



HAL
open science

Loi Claeys-Léonetti du 2 février 2016: application de la sédation profonde et continue en fin de vie

Anthony Marin

► To cite this version:

Anthony Marin. Loi Claeys-Léonetti du 2 février 2016: application de la sédation profonde et continue en fin de vie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01876273

HAL Id: dumas-01876273

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01876273>

Submitted on 18 Sep 2018

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.



**Faculté
de Médecine**

Aix-Marseille Université

**Loi claeys-Léonetti du 2 février 2016: application de la sédation
profonde et continue en fin de vie.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 10 Octobre 2017

Par Monsieur Anthony MARIN

Né le 14 janvier 1989 à Marseille (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur DUFFAUD Florence

Président

Monsieur le Professeur SALAS Sébastien

Directeur

Monsieur le Professeur AUQUIER Pascal

Assesseur

Monsieur le Docteur LA PIANA Jean-Marc

Assesseur



**Faculté
de Médecine**

Aix-Marseille Université

**Loi claeys-Léonetti du 2 février 2016: application de la sédation
profonde et continue en fin de vie.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 10 Octobre 2017

Par Monsieur Anthony MARIN

Né le 14 janvier 1989 à Marseille (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur DUFFAUD Florence

Président

Monsieur le Professeur SALAS Sébastien

Directeur

Monsieur le Professeur AUQUIER Pascal

Assesseur

Monsieur le Docteur LA PIANA Jean-Marc

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikaël	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
 NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
 GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH)
 THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
 CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
 FRERE Corinne (MCU-PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
 MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
 SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

 EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

 BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

 JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements:

Remerciements à l'égard de Madame le **Professeur Florence Duffaud**:

Je tenais, Madame le Professeur, à vous remercier de votre présence en ce jour qui m'est si particulier et d'avoir accepté d'être la Présidente de mon Jury de thèse. Je vous remercie également pour m'avoir accueilli au sein de votre service, et pour continuer à me faire confiance en m'accueillant dans le cadre de mon assistantat. Je vous prie d'accepter l'expression de mon profond respect et de mes respectueux hommages.

Remerciements à l'égard de Monsieur le **Professeur Sébastien Salas**:

Merci, cher Professeur, d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci également pour m'avoir apporté votre expertise sur les recherches passées, les projets actuels, et pour continuer à stimuler mon attrait pour la recherche dans le champ des soins palliatifs. Merci pour votre contribution pour l'obtention des deux années d'assistantat dont je vais pouvoir bénéficier. Vous êtes toujours force de proposition et source d'inspiration. Vous trouverez ici, l'expression de ma sincère gratitude.

Remerciements à l'égard de Monsieur le **Professeur Pascal Auquier**:

Je tenais, Monsieur le Professeur, à vous remercier de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon Jury de thèse et pour l'intérêt que vous portez à mon travail. J'espère avoir un jour l'opportunité de collaborer sur des projets de recherches et profiter de votre expertise. Je vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, en l'assurance de mes sentiments respectueux.

Remerciements à l'égard de Monsieur le **Docteur Jean-Marc La Piana**:

Cher Jean-Marc, je tenais à vous remercier pour m'honorer de votre présence dans mon Jury de thèse. Je tenais à vous remercier pour la qualité de votre accueil à La Maison, pour l'ensemble des événements de vie auxquels j'ai pu assister, pour toutes les connaissances que j'ai pu retirer de cette expérience, et pour m'avoir permis de jouir de la mélodie du Guarnerius de Renaud Capuçon. Je vous prie de croire, cher Docteur La Piana, en ma profonde reconnaissance.

A vous **Papa et Maman**, qui devez être fiers de leur grand fils en ce jour si particulier. La fierté que j'ai toujours ressentie dans vos paroles a constitué et continuera de constituer la base de ma détermination. Par votre présence, vos paroles, votre soutien, vous m'avez permis d'y arriver. Je ne vous remercierais jamais assez. Je vous aime.

A toi, **ma Chouchou**, qui est là depuis le début de ces années de travail acharné. Tu es toujours restée à mes côtés, malgré les moments parfois difficiles. Tu as toujours cru en moi et m'a toujours poussé vers le haut. Tu m'as fait le plus beau des cadeaux en acceptant d'être ma femme ce fameux samedi 3 juin. Je te remercie pour ton amour. Je t'aime et attend avec impatience de vivre le reste de ma vie à tes côtés.

A toi **Frérot**, qui a supporté d'avoir un frère casse bonbon pendant toutes ces années. Je te remercie d'être dans ma vie (bien que tu n'as pas trop eu le choix) et j'espère te rendre fier de moi.

A toi, **Nana**, ma première patiente. Sans toi et **Pépé Gaby** (qui aurait été fier de son petit-fils aujourd'hui), jamais je n'aurais pu préparer mes examens pendant les premières années d'études. Je me rappelle encore des textes de sciences humaines que je vous récitais lorsque je vivais chez vous, ou encore les petits-déjeuners que tu me préparais (même à 4 heures du matin !) pour que j'attaque la journée en pleine forme. Je ne te remercierais jamais assez.

A vous, **Belle-Maman et Beau-Papa**, pour votre soutien pendant ces longues années. Je vous remercie pour votre présence, pour votre soutien, mais surtout pour m'avoir permis d'épouser votre fille !

A vous ma famille, (par ordre alphabétique pour ne blesser personne) **Caro, Dadou, Lolo, Marraine, Petit Flo, Romain, Tatie Martine, Tatie Nicole, Tonton Alain, Tonton René, Tonton Willy**, je vous remercie pour vos encouragements, pour m'avoir soutenu, et pour votre présence en ce jour si important.

A toi **Lucie**, ma belle-soeur, je te remercie pour m'avoir sorti une épine du pied en t'occupant de mon frère. Je te remercie, ainsi que ton papa pour l'aide apporté à la traduction de mon article. Et comme on dit tu-sais-où « Gondola Gondolé Gondoli ».

A **Cléo, Chipie et Lili**, mes trois filles. Je ne vous remercie pas pour vos « grattages » à la porte chaque nuit qui fractionnent mon sommeil. Malgré tout, je vous aime.

Un grand merci à tous mes amis, qui me soutiennent depuis la maternelle. Je vous ai abandonné à plusieurs occasions à cause de mes partiels/gardes/cours de DU/ cours de DESC et autres, mais sachez que vous savoir présents en cas de besoin m'a toujours été d'une très grande aide. Par ordre de rencontre au cours de ma vie **Kévin, Jéré, Binôme, Thibault, Jakouille, Anne Cha et Micky, Marie et Antho, Kelly et Marco**.

A la Team Tramadol **Hervé et Olive**, malgré mes folies, j'y suis arrivé !!!

A **Manu** mon co-major et frère de date avec ma Chouchou.

A **Cloclo et Froufrou** qui m'ont donné envie de me mettre à la course à pieds.

A mes co-internes de gastro, **Julie, Mélanie, Aurélia, Camille, Sonia et Laetitia** qui avez fait en sorte de lancer mon internat de la plus belle des manières.

A **Alex**, qui sait maintenant à qui envoyer une tumeur osseuse de l'enfant...

A mes co-internes d'oncologie et de soins pall' **Julie, Laura, Marie, Théo, Maximus, Philippe et Alex** avec qui j'ai presque autant fait de restos en un semestre qu'en 10 ans avec ma femme...

Un merci à **Monsieur Grimaud** pour m'avoir permis de découvrir les soins palliatifs et pour son accueil dans son service, à **Monsieur Barthet** pour sa gentillesse et son écoute, à **Mohamed** pour ta gentillesse et nos parties de foot, à **Jean-Michel** parce que t'étais un super chef et un super attaquant! A **Belinda et à Emilie** pour votre gentillesse.

Impossible de ne pas dire un petit mot pour l'équipe mobile de Nord, **Sophie, Hadidja, Madeline, Valérie et Cécile**. Merci à vous tous, et tout particulièrement à Sophie pour m'avoir fait découvrir la spécialité des soins palliatifs. Je ne serais pas là aujourd'hui sans cette étape à l'EMSP.

Un petit mot pour le **Professeur Moutardier** qui a été un des premiers avec qui j'ai pu monter un projet de recherche et a apprécié mon travail.

Merci à **Karine Baumstarck** pour toute votre aide, vous avez toujours répondu à mes nombreuses questions. On aura encore l'occasion de travailler ensemble sur un tas de projets.

Un grand merci à **Olivier et à Sans H** pour ce semestre à Garéoult, les repas d'Annie, pour tout ce que j'ai appris à tes côtés et parce que tu représentes le médecin généraliste tel qu'il n'en existe de moins en moins.

Merci à toute l'équipe de la Timone, à **Charlotte, Marie, Jean-Lo, Véro**, et **les autres soignants** vous avez été tellement cool avec moi que je reviens pour deux ans !

Je remercie aussi toute l'équipe de Gardanne, **Jean-Marc** encore une fois, **Emilie, Michel, Jean-Michel, Emmanuelle, Marjo, Val, Kate, Sabine** ma soeur de date de mariage, tout **le personnel de l'administratif**, les soignants (**Micka, Thomas, Julien, Jérôme, Sarah, Marlène**, et **tous les autres** (désolé je ne peux pas tous vous citer), **les bénévoles, la cuisine, Denis**, enfin tout le monde quoi ! Vous êtes tous au top, ne changez pas !!! Un merci tout particulier à Emilie pour sa gentillesse, et pour son aide dans la relecture de ma thèse.

Un grand merci pour ces 6 derniers mois d'internat à mes **chefs des urgences** de Manosque malgré que je sorte épuisé de ce stage...

Sommaire

Introduction	3
Matériel et méthodes	6
Design de l'étude	6
Structures contactées	6
Recueil des données	6
Critères d'inclusion et de non-inclusion	7
Ethique	8
Objectifs de l'étude	8
Protocoles d'utilisation du midazolam selon les trois référentiels existants	9
Analyses statistiques	9
Résultats	10
Structures ayant répondu à l'enquête	10
Incidence et répartition des actes	10
Caractéristiques des patients	11
Symptômes réfractaires motivant la demande	11
Démarche éthique	12
Aspect médicamenteux et déroulement de la sédation	12
A) Molécules utilisées	12
B) Induction	13
C) Dose d'entretien de la sédation	14
D) Évènements intercurrents lors des sédations	15
E) Durées des sédations	16
Discussion	17
Annexes	26
Annexe 1: LOI n° 2016-87 du 2 février 2016	26
Annexe 2: Tableau 1	27
Annexe 3: Tableau 2	28
Annexe 4: Tableau 3	29
Annexe 5 : Published article	30
Références	47

Loi Claeys-Léonetti du 2 février 2016 : application de la sédation profonde et continue en fin de vie

Anthony Marin^{1,2}, Emilie Sansoucy⁵, Cécile Bernard^{3, 4}, Sébastien Salas^{1, 6}

Affiliations

1 : APHM, Timone, Service d'Oncologie Médicale

2 : Aix-Marseille Université, Département Universitaire de Médecine Générale

3 : APHM, Nord, Equipe mobile de soins palliatifs

4 : Equipe régionale de recherche en soins palliatifs de la région PACA

5 : La Maison, Gardanne

6 : Aix-Marseille Université

Corresponding author

Anthony Marin, MD, Anthony.Marin@ap-hm.fr, APHM, Timone, Service d'Oncologie Médicale et de soins palliatifs

Introduction

« Guérir parfois, soulager souvent et accompagner toujours » disait Hippocrate. La question de la prise en soin des personnes en fin de vie transcende les siècles et reste à ce jour une préoccupation essentielle des acteurs de santé. Prendre en charge un patient en fin de vie dans le respect de sa dignité reste une priorité. Les aspects culturels et avec eux législatifs influencent sans aucun doute les soins proposés aux patients en fin de vie et peuvent donc varier selon les pays.

