer et traiter la dépression en soins palliatifs », les faibles taux de patients présentant un état dépressif peuvent s'expliquer par certaines idées préconçues de la non reconnaissance des symptômes dépressifs selon la classification DSM IV telles que : [98]

- Des réactions et affects dépressifs considérées comme un processus normal chez la personne en fin de vie.
- Une stigmatisation des troubles psychiatriques.
- Une difficulté du diagnostic, par exemple, l'asthénie, l'anorexie, qui peuvent tout autant être rapportées au cancer évolué qu'à un état dépressif.
- Un doute sur l'efficacité du traitement.

Dans la revue de la littérature, les traitements antidépresseurs sont prescrits seulement pour 1 à 3% des patients atteints de cancer tous stades évolutifs confondus, et pour 10% de ceux au stade palliatif, principalement dans les 6 dernières semaines de vie.

Pourtant, l'efficacité des antidépresseurs est démontrée avec une diminution significative de 50 à 60% des troubles dépressifs majeurs, modérés à sévères [99]. Elle est d'autant plus grande qu'ils sont administrés tôt dans la prise en charge [100].

De plus, plusieurs publications récentes suggèrent que la présence de troubles dépressifs serait délétère pour la survie du patient atteint de cancer. Ainsi, une étude danoise sur 1588 patientes atteintes d'un cancer du sein, a montré qu'un niveau bas de troubles dépressifs et de fatigue

était lié à une meilleure survie globale [101]. Cet impact négatif sur la survie peut s'expliquer d'une part par une prévalence et une incidence de suicides plus élevés dans la population déprimée [102] et d'autre part par l'hypothèse d'une compliance moindre au traitement oncologique. Mais l'étude ne précise pas le stade évolutif de la maladie (palliatif ou non).

Les molécules utilisées en première intention sont les IRS et les IRSN avec une efficacité comparable aux imipraminiques pour une meilleure tolérance [100].

La prise en charge thérapeutique implique donc une intervention précoce nécessitant une meilleure formation des équipes pour repérer le syndrome dépressif lorsqu'il est présent.

Il résulte de cela que : [103]

- L'aspect psycho éducationnel est important afin de sensibiliser les soignants et l'entourage sur les symptômes dépressifs chez les patients relevant de soins palliatif.
- La détection et l'identification des symptômes dépressifs sont nécessaires.
- L'évaluation des patients par des outils adaptés (l'échelle HAD : Hospital Anxiety Depression) améliore le dépistage et l'identification des patients à risque.
- Le traitement pharmacologique ne représente pas à lui seul une réponse et doit être associé à une psychothérapie adaptée.

b-5) Posologie pour l'anxiolyse :

Dans notre étude, la posologie moyenne utilisée est de 0.5 mg/h (médiane de la posologie maximale), par contre les bolus ont tendance à être sous dosés avec des prescriptions variant entre 0.01 et 0.03mg/kg.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS 2002 [22], les BZD sont indiquées dans le traitement symptomatique de l'anxiété et le midazolam est recommandé par voie sous cutanée en alternative aux BZD orales chez le sujet en phase palliative ou terminale d'une maladie chronique grave. La titration est recommandée avec des bolus de 0.05mg/kg puis un relais continu à la dose de 0.5mg/h peut être instauré.

c) Sédation (n=11)

c-1) Prévalence et indications et de la sédation par midazolam

Dans notre étude, la prévalence de la sédation est de 0.8% sur l'hôpital (soit 11 des 1323 patients hospitalisés dans les services interrogés du CHU de Grenoble pour la période concernée). Ce chiffre assez bas est sans doute l'indice que le nombre de sédations réel est sous évalué. Cela est peut-être dû à la difficulté de certains pour distinguer l'anxiolyse de la sédation. Rappelons que 7 médecins sur 28 trouvent cette distinction ambiguë.

La prévalence de la sédation par midazolam au CHU de Grenoble est faible, cependant elle est plus importante si on la considère dans certains services comme le service d'oncologie thoracique et l'hématologie où elle atteint la fréquence de 6% et l'USP où elle atteint la fréquence de 3.6%, ce qui est assez normal compte tenu du profil des patients accueillis. Dans le service d'oncologie médicale, la prévalence est de 3.3% : ce chiffre est plutôt bas. Comment l'expliquer ? Est-ce le hasard ? Une habitude du service d'utiliser moins ce traitement ou bien la présence d'un hôpital de jour ? Cette étude ne permet pas de répondre à ces questions.

Les fréquences à propos de la sédation dans le cadre de soins palliatifs ont été rapportées dans la littérature mais sont très variables : P. Claessens rapporte dans sa revue de littérature les fréquences suivantes [104] :

- V. Ventaffrida (1990) : 52.5 % (120 patients)
- RL. Fainsinger (1991) : 16% (100 patients)
- T. Morita (1996) : 48.3% (143 patients)
- P. Stone (1997) : 43% (61 patients)
- RL. Fainsinger (2000) : 15 à 36% (387 patients)
- TY. Chiu (2001) : 27.9% (251 patients)
- D. Cameron (2004) : 20% (20 patients)
- L. Vitetta (2005) : 68% (102 patients)
- H. Kohara (2005) : 51% (124 patients)
- G. Miccinesi (2006) : 2.5 % à 8.5%
- A. Van der Heide (2007): 8.2% (6860 death cases)
- S. Mercadante (2009) : 54.5% (77 patients)

La prévalence des patients sous sédation pour détresse en phase terminale en unité de soins palliatifs varie de 2.5% à 68%, ce qui témoigne d'indications variables selon les pays (douleur, dyspnée, confusion...) [105]. Les pratiques sont très variables selon les pays, la prévalence de la sédation est faible en France et au Royaume Uni alors qu'elle peut aller jusqu'à 48.3% au Japon. La sédation est très utilisée par certaines équipes pour les patients présentant des symptômes réfractaires, comme le montre l'étude de S. Mercadante pour qui plus d'un patient sur deux (54.5%) des 77 patients considérés sont concernés [106].

La dernière étude récente, belge, auprès de 266 patients en unité de soins palliatifs retrouve une prévalence de 7.5% [51].

Ces chiffres au CHU de Grenoble (0.8%) restent bien inférieurs à ceux de la littérature et montrent que, hors unités spécialisées, la sédation est une pratique complexe à mettre en œuvre et que les indications doivent rester exceptionnelles et singulières. Le midazolam est encadré par des règles de prescription bien précises et de bonnes pratiques professionnelles dans le cadre d'une sédation pour détresse en fin de vie. L'administration doit être réalisée seulement pour des patients en fin de vie et dont les symptômes réfractaires ne peuvent être traités par un autre traitement. Il est donc important de bien caractériser ce qui est réfractaire et ce qui ne l'est pas.

Les indications de sédation se posent donc lors de la survenue de symptômes réfractaires.

Déjà en 1993, MS. Richard décrivait 4 situations de détresse clinique en fin de vie où l'indication d'un « sommeil pharmaco induit » se posait (dyspnée sévère, angoisse majeure, hémorragie grave, soins pénibles et délicats) avec pour unique but de soulager le patient en détresse, mais cette solution reste insatisfaisante [24].

Dans la majorité des cas, les symptômes rencontrés en fin de vie peuvent être contrôlés efficacement, cependant, chez certains patients, ces symptômes deviennent incontrôlables, réfractaires, aussi bien sur le plan physique que psycho-existential. Ils ne peuvent pas alors être traités correctement sans compromettre la conscience du patient, c'est ce que P Claessens appelle « la sédation palliative » [51].

Aussi, l'EAPC définit la sédation en phase terminale comme « une médication à visée sédative afin de soulager les souffrances intolérables dans les derniers jours de vie » [107]. Cette sédation est débattue et sujette à controverses depuis plus de dix ans avec l'émergence

de nombreuses questions éthiques.

T. Morita dans une étude de 2005 a montré que la sédation palliative est efficace et effective chez la majorité des patients cancéreux (sur 102 patients) présentant un symptôme réfractaire [108].

Dans notre enquête, les principaux symptômes réfractaires sont la dyspnée (n=6), une souffrance psycho-existentielle (n=6), la survenue d'un syndrome hémorragique aigue (n=3) puis la confusion, la douleur et les myoclonies (n=2, respectivement). Ceci correspond aux indications de la sédation pour détresse recensées dans la littérature qui sont essentiellement [51] :

- Les symptômes respiratoires : dyspnée, détresse respiratoire,
- Certaines douleurs,
- Les états confusionnels (delirium),
- Les états d'angoisse et d'anxiété, l'agitation,
- Les nausées et vomissements,
- Les symptômes neurologiques : myoclonies, convulsions, mouvements anormaux,
- Les états de panique,
- Les hémorragies foudroyantes,
- Les troubles du sommeil,

P. Claessens rapporte ainsi les principales indications de sédation, qui sont, les états confusionnels, la dyspnée et la douleur.

Quelques exemples de prévalence :

- pour la dyspnée : 40% (V. Ventafridda, T. Morita)
- pour la confusion avec ou sans agitation : 12 à 60% (P. Stone, S. Chater)
- pour la douleur : 5 à 51% (JA. Rietjens, D. Cameron)

Seuls 2 patients ont nécessité une sédation pour un syndrome confusionnel, alors qu'il s'agit d'un des principaux symptômes réfractaires dans l'indication de l'anxiolyse, cette différence peut s'expliquer par le fait que la sédation peut être sous estimée avec une difficulté pour le clinicien de bien distinguer anxiolyse et sédation.

A. Burke dans son étude de 1991, parle de « terminal restlessness » et du rôle du midazolam dans le traitement de ces états « d'agitations terminales ». Il s'agit d'un syndrome observé chez certains patients en fin de vie, il regroupe plusieurs manifestations neuropsychiatriques telle que un délire, une agitation, confusion, anxiété, myoclonies et mouvements anormaux. Si les causes d'agitation ne peuvent pas être identifiées ni traitées, les benzodiazépines utilisées dans ce contexte de soins palliatifs n'exacerbe pas les myoclonies ni les convulsions contrairement à des neuroleptiques [109].

Un ou plusieurs de ces symptômes sont présents chez 25 à 88% des patients en fin de vie dans la révision de 14 articles par KA. Kehl. Ils représentent une situation importante et complexe dans la gestion des symptômes réfractaires en fin de vie [110].

Tableau comparatif sur l'historique de l'utilisation du midazolam pour une sédation dans le traitement de l'agitation, délire et de la confusion mentale : [111]

Etudes	Nombre de patients	Dose (SC) de midazolam (mg/h)	Dose maximale	Taux d'efficacité
De Sousa.E (1988)	11	1.5 à 2.5	2.5	11/11 (100%)
Amesbury.B (1989)	6	0.8 à 1.7	1.7	5/6 (83%)
Bottomley.D (1990)	23	0.4 à 0.8	8.3	22/23 (96%)
Burke.A (1991)	86	1 à 1.5	6.6	85/86 (99%)
McNamara.P (1991)	100 dont 61 agitation	1.25 à 1.45	10	61/61 (100%)
Stiefeld.F (1992)	10	1	20	9/10 (90%)
Lecomte.D (1996)	28	2.3	15	Non précisé
Nahapetian.H (1999)	9	1.15 à 2.3	2.3	74%

Pour la prise en charge de ces symptômes, la sédation et le recours au midazolam essentiellement par voie sous cutanée s'avèrent nécessaires à des doses variant de 0.4 à 2.5 mg/h.

Dans notre étude, seuls deux patients, présentant un syndrome hémorragique, ont nécessité d'une sédation d'emblée, les autres patients présentaient plus d'un symptôme avant sa mise en route. Dans une étude de T. Morita (1996) et de H. Kohara (2005), environ la moitié des

patients présente plus d'un symptôme (48% et 54% respectivement) avant la mise en œuvre de la sédation. [104]

Dans notre étude, la souffrance psychologique et/ou existentielle n'est pas à elle seule une indication de sédation, elle est toujours associée à d'autres symptômes réfractaires.

Il existe une augmentation des souffrances émotionnelles, psychologiques et existentielles où la sédation fait débat. Aussi plusieurs auteurs soulignent la pratique de la « sédation palliative » pour une souffrance psychologique et/ou existentielle dominant la clinique. Ainsi, T. Morita a rapporté, sans autres symptômes réfractaires associé, des cas de sédation palliative pour souffrances psycho existentielles (61% perte de sens, 33% angoisse de mort, dépendance et impression d'être un poids pour les autres pour 18%) [112].

