



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Efficacité du midazolam dans les pratiques sédatives en phase palliative : étude prospective dans les Unités de Soins Palliatifs des Hauts-de-France

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2021 à 16h00
au Pôle Recherche
par **Audrey BERTOUX**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Thierry DINE

Monsieur le Professeur Denis DELEPLANQUE

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Arlette DA SILVA

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses:
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANI	Analgesia – Nociception Index
BIS	Bispectral Index Score
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
COL	Centre Oscar Lambret
CPOT	Critical-Care Pain Observation Tool
DESC	Diplôme d'Études Spécialisées Complémentaires
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DM	Donnée Manquante
DU	Diplôme Universitaire
DIU	Diplôme Inter-Universitaire
EAPC	European Association for Palliative Care
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECPA	Evaluation Comportementale de la douleur chez la Personne Âgée
EMSP	Équipe Mobile de Soins Palliatifs
EOC	Échelle d'Observation Comportementale
GABA	Gamma-AminoButyric Acid

HAD	Hospitalisation À Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
LAT	Limitation et Arrêt de Traitement
LISP	Lits Identifiés de Soins Palliatifs
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PPS	Palliative Performance Scale
RASS	Richmond Agitation – Sedation Scale
RDOS	Respiratory Distress Observation Scale
SFAP	Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs
SPCMJD	Sédation Profonde et Continue Maintenu Jusqu'au Décès
TP	Taux de Prothrombine
USP	Unité de Soins Palliatifs

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	9
INTRODUCTION.....	11
CONTEXTE.....	14
1. La sédation en soins palliatifs	14
1.1 Définition	14
1.2 Historique et enjeux éthiques de la sédation en soins palliatifs.....	15
1.3 Typologie et indications des pratiques sédatives en soins palliatifs	17
1.4 Cadre légal en France	19
1.5 Recommandations préalables à la mise en œuvre d'une sédation en soins palliatifs	21
1.6 Recommandations de mise en œuvre thérapeutique et de surveillance de la sédation en soins palliatifs.....	22
2. Le midazolam	25
2.1 Principales propriétés	25
2.2 Pharmacodynamie.....	25
2.3 Pharmacocinétique.....	26
2.4 Variabilité inter-individuelle	27
2.5 Tolérance et tachyphylaxie	27
2.6 Effets indésirables	28
3. Les autres agents de sédation possibles	29
3.1 Quand proposer une alternative thérapeutique au midazolam pour une sédation en phase palliative ?.....	29
3.2 Choix de l'alternative thérapeutique.....	29
MATÉRIELS ET MÉTHODES	33
1. Type d'étude.....	33
2. Objectifs de l'étude	33
3. Nombre de sujets nécessaires.....	34
4. Recrutement des centres.....	34
5. Critères d'inclusion et d'exclusion	35
6. Elaboration du questionnaire de l'étude	36
7. Déroulement de l'étude et organisation du recueil de données.....	37

8. Critères de jugement et données recueillies	38
9. Méthodologie statistique	39
10. Accords réglementaires.....	40
RÉSULTATS	41
1. Questionnaire réalisé préalablement à l'étude	41
2. Population incluse.....	43
3. Caractéristiques de la population	44
3.1 Caractéristiques générales	44
3.2 Thérapeutiques en cours lors de l'instauration de la sédation.....	47
4. Objectif principal : incidence des échecs de sédation par midazolam en phase palliative.....	49
5. Description des pratiques sédatives par midazolam en phase palliative	50
5.1 Indications des sédations.....	50
5.2 Intentionnalité des sédations selon l'outil SEDAPALL	52
5.3 Réversibilité effective et profondeur des sédations	54
5.4 Durée des sédations	55
5.5 Modalités d'administration du midazolam et posologies.....	57
5.6 Indications selon la méthode d'initiation des sédations	60
5.7 Modalités d'évaluation de l'efficacité des sédations	61
6. Critères retenus pour définir l'échec de sédation par midazolam	63
7. Pratiques en cas d'échec de sédation par midazolam.....	65
7.1 Emploi de molécule sédative de seconde intention.....	65
7.2 Choix et modalités d'emploi des molécules sédatives de seconde intention	65
7.3 Efficacité des sédations après emploi des molécules sédatives de seconde intention	68
8. Facteurs associés à l'échec de sédation par midazolam et à une posologie élevée de midazolam	68
8.1 Facteurs associés à l'échec de sédation par midazolam	68
8.2 Facteurs associés à une posologie élevée de midazolam	71
DISCUSSION	73
1. Analyse des résultats et comparaison à la littérature	73
1.1 Prévalence des sédations par midazolam en phase palliative	73
1.2 Caractéristiques de la population.....	75
1.3 Incidence des échecs de sédation par midazolam en phase palliative	78
1.4 Pratiques sédatives par midazolam en phase palliative	80
1.5 Critères retenus pour définir l'échec de sédation par midazolam	89