En France, deux Lois récentes ont tenté de codifier la fin de vie. La LOI n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie¹, dite Première Loi Léonetti apporte un certain nombre d'éléments sur les soins à proposer dans cette période. Tout d'abord, cette loi introduit le principe d'obstination déraisonnable qui permet de suspendre ou de ne pas entreprendre des actes qui paraîtraient « inutiles, disproportionnés ou qui n'auraient d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie ». Cette loi précise la notion de double-effet qui permet à un médecin, dans le but de soulager la souffrance d'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, d'appliquer un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abrèger sa vie. L'intentionnalité étant bien évidemment le soulagement du patient. Cette loi offre également plusieurs droits aux malades. Tout d'abord elle donne droit pour une personne en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, de limiter ou d'arrêter tout traitement. Mais aussi, elle renforce le rôle de la personne de confiance, véritable porte-parole du patient qui reçoit des informations et prend des décisions lorsque ce dernier est incapable d'exprimer sa volonté. Enfin elle rend possible la rédaction de directives anticipées, précisant les souhaits de la personne relatifs à sa fin de vie concernant les conditions de limitation ou d'arrêt des traitements. Dans l'objectif de réduire les conduites cavalières de certains professionnels de santé, de diminuer le poids qui pourrait être porté, la Loi introduit la notion de procédure collégiale, nécessaire à la limitation ou l'arrêt de traitements disproportionnés dans les cas où une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, serait hors d'état d'exprimer sa volonté.

Dans le but de renforcer les insuffisances existantes relatives à la fin de vie et le développement des soins palliatifs, de nouveaux travaux ont mené à l'adoption de la LOI n° 2016-87 du 2 février 2016, dite Deuxième Loi Léonetti ou Loi Claeys-Léonetti² qui crée de nouveaux droits pour les malades et les personnes en fin de vie. Celle-ci renforce le principe d'obstination déraisonnable et vise à développer les directives anticipées. Aussi, cette loi offre un nouveau droit pour les patients, celui d'avoir recours à une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès. Cela signifie qu'afin d'éviter toute souffrance et toute obstination déraisonnable, un patient peut demander une sédation profonde et continue provoquant une altération de sa conscience et ce jusqu'au décès, associée à une analgésie et à l'arrêt de l'ensemble des traitements maintenant en vie. Cette loi peut être mise en œuvre dans plusieurs cas de figure : tout d'abord lorsque le patient atteint d'une affection grave et incurable et dont le pronostic vital est engagé à court terme présente une souffrance réfractaire aux traitements, puis lorsque la décision du patient atteint d'une affection grave et incurable d'arrêter un traitement engage son pronostic vital à court terme et est susceptible d'entraîner une souffrance insupportable, ou enfin lorsque le patient ne peut pas exprimer sa volonté et, au titre du refus de l'obstination déraisonnable (...), dans le cas où le médecin arrête un traitement de maintien en vie. Dans ces situations une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience doit être appliquée et maintenue jusqu'au décès. La sédation profonde et continue associée à une analgésie requiert une procédure collégiale définie par voie réglementaire permettant à l'équipe soignante de vérifier que les conditions d'application soient remplies. Cette sédation profonde et continue peut-être appliquée à domicile ou dans un établissement de santé.

Ainsi, la loi tente de proposer un cadre à la mise en œuvre de la sédation profonde et continue, mais de nombreuses questions restent en suspens notamment des questions éthiques sur les réponses à apporter aux demandes de sédation, mais aussi des questions pratiques sur la mise en œuvre de celle-ci. Très peu de données scientifiques apportent d'informations sur l'application d'une sédation profonde continue maintenue jusqu'au décès. Une revue des agents pharmacologiques utilisés a montré que le midazolam était l'agent le plus prescrit^{3,4,5}. Trois référentiels existent sur l'utilisation du midazolam dans le cadre de l'induction et du maintien d'une sédation : celui de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament⁶ (ex-AFSSAPS) de juin 2010 sur les modalités d'utilisation du

midazolam sur les douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte, celui de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs⁷ de 2009 sur les recommandations de bonne pratique de sédation en cas de détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes (de 2009), et le résumé des caractéristiques du produit mises à jour le 02 janvier 2014⁸.

Un case report de trois cas de sédations profondes et continues à la demande des patients⁹ réalisés dans l'unité de soins palliatifs du Centre Hospitalo-Universitaire de la Timone à Marseille a montré notamment qu'il était difficile de procéder à une sédation profonde et continue compte tenu de l'absence de directive de la Loi sur les modalités pratiques de réalisation de la sédation, mais qu'il était fondamentalement nécessaire d'avoir une démarche éthique rigoureuse pour valider les demandes.

Un peu plus d'un an après le passage de la loi, il était licite de réaliser un travail descriptif faisant une analyse des cas de sédations profondes et continues réalisés suite à une demande des patients, survenus entre le 02 février 2016 et le 31 décembre 2016. L'objectif principal de ce travail est de décrire les cas de sédations profondes et continues réalisés à la demande. Les objectifs secondaires sont l'analyse des pathologies et symptômes pour lesquels cette procédure a été utilisée, l'analyse des démarches éthiques visant à valider les demandes de sédations profondes et continues, l'analyse des problèmes les plus fréquemment rencontrés, mais aussi l'appréciation de la conformité des procédures aux référentiels d'utilisation du midazolam.

Matériel et méthodes

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive française menée dans l'ensemble des structures pratiquant les soins palliatifs et ayant procédé entre le 02 février 2016 et le 31 décembre 2016 à la sédation profonde et continue à la demande des patients conformément à la LOI n° 2016-87 du 2 février 2016 (annexe 1).

Structures contactées

En octobre 2016 a été réalisée une mailing-list à partir des informations contenues sur le site internet de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (<http://www.sfap.org/annuaire>) comprenant les adresses mails de l'ensemble des structures participant à la prise en charge palliative des patients en France métropolitaine et en Corse : unités de soins palliatifs, réseaux de soins palliatifs, services comportant des lits identifiés de soins palliatifs, services d'hospitalisation à domicile, associations, équipes ressources pédiatriques, équipes mobiles de soins palliatifs, équipes mobiles pédiatriques de soins palliatifs, structures de coordination régionales, et autres structures.

Au total, 1102 structures ont été répertoriées et contactées: 143 unités de soins palliatifs, 111 réseaux de soins palliatifs, 174 services comportant des lits identifiés de soins palliatifs, 90 services d'hospitalisation à domicile, 44 associations, 16 équipes ressources pédiatriques, 409 équipes mobiles de soins palliatifs, 2 équipes mobiles de soins palliatifs pédiatriques, 11 structures de coordination régionale et 102 autres structures.

Recueil des données

Deux mails ont été envoyés à l'ensemble de ses structures.

Un premier mail a été adressé le 25 octobre 2016 à l'ensemble des structures participant à la prise en charge palliative des patients. Ce premier mail présentait les

objectifs de l'étude. Il était accompagné d'un tableau au format Excel, pour le recueil des données. Les informations demandées étaient : date de naissance, sexe, pathologie causale et son stade, date du diagnostic, motif(s) de la demande de sédation profonde et continue, existence ou pas d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, existence ou pas de directives anticipées, existence d'un accord de la famille à la sédation, date et heure de début de la sédation, molécule(s) utilisées pour la sédation et protocole de sédation (dose et nombre de bolus, dose de fond), utilisation ou pas de co-sédatifs, remarques (champs libre), existence ou pas d'évènements survenus pendant la sédation, date et heure du décès.

Un second mail de relance, rappelant les objectifs de l'étude a été envoyé à l'ensemble des structures participant à la prise en charge palliative des patients le 12 janvier 2017. Il était accompagné du même tableau au format Excel.

Les réponses ont été recueillies par mail, entre le 25 octobre 2016 et le 31 mai 2017. Les données ont été analysées et réunies en un seul tableau au format Excel qui contenait les informations suivantes : âge au décès, sexe, pathologie, stade métastatique ou pas en cas de pathologie cancéreuse et type de cancer (neurologique, digestif, gynécologique, pulmonaire, ORL, urologique, hématologique, mélanome, osseux, autre), diagnostic < 1 an ou non, existence ou pas d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, existence ou pas de directives anticipées, accord ou pas de la famille à la sédation, durée de la sédation (en heures), molécule utilisée (midazolam ou autre), dose des bolus pour l'induction (en mg), nombre de bolus pour l'induction, voie d'administration (intraveineuse, sous cutanée, autre), dose administrée pour l'induction (en mg), dose de fond (en mg/h), nombre de bolus de rattrapage, posologie des bolus de rattrapage (en mg), posologie de la dose de fond finale (en mg/h), utilisation ou pas de morphine, posologie des bolus de morphine (en mg), dose de fond de morphine (en mg/h), utilisation ou pas d'autres thérapeutiques.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Critères d'inclusion:

- patient en fin de vie décédé ayant reçu une sédation profonde et continue à la demande, entre le 02 février 2016 et le 31 décembre 2016

- sédation profonde et continue à la demande comme définie par la LOI n° 2016-87 du 2 février 2016
- sédation profonde et continue survenue à domicile ou en structure de soins
- pathologie grave et incurable

Critères d'exclusion:

- cas ne répondant pas à une sédation profonde et continue à la demande comme définie par la LOI n° 2016-87 du 2 février 2016- données incomplètes

Ethique

L'étude est conforme aux principes de la déclaration d'Helsinki et aux principes français de bonnes pratiques. Selon la loi française (Article L1121-1, Loi n°2011-2012 29 Décembre 2011 - art. 5), il n'était pas nécessaire d'obtenir l'approbation d'un comité d'éthique.

Le comité de protection des personnes Sud-Méditerranée II a été contacté en février 2017. S'agissant de sujets décédés, cette étude sortait de son champ de compétence.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude sera de décrire les cas de sédation profonde et continue réalisés depuis l'application en France de la Loi Claeys-Léonetti.

Les objectifs secondaires seront multiples. Notre étude tentera d'identifier la population ayant eu recours à la sédation profonde et continue entre le 02 février 2016 et le 31 décembre 2016, d'étayer les symptômes à l'origine des demandes de sédation profonde et continue à la demande pour les patients dont l'origine de la demande était une souffrance réfractaire, de mettre en évidence les problèmes rencontrés après l'induction de la sédation profonde et continue, de décrire les démarches éthiques dans l'ensemble des structures participant à la prise en charge palliative des patients qui ont recours à la sédation profonde et continue, ainsi que vérifier le respect des référentiels et/ou de mettre en évidence si elle existe, une procédure commune de réalisation de sédation profonde et continue en France.

Protocoles d'utilisation du midazolam selon les trois référentiels existants

L'utilisation du midazolam selon la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs lors d'une sédation en phase terminale propose une titration par administration de bolus de 1 mg toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à obtention d'un score de 4 à l'échelle de Rudkin lors de l'induction, puis d'un entretien en prescrivant une dose horaire égale à 50% de la dose nécessaire à l'induction, en perfusion continue.

L'utilisation du midazolam selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament lors d'une sédation en phase terminale recommande l'administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée (choisie indifféremment), de midazolam à la concentration de 0,5 mg par ml, en raison de 0,5 mg toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à obtention d'un score de 4 à l'échelle de Rudkin lors de l'induction, puis d'un entretien en prescrivant une dose horaire égale à 50% de la dose nécessaire à l'induction, en perfusion continue.

Le résumé des caractéristiques du midazolam mises à jour en 2014, préconisent quant à elles une dose de charge intra-veineuse adaptée au poids allant de 0,03 à 0,3 mg/kg, administrée par fractions de 1 à 2,5 mg en 20 à 30 secondes en attendant 2 minutes entre deux injections successives. La dose d'entretien doit être comprise entre 0,03 et 0,2 mg/kg/h.

Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été analysées en utilisant le comptage et leur fréquence tandis que les variables quantitatives ont été décrites en utilisant les moyennes et les médianes. Les tests de comparaisons utilisés ont été le χ^2 ou le test exact de Fisher pour les données qualitatives, ou le test t de Student pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité retenu des analyses statistiques est $1-\alpha=0.95$, soit $p\text{-value} \leq 0.05$. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS® software version 17.

Résultats

Structures ayant répondu à l'enquête

Entre le 25 octobre 2016 et le 31 mai 2017, 113 structures sur les 1102 contactées ont répondu à notre enquête, soit 10,25% de réponses : 49 équipes mobiles de soins palliatifs, 23 unités de soins palliatifs, 13 réseaux de soins palliatifs, 13 structures comportant des lits identifiés de soins palliatifs, 6 structures d'hospitalisation à domicile, 3 équipes ressources pédiatriques, 2 structures de coordination régionale, 1 autre structure réalisant des soins palliatifs, et aucune équipe mobile de soin palliatif pédiatrique ou association.

Incidence et répartition des actes

Sur les 113 structures ayant répondu à l'enquête, 53 actes de sédation profonde et continue ont été réalisés sur la période s'étalant entre le 02 février 2016 et le 31 décembre 2016.

Ces sédations profondes et continues à la demande ont eu lieu dans 29 structures. Ces dernières ont ainsi chacune réalisé 1,8 sédations sur la période de l'enquête.

La répartition des sédations était la suivante :

- 33 sédations ont été réalisées dans 8 Unités de Soins Palliatifs,
- 15 sédations ont été réalisées dans 10 équipes mobiles de soins palliatifs,
- 2 sédations ont été réalisées dans 2 réseaux de soins palliatifs,
- 1 sédation a été réalisée dans 1 autre structure réalisant des soins palliatifs,
- 1 sédation a été réalisée dans 1 structure de coordination régionale de soins palliatifs,
- 1 sédation a été réalisée dans 1 service contenant des lits identifiés de soins palliatifs,
- aucune sédation n'a été réalisée dans un service d'hospitalisation à domicile.

Sur les 53 sédations réalisées, une seule s'est déroulée à domicile, les autres ayant été réalisées dans des structures de soins.

Il existe une différence significative entre les unités de soins palliatifs et les autres structures ($p = 0,03$) en ce qui concerne le nombre de réalisations de sédations profondes et continues à la demande. En effet, on assiste en moyenne à 1,4 sédations / Unité de soins palliatifs à la différence des autres structures où on ne trouve que 0,2 sédation / structure.

Caractéristiques des patients

Parmi les 53 patients décédés au décours d'une sédation profonde et continue à leur demande, 62,3% étaient des hommes. L'âge moyen au décès était 63 ans [24 ans - 87 ans], l'âge médian était de 67 ans.

Les patients ayant eu recours à une sédation profonde et continue en unités de soins palliatifs sont significativement plus jeunes avec une moyenne d'âge de 59 ans et 4 mois, comparés aux autres structures où la moyenne d'âge est de 69 ans et 1 mois ($p = 0,003$).

Chez 75,5 % d'entre-eux le diagnostic de la maladie remontait à plus de 12 mois.

Les diagnostics de cancers représentaient 86,8 % des cas de sédations profondes et continues à la demande (tableau 1).

Parmi les patients avec un diagnostic de cancer, 91,3 % d'entre-eux étaient au stade métastatique de leur maladie.

Il n'existe pas de différence significative ($p = 0,43$) de la répartition des pathologies cancéreuses et non cancéreuses entre les Unités de Soins Palliatifs et les autres structures dans lesquelles se sont produites les sédations profondes et continues à la demande.

Symptômes réfractaires motivant la demande

Les motifs de recours à la sédation profonde et continue à la demande lors de symptômes réfractaires sont distribués en sept catégories : douleur physique,

angoisse, épuisement physique, épuisement moral, difficultés respiratoires, inconfort global et situation aiguë.

L'angoisse, la douleur physique et l'inconfort respiratoire sont les principaux symptômes réfractaires retrouvés lors des demandes de sédation (tableau 2).

Dans 24 cas, nous ne retrouvons qu'un seul symptôme à l'origine de la demande. Ce symptôme est l'anxiété dans 58% des cas. En effet, sur les 53 sédations réalisées, dans 14 d'entre-elles, l'angoisse a été le seul symptôme à l'origine de la demande (tableau 3).

Les sédations pour motifs « psychologiques » (anxiété et/ou épuisement moral) et « non psychologiques » ne sont pas prépondérantes dans un type de structure en particulier ($p = 1$).

Démarche éthique

Lors de la prise en charge des 53 patients ayant bénéficié d'une sédation profonde et continue à leur demande, des réunions de concertations pluridisciplinaires ont été réalisées pour valider ces procédures dans 94,3 % des cas. Les patients ayant eu recours à la sédation profonde et continue ont rédigé des directives anticipées dans 34% des cas. Il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne la rédaction de directives anticipées pour les patients ayant eu recours à la sédation en unité de soins palliatifs par rapport à ceux qui en ont bénéficié dans d'autres structures ($p = 0,78$).

L'accord des familles à la réalisation de sédation profonde et continue à la demande des malades a été obtenu dans la totalité des cas.

Aspect médicamenteux et déroulement de la sédation

A) Molécules utilisées

Lors des 53 sédations qui ont été réalisées et dont il est question dans cette enquête, le midazolam a été la molécule utilisée dans 100 % des cas.

L'utilisation d'autres molécules participant à la sédation en association au midazolam a été affirmée dans 32 cas. Chez 25 patients, il était précisé l'utilisation de morphiniques (et autres opioïdes forts). L'utilisation d'anti-émétiques sédatifs (chlorpromazine, halopéridol) était indiquée dans 3 cas. On retrouve aussi l'utilisation d'anti-dépresseur injectable chez deux patients (clomipramine, amitriptyline). L'association à de l'hydroxyzine et à du clorazépam est également énoncée dans 2 cas.

B) Induction

Chez 35 sujets sur 53 une sédation a été induite conformément à un des trois référentiels.

On recense en effet 1 cas sur les 53 où une sédation a été induite conformément au référentiel de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament par un bolus de 0,5 mg. Un seul bolus a été nécessaire pour obtenir une sédation avec un score de 4 sur l'échelle de Rudkin.

On recense 25 cas sur les 53 où une sédation a été induite conformément au référentiel de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs par des bolus de 1 mg. On note en moyenne 5,8 bolus pour obtenir une sédation avec un score de 4 sur l'échelle de Rudkin.

Dans 31 cas sur les 53 sédations, le schéma d'induction est conforme au résumé des caractéristiques du produit. Les bolus sont dans ces cas-là de 1 ou de 2 mg. On note en moyenne 5,3 bolus pour obtenir une sédation avec un score de 4 sur l'échelle de Rudkin. Dans 22 cas sur les 31, l'induction est également conforme au protocole de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs avec des bolus de 1 mg.

Parmi les cas ne suivant pas un des trois référentiels, chez 8 patients la titration a consisté en des bolus de 5 mg toutes les 3 minutes, pour une moyenne de 14,4 mg utilisés lors de l'induction.

La dose maximale rencontrée pour un bolus est de 50 mg.

Il n'existe pas de différence significative dans le respect d'un des trois référentiels entre les unités de soins palliatifs et les autres structures ($p = 0,08$). Cependant les résultats tendent à montrer un meilleur respect des protocoles chez les patients bénéficiant de sédation dans les autres structures (dans 16 cas sur 20 on retrouve un respect d'un des trois référentiels), que dans les unités de soins palliatifs (respect d'un des trois référentiels dans 18 cas sur 33).

Cependant, on trouve une différence significative ($p < 0,005$) dans la dose totale administrée lors de l'induction selon que l'on soit dans une unité de soins palliatifs (dose moyenne de 13,7 mg) ou dans une autre structure (dose moyenne 4.7 mg).

Il n'existe pas de différence significative ($p = 0,4$) dans la dose totale utilisée lors de l'induction selon que le motif de sédation soit une situation aiguë ou un autre motif.

Au total, la dose moyenne des bolus utilisés lors de l'induction de la sédation chez les 53 patients est de 3,9 mg. Le nombre moyen de bolus effectués est de 4,1 bolus par patient. En moyenne ont été utilisés pour l'induction 10,5 mg de midazolam par patient. La dose totale médiane utilisée pour l'induction est de 6 mg.

L'âge médian étant de 67 ans, il existe une différence significative ($p = 0.004$) de dose totale nécessaire à l'induction entre les patients avec âge < 67 ans (dose totale moyenne 15,2 mg), et âge ≥ 67 ans (dose totale moyenne 5,9 mg).

C) Dose d'entretien de la sédation

Dans 47 cas sur 53, l'entretien a été réalisé conformément à au moins un des trois référentiels.

En effet, dans 40 cas sur 53 l'entretien a respecté le résumé des caractéristiques du produit. Dans ces cas, la dose horaire moyenne de midazolam est de 6,1 mg/h.

Dans 23 cas sur 53, l'entretien a été réalisé en respectant les recommandations de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs et de l'Agence

Nationale de Sécurité du Médicament. Dans ces cas, la dose horaire moyenne de midazolam est de 4,5 mg/h.

Il n'existe pas de différence significative ($p = 1$) entre les unités de soins palliatifs et les autres structures sur le respect des protocoles en ce qui concerne l'entretien de la sédation.

D) Évènements intercurrents lors des sédations

Au cours de la sédation, un évènement a été signalé chez 31 sur 53 patients. Ces derniers ont engendré l'adaptation des doses de midazolam. En effet, dans 24 cas on a retrouvé un réveil vécu comme désagréable pour le patient. 3 cas font état d'agitation chez les patients. 6 patients ont présenté un inconfort respiratoire au cours de leur sédation. Enfin, on a noté 1 cas de douleur, 1 cas de soif, et 1 désir mictionnel chez ces patients sédatisés.

Chez 24 patients sur 53, il n'a pas été nécessaire de réaliser des bolus de midazolam supplémentaires au cours de la sédation.

Chez 21 patients sur 53 au maximum 5 bolus de midazolam ont du être adjoints à la sédation. Chez ces patients le nombre moyen de bolus était de 3,1 bolus supplémentaires par patient, avec une dose moyenne de bolus de 6,4 mg soit une dose additionnelle de 19,5 mg en plus de la dose de fond.

Chez 8 patients sur 53 il a été indispensable d'effectuer strictement plus de 5 bolus de midazolam supplémentaires au cours de la sédation. Chez ces patients le nombre moyen de bolus était de 11,8 bolus supplémentaires par patient, avec une dose moyenne de bolus de 5,75 mg soit une dose additionnelle de 67,6 mg en plus de la dose de fond. Le nombre maximal de bolus réalisés pendant l'entretien de la sédation est de 22.

Au total, la moyenne de la dose de fond maximale lors de l'entretien est de 7,8 mg/h. La dose de fond maximale médiane est de 5 mg/h.

E) Durées des sédations

La durée moyenne de sédation profonde et continue est de 107 heures et 48 minutes (environ 4 jours et demi). La durée médiane est de 96 heures (4 jours).

La durée minimale de sédation profonde et continue est de 2 heures et 48 minutes.
La durée maximale de sédation profonde et continue est de 826 heures (environ 34 jours et demi).

Il n'existe pas de différence significative dans les durées de sédation selon que la dose totale administrée lors de l'induction soit ≤ 6 mg ou > 6 mg ($p = 0,22$).

Il n'existe pas de différence significative dans les durées de sédation selon que la dose de fond maximale lors de l'entretien soit ≤ 5 mg ou > 5 mg ($p = 0,2$).