HC. Muller Busch et al rapportent, par une analyse sur plus de 7 ans et concernant 548 patients, que la sédation est de plus en plus réalisée dans le but de traiter une souffrance psychologique plutôt que des symptômes physiques [113].

Cependant, la souffrance psychique justifie-t-elle une diminution voire un arrêt de toute vie psychique, consciente ? De plus, dans ce contexte, le risque est de confondre cette souffrance psychique avec une douleur ou d'autres symptômes physiques.

Selon les recommandations de la SFAP, un traitement à visée sédative peut être proposé de façon temporaire dans ces situations entraînant un temps de répit pour le malade, mais l'indication doit restée exceptionnelle et l'avis d'une équipe spécialisée (EMSP, prise en charge psychologique) est nécessaire [53].

Ainsi, face à une souffrance psycho existentielle, une démarche évaluative rigoureuse est nécessaire afin de caractériser la nature réfractaire de cette souffrance avant toute décision de sédation. En aucun cas, elle ne saurait se substituer à la quête intérieure de tout homme confronté à la mort.

La sédation peut faire suite à une tentative initiale d'anxiolyse, finalement jugée insuffisante. Ainsi, parmi les 19 patients sous anxiolyse qui ont évolué vers une perte de conscience, 6 patients ont bénéficié d'un relais vers une sédation. Pour les 13 autres, la perte de conscience n'était pas voulue et secondaire à l'évolution et à la gravité de la maladie qui les a conduits au décès.

c-2) Profondeur de la sédation

La profondeur de la sédation est évaluée par le score de Rudkin (cf annexe 3), échelle d'évaluation recommandée par la SFAP. L'objectif n'est pas forcément d'obtenir un score supérieur ou égal à 4 sur l'échelle de Rudkin, mais bien de diminuer la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient et de faire en sorte que cette baisse de perception puisse être atteinte avec des niveaux de vigilance différents selon les besoins des patients [114].

Ce score égal à 4 et 5 a été obtenu chez 8 des 11 patients (72.7%) sédatisés. 3 patients sur 11 ont été soulagés avec une sédation cotée à 2 et 3 sur l'échelle de Rudkin.

Ce qui est important, c'est de rechercher la dose minimale efficace c'est à dire la baisse de la vigilance la plus faible possible pour diminuer pour le patient la perception que le patient vit comme insupportable.

P. Vespieren pose comme exigence éthique que « la profondeur du sommeil induit ou le degré d'inconscience soient adaptés aux nécessités du soulagement de la souffrance, de manière à ne pas faire obstacle sans raison suffisante au maintien de la communication et d'une activité psychique du malade » [34].

c-3) Choix du midazolam et posologies :

Le midazolam est utilisé en première intention par la voie parentérale qui est recommandée. Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre concernant le midazolam, il possède la même pharmacocinétique en IV et en sous cutané du fait de son hydrosolubilité. Ces caractéristiques propres au BZD, sa rapidité d'action et sa facilité de titration en font un produit de choix pour initier la sédation [54].

Dans notre étude, un seul patient a eu une sédation transitoire avec une titration sans relais ensuite vers une sédation continue. Tous patients confondus, la dose moyenne varie de 25 à 36mg par jour, ce qui reste dans les valeurs de la littérature internationale. Ainsi, dans l'étude de S. Mercadante et al, la dose initiale est de 15 et 30mg/jour puis dose augmentée selon les circonstances cliniques (doses maximales non précisées) [106]. L'étude française récente de E. Vincent retrouve à l'inverse une dose quotidienne moyenne initiale de 13mg et une dose quotidienne moyenne terminale de 19mg [115]. Ce qui représente 50% des posologies

utilisées dans notre étude.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS 2010 sur l'indication d'une sédation en phase terminale, le midazolam est recommandé hors AMM dans le cas d'une sédation continue, à la posologie égale à 50% de la dose qui a été nécessaire pour obtenir un score de 4 sur l'échelle de Rukin. On ne peut pas définir une posologie moyenne car il existe une grande variabilité interindividuelle nécessitant une titration en première intention. (0.5mg toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à obtention d'un score de 4 de Rudkin).

Ainsi la sédation en phase palliative ou terminale, chez des patients présentant des symptômes réfractaires, requiert pour les professionnels de santé impliqués, compétence et expérience clinique afin d'adapter au mieux la dose minimale effective.

c-4) Sédation et double effet

Dans notre étude, pour les 8 patients décédés pendant la période de traitement du midazolam, la durée moyenne de traitement est approximativement de 1.2 jours (28.5 heures), mais ces résultats sont peu significatifs en raison de la faible puissance de notre enquête. De plus les décès de moins de 1 jour ne sont qu'une estimation car nous n'avons pas relevé le nombre d'heures exactes entre l'instauration du traitement et l'heure du décès.

La sédation est encadrée par le principe du double effet (en plus du principe de proportionnalité et d'autonomie), mais bien que ce principe apporte une garantie morale, il peut entraîner l'idée que la mort est accélérée. L'anticipation de la mort n'est qu'un effet annexe non voulu et toléré au profit du soulagement du patient. Le principe du double effet autorise à soulager le patient au risque d'abrégé ses jours, et non à abrégé les jours du patients pour le soulager [43].

Plusieurs auteurs ne démontrent pas qu'un traitement, incluant des doses importantes de morphines et sédatifs dans les derniers jours de vie, hâte la mort si celui ci est utilisé précautionneusement par des professionnels qualifiés. Ainsi, T. Morita en 2001 montre que les opioïdes et sédatifs utilisés pour les symptômes réfractaires dans les derniers jours de vie ne sont pas associés à une survie plus courte [116]. Une autre étude prospective auprès de 209 patients confirme que la survie reste indépendante des médicaments utilisés (opioïdes ou BZD) [117]. La revue de la littérature de N. Sykes et A. Thorns en 2003 sur l'utilisation des

opioïdes et sédatifs conclut que la sédation n'abrège pas la vie dans le contexte de soins palliatifs [118]. Une étude, plus récente, rétrospective, hollandaise, de JA. Rietjens, a comparé 157 patients avec (n=68) et sans sédation (n=89). Aucune différence en terme de survie n'a été retrouvée entre les patients sédatisés et les autres, la durée de séjour restant identique (8 jours versus 7 jours) [119].

Nous pouvons donc faire l'hypothèse que dans notre étude, le besoin de sédation est plutôt considéré comme un indicateur de mort imminente plutôt qu'une cause prématurée de mort, car la période entre le début de la sédation et le décès est de 1.2 jours soit 28.5 heures (entre 12h et 120h) [106]. Ce qui correspond à d'autres études où la période est courte (de 21 à 72 heures), telle que celle de HC. Müller-Busch [113].

La morphine doit être utilisée chaque fois que cela est nécessaire dans le contrôle de la douleur ou plus rarement d'une dyspnée. Son emploi est également encadré par le principe du double effet. Dans notre étude, 9 patients sur 11 ont eu recours à un traitement morphinique en plus de la sédation. Rappelons que la morphine ne réduit pas la survie habituelle des patients si elle est utilisée convenablement selon les recommandations (titration..) [120].

Une enquête sur la connaissance et l'attitude des pratiques des médecins face aux soins palliatifs réalisée par MK. Bendiane en 2002 démontre que le terme de sédation génère une confusion dans les situations de fin de vie. L'objectif était d'évaluer l'utilisation de la morphine en appréciant le ressenti des médecins. Elle a montré que, plus le praticien accepte d'administrer la morphine, moins il a la volonté de légaliser l'euthanasie [121].

Cependant des euthanasies masquées ont été rapportées sous couvert d'une adaptation de traitement antalgique avec des posologies augmentées excessivement, entraînant donc un surdosage et des effets indésirables délétères pour la survie [122].

Dans le travail de L. Ragasse, concernant la pratique du midazolam de 72 équipes médicales françaises, en soins palliatifs, le midazolam et la morphine sont associés dans 81% des cas. Bien que beaucoup aient peur d'une pratique euthanasique cachée avec l'association morphine-midazolam et l'assimile à une forme de nouveau cocktail lytique, la majorité n'hésite pas cependant à l'utiliser dans le seul but de soulager les souffrances physiques et morales de leurs patients [123].

c-5) Préalable à la sédation

→ L'information et le consentement éclairé:

- Ce que dit la loi

Le patient a le devoir d'être informé de manière loyale, claire et appropriée sur son état (article 35 du code de déontologie 35) et son consentement doit être recherché dans tous les cas (article 36).

La loi du 4 mars 2002 permet la désignation d'une personne de confiance par écrit, cette tierce personne pouvant suppléer à la personne malade si celle-ci « était hors d'état d'exprimer sa volonté ou de recevoir l'information nécessaire à cette fin. » Puis la loi Léonetti d'avril 2005 précise les conditions de rédaction de directives anticipées et redéfinit le rôle de la personne de confiance.

« Lorsqu'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause et hors d'état d'exprimer sa volonté, a désigné une personne de confiance, l'avis de cette dernière, sauf urgence ou impossibilité, prévaut sur tout autre avis non médical, à l'exclusion des directives anticipées, dans les décisions d'investigation, d'intervention ou de traitement prises par le médecin » (article 8).

L. Radbruch a écrit : « l'autonomie doit être préservée autant que possible pendant la phase de discussion d'initiation et de maintien de la sédation terminale, et la sédation doit faire suite aux décisions d'un patient éclairé » [124]

- Dans notre enquête :

L'information avant la mise en œuvre d'une sédation a été réalisée chez 7/11 patients.

L'accord du patient a été recueilli seulement dans 5 fois.

L'information des malades a beaucoup évolué depuis 20 ans avec la naissance du concept d'éducation thérapeutique proposée par l'OMS, permettant au patient de devenir acteur de sa santé. Puis la loi du 4 mars 2002 a favorisé l'accès au dossier médical suivi par la loi Léonetti sur la possibilité d'accepter ou de refuser le traitement qui pourrait être proposé au malade [125].

La relation médecin-malade doit s'inscrire lors de la prise en charge d'une pathologie cancéreuse dans une relation de confiance. Cette relation demande une communication de qualité avec un partage des informations dans le but de prendre ensemble les décisions

concernant la santé du patient et d'adapter au mieux les thérapeutiques [126].

Sur les 6 les patients qui n'ont pas pu donné leur accord, 2 d'entre eux présentaient des troubles cognitifs avec une incapacité à donner leur consentement. Pour les quatre autres, nous manquons d'informations sur le recueil de leur consentement et la lecture du dossier médical et infirmier n'apporte pas d'éléments de précision. Pour les 4 patients qui n'ont pas été informés, plusieurs hypothèses sont possibles :

- Le désarroi du médecin face à l'irréversible évolution de l'état du patient vers la mort qui peut l'amener à s'éloigner du patient, par exemple, en espaçant les visites. En effet, comme le dit M. Ruzniewski, le médecin est parfois confronté au « désir ambivalent de vouloir à la fois demeurer au côté de son malade, tout en cherchant à oblitérer son échec en se laissant aller parfois à confier son malade à d'autres » [65].

La communication est parfois difficile avec des propos inappropriés et maladroits qui peuvent être source d'angoisse pour le patient et ses proches. N'est-ce pas pour se protéger et parce qu'il est confronté à ses propres questionnements que le médecin n'a pas informé le patient? C'est en effet très difficile de ne pas être porteur de bonne nouvelle mais au contraire, de signifier au patient la gravité de la situation sans chercher à tout prix à le reconforter. Comme l'écrit MS. Richard : « le médecin apprend à recevoir une parole déposée par le malade sans chercher immédiatement à apporter un réconfort » [127].

- Les difficultés des équipes médicales et soignantes à accueillir la souffrance de l'autre. En effet, le patient qui traverse une crise existentielle à l'approche de la mort peut être bouleversé et en très grande souffrance. Il peut se replier sur lui même ou encore projeter de l'agressivité envers les soignants ou d'autres mécanismes de défense. « Ces mécanismes de défense souvent ambivalents (...) blesseront bien souvent l'entourage en plongeant soignants et famille dans le désarroi et l'incompréhension » [65].

L'expression de cette souffrance est difficile à recevoir pour le soignant car elle le confronte à sa propre finitude et l'interroge inévitablement sur le sens de la vie.