On ne retrouve pas de différence significative dans la durée de sédation ($p = 0,32$) selon qu'elle ait eu lieu en unité de soins palliatifs (moyenne de 117,8 heures) ou dans une autre structure (moyenne de 91,2 heures).

Enfin, il n'y a pas de différence significative dans la durée de sédation ($p = 0,32$) selon que les patients aient plus (moyenne de 91,8 heures) ou moins 67 ans (moyenne de 124,3 heures).

Discussion

Malgré la mise en application de cette nouvelle Loi, la question de la fin de vie reste toujours un sujet d'actualité qui est perpétuellement remis en question à chaque évènement médiatique.

Le premier enseignement de notre étude en ce qui concerne la répartition des actes de sédation profonde et continue est que ces actes ont lieu plus fréquemment en unités de soins palliatifs et essentiellement chez des patients jeunes. Tout d'abord, une des explications à cela résiderait dans le fait que les unités de soins palliatifs ont pour mission de prendre en charge les patients les plus graves, ou les situations les plus complexes; ces patients étant peut être les plus à même de demander une sédation profonde et continue. La prise en charge palliative de patients jeunes constitue en soi une situation complexe, en raison de l'âge de la personne malade, de la nécessité de prise en charge de l'entourage familial (parfois d'enfants en bas-âges), et relève de ce fait très souvent de la spécificité des unités de soins palliatifs. Le fait que ce sujet soit très souvent débattu et que les informations relatives au pronostic des maladies soient accessibles rend la question de la fin de vie moins tabou, notamment chez les sujets plus jeunes. Aussi, très peu de données existent sur le paysage des patients en soins palliatifs, quel que soit le lieu de leur prise en charge. Néanmoins, Kaasa et al.¹⁰ ont montré dans une description de la population en soins palliatifs en Europe, que sur 3013 patients de 22 pays, 94% étaient suivis pour cancer et 3% pour des maladies neurologiques. Ces résultats confortent ceux de notre étude, où près de 87% des patients ayant bénéficié d'une sédation profonde et continue ont un diagnostic de cancer. De ce fait, une meilleure connaissance des professionnels de santé spécialisés en soins palliatifs est nécessaire quant aux spécificités des prises en charge oncologiques, les nouveaux traitements et leurs effets indésirables. Dans notre étude, une seule sédation a eu recours à domicile. Cela peut s'expliquer par la complexité d'initier ces procédures à domicile, de même qu'en EHPAD. En effet, dans ces situations, le rôle du médecin traitant est complexe, avec beaucoup d'investissement personnel, notamment lors de la phase de titration, et nécessite la connaissance de molécules non utilisées en pratique quotidienne. Le rôle des réseaux de soins palliatifs et des équipes mobiles

est primordial pour aider les médecins généralistes à prendre en charge leurs patients au domicile.

Notre étude apporte de nombreuses indications sur les raisons qui ont conduit à la sédation profonde et continue. Dans la totalité des cas, les actes de sédation profonde et continue ont été réalisés pour des symptômes réfractaires. Dans le guide clinique pratique de la prise en charge des symptômes réfractaires en fin de vie et l'utilisation de la sédation à visée palliative de la Société Européenne pour l'Oncologie Médicale¹¹, il est question de symptômes réfractaires nécessitant une sédation dans 10 à 50% des cas, avec une médiane estimée entre 20 et 30% des patients. Jusqu'à un patient sur deux en soins palliatifs existe un symptôme réfractaire qui pourrait amener à une demande de sédation. En revanche, il n'a pas été mis en évidence dans la littérature de données sur la fréquence de limitation des traitements par les patients eux-mêmes, traitements dont l'arrêt pourrait entraîner des souffrances réfractaires. Ces situations sembleraient être rares, d'où leur absence parmi les cas de sédation analysés dans notre étude. A la différence des résultats de l'étude de J. Robijn¹², les symptômes psychologiques des patients représentent une part non négligeable des motifs de leur demande de sédation profonde et continue. Dans l'étude de J. Robijn, les motifs purement psychologiques ne sont pas suffisants pour justifier une telle procédure, mais doivent être tout de même pris en considération. Cependant, il est évoqué dans cet article la définition de souffrance réfractaire ou insupportable, qui demeure une notion subjective et dont l'évaluation conditionne le respect du cadre législatif de la demande. En effet, pour les cas de sédations réalisées en raison de symptômes psychologiques exclusifs, la frontière entre sédation profonde et continue et euthanasie est très mince. Ainsi le médecin et l'équipe soignante mesurent le poids de la responsabilité que représente l'accession à ces demandes. La nécessité d'une procédure collégiale dans de telles situations se comprend donc parfaitement. Les praticiens doivent décoder la demande des patients qui demandent une sédation profonde et continue. Cette dernière ne doit pas être, en effet, une réponse à une demande d'euthanasie mais à une souffrance réfractaire. Il est donc essentiel de rechercher les vraies raisons qui poussent les patients à faire ces demandes, et voir si une prise à charge des symptômes a déjà été tentée. La pratique de la sédation en fin de vie n'est pas nouvelle. Déjà, la LOI n° 2005-370 du 22 avril 2005¹ offrait la voie à l'utilisation du midazolam pour traiter un ou plusieurs symptômes réfractaires chez

des patients en phase avancée ou terminale d'une pathologie grave et incurable. La sédation n'était pas l'effet recherché mais se trouvait être la conséquence de l'utilisation du midazolam, selon le principe du double effet. On parlait alors d'une sédation dite « réversible ». La nouvelle loi Claeys-Léonetti² permet quant à elle, une sédation profonde et « continue maintenue jusqu'au décès » par l'utilisation du midazolam pour prendre en charge un ou plusieurs symptômes réfractaires mais aussi lors d'un arrêt de traitement qui pourrait engendrer un symptôme réfractaire. La loi s'adresse aux patients atteints d'une pathologie grave et incurable dont le pronostic est engagé à court terme. La perte de conscience est alors l'objectif recherché. Cela entre dans le cadre du droit à la sédation profonde et continue. Cette nouvelle loi marque un tournant en ce sens où les patients peuvent à présent, faire la demande d'avoir recours à une sédation profonde et continue maintenue jusqu'à leur décès. Jusqu'alors il relevait du rôle du médecin de suggérer le recours à des molécules qui auraient pour conséquences une perte de conscience. Il est licite de se demander si les patients ayant un symptôme réfractaire qui ont bénéficié de la sédation profonde et continue depuis le passage du texte, aurait pu bénéficier d'une sédation, conséquence de l'utilisation du midazolam selon le principe du double-effet.

Les résultats de notre étude apporte des informations sur les modalités de réalisation de la sédation profonde et continue. En effet, elle montre que les unités de soins palliatifs ont tendance à moins suivre les référentiels que les autres structures pratiquant les soins palliatifs en ce qui concerne la mise en œuvre de l'induction de la sédation. Cependant la différence n'était pas significative. De même, les doses administrées pour l'induction sont significativement supérieures dans les unités de soins palliatifs que dans les autres structures. Trois raisons pourraient élucider ces différences. La première serait une meilleure connaissance des produits utilisés, et du degré de sédation par les professionnels travaillant au sein des unités de soins palliatifs. Ces derniers seraient mieux formés à réaliser ces procédures, compte tenu du fait que les sédations profondes et continues ont lieu plus fréquemment dans des unités de soins palliatifs. Une deuxième explication pourrait venir de l'âge des personnes accueillies dans les unités de soins palliatifs. En effet, les sujets sont plus jeunes, donc potentiellement plus résistants. Ainsi les doses nécessaires pour obtenir une sédation devraient être plus élevées dans cette population. Cette explication se vérifie par une différence significative des doses

administrées pour l'induction entre les personnes < 67 ans et les personnes ≥ 67 ans. La dernière raison pourrait résider en une utilisation plus fréquente du midazolam à visée anxiolytique dans les unités de soins palliatifs par rapport aux autres structures. Ainsi les doses nécessaires à l'induction et au maintien de la sédation tiennent compte des doses que les patients reçoivent en anxiolyse. Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans les doses de midazolam nécessaires à l'induction chez les patients ayant recours à la sédation profonde et continue pour situation aiguë par rapport à ceux qui y ont recours pour d'autres raisons. Ces résultats sont cependant à prendre avec précaution, les analyses ayant été réalisées en tenant compte des données des deux seuls patients qui ont présenté une situation aiguë motivant la demande de sédation. Paradoxalement, les résultats de notre étude ne retrouvent pas de différence significative concernant le respect des référentiels entre les unités de soins palliatifs et les autres structures en ce qui concerne le maintien de la sédation. Dans plus de la majorité des cas (40 cas sur 53) une dose horaire adaptée au poids, conformément au résumé des caractéristiques du produit a été utilisée. Notre étude a mis en exergue des événements indésirables rencontrés lors du maintien des sédations dans près de 3 cas sur 5. On retrouve en effet, des réveils désagréables, des états d'agitation, d'inconfort respiratoire, mais aussi d'accès douloureux, de soif, et enfin un désir mictionnel chez les patients qui ont bénéficié de la sédation profonde et continue. La dose d'entretien doit donc être pluri-quotidiennement réévaluée afin d'éviter la survenue de tels troubles. D'autre part, il a été relevé une hyperstimulation des malades de la part de leur entourage. Ceci résiderait peut être en une absence de bonne compréhension de ce qu'est une sédation profonde et continue mais aussi par la tristesse de la mort à venir d'un proche ou du moins la perte de contact avec celui-ci du fait de son « sommeil »/état d'inconscience. Cela pourrait donc expliquer les réveils des malades et la nécessité de majorer les doses de midazolam.

Notre étude a été réalisée dans les suites d'un case report⁹ que nous avons écrits après la réalisation dans l'unité de soins palliatifs du CHU de la Timone à Marseille (France) de trois sédations profondes et continues. Cet article a montré que la Loi ne contenait aucune indication à caractère médical sur les modalités de mise en pratique des actes de sédations profondes et continues jusqu'au décès. Aussi, le respect des référentiels de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs, ne paraissait-il pas

adapté. En effet, lors de ces trois sédations, il a été nécessaire de réaliser des bolus supplémentaires de midazolam chez deux d'entre eux, dont un qui s'était réveillé, le troisième étant décédé quatre heures seulement après le début de la sédation. Dans cette nouvelle étude, la durée minimale de sédation retrouvée est inférieure à 3 heures. Il est licite de se poser la question à savoir si la sédation profonde et continue n'est pas dans ces cas-là, une manière déguisée de réaliser un acte d'euthanasie. Même si l'intentionnalité est différente, il est difficile d'expliquer à la famille d'un défunt que l'action recherchée n'était pas d'induire la mort, mais d'amener le malade à un état d'inconscience, seule réponse à la souffrance du patient, et que la mort est liée à la pathologie sous-jacente, et non pas à la sédation. En effet, Maeda et al.¹³ a montré que la sédation profonde et continue n'était pas associé avec un raccourcissement de la durée de vie chez les patients en phase avancée de cancer, lesquels constituent la plus grande part des personnes en soins palliatifs. L'autre possibilité pourrait être une sédation mise en place trop tardivement dans l'évolution de la maladie. Dans notre étude la moyenne des durées de sédation est de 4 jours et demi, et la sédation la plus longue a duré plus d'un mois. Il est évident que dans ce dernier cas, la manière dont est mise en place la sédation est inapproprié, rendant la mort trop lente à venir. Ces faits nous rappellent l'absolue nécessité d'informer les malades mais aussi leurs familles et proches sur le déroulement de la sédation profonde et continue, maintenue jusqu'au décès, mais qui n'induit pas la mort des patients. Le raccourci avec l'euthanasie peut être rapidement fait, et il est du ressort des soignants de corriger ces malentendus qui peuvent être à l'origine de situations dramatiques. Aucun lien n'a pu être mis en évidence entre durée de sédation et structure dans laquelle elle avait recours. De même qu'aucun lien avec la dose à l'induction et la dose d'entretien n'a été démontré. Ces éléments confortent le fait que ces sédations n'ont pas pour intention de donner la mort, et que les doses nécessaires pour l'induction, l'entretien et le maintien de la sédation sont personnelles/personnalisées/singulières, et doivent être adaptées plusieurs fois par jour. Les résultats confirment l'utilisation prépondérante du midazolam comme agent d'induction et d'entretien de la sédation. En effet, dans la totalité des cas, le midazolam est utilisé par les équipes pour initier la sédation puis la maintenir jusqu'au décès. L'utilisation de cette molécule est préconisée par les trois référentiels disponibles au moment de l'étude, mais également par la littérature. Bodnar et al.³ dans leur revue des agents pharmacologiques utilisés dans la sédation palliative profonde et continue considèrent que le midazolam est l'agent