→ La prescription anticipée

Une prescription a été anticipée pour 5 des 11 patients (45.5%) pour lesquels une sédation a été réalisée. L'anticipation a pour étymologie « anticipare » qui signifie prévenir, devancer.

Selon les recommandations de la SFAP 2009, il est recommandé d'anticiper autant que possible les situations pouvant amener à la mise en œuvre d'une sédation, la prescription doit être personnalisée, nominative et réévaluée systématiquement [30].

L'anticipation d'une sédation permet la discussion en équipe afin de clarifier les intentions de l'équipe soignante et de proposer ensemble des objectifs et un projet de soin.

Le but est donc de pouvoir contrôler et soulager plus rapidement des symptômes réfractaires. Cela permet aussi de préparer le patient, l'équipe et l'entourage à certains risques dans l'évolution et l'aggravation des symptômes (hémorragie, détresse respiratoire).

L'article 34 du code de déontologie stipule que le médecin « doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution ».

→ La décision collégiale

La décision collégiale n'a été évoquée que dans un commentaire libre des médecins à propos de la sédation (1/28) dans la première partie de l'enquête (questionnaire généralités) et a été réalisée une fois seulement dans le cadre des sédations retenues dans le questionnaire patient (1/11). Ce qui est peu, sans doute faudrait-il clarifier la distinction entre « consensus » et « collégialité ».

On rappelle, par la loi Léonetti, que la procédure collégiale ne concerne pas la question de la sédation mais celle de la limitation et/ou arrêt de thérapeutiques actives, dans le cas des patients hors d'état d'exprimer leur volonté [16].

La procédure collégiale de la prise de décision en fin de vie est inscrite dans la loi du 22 avril 2005 et est définie par l'article 37 du code de déontologie médicale : « lorsque le patient est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin ne peut décider de limiter ou d'arrêter les traitements dispensés sans avoir préalablement mis en œuvre une procédure collégiale dans les conditions suivantes : la décision est prise par le médecin en charge du patient, après concertation avec l'équipe de soins si elle existe et sur l'avis motivé d'au moins un médecin, appelé en qualité de consultant » [128]. Cependant, on ne peut que la conseiller [114].

Une discussion en équipe a été réalisée avant la sédation pour 9/11 patients et 11 médecins sur 28 en rapportent la nécessité dans leur commentaire libre lors de l'enquête. On peut remarquer

que, dans le cadre de ces commentaires libres face à une demande de sédation, un nombre relativement important de médecins (17 sur 28) ne font pas état spontanément d'une discussion en équipe. Mais pour 9 des 11 médecins, c'est dans le cas d'un questionnaire type QCM qu'ils soulignent l'importance de cette discussion. Il semble que la nécessité de la concertation ne soit pas encore un réflexe professionnel.

Ces discussions permettent, par une approche pluri professionnelle, d'avoir un maximum d'éléments autour de la situation par des compétences complémentaires et des regards différents à propos des plaintes, du vécu et des souhaits du patient et de ses proches.

Partager des visions différentes mais complémentaires fait partie du domaine de l'interdisciplinarité qui n'est pas abordé dans cette enquête, mais il tend à se développer. Il s'agit d'une interaction entre différentes disciplines (en premier lieu, entre les médecins, infirmiers et aides soignants), elle relève d'une ouverture d'esprit et d'une curiosité intellectuelle, qui sont un des fondements de la pratique palliative. Elle vient compléter l'approche pluridisciplinaire et résulte de diverses observations (du bénévole, psychologue, au médecin) avec la recherche constante de la qualité de la relation, c'est-à-dire d'un lien humain de confiance en réponse à la souffrance [127]. Cette confrontation de points de vue différents sur une même situation clinique paraît bien être le lieu de l'approche éthique. Elle devrait permettre ainsi l'application plus sereine de la loi Léonetti.

4-2-3) Demande de mort anticipée par les patients

Cinq demandes implicites de la part des patients ont été repérées par les médecins interrogés, il n'y a eu aucune demande de la part des soignants.

D'après l'étude de G. Laval, les demandes concernent 4% des patients (65 sur 1504) dont seulement 0.6% de demandes persistantes [122].

Les principaux motifs concernant le patient sont :

- pour 42%, une dépendance vécue comme insupportable,
- pour 39%, un symptôme pénible,
- pour 19%, un épuisement avec perte de sens.

Ces chiffres sont inférieurs à d'autres publications où les demandes explicites d'euthanasie représentent 22% des patients en fin de vie. L'étude montre aussi que ces demandes d'euthanasie sont corrélées à la présence d'un état dépressif sous-jacent avec un risque

multiplié par 4 [129].

Pour R. Schaerer, « l'expression de la demande d'euthanasie masque la vraie demande, qui est celle d'être soulagée, de retrouver une vie chargée de sens et une identité reconnue » [130].

Plusieurs démarches pour diminuer ces demandes de mort anticipée peuvent être proposées:

- Appeler précocement l'EMSP.
- Accompagner avec une prise en charge globale pour apporter soulagement et soutien au patient et à son entourage. Pour D. Jacquemin, « les soins palliatifs ont un pari éthique, celui d'une vie toujours possible, même dans l'approche de la mort » [131].
- Développer les groupes de parole à l'hôpital [65]: formation, supervision avec un psychologue d'orientation analytique. Ces groupes permettent d'aider à maintenir l'investissement du patient en fin de vie.
- Ecouter : J Pillot décrit l'écoute comme une position active : « écouter ce n'est pas forcément adhérer, écouter ce n'est pas obligé de répondre ou d'agir, écouter ce n'est pas un piège, c'est permettre une relation vivante où la parole s'échange et ricoche » [66].

4-2-4) Collaboration avec l'EMSP :

Sur 44 patients de l'enquête, 20 patients ont été suivis conjointement par l'EMSP.

Seuls 2 patients sur les 11 ont reçu l'aide et l'avis extérieur de l'EMSP pour contribuer à la décision de sédation, alors que le tiers des médecins interrogés (9/28) déclarait spontanément faire appel à l'EMSP.

Ce faible chiffre s'explique d'une part, par le développement des soins palliatifs avec une culture palliative bien ancrée sur le CHU de Grenoble, et d'autre part, par l'augmentation des lits identifiés soins palliatifs dans chaque service avec un médecin et un soignant référents soins palliatifs. Ces derniers ont reçu une formation dans ce domaine et conforme à la circulaire DHOS du 25 mars 2008, relative à l'organisation des soins palliatifs [132].

4-3- Questionnaire généralités :

4-3-1) Indication et fréquence d'utilisation du midazolam :

26 médecins déclarent utiliser le midazolam moins d'une fois par semaine toutes indications confondues (anxiolyse, sédation, soins douloureux) pour 38.5%. Ce sont des chiffres bas qui s'expliquent sans doute par un manque de connaissance de ce médicament (8/28) puisque en effet, les recommandations de la SFAP et de l'AFSSAPS sont mal connues (respectivement pour 15 et 13 médecins). Elles ont été lues seulement que par 3 et 4 médecins respectivement. La sédation est pratiquée par 24 sur 26 médecins interrogés, ce qui représente un taux important, alors que notre étude n'a rapporté que 11 cas de sédation dans 9 services différents. Ces résultats montrent donc un décalage entre la déclaration des médecins à propos de la sédation et leur pratique réelle.

7 médecins pensent qu'il faut réserver son utilisation à des situations de soins palliatifs et que sa banalisation pourrait conduire à des dérives dues à la proximité de la mort dans certaines situations.

En effet, l'indication d'une sédation pose de nombreuses questions éthiques (double effet, question de l'intention..) et doit donc être pratiquée avec des règles rigoureuses. Pour MS Richard, « faire dormir les malades » n'est pas une solution satisfaisante et doit garder un sens d'accompagnement et non de rupture des soins [24].

Les médecins interrogés utilisent souvent le midazolam pour l'anxiolyse (23/26), c'est à dire apaiser l'anxiété des patients. Cette fréquence s'explique par les caractéristiques communes aux BZD pour leur effet anxiolytique, hypnotique, amnésiant, myorelaxant. En particulier le midazolam pour : [55]

- sa demi vie courte (2, 3h),
- son caractère hydrosoluble pouvant permettre différentes voies d'administration,
- son effet sédatif dose dépendant,
- sa maniabilité et réversibilité,
- sa facilité d'emploi,
- son faible coût,
- sa marge de sécurité thérapeutique,

4-3-2) Divergences et représentations du midazolam

a) Divergences sur le sens du terme sédation

7 médecins sur 28 trouvent que la différence entre anxiolyse et sédation est ambiguë. Cette différence existe mais elle n'est peut être encore pas bien distinguée à cause d'un « abus de langage ». En effet, le terme de sédation est utilisé fréquemment en médecine et peut désigner une analgésie ou une anxiolyse ou un traitement de l'insomnie. Avec les nouvelles recommandations de la SFAP, une autre pratique consiste à définir la sédation comme la diminution d'une perception d'une situation vécue comme insupportable. Dans une approche palliative, il faut donc bien différencier ces deux pratiques car elles n'aboutissent pas aux mêmes conséquences [30].

b) Les représentations

Les représentations du midazolam (sans préciser l'indication) pour les 28 prescripteurs sont majoritairement la survenue possible d'un décès (n=13), l'arrêt des soins actifs (n=13), la perte de sens pour les soins à donner (n=7) et plus rarement la question de l'euthanasie masquée (n=3). Il s'agit de véritables questionnements éthiques sous jacents et on peut noter un décalage entre ces représentations et le fait que ces mêmes médecins aient répondu majoritairement (20/28 à la question n°8 dans la partie généralités) que la sédation ne leur pose pas de problème éthique. Dans ce cas, le questionnement éthique est-il bien repéré ?

La confrontation à la souffrance et à la mort invite à la réflexion philosophique.

Pour Ricœur, l'éthique désigne l'intention ou encore la visée bonne, et la morale, l'obligation sous la forme de normes et de devoirs [133]. Il définit la visée éthique comme la recherche d'une « vie bonne avec et pour autrui, dans des institutions justes ». « L'éthique est animée par des valeurs de respect, de réciprocité et de sollicitude pour autrui » [134].

Ainsi, il est important dans le cadre d'une sédation de faire appel à l'éthique : est ce que la décision que je prends est la bonne ? Est-ce que cela correspond au bien du malade ? (Principe de bienfaisance et de non malfaisance)

→ L'arrêt des soins actifs

Nous pouvons nous référer aux recommandations sur les limitations et arrêt des thérapeutiques actives en réanimation adulte [135]. Ces recommandations ont pour objectif de protéger le patient de l'obstination déraisonnable et de l'euthanasie. « En toutes circonstances, le médecin (...) doit s'abstenir de toute obstination déraisonnable... » (Article 37 code de déontologie médicale), c'est à dire d'instaurer ou de poursuivre une stratégie à visée curative inutile et non justifiée en regard du pronostic en termes de survie, ou de qualité de vie.

Elles définissent la limitation des traitements par la non optimisation ou la non instauration d'un ou plusieurs traitements dont des techniques de suppléance d'organes assurant un maintien artificiel de la vie. L'arrêt des traitements est défini par l'interruption d'un ou plusieurs traitements dont les techniques de suppléance d'organes assurant un maintien artificiel de la vie. Cette décision de « LATA » n'est ni un arrêt, ni un abandon de soins, elle entre dans le cadre d'une réorientation vers une stratégie palliative. Elle permet la prise en charge en priorité de la douleur physique et morale, elle améliore le confort du patient et de ses proches avec l'aide si besoin de l'EMSP.

La question de l'obstination déraisonnable est reconnue par la loi du 22 avril 2005, relative aux droits des malades et à la fin de vie. Cette loi fixe pour les professionnels de santé [136] :

- Le droit d'interrompre ou de ne pas entreprendre des traitements jugés inutiles ou disproportionnés ou n'ayant d'autres effets que le maintien artificiel de la vie (article 1 et 9 du code de déontologie médicale). Cette définition fait référence au principe de proportionnalité (rapport entre le bénéfice attendu et le risque encouru)
- Le devoir de respecter la volonté de la personne à refuser un traitement (article 3,6,7). Cela fait référence au principe d'autonomie.
- Pour la décision de LATA en cas d'inaptitude du patient à consentir : recours à une procédure de réflexion collégiale avant la décision (article 37), recherche d'éventuelles directives anticipées et consultation de la personne de confiance.
- La possibilité d'utiliser des traitements, qui, dans l'intention de soulager la souffrance, risquent d'abrégé la vie (article 2). Des conditions préalables s'imposent avec l'information au patient, l'inscription dans le dossier médical et dans tous les cas, l'intention de soulager la souffrance et non de provoquer la mort.