le plus employé. Sa praticité d'utilisation, de par son emploi par voie intraveineuse ou sous-cutanée, son pic d'action court, sa demi-vie courte, sa bonne disponibilité sous-cutanée, en font l'agent de première intention. Cependant il n'est pas dénué d'effet indésirable. Effectivement, il présente une élimination très variable avec un risque d'accumulation ou au contraire de perte d'efficacité. Il peut exister, en effet, une tolérance lors de son usage prolongé qui oblige à augmenter les doses, de même que des fluctuations d'effets entraînant des réveils intempestifs ou une résistance possible voire des effets paradoxaux. Ces raisons expliquent l'absolue nécessité de réévaluer pluriquotidiennement les doses en tenant compte de l'état des patients. La littérature précise qu'il est possible d'utiliser des benzodiazépines à demi-vie plus longue telles que le clorazépam ou le diazépam dans la mesure où le réveil n'est pas recherché. Cependant pour le clorazépam, il n'existe aucune étude spécifique pour cette indication. Pour le diazépam, il y a une nécessité d'utiliser une grande quantité de liquide pour l'administrer par voie injectable. Aucun cas de notre étude n'a eu recours au propofol, malgré son action puissante sédatrice. Certains CHU sont formés à l'utilisation de cette molécule et dispensent des enseignements aux professionnels de santé en soins palliatifs sur son maniement. Par ailleurs, les équipes ayant participé à cette étude n'ont manié ni du phénobarbital ni de l'oxybate de sodium. Une moindre formation des soignants à l'usage de ces produits, de même que les effets dépresseurs respiratoires et circulatoires du propofol constituent l'une des explications. Pour répondre aux interrogations des professionnels de santé sur l'utilisation du midazolam lors de la sédation profonde et continue, étant donné les diversités de pratiques et les événements rencontrés, a été réalisée une fiche repère¹⁴ par un groupe de travail de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs du 24 mai 2017. Un des éléments les plus importants est la nécessité de réaliser des bolus d'au moins 1 mg, conformément au résumé des caractéristiques du produit. Des bolus de 0,5 mg paraissent inadaptés car ils font de l'étape d'induction un procédé trop long. Une dose adaptée au poids paraît plus appropriée, notamment lors du maintien de la sédation. Un élément nouveau qu'apporte le groupe de travail consiste en une adaptation du débit continu par palier de 0,5 mg/h toutes les 20 minutes lorsqu'une sédation souhaite être obtenue sans perte de la vigilance immédiate. Cette méthode permet également de soulager les soignants qui ne sont plus "responsables" de l'endormissement brutal de leurs patients. Aussi, pour les patients, leurs familles, mais aussi pour le

personnel médical, une sédation progressive pourrait éviter l'amalgame de la sédation profonde et continue avec une demande d'euthanasie.

Enfin, les résultats de notre étude apportent des informations sur l'état actuel des démarches éthiques qui mènent à la réalisation de la sédation profonde et continue en France. Une étude menée au Canada chez les patients traités en phase avancée de cancers¹⁵ a montré que 55% des patients avaient rédigé des directives anticipées. Dans notre étude, le résultat est moindre, avec seulement 34% des patients sédatisés les ayant rédigées. Afin de promouvoir l'écriture de directives anticipées, le Ministère français chargé de la santé a tenté de faciliter les démarches en proposant un formulaire type selon que l'on se sache ou pas être atteint d'une maladie incurable. La nouvelle Loi Claeys-Leonetti a également voulu que ces directives s'impose aux médecins. Cependant, le développement de la connaissance du dispositif et la possibilité d'évoquer ce sujet avec son entourage familial et soignant devraient encore favoriser la rédaction de ces directives. On constate une prévalence des directives anticipées nettement plus importante dans les populations d'Amérique du Nord, la différence culturelle a sans aucun doute un impact fort. Aussi, dans 94,3 % des situations une réunion de concertation pluridisciplinaire a été réalisée au préalable à l'acceptation de la décision de sédation. Le chiffre pourrait paraître satisfaisant mais le fait qu'il existe encore dans plus de 5% des cas, des décisions de sédation qui soient prises sans concertation doit faire réfléchir et inciter les professionnels à s'interroger sur la légitimité des demandes. Le risque d'abus de la part des professionnels, d'incompréhension de la part des familles et du personnel médical, mais aussi le risque de procès est très grand.

Notre étude manque de données pour apporter encore plus d'informations. Notamment, nous n'avons pas recueilli les éléments sur le maintien ou non des alimentations et hydratations artificielles. Ces notions ont une influence sur les durées de sédation. Un questionnement sur le maintien ou l'arrêt de ces traitements que sont l'hydratation et l'alimentation artificielles doit se poser. Un prolongement inutile de la vie par des apports hydriques pourrait en effet se discuter, d'où une préconisation d'arrêt de l'alimentation artificielle lors d'une mise en route d'une sédation profonde et continue. L'hydratation doit elle aussi être arrêtée ou au minimum être réduite à 250 mL par jour si son arrêt est impossible pour des raisons

psychologiques ou culturelles. Un des éléments qui aurait été intéressant pour l'analyse des résultats serait l'examen de la file active de chaque structure. En effet, les informations obtenues auraient une toute autre valeur selon qu'une structure réalise 10 sédations par an ou 1000 par an... Egalement notre étude constitue de part sa nature rétrospective, son faible taux de participation (10% environ), et son mode de recueil de données, un socle sur lequel s'appuyer pour réaliser d'autres analyses. Il n'a pas été possible compte tenu des questions posées aux équipes de soins, d'obtenir des informations sur la bonne compréhension des patients sur la sédation profonde et continue et sa différence avec l'euthanasie, ni sur la compréhension par les soignants (infirmiers, aides-soignants) des motifs d'acceptation des demandes. Ces données seraient importantes à recueillir afin d'améliorer les prises en charge ultérieures.

Au total, cette première étude rétrospective menée en France à grande échelle sur la sédation profonde et continue à la demande des patients depuis le passage de la Loi Claeys-Léonetti apporte bon nombre d'informations dont certaines nécessitent d'être vérifiées par d'autres études prospectives. Les enseignements que l'on peut en tirer sont nombreux. Au total 53 sédations profondes et continues à la demande des patients ont été réalisées sur la période entre le 2 février 2016 et le 31 décembre 2016 dans 113 structures. Les unités de soins palliatifs sont les principales structures mobilisées pour la réalisation de ces procédures, et les cancers représentent la très grande majorité des étiologies. Aussi, les symptômes psychologiques sont-ils à l'origine de grandes souffrances motivant la réalisation de sédation. Notre étude montre que les différents services réalisent bien des réunions pluridisciplinaires afin de prendre des décisions en collégialité, au cas par cas, limitant ainsi les éventuels abus et conduites cavalières. Enfin, notre étude montre une tendance des structures à une adaptation des protocoles en fonction des patients qu'ils accueillent. Le midazolam reste l'agent de choix pour la sédation en fin de vie. Une prise en charge personnalisée, avec des doses dépendantes du poids notamment comme préconisées par le groupe de travail de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs, ou une sédation plus progressive, en pallier, constituent une bonne ligne de pratique qui nécessitera une évaluation ultérieure par des études prospectives de grande échelle. La sédation profonde et continue n'étant pas un geste anodin, il est évident qu'une loi ne pourrait

que difficilement définir de manière générale le mode de réalisation de cette procédure.

Annexes

Annexe 1: LOI n° 2016-87 du 2 février 2016

« Art. L. 1110-5-2.-A la demande du patient d'éviter toute souffrance et de ne pas subir d'obstination déraisonnable, une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associée à une analgésie et à l'arrêt de l'ensemble des traitements de maintien en vie, est mise en œuvre dans les cas suivants :

« 1° Lorsque le patient atteint d'une affection grave et incurable et dont le pronostic vital est engagé à court terme présente une souffrance réfractaire aux traitements ;

« 2° Lorsque la décision du patient atteint d'une affection grave et incurable d'arrêter un traitement engage son pronostic vital à court terme et est susceptible d'entraîner une souffrance insupportable.

[...]

« La sédation profonde et continue associée à une analgésie prévue au présent article est mise en œuvre selon la procédure collégiale définie par voie réglementaire qui permet à l'équipe soignante de vérifier préalablement que les conditions d'application prévues aux alinéas précédents sont remplies.

« A la demande du patient, la sédation profonde et continue peut être mise en œuvre à son domicile, dans un établissement de santé ou un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles.

« L'ensemble de la procédure suivie est inscrite au dossier médical du patient. »

Annexe 2: Tableau 1

Tableau 1: Pathologies rencontrées chez les patients ayant eu recours à la sédation

Pathologie		Pourcentage (%)
Maladies neurologiques		3,8
Sclérodermie		1,9
Fibrose pulmonaire		1,9
Ischémie de membre		1,9
Cardiopathie ischémique		1,9
Insuffisance rénale terminale		1,9
Cancers	Total	86,8
	Système nerveux central	4,3
	Appareil digestif	23,9
	Gynécologiques	15,2
	Pulmonaires	30,4
	ORL	13
	Urologiques	6,5
	Hématologiques	6,5
	Mélanomes	2,2
	Osseux	2,2

Annexe 3: Tableau 2

Tableau 2 : Répartition des symptômes réfractaires motivant la décision de sédation

Symptôme	Fréquence (%)
Douleur physique	24,5
Angoisse	39,6
Epuisement physique	20,8
Epuisement moral	28,3
Inconfort respiratoire	24,5
Inconfort global	15,1
Situation aiguë	3,8

Annexe 4: Tableau 3

Tableau 3: Fréquence du/des symptômes motivant la demande de sédation

Symptôme(s)	Fréquence (%)
Angoisse seule	14
Douleur et angoisse	6
Inconfort respiratoire seul	5
Épuisement physique et moral	5
Anxiété, épuisement physique et moral	3
Inconfort global seul	2
Douleur seule	2
Inconfort respiratoire et global	2
Anxiété et épuisement moral	2
Douleur, anxiété et inconfort respiratoire	2
Épuisement moral seul	1
Anxiété et inconfort respiratoire	1
Douleur et épuisement moral	1
Épuisement physique et situation aiguë	1
Douleur, anxiété et inconfort global	1
Épuisement physique, moral et situation aiguë	1
Douleur, anxiété, inconfort respiratoire et global	1
Anxiété, épuisement moral et inconfort respiratoire	1
Anxiété, inconfort respiratoire et global	1
Épuisement physique, moral et inconfort global	1

Annexe 5 : Published article

Claeys-Leonetti Law of February 2nd 2016 : application of deep and continuous sedation at the end of life

Introduction

Hippocrates said: "Cure sometimes, treat often, comfort always". The question of the health care at end of life has been going on for centuries and even now is a principal issue for modern health care providers. Respect of the dignity of the end of life patient is still a priority. Without a doubt, cultural and legal conditions which concern health care may vary with respect to each country.