- Le devoir de sauvegarder la dignité du patient et d'assurer la qualité de sa fin de vie en maintenant la continuité des soins et l'accompagnement de la personne (article 1,4,6,9)

Pour un médecin, comment mettre une limite entre ce qui est du « juste soin » et ce qui est obstinément déraisonnable ? La frontière est souvent floue et cette loi vise également à protéger les médecins de la tentation de toute puissance et de surmédicalisation de la mort.

→ Perte de sens pour les soins à donner

En effet, pour les équipes soignantes, la perte de toute communication avec le patient peut représenter un obstacle aux soins dans le cadre d'une sédation [36]. « Sédater » peut se comprendre comme le dernier traitement et synonyme « qu'il n'y a plus rien à faire ». Pour les soignants, la sédation peut être vue comme un frein à la relation lors des soins donnés au patient, quand on sait que celle-ci est fondée sur l'écoute et l'échange. En effet, pour les patients dont la fin de vie se prolonge avec un décès attendu qui ne vient pas, il est parfois difficile pour les soignants de trouver un sens aux soins. Ils sont confrontés par ces patients aux questions existentielles sur le sens de la vie et à leur propre mort. Dans l'étude rétrospective analysant 69 demandes d'euthanasie sur le centre hospitalier de Grenoble, l'épuisement des soignants et la perte de sens pour les soins donnés sont la principale raison de demande d'euthanasie de la part des équipes soignantes (7 sur 9 équipes) sur les 9 demandes provenant des soignants (13%) [70].

Cela souligne combien, dans ces situations, il est important de discuter et de reprendre chaque fois qu'il est nécessaire le projet thérapeutique et de soins qui va permettre d'assurer un accompagnement et un continuum de soins dans ces situations.

→ Euthanasie masquée

Certaines situations peuvent conduire à un malaise dans l'équipe avec des comportements d'évitement face au patient « sédaté » et à des dérives euthanasiques.

Dans notre enquête, l'utilisation du midazolam s'associe à une « euthanasie masquée » pour 3 médecins sur 28. Il s'agit d'une réalité qu'il sera toujours difficile de montrer. Ainsi l'étude grenobloise sur des demandes persistantes d'euthanasie rapporte que 6 situations suggèrent

des euthanasies masquées (soit 0.4%). L'analyse de ces situations montre qu'il s'agissait de décès suite à des réadaptations posologiques rapides de traitements symptomatiques par la morphine et/ou par le midazolam [124].

Cela pose les limites de la loi d'avril 2005 et interroge sur les possibles dérives euthanasiques qui utilisent l'adaptation thérapeutique comme moyen de mettre fin à des souffrances en abrégant la vie.

Cette limite vient de l'argument du double effet et de l'intentionnalité du geste.

Le principe du double effet autorise à soulager le patient au risque d'abrégé ses jours et non à abrégé ses jours pour le soulager. En effet, ce principe ne permet pas d'utiliser un moyen mauvais sous couvert d'une bonne intention. Le critère d'intention est donc primordial dans l'application du principe du double effet à la sédation. Même s'il est difficile de cerner avec exactitude l'intention du médecin, on peut s'en rapprocher en recherchant la demande qui a entraîné la sédation et la façon dont celle-ci a été menée [43].

Il est donc nécessaire que certaines situations complexes soient encadrées avec des règles de bonnes pratiques professionnelles tels que l'appel à des équipes compétentes et qualifiées comme l'EMSP et l'importance d'une trace écrite dans le dossier médical du motif de mise en route de la sédation et de la façon dont elle est menée.

4-4- Perspectives

Il serait important de réaliser par la suite une fiche pratique d'aide à la décision pour la réalisation d'une sédation sans pour autant, nous semble-t-il, rédiger une procédure d'utilisation du midazolam (Exemple de fiche pratique : cf annexe 6). Ceci parce que les arbres décisionnels et les protocoles ne peuvent répondre pleinement à la souffrance globale et singulière de la personne malade en fin de vie. Une fiche pratique d'aide à la décision soutiendrait l'équipe et orienterait le prescripteur dans sa démarche palliative. Elle permettrait ainsi d'inclure la pratique de la sédation en services cliniques dans un cadre de réflexion bien précis, coordonnée par la Fédération des Soins Palliatifs et Soins de Support du CHU.

THÈSE SOUTENUE PAR : Mathilde Giroud

**TITRE : UTILISATION DU MIDAZOLAM DANS LES SERVICES CLINIQUES DU
CHU DE GRENOBLE : ÉTUDE RETROSPECTIVE ET ANALYSE DES PRATIQUES**

CONCLUSION

La prise en charge de patients relevant de soins palliatifs est complexe et tend à se développer avec la volonté politique actuelle de promouvoir les soins palliatifs en France.

Malgré des lois relatives aux droits des malades (loi du 4 mars 2002) et à la fin de vie (loi Léonetti du 22 avril 2005), cette discipline nécessite une réflexion et une vigilance éthique dans certaines prises de décision.

Cette enquête rétrospective au sein du CHU sur l'utilisation du midazolam a permis d'aborder la question des symptômes réfractaires et de la « souffrance globale » de la personne malade à l'approche de sa mort. Elle a montré l'importance des représentations que se faisaient les praticiens interrogés sur le midazolam, qui sont principalement, l'arrêt des soins actifs, une cause prématurée de la mort, une perte de sens pour les soins à donner et le risque d'une euthanasie masquée. Elle a permis également d'analyser les modalités d'utilisation du midazolam et d'en dégager les principales indications qui sont l'anxiolyse (84%) et la sédation (25%) toujours indiquées pour un ou plusieurs symptômes réfractaires. L'utilisation du midazolam pour les soins douloureux est de fait très peu utilisée (11%).

La prévalence d'utilisation du midazolam au CHU de Grenoble est de 3.3%, toutes indications confondues. Elle est de 2.8% pour une anxiolyse et seulement de 0,8% pour une sédation ; pour cette dernière, elle peut aller jusqu'à 6% dans certains services (oncologie thoracique : 6%, hématologie service de greffes : 5.8%, USP : 3.6%), chiffres qui restent encore inférieurs à ceux de la littérature. Ce faible taux de sédation montre bien qu'il s'agit d'une pratique complexe, avec la difficulté pour le clinicien de bien différencier l'anxiolyse de la sédation, dont les indications doivent rester singulières. L'augmentation de cette pratique au stade terminal pourrait conduire à une banalisation et à des dérives sous couvert d'adaptation thérapeutique.

Les modalités de prescription (posologie) sur le CHU de Grenoble sont conformes aux recommandations et aux données présentées par les principales études consultées.

Les principaux symptômes réfractaires sont la confusion, la dyspnée, la douleur, la souffrance psycho-existentielle et l'hémorragie massive, sources de souffrance et d'angoisse pour le patient.

Les décalages observés concernant l'information au patient et son consentement lors de la mise en place d'une sédation rappellent l'importance du travail en équipe et de la notification par écrit des choix posés dans le dossier médical insuffisamment renseigné pour l'instant.

L'indication de sédation est encadrée par le principe du double effet où le seul et unique but est la recherche du soulagement du patient au risque d'abrèger ses jours. Malgré les représentations de ce médicament qui peut entraîner le décès, plusieurs études n'ont montré aucun lien entre la durée de vie et la sédation : en effet avec une sédation adaptée, la survie reste indépendante des médicaments (sédatifs ou opioïdes) utilisés. En ce sens, le besoin de sédation ne devrait-il pas plutôt être considéré comme un indicateur de mort imminente plutôt que d'une cause prématurée de mort ?

Dans cette pratique, la posture du médecin est difficile et se trouve divisée entre une démarche de rigueur scientifique pour mettre en place une thérapeutique adaptée, laquelle vise un résultat et un bénéfice escompté, et la dimension éthique qui repose, quant à elle, sur le principe de bienfaisance, sur l'écoute et la parole du patient. Dans ces circonstances, la collégialité est recommandée et un travail en équipe pluridisciplinaire s'impose toujours. C'est dans l'échange avec ses pairs que la réflexion s'organise et permet de supporter la tension que le praticien éprouve et d'engager un projet de soins singulier. C'est aussi ce travail en équipe qui va permettre d'affronter les différentes difficultés rencontrées avec l'entourage. L'indication d'une sédation en soins palliatifs reste délicate et peut conduire à certaines dérives sans une réflexion éthique discutée.

Cette étude enfin, souligne la diversité des pratiques d'un service à l'autre et conforte l'idée d'un nécessaire travail pour l'élaboration d'une fiche pratique d'aide à la décision et d'utilisation du midazolam dans la sédation, en partenariat avec les services concernés et l'équipe mobile de soins palliatifs.

Il invite à poursuivre la recherche dans le contrôle des symptômes réfractaires en fin de vie et de garder à l'esprit que « faire dormir les malades » n'est pas une solution satisfaisante. Le développement de la formation initiale et continue sur ces thèmes est aussi une priorité.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 3/10/2011

LE DOYEN



LE PRÉSIDENT DE THÈSE

PROFESSEUR J. LEBEAU

A handwritten signature in black ink, appearing to be "J. Lebeau", written over a horizontal line.

Professeur J. LEBEAU
Service de CHIRURGIE PLASTIQUE
ET MAXILLO FACIALE
C.H.U. - 38043 GRENOBLE Cédex 9

Bibliographie

- 1- Définition de l'OMS 2002.
Disponible en ligne : <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
- 2- Définition de la SFAP
Disponible en ligne : <http://www.sfap.org/content/définition-des-soins-palliatifs-et-de-l'accompagnement>
- 3- Charte européenne d'éthique médicale
Disponible en ligne :
<http://www.ceom-ecmo.eu/charte-europeenne-dethique-medicale-51>
- 4- Histoire des soins palliatifs.
Disponible en ligne : <http://www.sfap.org/content/histoire-des-soins-palliatifs>
- 5- C. SAUNDERS, La vie aidant la mort, MEDSI Paris, 1986 : 17-22.
- 6- E. KUBLER-RÖSS, les derniers instants de vie, Labor et Fidès, Genève, 1975 : 96-97.
- 7- P. VESPIEREN, Face à celui qui meurt : euthanasie, acharnement thérapeutique, accompagnement, Desclée De Brouwer, Paris, 1984 : 205
- 8- Circulaire DGS/275/3D du 26 août 1986, relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale (dite circulaire Laroque).
Disponible en ligne : <http://www.usp-lamirandiere.com/laroque.htm>
- 9- Organisation Mondiale de la Santé. Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs Série de rapport technique 804, Genève : OMS, 1990.
- 10- H. DELBECQUE, Rapport sur les soins palliatifs et l'accompagnement des malades en fin de vie, Janvier 1993.
- 11- Loi no 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs
Disponible en ligne : <http://www.legifrance.gouv.fr>
- 12- Plan triennal de développement des soins palliatifs 1999-2001 (dit "plan Kouchner")
Disponible en ligne : http://www.senat.fr/rap/r98-207/r98-207_mono.html#toc2
- 13- Circulaire DHOS/O2/DGS/SD5D/2002 n°2002/98 du 19 février 2002 relative à l'organisation des soins palliatifs et de l'accompagnement, en application de la loi 99-477 du 9 juin 1999, visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs.
Disponible en ligne : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-12/a0121073.htm>
- 14- Programme national de développement des soins palliatifs 2002-2005
Disponible en ligne : <http://www.sante.gouv.fr>

- 15- Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (JO n° 54 du 5 mars 2002 : 4118), Disponible en ligne : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000227015&dateTexte>.
- 16- Loi relative aux droits des malades et à la fin de vie n° 2005-370 du 22 avril 2005
Disponible en ligne :
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000446240&dateTexte>
- 17- Programme de développement des soins palliatifs 2008-2012, juin 2008
Disponible en ligne : <http://www.sfap.org/pdf/0-K2-pdf.pdf>
- 18- En savoir plus sur les soins palliatifs
Disponible en ligne :
<http://www.sfap.org/content/en-savoir-plus-sur-les-soins-palliatifs>
- 19- JC. HOLLAND, Practice guidelines for the management of psychosocial distress. *Oncology* 1999 ; 5(5A) : 113-147.
- 20- V. BLANCHET, Réflexion sur la sédation en fin de vie
Disponible en ligne : <http://www.sfap.org/content/réflexion-sur-la-sédation-en-fin-de-vie>
- 21- S. DAUCHY, C. CHAUFFOUR-ADER, Prise en charge de l'anxiété en soins palliatifs : privilégier un traitement étiologique. *Médecine Palliative* 2002 ; 1 :19-34
- 22- Soins palliatifs : spécificités d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques, AFSSAPS 2002.
- 23- K. TANAKA, Dyspnea in cancer patients. *Nihon Rinsho*, 2007 ; 65(1): 63-7.
- 24- MS. RICHARD, Faire dormir les malades. *Cahier de Laennec* 1993 ; 5 : 2-7.
- 25- B. BURUCOA et al., Pour une sédation vigile non euthanasique. Midazolam et méthotriméprazine, alternative à l'euthanasie. *Info kara* 1996 ; 43 : 21-29.
- 26- NI. CHERNY, RK. PORTENOY, Sedation in the management of refractory symptoms : guidelines for evaluation and treatment. *J Palliat Care* 1994 ; 10 : 31-38.
- 27- RE. ENCK, Drugged induced terminal sedation for symptom control. *Am J Hosp Palliat Care* 1991 ; 8(5) : 3-5.
- 28- S. CHATER, sedation for the intractable distress in the dying : a survey of experts. *Palliative Medicine* 1998 ; 12 : 255-269.
- 29- JC. FONDRAS, la sédation pharmacologique et les contradictions éthiques. *Journal Européen de soins palliatifs* 2002 ; 3 : 17-20.