In France, two recent laws have dealt with the legal aspects of end of life. The First Leonetti Law No. 2005-370 of April 22, 2005¹ which focused on patient rights in end of life brings to light several aspects of terminal illness patient care. First of all, this law introduces the problem of unreasonable obstinate care. It allows for the discontinuation or not undertaking of care which seems "not useful, disproportionate or which has the only object of artificial life maintenance". This law describes the double effect of a doctor who on one hand relieves pain in end of life and on the other hand possibly shortens the patient's life through his treatments side effects. The obvious intention is to relieve the pain of the patient. This law provides for several patient rights as well. In the first place, it gives the right of a person with advanced or terminal illness to limit or stop all treatment. Moreover, it lends support to the spokesperson who gets informed and makes decisions on behalf of the patient who cannot express himself. Lastly, it provides for the framing of eventual guidelines or advance directives to care according to the wishes of the end of life patient with regard to the conditions involved in the limitation or stoppage of treatment. In the event that a terminal patient with advanced disease cannot express himself and regardless of etiology, the Law introduces the concept of jointly-decided staff protocols for care in order to avoid disproportionate treatments. The reason behind this is to reduce anomalous practices in patient management and to lighten the burden of the health care providers.

By 2016, new information came to light concerning palliative care. This led to the Second Leonetti Law², or the Claeys-Leonetti Law of February 2, 2016 (Law No.2016-87). It created new rights for patients or persons with terminal illness. The principle of unreasonable obstinate care was emphasized as well as developing advanced directives. Furthermore, this law provides for a deep and continuous sedation which is a new right. It means that the patient can ask for a deep and continuous sedation (DCS) which leads to an alteration of consciousness until death. The sedation is associated with analgesia and the discontinuation of treatment maintaining life. This avoids any suffering and/or any unreasonable obstinate patient management. This Law can be used in several situations: 1) when the patient who has a severe and incurable disease with a very poor prognosis over the short term has suffering unresponsive to treatment; 2) when a end of life patient decides to stop treatment which puts in jeopardy the short term prognosis and may result in excruciating pain; 3) when the patient cannot say what he wants and in order to avoid unreasonable obstinate care in cases where a doctor stops life maintenance treatment. In the afore-mentioned situations a DCS should be used causing an alteration of consciousness and maintained until death occurs. DCS accompanied by analgesia requires a jointly-decided procedure following specific guidelines which allows medical staff to verify that it is carried out properly. This DCS may be set up either in the home or in a medical facility.

So although this Law is an attempt to provide a framework for carrying out DCS there remains many questions unanswered concerning in particular ethical issues surrounding the requests for sedation. But also there are practical issues concerning methodology unanswered. There is very little scientific data on DCS which is maintained until death. A review of drugs used shows that midazolam was the most often prescribed^{3,4,5}. Three guidelines exist concerning use of midazolam in the induction and maintenance of sedation. Firstly, the National Agency for Drug Safety (formerly AFFSSAPS) in June 2010 published one concerning modalities of using midazolam in intense palliative care refractory pain in adults⁶. Secondly, the French Society of Accompaniment and Palliative Care⁷ published in 2009 one guideline with recommendations for how to carry out a good sedation in case of suffering in terminal disease and in specific and complicated situations. Thirdly, the Product Characteristics Summary⁸ for midazolam was updated on January 2, 2014.

A case report⁹ has discussed DCS as requested in three patients that was carried out at the Timone Teaching Hospital Department of Palliative Care. It showed in particular that it was difficult to carry out DCS in light of the fact that there are no guidelines in the Law concerning the practical aspects of implication. But also that it was absolutely necessary to have a scrupulous ethical intake procedure in place to justify granting the requests.

In a little over a year after the law was passed it was appropriate to carry out an analysis of a series of cases with DCS which had been requested by patients, so this was done from February 2 to December 31, 2016. The goal of this work is to describe these cases. The secondary goals are the analysis of the ethical intake protocols designed to screen the requests for DCS, the analysis of the problems most often encountered, and finally the evaluation of procedural conformity to the current guidelines on midazolam product use.

Materials and Methods

Program Design

This is a retrospective descriptive French national study of the group of DCS by request carried out as per Law No. 2016-87 of February 2, 2016 in medical facilities using palliative care from February 2 to December 31, 2016.

The Facilities contacted

In October 2016 a mailing list was prepared using information found in the French Society of Palliative Care website (<https://sfap.org/annuaire>). It comprised of all the facilities using palliative care in France and Corsica (but not in the French Territories Overseas). They were as follows: Palliative Care Departments, Networks of Palliative Care, Hospital Departments with Palliative Care beds, Home Care services, associations, pediatric care teams, mobile palliative care teams, regional coordination centres, and other facilities.

Over all, 1102 facilities were found and contacted. There were 143 Palliative Care Departments, 111 Networks of Palliative Care, 174 Departments with Palliative Care beds, 90 Home Care Services, 44 associations, 16 pediatric care teams, 409 mobile palliative care teams, 2 mobile pediatric palliative care teams, 11 regional coordination centres, and 102 other facilities.

Data Collection

Two e-mails were sent out to all facilities.

The first e-mail was sent out on October 25, 2016 to all the facilities who carried out palliative care. This e-mail explained the goals of the study. It included an Excel table for collection of data. The information requested was as follows: date of birth, sex, etiology and stage, diagnosis date, reasons for request of DCS, if there was a health care provider team meeting, existence of advance directives, family consent, date and time of the beginning of sedation, drugs used for sedation and their protocol (dosage and numbers of bolus, maintenance dose), usage or not of other sedatives, comments, existence or not of morbid events during the sedation, and date and time of death.

A second e-mail recalling the goals of the study was sent out to all the palliative care groups on January 12, 2017. It included the Excel table.

The e-mail responses were collected from October 25, 2016 to December 31, 2017. The data was analysed and put into one table in Excel that contained the following parameters: age at death, sex, etiology, metastatic stage or not in cases of cancer and type of cancer (neurological gastrointestinal, gynecological, pulmonary, ENT, urological, hematological, melanoma, bone, other), diagnosis made at <1 year or not, existence or not of advance directives, agreement or not by the family for sedation, duration of sedation and drug used (midazolam or other), bolus dose in mg used for induction, number of bolus used for induction, delivery method (intravenous, sub-cutaneous, other), dose used for induction in mg, maintenance dose (in mg/h), number of additional bolus required, dosage of the additional bolus (in mg), dosage of the final maintenance dose delivered (in mg/h), usage or not of morphine, dosage of the bolus of morphine (in mg), morphine maintenance dose (mg/h); usage or not of other drugs.

The Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion Criteria

- End of life patient who died and had received a DCS on his request between February 2 and December 31, 2016.

- DCS on request according to Law No. 2016-87 of February 2, 2016
- Severe and incurable disease

Exclusion Criteria

- Case of DCS not in compliance with the Law 2016-87 of February 2, 2016.
- Incomplete data

Ethical Aspects

This study conforms to the principles of the Helsinki Declaration and to the French principles of Good Practice. According to French Law (Article L1121-1, Law No. 2011-2012 December 29, 2011—Article 5) so it was not necessary to have approval from an ethics committee.

The South Mediterranean Peoples Committee for Protection was contacted in February 2017 but because the study dealt with deceased persons it was not in their scope.

Study Objectives

The main goal of this study was to describe the cases of DCS carried out since the onset of the Claeys-Leonetti Law in France.

The numerous secondary objectives are as follows:

- To identify the population of patients who have had DCS between February 2 and December 31, 2016;
- To enumerate the symptoms triggering requests for DCS in patients with refractory symptoms;
- To reveal the problems encountered after sedation induction;
- To describe the ethical protocols used by the palliative care facilities in sedation patients;
- To verify if the current authorities' guidelines were followed;
- To reveal if a common procedure exists in France for DCS.

Midazolam Product Usage Guidelines according to the current authorities

According to the French Society of Accompaniment and Palliative Care, midazolam should be titrated by administration of 1mg boluses every 2 to 3 minutes until obtaining a score of 4 in the Rudkin Scale when inducing deep and continuous sedation. After that, a maintenance dose equal to 50% of the dose used for induction can be infused continuously.

According to the National Agency for Drug Safety for induction in end of life patients it is recommended to use either the intravenous route or the sub-cutaneous route (chosen indifferently) and administer a concentration of 0.5mg/ml every 2 to 3 minutes until a Rudkin Scale score of 4 is reached in induction, then a maintenance with continuous infusion of an hourly dose equal to 50% of the dose needed for induction.

According to the midazolam Product Characteristics Summary updated in 2014, one should use an intravenous initial dose according to weight of the patient ranging from 0.03 to 0.3mg/kg administered in fractions of 1 to 2.5mg over periods of from 20-30 seconds while waiting for two minutes between two successive injections. The maintenance dose should be between 0.03 and 0.2mg/kg/h.

Statistical Analysis

Qualitative parameter variables were analysed using incidence counts and frequency rates while the quantitative variables were analysed using mean averages and medians. Comparative analytic tests used were Chi² or the exactitude Fisher Test for qualitative variables and Student t test for quantitative variables. The threshold of significance found in these statistical analyses was 1- α =0.95 and a p-value of ≤ 0.05 . The statistical analyses were carried out using the program SPSS software version 17.

Results

Facilities that responded to the questionnaire

113 facilities out of 1102 contacted responded in this study or a response rate of 10.25%. The breakdown was 49 mobile palliative care teams, 28 palliative care departments, 13 networks of palliative care, 13 departments with palliative care beds, 6 home palliative care

groups, 3 pediatric care teams, 2 regional coordination centres, 1 other palliative care facility and no mobile pediatric palliative care teams of associations.

Incidence and breakdown of occurrence of DCS

In the 113 facilities who responded, 53 DCS had been carried out over the period of February 2 to December 31, 2016.

These sedations on request took place in 29 facilities, so each facility carried out in this period an average of 1.8 sedations. The breakdown of sedations is as follows:

- 33 sedations in 8 Departments of Palliative Care
- 15 sedations by 10 mobile palliative care teams
- 2 sedations in 2 networks of palliative care
- 1 sedation in an other facility of palliative care
- 1 sedation in a regional coordination centre of palliative care
- 1 sedation in a Department with a palliative care bed
- No sedations by home care teams.

Out of the 53 sedations carried out, only one took place at home, the others were all in medical facilities.

A significant difference is found for occurrence of DCS on request between Departments of Palliative Care and Other facilities ($p=0.03$). In fact, one notes that there were 1.4 sedations/department of palliative care compared to 0.2 sedations /other facility.

Profile of patients who had DCS

Among the 53 deceased patients having had DCS on request, 62.3% were males. The average age at time of death was 63 years (range 24-87 years) and the median age was 67 years.

The patients having had deep and continuous sedation in a Palliative Care Department were significantly younger with an average age of 59 years and 4 months as compared to other facilities where the average age was 69 years and 1 month ($p=0.003$).

In 75.5% the diagnosis of disease was more than 12 months old.

Cancer diagnoses made up 86.8% of cases of DCS by request (table 1). Among the cancer diagnosis patients 91.3% had metastases.

There is no significant difference ($p=0.43$) in the breakdown of cancerous disease and non-cancerous disease between occurrence of DCS by request in Palliative Care Departments and other facilities.

Refractory Symptoms resulting in a request for DCS

There are 7 categories of reasons prompting a request for DCS: physical pain, anxiety, physical exhaustion, mental exhaustion, respiratory discomfort, general discomfort, and acute disease. Anxiety, Physical pain, and Respiratory Distress are the main refractory symptoms found resulting in requests for sedation (table 2).

In only 24 cases one founds only one single symptom motivating the request. This symptom is anxiety in 58% of the cases. In fact, out of 53 sedations carried out, there were 14 with anxiety as the only symptom leading to the request (table 3).

Sedations for psychological reasons (for anxiety and/or mental exhaustion) and the « non-psychological » sedations are not preponderantly found in any particular type of facility ($p=1$).

Ethical protocols

On the patient management of cases of DCS by request, there were 94,3% which benefited from staff meetings to validate these procedures. Advanced directives were made by 34% of cases of DCS. There is no significant difference in making advanced directives in patients with DCS between Palliative Care Departments and other facilities ($p = 0,78$). The consent of family for DPS was obtained for all of these cases.

Drug aspects and the carrying out of DCS

A) Drugs used

In 100% of all 53 cases in this study, midazolam was used. The use of other drugs helping in sedation were associated with midazolam in 32 cases. In 25 patients, morphine (or other strong opiates) were used. The use of antiemetics (chlorpromazine, haloperidol) was indicated in 3 cases. One finds also use of injectable anti-depressants in 2 patients (clomipramine, amitriptyline). The association of hydroxyzine and clorazepam was also used in 2 cases.

B) Induction

In 35 out of 53 cases the sedation was induced according to one of the three guidelines.

It was found that in fact only one case of 53 where a sedation was induced used the National Agency for Drug Safety guidelines. One bolus of 0,5 mg was used to obtain a sedation with a Rudkin scale score of 4.

There were 25 cases out of 53 where sedation was induced using the guidelines of the French Society of Accompaniment and Palliative Care. A bolus of 1 mg was administered reiteratively with an average of 5,8 boluses needed to obtain a Rudkin scale score of 4.

In 31 of 53 cases of sedation the induction procedure followed the guidelines of the Product Characteristics summary. The boluses were in these cases from 1 to 2 mg. One notes 5,3 boluses were necessary to obtain a sedation with a Ruskin scale score of 4. In 22 cases of these 31 cases, the induction was also in line with the guidelines of the French Society of Accompaniment and Palliative Care with boluses of 1 mg.

Among the cases not following any of the three guidelines, in 8 patients the induction consisted of 5 mg boluses every 3 minutes for an average of 14,4 mg used for the induction.

The maximal dose found for one bolus was 50 mg.

There is no significant difference for use of one of the three recognized guidelines between the Palliative Care Departments and other facilities ($p = 0,08$). However the results seem to demonstrate a more frequent use of the guidelines in patients in the other facilities (in 16 out

of 20 cases were found use of one of the three guidelines) than in Palliative Care Units (use of one of the three guidelines in 18 out of 33 cases).

However a significant ($p < 0,005$) difference is found in the total administered dose at induction according to whether it occurred in a Palliative Care Unit (average dose 13,7 mg) or in an other facility (average dose 4,7 mg).

There is no significant difference in total induction dose used ($p = 0,4$) whether the reason for the sedation was an acute one or another motive.

In total, the average dose of bolus used in induction of sedation among 53 patients was 3,9 mg. The average number of boluses done is 4,1 boluses per patient. On the average 10,5 mg of midazolam was use per patient for induction. The total median dose used for induction is 6 mg.

The average age being 67 years, there is a significant difference ($p = 0,004$) of total dose needed for induction in patients < 67 years (total average dose 15,2 mg) and those over 67 years (total average dose 5,9 mg).

C) Maintenance dose for sedation

In 47 out of 53 cases, the maintenance dose was achieved according to at least one of the three guidelines.

In fact, in 40 cases of 53 maintenance respected the Product Characteristics guidelines. In these cases, the average hourly dose of midazolam is 6,1 mg/h.

In 23 cases of 53, maintenance was carried out using the recommandations of the French Society of Accompaniment and Palliative Care and the National Agency for Drug Safety. In these cases, the average hourly dose of midazolam is 4,5 mg/h.

There is no significant difference ($p = 1$) between Palliative Care Units and other facilities with regard to the use of guidelines concerning maintenance of sedation.

D) Intercurrent events during sedation

In the course of sedation an event was observed in 31 of 53 patients. In these patient an adaptation of midazolam dose was carried out. Moreover, in 24 cases one finds an

awakening occurring which is unpleasant for the patient. 3 cases had agitation. 6 patients presented a respiratory discomfort in the course of sedation.

Finally, there was one case of pain, one case of thirst, and one urinary urgency in the sedated patients.

In 24 patients of 53 it was not necessary to carry out a bolus of midazolam in the course of sedation.

In 21 patients of 53 a maximum of 5 bolus of midazolam had to be added to the sedation. In these patients the average number of boluses was 3,1 additional boluses per patient, with an average bolus dose of 6,4 mg making all together an additional dose of 19,5 mg more than the maintenance dose.

In 8 patients among 53 it was necessary to carry out more than 5 boluses of extra midazolam in the course of sedation. In these patients the average number of boluses was 11,8 extra boluses per patient with an average bolus dose of 5,75 mg making an additional 67,6 mg more than the maintenance dose. The maximal amount of boluses ever reached during maintenance of sedation was 22.

Finally the average maximal maintenance dose in sedation is 7,8 mg/h. The median maximal dose was 5 mg/h.

E) Sedation duration

The average duration of DCS is 107 h 48 min (about 4 $\frac{1}{2}$ days). The median duration is 96 hours (4 days).

The minimum DCS duration is 2 h 48 min.

The maximum duration of DCS was 826 h (about 34 $\frac{1}{2}$ days).

There is no significant difference in duration of sedation with regard to the administered dose used in induction whether ≤ 6 mg or > 6 mg ($p = 0,22$).

There is no significant difference in the sedation duration whether the maximal dose of maintenance is either ≤ 5 mg/h or > 5 mg/h ($p = 0,2$).

There is no significant difference in duration of sedation ($p = 0,32$) whether it is carried out in a Palliative Care Unit (average 117,8 hours) or in another facility (average of 91,2 hours).

Lastly, there is no significant difference in duration of sedation ($p = 0,32$) whether the patients are older than 67 years (average 91,8 hours) or less than 67 years (average 124,3 hours).

Discussion

Despite the implementation of this new law, the question of end of life still remains a current controversy which is often brought at events with news coverage.

The first revelation of our study about the use of DCS is that it takes place most frequently in Palliative Care Units and mainly in young patients. First of all, one of the explanation for this is the fact that Palliative Care Units are designed to care for the most severely affected patients or in complex circumstances. Furthermore, these patients show the most demand for DCS. Care for young patients constitutes a complex situation by reasons of the age of the sick patient and the need to take care of the family circle (sometimes of young children). Due to this fact very often the specific design of Palliative Care Units are more appropriate. The fact that this subject is often a debated question and the the prognosis of patients is well known makes the end of life scenario less taboo. This is especially true for the youngest patients. Besides this, there is very little in the literature known about the social aspects of palliative care patients regardless of where DCS is carried out; Nevertheless, Kaasa et al. ¹⁰ demonstrated in a population of european palliative care patients that among 3013 patients in 22 countries 94% were treated for cancer and 3% for neurological diseases.

These results confirm the results of our study where nearly 87% of patients who benefited deep and continuous sedation have a diagnosis of cancer. As a result, better knowledge of palliative care professionals on the specificities of oncological management, new treatments and their adverse effects is needed. In our study, only one sedation was used at home. This can be explained by the complexity of initiating these procedures at home, as well as in housing for dependent and elderly people. Indeed, in these situations, the role of the general practitioner is complex, with a lot of personal investment, especially during the titration phase, and requires the knowledge of molecules not used in daily practice. The role of palliative care networks and mobile teams is essential to help general practitioners to manage the end-of-life of their patients at home.

Our study provides many indications on the reasons that led to deep and continuous sedation. In all the cases, the acts of deep and continuous sedation were performed for refractory symptoms. In the clinical practice guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation published by European Society for Medical Oncology¹¹, refractory symptoms requiring deep and continuous sedation exist in 10 to 50% of cases with a median estimated to be between 20 and 30% patients. Up to one in two patients in palliative care we can find a refractory symptom that could lead to a

request for sedation. On the other hand, there is no evidence in the literature concerning the frequency of a patient limiting this own treatment whose discontinuation could arise in refractory pains. These situations would seem to be rare in occurrence thus they are absent in the cases of sedation analyzed in this study. Different than the results of J. Robijn's study¹² where psychological symptoms of patients make up a considerable part of the motives for request a DCS. In J. Robijn's study purely psychological reasons were not sufficient to justify use of such a procedure, they must just the same be taken into account. However, the definition of refractory or unbearable pain is described which remains a subjective observations whose evaluation determines the legal implications of the request. In fact, in DCS carried out for purely psychological reasons, the difference between DCS and euthanasia is questionable. So the doctor and care team have to shoulder the responsibility which composes granting these requests. The need for a management team involved in implementing the procedure is totally understandable. Practitioners must decode the demands of patients who ask for DCS. This should not be given in a request for euthanasia but for a refractory suffering. It is thus primordial to reveal the real reasons which drive a patient to make a request and to see if a symptomatic care program had already been tried. The practice of sedation in end of life isn't new. Already the law No. 2005-370 of April 22, 2005¹ opened the way for use of midazolam to treat one or several refractory symptoms in patients with advance stage or terminal severe and incurable pathologies. On the one hand, sedation was not the intended effect, it was on the other hand consequence of the use of midazolam. One speaks of a « reversible » sedation. The new Claeys-Léonetti law allows a DCS maintained until death by use of midazolam for cure of one or more refractory symptoms but also in the case of refractory symptoms occurring when treatment for a pathology is stopped. This law concerns patients with a severe and incurable disease whose prognosis is very poor in the short term. The loss of consciousness is thus the objective looked for. This is a question of the right to DCS. This new law makes a difference where now patients can ask for DCS to be maintained until death. Until this law it was up to doctors to suggest the use of drugs which have the consequence of a loss of consciousness. It is appropriate to ask oneself if patients who had a refractory symptoms and who benefited from a DCS since the instauration of the law could have benefited from a sedation as a consequence of the use of midazolam according to the double effect principle.

The results of this study reveals the modalities of drugs givers use in DCS. In fact, it shows that the Palliative Care Units have less tending to follow the guidelines than other facilities using palliative care in carrying out the induction of sedation. However the difference was not significant. In line with this, the dose of product administered for induction was significantly higher in Palliative Care Units than other facilities. These may be elucidated three reasons for this. The first one is a better knowledge of the drugs used and the degree of sedation achieved by the health care professionals working in palliative care centers. These professionals are perhaps better trained to carry out these procedures in light of the fact that DCS is more frequently used in Palliative Care Units. A second reason could be derived from

the fact that the age of patients cared for in Palliative Care Units is different. In fact, they are younger thus possibly more resistant. So the necessary doses to obtain a sedation would be higher in this population. This explanation is verified by a significant difference in the different doses administered for induction between persons < 67 years and persons ≥ 67 years. The last reason could reside in a more frequent use of midazolam as an anxiolytic drug in Palliative Care Units as compared to other facilities. In this way the doses needed for induction and maintenance of sedation take into account the doses they receive for anxiolysis. There was no significant difference found in doses of midazolam needed for induction in DCS patients with acute disease as compared to other reasons. These results are however to be considered with caution since the analyses were carried out using data from only two patients who presented an acute pathology that led to a request for sedation. Paradoxically, there is not found in the results here a significant difference in the maintenance of sedation between the Palliative Care Units and other facilities. In the vast majority of cases (40 of 53) an hourly dose was calculated according to weight, consistent with the summary of Product Characteristics. This study showed there were undesirable events encountered during maintenance of sedation in nearby 3 out of 5 cases. In fact it found that there were unpleasant awakenings, agitation, respiratory discomfort, but also pain, thirst, and finally urinary urgency in patients who had a DCS. The maintenance dose therefore should be reevaluated several times a day in order to avoid the occurrence of these problems. Moreover there was found a hyper stimulation of patients by their family or friends. This may be due to a poor understanding of what represents a DCS but also but also due to the sadness of the near death of a relative or at least the loss of contact with the relative due to its "sleep / state of unconsciousness". This could explain the awakening of patients and the necessity to increase the doses of midazolam.