- 30- Recommandations de bonne pratique : sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes, recommandations chez l'adulte et spécificités au domicile et en gériatrie, SFAP 2009.
- 31- Circulaire n°DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.
Disponible en ligne : http://www.synprefh.org/documents/circ_cancero_20050222.pdf
- 32- NI. CHERNY, L. RADBRUCH, The Board of EAPC: European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med* 2009, 23: 581-593.
- 33- S. POURCHET, la sédation en soins palliatifs : revue historique de la littérature. Synthèse des centres de documentation de l'association François Xavier Bagnoud, Décembre 2002.
- 34- P. VESPIEREN, Profondeur et durée du sommeil induit. *Cahier de Laennec* 1993 ; 5 : 7-10.
- 35- Sédation, analgésie et curarisation en réanimation-Recommandations pour la pratique clinique. La Collection de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Elsevier, Septembre 2000.
- 36- Réseau Régionale de Cancérologie Rhône-alpes. Lyon 2011. Autour de la sédation en fin de vie. Réflexions éthiques d'un groupe pluridisciplinaire sur les représentations de la sédation.
- 37- PO. ARDUIN, le rapport Léonetti sur l'euthanasie : la France tient bon, mais... *Bioéthique*, 2008.
Disponible en ligne : <http://www.libertepolitique.com>
- 38- MS. RICHARD, la tentation de l'euthanasie « la sédation en fin de vie », Desclée de Brouwer Paris, 2004 : 87-106
- 39- JC. FONDRAS, la règle du double effet en soins terminaux : critiques, justifications et limites. *Médecine Palliative* 2002 ; 1 : 89-94.
- 40- P. BLACKBURN, l'éthique, fondements et problématiques contemporaines. Saint Laurent, Québec : ERPI ; 1996.
- 41- N. AUMONIER et al., L'euthanasie. Paris : Editions Puf, que sais-je n°3595, 2002.
- 42- P. VESPIEREN, la sédation : Aspects Ethiques. Communication faite à la Troisième Journée Douleur et Soins Palliatifs. Paris, 1998 : 5
- 43- BF. LEHEUP, Le principe du double effet : un outil aidant à la réflexion éthique dans le cadre de la sédation pour détresse en phase terminale. *Médecine palliative* 2006 ; 5 : 82-86.

- 44- Euthanasie : étymologie et histoire du terme
Disponible en ligne : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Euthanasie>
- 45- P. VESPIEREN, Euthanasie et suicide assisté. In Manuel de Soins Palliatifs, Paris, Dunod ed. 2001 : 697-705.
- 46- P. VESPIEREN, Face à celui qui meurt. Paris : Editions DDB, 1987.
- 47- R. SCHAEERER, Contenu objectif de la vérité. JALMAV, 1986, 7, 20-25.
- 48- Comité Consultatif National d’Ethique CCNE, Fin de vie, arrêt de vie, euthanasie, avis n°63 du 27 janvier 2000. Cahier n°23, avril 2000 : 3-21.
- 49- D. ROY, CH. RAPIN, A propos de l’euthanasie. Eur J Palliative Care 1994 ; 1 : 57-59
- 50- T. MARMET, L’euthanasie est-elle la bonne mort ? In Ethique et fin de vie. Ramonville Saint-Agnant : ERES ed.1997 : 63-72.
- 51- P. CLAESSENS et al., Palliative sedation, not slow euthanasia : a prospective, longitudinal study of sedation in Flemish palliative care units. Journal of pain and symptom management 2011, vol41,n°1 : 14-24.
- 52- B. CADORE, Médicalisation de la mort : déni ou créativité ? Ethica Clinica, 1998 ; 9 : 39-42.
- 53- Recommandations de bonne pratique : sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes, recommandations dans les situations spécifiques et complexes, SFAP 2009.
- 54- J. MENTEN, Cancer pain : interdisciplinary and comprehensive management (dissertation). Acco :Catholic University Leuven 2003.
- 55- Recommandations de bonne pratique : Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l’adulte. AFSSAPS, 2010.
- 56- M. BOLON et al., Sédation par le midazolam en réanimation : aspects pharmacologiques et pharmacocinétiques. Annales Françaises d’Anesthésie Réanimation 2002 ; 21 : 478-492
- 57- C. CREVOISIER, Annales française d’anesthésie réanimation 1984 ; 3 : 162-7.
- 58- D. BOTTOMLEY, GW. HANKS, Subcutaneous midazolam infusion in palliative care. J Pain Symptom Manage. 1990; 5(4): 259-61.
- 59- M. PECKING, Biodisponibilité absolue du midazolam après administration sous cutanée à des volontaires sains. Médecine palliative 2003 ; 2 : 189-195.
- 60- E. DE SOUSA, Midazolam in terminal care. Lancet 1988 ; 2 : 67-68.

- 61- M. JAKOBSSON, P. STRANG, Midazolam (Dormicum) in terminal anxiety and agitation. The last choice alternative in palliative care. *Lakartidningen*. 1999; (96)17: 2079-81.
- 62- PL. BAILEY et al., Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology* 1990 ; 73 : p826-830.
- 63- Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer, Bon usage du médicament, HAS, mars 2010.
- 64- G. LAVAL et al., Traitements symptomatiques hors antalgiques, revue du praticien 2009, vol 59 : 785-797
- 65- M. RUSZNIEWSKI, Face à la maladie grave, Dunod, Paris 1995 : 15
- 66- J. PILLOT, Aspects psycho relationnels de la fin de vie, revue du praticien 1999, 49 : 1057-61.
- 67- JC. HOLLAND, Anxiety and cancer : the patient and the family. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 : 20-5.
- 68- Guide des Soins palliatifs du médecin vaudois, le délirium et l'hydratation en soins paliatifs, 2009, n°9.
- 69- E. HARDY M. RENAULT, Les troubles neuropsychiatriques. Jaquemin D, editor. Manuel de soins palliatifs. Centre d'éthique médicale. Paris, Dunod ; 2001 : 231-247.
- 70- PG. LAWLOR et al., Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study, *Arch Intern Med*. 2000; 160(6): 786-794.
- 71- MJ. MASSIE et al., Delirium in terminally ill cancer patients, *Am J Psychiatry*. 1983; 140(8): 1048-1050.
- 72- M. REICH et al., Quelles prises en charge de la confusion mentale en soins palliatifs ? médecine palliative 2011 ; 10 : 4-13.
- 73- E. BRUERA et al., Effects of parenteral hydration in terminally ill cancer patients : a preliminary study. *J clin oncol* 2005 ; 23 : 2366-2371.
- 74- RL. FAISINGER et al., Sedation for delirium and other symptoms in terminally ill patients in Edmonton. *J Palliat care* 2000 ; 16 : 5-10.
- 75- E. BRUERA et al., Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer* 2009 ; 115 : 2004-2012.
- 76- T. MORITA et al., Family perceived distress from delirium related symptoms of terminally ill cancer patients. *Psychosomatics* 2004 ; 45 : 2107-2113.

- 77- N. GUIHARD et al., Dépistage du syndrome confusionnel en soins palliatifs : étude prospective à l'aide de l'échelle Nu-DESC au centre hospitalier universitaire de Grenoble. *Médecine Palliative* 2008 ; 7 : 121-129.
- 78- Anonymous, Dyspnea. Mechanisms, assessment , and management : a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Resp Crit Care* 1999 ; 159 : 321-340.
- 79- M. BEAUVERD, C. MAZOCCATO, Prise en charge pharmacologique de la dyspnée chez le patient atteint d'un cancer avancé, *médecine palliative* 2005 ; 4 : 61-69
- 80- DB. REUBEN, V. MOR, Dyspnea in terminally cancer patients. *Chest* 1986 ; 89 : 234-236.
- 81- A. VIGANO et al., Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliat Med.* 2000 Sep; 14(5): 363-374.
- 82- E. BRUERA et al., Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 1993; 119 : 906-907.
- 83- AH. NAVIGANTE et al., Le midazolam comme thérapeutique adjuvante de la morphine dans le contrôle de la dyspnée sévère chez les patients présentant un cancer avancé. *Journal of Pain and Symptom management* 2006 ; 31 : 38-47.
- 84- AH. NAVIGANTE et al., Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. *Journal of Pain and Symptom management* 2010 ; 39(5) : 820-830.
- 85- I. KRAKOWSKI, Standards, options et recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception. *Bull Cancer* 2002 ; 89 : 1067-1074.
- 86- G. LAVAL et al., Les douleurs rebelles en phase terminale. *European Journal of palliative care*, 1997 ; 4(2) : 43-48.
- 87- C. RIBAU C, T. MARMET, Douleurs, fin de vie et soins palliatifs. Disponible en ligne : www.ethique.inserm.fr
- 88- Cancer pain relief. Genova, OMS, 1986.
- 89- L. FERRAGUT et al., La dimension de la souffrance chez le malade douloureux chronique. Paris, Masson éd., 1995, s1-27.
- 90- S. MERCADANTE et al., The courses of symptom frequency and intensity in advanced cancer patients followed et home. *J Pain Symptom Manage* 2000 ; 20 : 104-112.
- 91- Bulletin d'information Commission Permanente des Médicaments n°2-2005, CHU vaudois.
- 92- Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation de BZD et produits apparentés, AFSSAPS 2001.

- 93- Résolution AP relative à la prescription de BZD, Conseil de l'Europe 1990.
- 94- F. STIEFEL et al., Psychopharmacology in supportive care in cancer: a review for the clinician. I. Benzodiazepines. Support Care Cancer. 1999; 7(6): 379-385.
- 95- M. HANUS, Les deuils dans la vie, 3^{ème} édition, Maloine, Paris 2007.
- 96- SD. BLOCK, Diagnosis and treatment of depression in patients with advanced illness, epidemiol Psychiatr soc 2010 apr ; 19(2) : 103-109.
- 97- MJ. MASSIE, Prevalence of depression in patients with cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2004 ; 32 : 57-71.
- 98- PHUC-HUNG-DUONG, Comment diagnostiquer et traiter la dépression en soins palliatifs, Revue internationale francophone de soins palliatifs, médecine et hygiène, 2001 ; vol 16.
- 99- P. BOLLINI et al., Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. Br J Psychiatry. 1999; 174: 297-303.
- 100- J. BARRIERE et al., Bulletin du cancer 2008. Les anti déprimeurs : enjeux et perspectives clinique en cancérologie, Bull Cancer ; 95(11) : 1103-11.
- 101- M. GROENVOLD et al., Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2007 ; 105 : 209-19.
- 102- WS. KENDAL, Suicide and cancer : a gender comparative study. Annals of oncology 2007 ; 18 : 381-387.
- 103- L. MAYNER et al., the developpment of evidence based european guidelines on the management of depression in palliative care. Eur J Cancer 3011 ; 47(5) : 702-712.
- 104- P. CLAESSENS et al., Palliative Sedation : a review of the research literature. Journal of Pain and Symptom Management 2008, vol 36,n°3 : 310-333.
- 105- C. JOLY et al., Souffrances réfractaires en fin de vie : quelles réflexions, quelles propositions ? Presse Med 2011 ; 40 : 341-348.
- 106- S. MERCADANTE et al., Controlled sedation for refractory symptoms in dying patients, Journal of pain and symptom management 2009, vol37,n°5 : 771-779.
- 107- LJ, MATERSTEVD et al., Euthanasia and physician-assisted suicide : a view from an EAPC ethics task force. Palliat Med 2003 ; 17 :97-101.
- 108- T. MORITA et al., Efficacité et fiabilité de la sédation. un travail d'observation multicentrique, prospectif mené dans les unités de soins palliatifs au Japon. Journal of pain and symptom management 2005 ; 30 : 321-8.