This study was prompted by a case report⁹ that was recounted after carrying out 3 DCS in the Palliative Care Unit of the Teaching Hospital Timone at Marseille, France. This article pointed out that the law contains no medical indications concerning the practical modalities of carrying out DCS until death. In addition, the guidelines of the National Agency for Drug Safety and the French Society for Accompaniment and Palliative Care don't seem adequate. In fact, in the course of these three sedations, it was necessary to administer an additional bolus of midazolam in two of three patients, for one because he woke up. The third case died only 4 hours after the beginning of sedation. In this new study, the shortest sedation found is less than 3 hours. It is legitimate to consider that in these cases of DCS it was just a way to administer euthanasia. Even if the intention was not that, it is difficult to explain to the family that the deceased was not intentionally killed, but that the intention was to induce a state of unconsciousness in response to the suffering of the patient. Trying to explain that the death was because of the illness and not the sedation is hard to do. In fact, Maeda et al.¹³ showed that DCS was not associated with shortening the duration of life in patients with advance stage cancer. These patients constitute the great majority of persons in Palliative Care. The other possibility could be that the sedation was carried out too late in the course

of the disease. In this study the average duration of sedation was 4 1/2 and the longest sedation lasted more than a month. It is evident in this latter case that the way in which sedation was carried out was unadapted to the patient so death be longer. These facts reminds us of the absolute necessity to inform patients but also their family and loves ones about the process involved in DCS maintained until death, that it does not induce death in patients. The shortcut to euthanasia can be quickly made and it is the role of the health care providers to correct these misunderstandings which can arrive in these situations. No link could be found between sedation duration and facility where carried out, like wise no link for the induction dose and maintenance dose was found.

These findings confirm the postulate that these sedations are not intended to cause death, and that the doses needed for induction, and maintenance of sedation are individually adapted and should be adjusted several times a day.

The results confirm preponderant use of midazolam as induction agent and maintenance drug for sedation. In fact, in all the cases midazolam was used by the teams to initiate sedation then to maintain it until death. The use of this drug is recommended by the three authoritative guidelines available at the time of this study but also in the literature. Bornar et al.³ in his review of pharmacological agents used in DCS considered that midazolam was the drug most widely used. It is the first choice drug because of its easy use, simple administration by intravenous or subcutaneous routes, its short peak of action, its short half-life and its good subcutaneous availability. However it does have side effects. Subsequently it has a very variable elimination with risk of accumulation or on the contrary loss of effectiveness. In fact, there may be a tolerance during prolonged use which requires increasing doses, as well as fluctuations in effects leading to nuisance revivals or possible resistance or even paradoxical effects. These reasons explain the absolute necessity to re-evaluate doses repeatedly, taking into account the patient's condition. The literature specifies that it is possible to use longer-acting benzodiazepines such as clorazepam or diazepam insofar as awakening is not desired. However, for clorazepam there are no specific studies for this indication. For diazepam, there is a need to use a large amount of liquid for injectable administration. No case of our study used propofol, despite its powerful sedative action. Some teaching hospitals are trained in the use of this molecule and provide instruction to palliative care health professionals on its handling. In addition, the teams participating in this study did not use phenobarbital or sodium oxybate. One explanation is the less training of caregivers in the use of these products, as well as the respiratory and circulatory depressant effects of propofol. To answer the questions of the medical professionals on the use of midazolam during the deep and continuous sedation, given the diversities of practices and the events encountered, was realized a technical manual¹⁴ by a working group of the French Society of Accompaniment and Palliative Care on May 24, 2017. One of the most important elements is the need to make boluses of at least 1 mg, according to the summary of product characteristics. 0.5 mg boluses seem inadequate because they make the induction step too

long. A dose adapted to the weight seems more appropriate, especially for maintaining the sedation. A new element brought by the working group is the possibility of adapting the continuous flow rate in steps of 0.5 mg / h every 20 minutes when sedation is desired without an immediate loss of vigilance. This method also helps caregivers who are no longer responsible for the sudden drowsiness of their patients. Also, for patients and their families, but also for medical staff, progressive sedation could avoid the amalgam of deep and continuous sedation with a demand for euthanasia.

Finally, the results of our study provide information on the current state of the ethical approaches that lead to the realization of deep and continuous sedation in France. A study in Canada in patients treated with advanced cancer¹⁵ showed that 55% of patients had written advance directives. In our study, the result was less, with only 34% of the sedated patients who wrote them. In order to promote the writing of advance directives, the French Ministry of Health has tried to facilitate the procedures by proposing a standard form according to whether one knows or not to be suffering from an incurable disease. The new Law Claeys-Leonetti also wanted that advance directives to be imposed on doctors. However, with a growing knowledge of the circuit and the possibility of talking about this subject with his family and caregivers should further favor the drafting of these guidelines. There is a much greater prevalence of advance directives in the populations of North America, cultural difference undoubtedly has a strong impact. In 94.3% of cases, a multidisciplinary consultation meeting was held before accepting the sedation decision. The data might seem satisfactory, but the fact that in more than 5% of cases the decisions of sedation are taken without consultation must make think and encourage professionals to question the legitimacy of applications. The risk of abuse by professionals, misunderstanding on the part of families and medical staff, but also the risk of litigation is very high.

Our study lacks data to bring even more information. In particular, we did not collect information on the maintenance or not of artificial nutrition or hydration. These notions have an influence on sedation durations. A question about the maintenance or discontinuation of these treatments that are hydration and artificial nutrition must be asked. An unnecessary prolongation of life by water intake could indeed be discussed, hence a recommendation to stop artificial feeding when a deep and continuous sedation is initiated. Hydration should also be stopped or at a minimum reduced to 250 mL per day if it is impossible to stop for psychological or cultural reasons. One of the elements that would have been interesting for the analysis of the results would be the examination of the active queue of each structure. Indeed, the information obtained would have a quite different value according to which a structure realizes 10 sedations per year or 1000 per year ... Also, our study based on its retrospective nature, its low participation rate (about 10%), and its mode of data collection,

constitute a basis on which to make further analyzes. It was not possible, given the questions asked to the health care teams, to obtain information neither on patients “understanding” of deep and continuous sedation and its difference from euthanasia, nor on caregivers' understanding (nurses, nursing assistants) of the reasons for accepting sedation requests. This data would be important to collect in order to improve future management.

In total, this first large-scale retrospective study in France on deep and continuous sedation at the request of patients since the passage of the Law Claeys-Leonetti brings a lot of information, some of which need to be verified by others prospective studies. There are many lessons to be learned. They recall that palliative care units are the main structures mobilized to carry out these procedures, that cancers are the vast majority of etiologies. Also, the psychological symptoms are at the origin of great sufferings motivating the realization of sedation. Our study shows palliative care facilities do carry out multidisciplinary consultation meetings in order to take decisions on a collegiate basis on a case-by-case basis, thus limiting possible abuses and cavalier behavior. Finally, our study shows a tendency of the structures to adapt the protocols according to the patients they receive. A personalized treatment, with weight-dependent doses in particular as recommended by the French Society for Accompaniment and Palliative Care working group, or a more gradual sedation “in pallial”, constitute a good line of practice which will require an evaluation by future large-scale prospective studies. Since deep and continuous sedation is not an innocuous act, it is evident that a law could hardly define generally the mode of realization of this procedure.

Références

1. LOI n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. 2005-370 avril, 2005.

2. LOI n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie. 2016-87 février, 2016.

3. Bodnar J. A Review of Agents for Palliative Sedation/Continuous Deep Sedation: Pharmacology and Practical Applications. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2017 Mar;31(1):16–37.

4. Cherny NI, Radbruch L, Board of the European Association for Palliative Care. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. Palliat Med. 2009 Oct;23(7):581–93.

5. Schur S, Weixler D, Gabl C, Kreye G, Likar R, Masel EK, et al. Sedation at the end of life - a nation-wide study in palliative care units in Austria. BMC Palliat Care [Internet]. 2016 May 14 [cited 2017 Aug 22];15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4868021/>

6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte [Internet]. 2010 [cited 2017 Aug 31]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f8ed3dd2a116934a6fe38cf56367eb8.pdf

7. Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP). Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes : recommandations dans les situations spécifiques et complexes [Internet]. [cited 2017 Aug 31]. Available from: <http://www.sfap.org/system/files/sedation-situations-specifiques-complexes.pdf>

8. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 31]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0234533.htm>

9. de Nonneville A, Marin A, Chabal T, Tuzzolino V, Fichaux M, Salas S. End-of-Life Practices in France under the Claeys-Leonetti Law: Report of Three Cases in the Oncology Unit. *CRO*. 2016;9(3):650–4.
10. Kaasa S, Torvik K, Cherny N, Hanks G, de Conno F. Patient demographics and centre description in European palliative care units. *Palliat Med*. 2007 Jan;21(1):15–22.
11. Cherny NI. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Ann Oncol*. 2014 Sep 1;25(suppl_3):iii143-iii152.
12. Robijn L, Chambaere K, Raus K, Rietjens J, Deliens L. Reasons for continuous sedation until death in cancer patients: a qualitative interview study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Jan;26(1).
13. Maeda I, Morita T, Yamaguchi T, Inoue S, Ikenaga M, Matsumoto Y, et al. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2016 Jan 1;17(1):115–22.
14. Société française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs. Sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès. Mise en oeuvre médicamenteuse. [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 31]. Available from: http://www.sfap.org/system/files/fiche_repere_sfap_miseenoeuvre18mai2017_0.pdf
15. McDonald JC, du Manoir JM, Kevork N, Le LW, Zimmermann C. Advance directives in patients with advanced cancer receiving active treatment: attitudes, prevalence, and barriers. *Support Care Cancer*. 2017 Feb;25(2):523–31.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résumé

Introduction: La LOI n° 2016-87 du 2 février 2016 ouvre le droit pour les patients en soins palliatifs d'avoir recours à une sédation profonde et continue (SPC) maintenue jusqu'au décès dans plusieurs situations mais élude des questions éthiques et pratiques sur la mise en œuvre de celle-ci. L'objectif principal de ce travail est de décrire les cas de SPC réalisés à la demande.

Méthodes: Réalisation d'une étude rétrospective par mail dans l'ensemble des 1102 structures pratiquant des soins palliatifs (PC) répertoriées sur le site de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP). Les réponses ont été réunies en un tableau Excel contenant les informations suivantes : caractéristiques des patients, données éthiques, déroulement de la sédation. Etaient éligibles les patients décédés ayant reçu une SPC entre le 02 février 2016 et le 31 décembre 2016. Les référentiels retenus étaient celui de la SFAP, celui de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et celui du résumé des caractéristiques du midazolam.

Résultats: 113 structures ont répondu avec 53 actes de SPC réalisés. Les unités de soins palliatifs (USP) réalisent chacune plus de SPC que les autres structures (1,4 vs 0,2, $p=0,03$). Les patients sédatisés en USP sont plus jeunes (≈ 59 ans vs 69 ans, $p=0,003$), les cancers représentent 86,8 % des cas. L'angoisse et la douleur physique sont les principaux symptômes réfractaires retrouvés. Des réunions pluridisciplinaires ont été réalisées 94,3 % des cas. Il n'existe pas de différence significative dans le respect des référentiels entre les USP et les autres structures lors de l'induction ou lors de l'entretien. Pendant la SPC, un évènement a été signalé chez 31 patients. La durée moyenne est de 107 heures et 48 minutes.

Conclusion: Les SPC ont lieu préférentiellement en USP pour des pathologies cancéreuses avec une importance des symptômes psychologiques. Les démarches éthiques sont globalement suivies, de même que les référentiels sont respectés.

Mots-clefs: sédation, fin de vie, soins palliatifs, Loi Claeys-Léonetti, 2 février 2016.