- 109- AL. BURKE, Palliative care: an update on "terminal restlessness". *Med J Aust.* 1997; 166(1): 39-42.
- 110- KA. KEHL, Treatment of terminal restlessness: a review of the evidence. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2004; 18(1): 5-30.
- 111- Recommandations de bonne pratique : douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte : modalités d'utilisation de certains médicaments hors AMM. *Argumentaire*, Juillet 2009 : 74-78.
- 112- T. MORITA et al., Palliative sedation to relieve psycho-existential suffering of terminally ill cancer patients. *J Pain symptom manage* 2004 ; 28 : 445-450.
- 113- MULLER-BUSCH et al., Sedation in palliative care, a critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliat care* 2003 ; 2(1) : 2.
- 114- Comité scientifique de la SFAP, Lettre à la rédaction, *elsevier masson* 2010 ; 9 : 214-218.
- 115- E. VINCENT, Etude des prescriptions du midazolam dans un hôpital général à Lyon, influence de la démarche palliative, *Revue internationale de soins palliatifs*, vol 26, 2011.
- 116- T. MORITA et al., Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. *J pain Symptom Manage* 2001 ; 21(4) : 282-289.
- 117- T. MORITA et al., A multicenter prospective observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 320.
- 118- N. SYKES, A. THORN, The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol* 2003; 4: 312-318.
- 119- JA. RIETJENS et al., Palliative sedation in a specialized unit for acute palliative care in a cancer hospital: comparing patients dying with and without palliative sedation. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36: 228-234.
- 120- GW. HANKS et al., Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93.
- 121- MK. BENDIANE, Fin de vie et soins palliatifs en France : communication du pronostic, recours aux morphiniques et attitudes à l'égard des soins palliatifs. Résultats de l'enquête « Attitudes et pratiques face aux soins palliatifs », 2002, *Regard Santé*, 11 : 1639-1762.
- 122- G. LAVAL et al., Demandes persistantes d'euthanasie et pratiques euthanasiques masquées : est-ce si fréquent ? *Médecine palliative* 2007 ; 6 : 88-98.
- 123- L. RAGASSE, Utilisation du midazolam en soins palliatifs, Pratique de 72 équipes hospitalières, thèse de médecine, Nancy, 2003 : 93-94.

- 124- L. RADBRUCH, Réflexions sur l'emploi de la sédation en soins palliatifs. *Journal Européen de Soins Palliatifs* ; 9(6) : 237-239.
- 125- G. LAVAL et al., Arrêter un traitement en fin de vie : comment l'annoncer ?, *La revue du praticien* 2005,19(710) :1298-1301.
- 126- M. REICH et al., L'annonce du diagnostic de cancer : l'acte qui doit sceller le pacte de confiance médecin-malade. *Bull Cancer* 2008 ; 95(9): 841-7.
- 127- MS. RICHARD, *Soigner la relation en fin de vie*, Dunod, Paris, 2003, 126.
- 128- JP. QUENOT, Actualités et mises au point sur le thème : la collégialité de la prise de décision en fin de vie. *savoir en éthique médicale* 2008.
Disponible en ligne : www.ethique.inserm.fr
- 129- ML. VAN DER LEE et al., Euthanasia and depression : a prospective cohort study among terminally ill cancer patients, *J Clin Oncol* 2005 ; 23(27) : 6607-12.
- 130- R. SCHAEERER, Que faire en cas de demande d'euthanasie ? *revue du prat* 1997 ; 11: 16-9.
- 131- D. JACQUEMIN, *éthique et soins palliatifs*. Paris ; Dunod 2004.
- 132- Circulaire DHOS du 25 mars 2008, relative à l'organisation des soins palliatifs.
Disponible en ligne: <http://www.sfap.org/pdf/III-B6b-pdf.pdf>.
- 133- P. RICOEUR, *Soi même comme un autre*. Paris, 1996, Ed du seuil, coll. « l'ordre philosophique. ».
- 134- B. MATRAY, in MONTHEIL.M (dir.), *Mort, Ethique, Spiritualité*, Le Bouscat, 1997, L'esprit du temps : 306.
- 135- Actualisations des recommandations de la société française de réanimation de langue française, Limitations et arrêt des traitements en réanimation. *Réanimation* 2010 ; 19 : 679-698.
- 136- C. DE BAZELAIRE, Loi du 22 avril 2005, une loi mal connue parce que mal expliquée. *Revue du praticien* 2009 ; 59 n°6 : 768-772.

ANNEXES :

Annexe 1 : Première lettre explicative

La Tronche, le 19 avril 2011

Docteur Guillemette LAVAL
aux
Chefs de service clinique
CHU de GRENOBLE
(hors pédiatrie, psychiatrie, réanimation et
Urgences)

Doubles :
Pr LEBEAU, président
Fédération des activités en soins palliatifs
et soins de support Chir Maxillo faciale

Pr FRANCOIS /Dr SELLIER
POLE SANTE PUBLIQUE Pav Taillefer

Madame, Monsieur,

Dans le cadre d'un projet de thèse, la Fédération des activités de soins palliatifs et de soins de support du CHU de Grenoble, avec l'aide du pôle de Santé publique, réalisera une enquête déclarative sur l'utilisation du midazolam (Hypnovel) au CHU de Grenoble dans les différents services cliniques de médecine et de chirurgie. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la fréquence et les modalités d'utilisation du midazolam.

Cette étude devrait permettre d'aboutir à une fiche pratique d'aide à l'utilisation du midazolam dans certaines situations singulières et complexes.

La période retenue pour l'enquête est la semaine du 23 au 27 mai 2011.

Seriez-vous d'accord pour collaborer à cette étude ?

Pour cela, merci de nous donner le nom d'un ou des médecins de votre équipe que nous devrions solliciter. Pour des raisons méthodologiques, nous souhaiterions interroger le Praticien Hospitalier ou Praticien attaché référent et/ou l'assistant chef de clinique.

Il est nécessaire de prévoir 30 mn environ sur l'une des 5 journées proposées pour répondre au questionnaire

Dès réception de votre réponse, nous les contacterons directement pour convenir avec eux d'un rendez-vous sur la période considérée.

En vous remerciant de votre collaboration,

Recevez, pour le groupe de travail, nos salutations sincères,

Mathilde GIROUD
Interne DESC médecine palliative
Médecine de la douleur, USP

Dr G. LAVAL

Annexe 2 : Deuxième lettre explicative

La Tronche, le 16 mai 2011

Docteur Guillemette LAVAL

Aux médecins attachés, assistants chefs de
clinique, praticiens hospitaliers

Doubles :

Pr LEBEAU, président

Fédération des activités en soins palliatifs

Et soins de support Chir maxillo faciale

Pr FRANCOIS / Dr SELIER

POLE SANTE PUBLIQUE Pav Taillefer

Bonjour,

Avec l'accord de votre chef de service et des PH de votre équipe, nous vous contactons directement pour vous faire part d'une enquête déclarative d'utilisation du midazolam au CHU de Grenoble qui se déroulera la dernière semaine de mai du 22 au 27 mai 2011.

Nous prévoyons qu'un enquêteur, membre de la commission soins de support de la Fédération viennoise vous rencontrera pour rester disponible à la compréhension des questions si besoin.

La personne qui viendra avec le questionnaire ne sera pas forcément un médecin mais possiblement une assistante sociale, une psychologue, ou un infirmier puisqu'il s'agit des membres de la commission de travail de la Fédération que nous coordonnons avec Mathilde Giroud dans le cadre de sa thèse.

Nous prévoyons environ 30mn pour cette rencontre. La personne qui réalisera l'enquête avec vous vous contactera directement pour fixer un rendez-vous

Dans l'attente de ces différents contacts et en vous en remerciant d'avance,
Bien amicalement,

Mathilde GIROUD
Interne DESC médecine palliative
Médecine de la douleur, USP

Dr G. LAVAL

Annexe 3: Questionnaire

ENQUETE DECLARATIVE SUR L'UTILISATION DU MIDAZOLAM AU CHU DE GRENOBLE
--

(hors pédiatrie, hors services de réanimation, hors blocs opératoires)

Fédération des activités des soins de support et des soins palliatifs du CHU de Grenoble
Thèse : Mathilde Giroud

Nom du service :

Qualification de la personne répondant à ce questionnaire: PH / assistant

A) GENERALITES :

1) Dans votre unité, utilisez vous le midazolam ? oui non

si oui :

- a) - très souvent (= tous les jours)
- souvent (= 1 à 3 fois par semaine)
- parfois (= moins d'une fois par semaine)

b) Dans quelles indications l'utilisez vous ?

- pour des soins douloureux : très souvent souvent parfois jamais
- pour l'anxiolyse : très souvent souvent parfois jamais
- pour la sédation : très souvent souvent parfois jamais
- autres (préciser) :.....

2) A propos des recommandations de l'AFSSAPS : (l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) (2010) sur « Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte : modalités d'utilisation notamment hors AMM de certains médicaments » :

- En avez vous entendu parlé ? oui non
- Les avez vous lues ? oui non

3) A propos des recommandations de la SFAP : (Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs) (2002, 2009) sur « La sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes, recommandations chez l'adulte et spécificités au domicile et en gériatrie » :

- En avez vous entendu parlé ? oui non
- Les avez vous lues ? oui non

4) La différence d'utilisation entre une anxiolyse (pour diminuer l'anxiété du patient) et une sédation (pour entraîner une diminution de la vigilance voir une perte de conscience), vous paraît-elle:

Claire Source d'ambiguïtés pas de différence

5) Avez-vous des réserves quant à l'utilisation du midazolam? Oui non

Pourquoi ?...

6) Parmi ces thèmes, que représente pour vous le midazolam ? (Plusieurs réponses possibles)

◆ C'est un produit :

- a) réservé à l'anesthésie
- b) qui peut entraîner le décès
- c) qui peut signifier l'arrêt des soins actifs
- d) qui peut être utilisé pour une euthanasie masquée
- e) qui peut entraîner un arrêt de toute communication avec perte de sens pour les soins à donner
- f) méconnu
- g) autres : préciser :

7) Quelles commentaires ou suggestions pouvez vous faire sur la pratique du midazolam ?

**8) Face à une demande de sédation du patient
- quelle serait votre réaction ?**

- cela vous poserait-il un problème éthique ? Expliquer :

B) QUESTIONNAIRE PATIENT

1) Caractéristiques :

- Nom :
- Prénom :
- Date de naissance :
- Date d'entrée :
- Sexe :
- Poids actuel :
- Service d'hospitalisation :

2) Pathologie active du patient concerné : (plusieurs items possibles)

- cancer (préciser) :
- neuro dégénérative (préciser) :
- polyopathie gériatrique (hors cancers, préciser) :
- insuffisance chronique d'organe : laquelle ?
 - Insuffisance cardiaque
 - Insuffisance respiratoire
 - Insuffisance hépatique
 - Insuffisance rénale

Présente-t-il des métastases ? oui non

- Si oui lesquelles:
- osseuses
 - pulmonaires
 - hépatiques
 - cérébrales
 - péritonéales
 - cutanéomuqueuses
 - autres : préciser :.....

3) Stade évolutif de la maladie (cf annexe) :

- Curatif
- Palliatif
- Terminal

4) Dépendance : stade OMS (cf annexe) :

0 1 2 3 4

5) Vous avez utilisé le midazolam pour ce patient :

- pour encadrer des soins douloureux
- pour une anxiolyse
- pour une sédation
- pour d'autres indications

a) pour des soins douloureux:

◆ Préciser le type de soins :

- escarre
- gestes invasifs
- plaies douloureuses
- autres : préciser :

◆ La date de mise en route :

◆ La posologie initiale utilisée : mg

- ◆ La voie d'administration : - voie intra veineuse
- voie sous cutanée
 - voie orale

- ◆ Utilisation en association avec : - ketamine
- (Plusieurs réponses possibles)
- méopa
 - antalgique de palier 1
 - antalgique de palier 2
 - antalgique de palier 3
 - autres

b) pour une anxiolyse :

◆ Dans quelles indications : (plusieurs réponses possibles)

- insomnie
- anxiété sans agitation
- anxiété avec agitation
- symptômes avec une part d'anxiété (en complément d'autres traitements) :
 - certaines douleurs
 - symptômes digestifs (nausées, vomissements)
 - symptômes respiratoires (dyspnée..)
 - symptômes neuropsychiques (confusion avec ou sans agitation)
 - autres (préciser) :

◆ Date de mise en route :

- ◆ Mode d'utilisation : - continue (24h/24h) :
- discontinue: Bolus la journée la nuit

- continue avec bolus :

Si discontinuée, y-a-t-il eu un relais vers une anxiolyse continue ? oui non

◆ Posologie initiale: mg/heure ou dose bolus :..... mg

Posologie maximale : mg/heure

Préciser si posologie différente le jour et la nuit : jour :

nuite :

◆ Durée (jours):

◆ Voie d'administration : - voie intraveineuse

- voie sous cutanée

- voie orale

◆ Utilisation en association avec : - benzodiazépine

(Plusieurs réponses possibles) - neuroleptique

- antidépresseur

- anxiolytique autre

◆ L'anxiolyse réalisée a t elle évoluée vers une perte de conscience ? oui non

Si oui :

- S'agissait-il d'une perte de conscience voulue (sédation) :

- S'agissait-il d'une perte de conscience non voulue par évolution de la maladie :

c) pour une sédation (induction d'une baisse de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience) :

C₁ : les indications :

◆ Indications (selon SFAP 2009) (plusieurs réponses possibles) :

- douleur

- détresse respiratoire

- nausées, vomissements rebelles

- syndrome hémorragique aigu

- syndrome confusionnel avec agitation

- myoclonies, mouvements anormaux, convulsions

- souffrance à dominante psychologique :

(épuisement, perte de tout espoir, angoisse, états de panique, dépression)

- souffrance à dominante existentielle

(dimension identitaire avec sentiment de vie indigne, détérioration image de soi, perte du contrôle de sa vie, dépendance vécue comme insupportable)

C₂ : les modalités :

◆ Date de mise en route :

◆ Posologie :mg/heure

◆ Durée (jours) :

- ◆ Mode d'utilisation : - continue :
- discontinue :

Si discontinue : - combien y a t il d'heures de réveil par jour?

- Y a t il eu un relais vers une sédation continue? oui non

◆ Quel est le degré de sédation du patient selon le score de Rudkin ?

- 1 Éveillé, orienté
- 2 Somnolent
- 3 Yeux fermés, répondant à l'appel
- 4 Yeux fermés, répondant à une stimulation tactile légère (traction du lobe de l'oreille)
- 5 Yeux fermés, ne répondant pas à une stimulation tactile légère

C₃ : la sédation de ce patient a-t-elle fait l'objet (plusieurs réponses possibles) :

- d'une information au patient sur les objectifs et les risques encourus? Oui non
- Si oui, le patient a-t-il donné son accord? Oui non
- d'une information à la famille sur les objectifs et les risques encourus? Oui non
- d'une discussion en équipe pluridisciplinaire? Oui non
- d'un consensus? Oui non
- d'un ou plusieurs avis extérieurs au service (ex :EMSP...)? Oui non
- Si oui : lesquels :.....
- d'un écrit dans le dossier médical? Oui non
- d'une prescription anticipée? Oui non

d) pour une autre indication : (ex : myoclonies, crise d'épilepsie)

Préciser :.....

6) une demande de mort anticipée concernant le patient a-t-elle été faite? Oui non

Si oui :

- demande explicite par le patient d'une aide à mourir par euthanasie (cf annexe)
- demande explicite par le patient d'une aide à mourir par suicide assisté (cf annexe)
- demande faite par un proche ou un parent
- demande faite par les soignants
- s'il s'agit d'une demande implicite

De quelle manière? Préciser :

7) L'accompagnement de ce patient sous midazolam a-t-il suscité des réactions dans votre équipe et/ou des réactions des proches ? (Préciser) :

8) commentaire particulier pour ce patient (préciser) :

9) si décès lors de l'hospitalisation : préciser la date :

Annexes du questionnaire :

Définitions des phases évolutives de la maladie : (circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22/02/2005 relative à l'organisation des soins en oncologie)

- Phase curative : phase durant laquelle les soins et les traitements sont délivrés avec un objectif de guérison et de qualité de vie
- Phase palliative : phase durant laquelle les objectifs de soins et des traitements sont le prise en compte de la qualité de vie et, chaque fois que possible, la durée de vie, si l'obtention d'une réponse tumorale est encore possible malgré l'impossibilité d'une guérison.
- Phase terminale : défaillance des grandes fonctions vitales aboutissant en l'absence de réanimation au décès

Symptômes réfractaires : (médecine palliative : sédation en médecine palliative : recommandations chez l'adulte et spécificités au domicile et en gériatrie (2010) 9, 59-70)
Symptômes pour lesquels les traitements disponibles ont échoué ou pour lesquels aucune autre méthode palliative n'est appropriée dans le délai requis, ou dont le rapport bénéfice risque n'est pas acceptable pour le patient.

Sédation : (recommandation SFAP 2009)

C'est la recherche par des moyens médicamenteux, d'une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience. Son but est de diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient, alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être proposés et/ou mis en œuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté.

Stade OMS : (indicateur de performance, classification internationale)

0 - Activité normale sans restriction

1 - Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

2 - Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps

3 - Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.

4 - Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

Euthanasie : (Comité Consultatif National d'Ethique en 2000)

Il consiste en l'acte d'un tiers qui met délibérément fin à la vie d'une personne dans l'intention de mettre un terme à une situation jugée insupportable

Suicide médicalement assisté : (code pénal, art 233-6)

Il consiste à fournir à la personne qui les réclame les moyens médicaux de mettre fin à sa vie.

Échelle d'évaluation de la sédation selon RUDKIN :

- 1- Patient complètement éveillé et orienté
- 2- Patient somnolent
- 3- Patient avec les yeux fermés, mais répondant à l'appel
- 4- Patient avec les yeux fermés, mais répondant à une stimulation tactile légère, (traction sur le lobe de l'oreille)
- 5- Patient avec les yeux fermés et ne répondant pas à une stimulation tactile légère.

Annexe 4 : Commentaires libres des médecins

Nous retransmettons les commentaires libres des médecins correspondant aux questions ouvertes 5), 7), 8) du questionnaire généralités et aux questions 7), 8) du questionnaire concernant les patients. Ils sont classés en deux parties : une partie concernant des remarques sur la pratique du midazolam et en particulier celle de la sédation, et une partie concernant le patient ayant reçu du midazolam.

1- Questionnaire : partie généralités :

→ Commentaires libres sur la pratique du midazolam, toutes indications confondues :

« Produit nécessitant un avis spécialisé par une équipe de soins palliatifs »

« Avis systématique à l'EMSP »

« Coté intéressant de la titration pour évaluer les doses nécessaires (anxiolytique/sédation), facile d'utilisation avec équipe bien formée ».

« Que les médecins soient mieux informés en ce qui concerne les recommandations »

« Intéressant pour la PEC en fin de vie pour le confort »

« Effet anxiolytique associé à une sédation douce avec bon contrôle sur l'effet dépressur respiratoire »

« Surtout utilisé lors des gestes chirurgicaux douloureux au bloc (injection intra vitrée) »

« Molécule sédative à visée palliative chez patient inconfortable non douloureux, avec part d'anxiété majeur »

« Pas d'expérience professionnelle sur l'utilisation de l'hypnovel en soins palliatifs »

« Dépendante des soins palliatifs »

« Dosage mal adapté à l'anxiolyse: dosage 50mg/10ml, 5mg/ml, 5mg/5ml »

« Grande efficacité dans les difficultés respiratoires des fins de vie »

« Manque de produit de formation et d'information sur ce produit »

« Nécessité d'un accompagnement de l'équipe infirmière particulièrement en cas de sédation de fin de vie »

« Faudrait une fiche pratique pour l'anxiolyse sédation et douleur »

« Manque de connaissance et de formation »

« Point positif pour les patients en soins palliatifs quand nécessaire, c'est un bon produit à connaître et intérêt d'une équipe spécialisé »

« Diffuser les recommandations/indication/bénéfice, trop de soignants considèrent que l'hypnovel est réservé à la phase agonique et indispensable lors du décès »

« Formation et encadrement nécessaire par l'EMSP »

« Emploi facile, demi vie courte permettant d'adapter les doses »

« Elimination rapide donc très utile pour les soins douloureux ou inconfortable et pour la sédation nocturne avec vigilance le jour pour maintien communication avec famille »

« Médicament qui nous rend de grands services et qu'on apprend de mieux en mieux à utiliser »

« Efficace pour soulager inconfort, angoisse »

« Produit bien toléré, courte demi vie, parfois pas assez puissant et rapide »

→ Remarques des médecins face à une demande de sédation de la part du patient :

« Ecoute de la demande, évaluation de la situation médicale et avis EMSP »

« Concertation avec l'équipe »

« Chercher le pourquoi de cette demande, voir pour intervention psychologue, soins palliatifs, discussion avec patient, famille et soignants et recherche quel serait le bénéfice »

« Discussion avec famille, patient, équipe »

« Si justifiée, pose pas de souci mais discussion en équipe »

« Analyse du contexte et décision à adapter en fonction de l'indication ou non »

« Dans le cadre de soins palliatifs, je suis l'avis du patient et informer l'équipe soignante »

« Si douloureux, j'essaye de traiter sa douleur au prix d'une baisse de la vigilance »

« Réévaluation, vérifier la nécessité de la sédation, si justifiée: mise en route »

« Avis soins palliatifs pour évaluer nécessité ou autres proposition, réalisation de la sédation cas échéant »

« Avis EMSP »

« Appel de l'EMSP »

- « Pourquoi demande, discuter avec famille de soins palliatifs, du confort et soulager douleur »
- « Avant réalisation, discussion avec équipe, famille, plus ou moins patient »
- « Dans le cadre de soins palliatifs, évaluation de la composante anxieuse dans la symptomatologie, prescription si anxiété importante, demande faite plus souvent par l'équipe soignante ou la famille »
- « Pas de réticence d'emblée mais nécessité de discuter avec le patient et son entourage »
- « Discussion si souhait du patient et indication »
- « Dépend du contexte mais ressemble parfois à l'euthanasie »
- « Doit être envisagé dans un projet thérapeutique si souffrance majeure et échec des traitements de 1er intention, important de pouvoir le faire quand nécessaire et approprié »
- « Si soins palliatifs validés en RCP, pas de problème à proposer la sédation »
- « Appeler l'EMSP pour une PEC globale pluridisciplinaire »
- « Motivation du patient (douleur, angoisse?), essayer de traiter cause de la demande plutôt que d'y répondre de manière binaire »
- « Prise en charge par les soins de support »
- « Ecoute des motifs patient et famille, mise en place après en avoir expliqué le but et les effets secondaires possibles »
- « Pas de problème si justifié médicalement, il m'est arrivé une fois de refuser une demande émanant de la famille qui était injustifiée (angoisse pouvant être géré autrement et pas de fin de vie proche) »
- « Chercher à comprendre cette demande pour voir ce qu'elle signifie vraiment si cette demande paraît être réelle, après en avoir discuté avec patient et famille, je répondrai »
- « Concertation avec l'équipe soignante/patient et famille évaluation sur plusieurs jours »
- « Longues explications des limites éthiques, impossibilité d'accéder à sa demande, jouer plutôt sur l'anxiété, discussion avec équipe soignante »

→ Remarques à propos d'un questionnement éthique sur la sédation :

« Si la fin de vie n'est pas "difficile", importance de trouver d'autres moyens pour aider/soulager le patient dans sa souffrance, difficile dans la relation avec le malade de ne pas pouvoir répondre totalement à sa demande de dormir »

« Si pas douloureux et uniquement demande de sédation/euthanasie »

« Peut cacher une euthanasie masquée »

« Equipe non formée, décision pluridisciplinaire »

« Car pas connu, mais faut un débat sur l'euthanasie car risque d'euthanasie masquée »

« Nécessite de vérifier la capacité de jugement et d'autonomie du patient, les indications réelles de sédation doivent être exceptionnelles »

« Situation dépendante, en cas de consentement éclairé de la part de la personne il est possible d'augmenter les doses mais pas sans réflexion en concertation si doute »

→ Remarques à propos de la sédation qui ne pose pas de questionnement éthique :

« Dans la mesure où la décision a été prise en équipe de manière collégiale »

« Pas de problème en phase terminale, problème éthique si pas en fin de vie »

« Si le but: améliorer confort de la fin de vie »

« Cadre d'utilisation bien spécifique dans notre service »

« Si traitement validé par équipe compétente »

« Si l'indication est clairement posée »

« Pas de problème si bonne indication et dialogue avec équipe, famille et patient »

« Si patient coopérant, conscient, demandeur, famille et équipe soignante dans même optique »

« Si concertation »

2- Questionnaire : partie patient :

→ Remarques à propos des réactions de l'équipe soignante et/ou de la famille suite à la sédation réalisée : (retranscrit pas le médecin interrogé)

« Appel de l'EMSP pour adaptation des doses »

« Pas d'acharnement thérapeutique »

« Famille apaisée car avait l'impression qu'elle souffrait avec beaucoup de mouvement involontaires »

« Famille prévenue »

« Consensus medical et paramedical sur la fin de vie de ce patient »

« Une infirmière choquée par cette sédation initialement + traitement psychotrope mais pas de problème après explications »

« Famille a eu du mal à accepter évolution de la maladie avec agressivité au début »

« Pour l'équipe car midazolam dans les représentations collectives =sédation et arrêt de soins »

« Apprécié par l'équipe »

« Famille prévenue »

« Décisions collégiale de limitation thérapeutique indication de sédation calme, indiscutable par rapport à l'OAP et l'anurie »

« La fille a trouvé sa mère plus calme, plus détendue et moins anxieuse »

« Mise en route après réflexion sur suggestion des infirmières (pan cytopénie fébrile) »

« Réaction de l'équipe habituée à une prise en charge "agressive" des hémorragies mais compréhension après explications sur l'absence de bénéfice d'une endoscopie »

« Famille et infirmières demandeuse d'augmenter l'anxiolyse pour soulager la patiente »

« Prescription anticipée »

« Habitué dans le service, à ce produit »

« Pas d'acharnement thérapeutique »

« Demande de l'équipe soignante de nuit, validée par l'équipe médicale »

« Famille et équipe ont été informés »

« Bonne compréhension de l'équipe »

« Soulagement de voir le patient s'apaiser pour l'équipe soignante et la famille »

→ Commentaires libres concernant le patient à propos de l'utilisation du midazolam:

« Complication: hypercalcémie paranéoplasique »

« Décès rapide »

« Aide apportée par la sédation, arrêtée le 11/05 car coma »

« Défaillance multi viscérale »

« Très bonne efficacité pour contrôle anxiété relai HAD le 3/06 »

« Pathologie psychiatrique complexe, suivi quotidiennement par psychiatre »

« Pas de plaintes de la part du patient, angoissé »

« Très angoissée, renfermée, peu de communication avec l'équipe soignante, mutation à l'USP le 19/05 »

« Poursuite d'un traitement déjà instauré, pas de réels bénéfices cliniques malgré majoration dose »

« Prise en charge complexe »

« Très bonne efficacité du midazolam sur son anxiété mais induction d'une sédation non voulue obligeant l'arrêt »

« Décès rapide »

« Bonne efficacité de la sédation transitoire lors de l'épisode hémorragique, reprise dose anxiolytique à 1mg/h après »

« Pas fait ce traitement seul »

« Bolus efficaces, pas eu besoin de traitement continu, pas eu besoin de sédation car nouvelle technique antalgique par péridurale faite et donc arrêt des bolus »

« Patient très lucide sur son état de sante, pas de demande de sédation, contrôle actuel de la dyspnée, relais HAD le 1/06/2011

« Épisode d'hallucination conduisant à l'arrêt des médicaments: midazolam, morphine, primperan »

« Surtout apaisé par la présence de sa famille et donc arrêt du midazolam »

« Arrêt car trop somnolente »

« Suivie en hépato gastro et non en néphrologie »

« Retour HAD »

« Mise sous anxiolyse retardée par la nécessité du maintien d'une vigilance parfaite pour signature notariale »

« Evolution avec de moins en moins de communication impression de phase terminale

« Détresse respiratoire sur un épanchement bilatéral +EP+PNP échec de la mise en place du drain »

« Peu efficace aux doses prescrites, insomnie probablement iatrogène (corticoïde, v fend) »

« Fin de vie pathétique »

« Projet d'accompagnement de fin de vie »

Annexe 5 : compte rendu de la réunion de la réunion de travail du 20/09/2011 avec la Fédération des Soins Palliatifs et Soins de support du CHU :

**Compte-rendu de la Commission "Soins de Support"
de la Fédération des Activités en Soins Palliatifs-Soins de Support
mercredi 20 septembre 2011**

Présents : M. Baudrand, N. Carlin, C. Crotti, S. Courby, A. Dougnon, M. Dufour, R. Froger, M Giroud, P. Guillem, G. Laval, V. Mercier-Cubizolles

Excusée : E. Sellier

Rédaction : G. Laval

La réunion est centrée sur la présentation de l'enquête du mois de mai 2011 coordonnée par Mathilde Giroud sur « l'utilisation du midazolam au CHU de Grenoble sur une période donnée : étude rétrospective et analyse des pratiques ».

La lecture des diapositives est fort intéressante avec des remarques plus d'ordre pratique de présentation des résultats pour en faciliter la lecture et la compréhension. Des points forts émergent comme la relativement faible incidence de l'utilisation du midazolam dans les services cliniques (hors réa, hors pédiatrie) de l'ordre de 3%, c'est-à-dire 44 patients au total sous midazolam sur un peu plus de 1300 dans les services interrogés sur la période étudiée. La fréquence des patients sous midazolam pour sédation est très faible, moins de 1% (11 patients)

Les diapositives complétées seront disponibles des leurs présentation à l'AG de Fédération des soins palliatifs de ce 27 septembre 2011 salle Gilbert Faure.

Les quelques résultats présentés amènent des questions concernant tout autant les soins douloureux, l'anxiolyse que la sédation avec le repérage de quelques discordances à préciser.

Après la présentation de ces résultats et la discussion, les idées ne manquent pas ; nous considérons l'intérêt d'une fiche pratique d'aide à la décision de mise en place d'une sédation ou plus exactement d'une fiche qui permette de repérer pourquoi cette sédation est mise en place et si les préalables sont bien tenus, en rapport avec la loi, etc..

Une procédure (VDOC) pourrait aussi être discutée avec les réserves que l'on connaît vis-à-vis des recettes thérapeutiques dans de telles indications.

Nous convenons de travailler sur cette fiche dans une commission que l'on pourrait élargir à des personnes intéressées de l'Espace éthique, commission alors intitulée « commission mixte soins de support éthique ».

N. Carlin fera connaître l'information dans le cadre de sa responsabilité à l'Espace éthique.

Nous nous appuyerons pour cette réflexion sur une fiche pratique rédigée par l'Equipe mobile de soins palliatifs du Centre hospitalier de Niort (79) jointe en annexe intitulée « Gestion de situations difficiles : utilisation de l'Hypnovel ».

L'annonce de ce travail en commission ainsi que possiblement un autre sur les limitations de traitements sera faite à l'AG de la Fédération des soins palliatifs.

Annexe 6 : Exemple de fiche pratique du centre hospitalier de Niort

Gestion de situations difficiles : utilisation de l'Hypnovel

Date : / /

Nom / prénom patient : _____

Symptômes

Situation aiguë à risque vital immédiat : hémorragie dyspnée majeure

Angoisse Insomnie depuis malgré

Détresse vécue comme insupportable par le patient.

autre :

Phase clinique phase terminale phase palliative non terminale

Objectif de l'utilisation de l'Hypnovel : anxiolyse somnifère pour la nuit

sédation symptômes physiques majeurs

détresse morale

.....

Objectif convenu avec le patient

.....

.....

Durée prévue de la sédation : Soit de h à h

Information de l'entourage :

Information de l'équipe soignante sur les objectifs :

Projet thérapeutique écrit dans le dossier médical :

Conduite pratique en situation aiguë pour une sédation

→ **Voie veineuse en place** (délai d'action immédiat)

- Diluer 5 mg de midazolam (1 ampoule) dans 5 cc.
- Injecter en IV, cc par cc (1 mg par 1 cc) jusqu'à l'occlusion des paupières (dose d'induction) pour obtenir un score de Rudkin* de 3 à 4.
- Soit renouveler les injections en cas de réveil si besoin, soit laisser le patient se réveiller (durée d'action 2 heures).
- Soit entretenir la sédation jusqu'au moment prévu du réveil avec une dose horaire égale à 50% de la dose utile à l'induction (PSE).

→ **En l'absence de voie veineuse** (délai d'action du midazolam en SC : 10-15 mn)

- Par voie SC : 0,05 mg/kg soit 2,5 mg (1/2 ampoule) pour un patient de 50 kg.
- Titrer la dose nécessaire (de 15 mn en 15 mn) pour obtenir la sédation attendue (score de Rudkin de 3 à 4)
- Soit renouveler les injections discontinues en fonction du résultat clinique.
- Soit entretenir la sédation etc ... **dose horaire = 50% de la dose d'induction.**

⇒ Prévoir une perfusion continue avec un pousse-seringue électrique **verrouillé**.

Serment d'Hippocrate :



Qui diis memorem laudes, repetamque fideles
Ingenij dotes, Hippocratisque decus.
Democriti auditor Phœbea, ô, Coë propago,
Certius an quis te tradidit artis opes?

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé : Utilisation du midazolam dans les services cliniques du CHU de Grenoble : étude rétrospective et analyse des pratiques :

Introduction : Le midazolam est un produit de choix dans certaines situations palliatives avancées. Encore méconnu et représentatif de cause prématurée de mort, il nous a paru important de réaliser une enquête au CHU de Grenoble sur les pratiques des médecins hospitaliers concernant le midazolam et ses modalités d'utilisation.

Objectif principal : Déterminer la fréquence et les modalités d'utilisation du midazolam au CHU de Grenoble.

Méthode : Une enquête rétrospective sur 3 semaines a été réalisée du 1 au 21 mai 2011, hors services de réanimation, blocs opératoires et pédiatrie, à l'aide d'un questionnaire permettant d'analyser les caractéristiques des patients sous midazolam et d'interroger les médecins sur leur pratique hospitalière dans l'utilisation de ce médicament.

Résultats : 28 médecins de 28 unités différentes ont été interrogés sur leur pratique et 44 patients sur 1323 ont fait l'objet d'une prescription de midazolam sur la période concernée. La prévalence d'utilisation du midazolam dans les services concernés est de 3.3%, dont 2.8% pour l'anxiolyse et 0.8% pour la sédation. Les principaux services concernés sont l'onco-hématologie et l'USP avec un taux de prévalence de la sédation allant de 3.3% à 6% dans ces services. Les principaux symptômes réfractaires ayant conduit à sa prescription sont par ordre de fréquence : la dyspnée (16/44: 36.4%), la confusion (13/44 : 29.5%), la douleur (12/44 : 27.3%), la souffrance psycho-existentielle (12/44 : 27.3%). Dans le cadre de la sédation, 7 cas sur 11 seulement ont été informés du choix de la sédation, 9 ont fait l'objet d'une discussion en équipe avec un écrit dans le dossier médical. Les représentations du midazolam sont essentiellement un arrêt des soins actifs et une cause prématurée de mort.

Conclusion : Le midazolam semble être utilisé à bon escient et de manière conforme aux données de la littérature avec probablement une sous estimation de la pratique de la sédation par une difficulté pour le clinicien à bien distinguer anxiolyse et sédation. Des améliorations doivent être apportées dans l'information, le recueil du consentement du patient et les prises de décisions en équipe, indispensables pour la sédation qui impose une réflexion éthique entre les différents acteurs de santé.

Mots clés : Midazolam, anxiolyse, sédation, symptômes réfractaires, réflexion éthique.