1.6 Pratiques en cas d'échec de sédation par midazolam	93
1.7 Facteurs associés à l'échec de sédation par midazolam et à une posologie élevée de midazolam	99
2. Forces et limites de l'étude	105
3. Perspectives	108
CONCLUSION	112
BIBLIOGRAPHIE.....	113
ANNEXES	126

RÉSUMÉ

Contexte : Le midazolam est la molécule la plus utilisée pour les sédations en médecine palliative. Peu d'études sur la mise en œuvre de la sédation et son efficacité ont été publiées. Les objectifs de ce travail étaient de déterminer l'incidence des échecs de sédation par midazolam, d'analyser les facteurs associés à ces échecs et de décrire les pratiques sédatives.

Méthode : Une étude prospective a été réalisée dans 25 Unités de Soins Palliatifs (USP) des Hauts-de-France entre janvier et juillet 2020. Un questionnaire était rempli pour tout patient adulte hospitalisé en USP pour qui une sédation par midazolam était débutée. L'échec de sédation par midazolam était déterminé par le médecin remplissant le questionnaire.

Résultats : 107 patients ont été inclus. 22 patients soit 21% (IC95 13%–29%) ont été considérés en échec de sédation par midazolam. Les indications de sédation les plus fréquentes étaient la détresse respiratoire aiguë et la détresse psychologique réfractaire. 87.9% des sédations étaient irréversibles avec une durée moyenne de 39.65 heures. 67.3% des sédations étaient initiées par titration et 32.7% par débit continu d'emblée. La posologie moyenne maximale atteinte de midazolam était de 4.5 mg/h. Les échelles d'évaluation de la profondeur de sédation et de la douleur étaient majoritairement utilisées. Les critères cités pour déterminer l'échec de sédation étaient basés sur la clinique, la posologie de midazolam atteinte et la survenue d'effets indésirables. La posologie moyenne de midazolam définissant l'échec de sédation

selon les médecins était de 8.9 mg/h. L'halopéridol était la molécule employée dans 50% des cas d'échec. Les autres molécules étaient par ordre de fréquence : chlorpromazine, clonazépam, morphine, lévomépromazine, kétamine et propofol. Les facteurs significativement associés à l'échec de sédation par midazolam étaient la prescription d'antidépresseur, la durée de sédation (association positive) et la posologie de midazolam (association positive). Les facteurs significativement associés à une posologie de midazolam ≥ 5 mg/h étaient la détresse psychologique réfractaire et la durée de sédation (association positive).

Conclusion : Il est nécessaire de définir des critères pour évaluer la qualité et l'efficacité des sédations en phase palliative, et de valider l'utilisation de molécules sédatives alternatives au midazolam afin d'harmoniser les recommandations et les pratiques.

INTRODUCTION

Les soins palliatifs ont pour vocation d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches face à une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, qu'elle soit physique, psychologique ou existentielle (1).

Les pratiques sédatives en soins palliatifs ont émergé il y a trente ans et sont issues des pratiques anesthésiques (2). Elles ont pour but d'induire pharmacologiquement une diminution de la vigilance afin de diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable, lorsque tous les autres moyens disponibles n'ont pas permis le soulagement escompté (3).

Dans la littérature internationale, les premières références à la sédation dans le cadre des soins palliatifs remontent à 1990 (4) et le terme « sédation terminale » est initialement employé (5). Une confusion s'installe alors entre sédation et euthanasie, certains auteurs vont d'ailleurs la qualifier d'« euthanasie lente » en 1996 (6). Pour lever l'ambiguïté sur la sédation en soins palliatifs, des recommandations de bonnes pratiques apparaissent en France en 2002 (7).

Il existe différentes pratiques sédatives en soins palliatifs (8). En France, l'une d'elles est encadrée par la loi du 2 février 2016 dite loi Claeys-Leonetti, il s'agit de la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès (SPCMJD). Cette loi donne le droit au patient de la demander sous certaines conditions. Cet encadrement légal de la pratique de la SPCMJD et ce droit du patient à y recourir sont d'ailleurs des spécificités

françaises (9,10). Par ailleurs, ce cadre légal suppose de pouvoir mettre en œuvre une sédation efficace.

Pour cela, les recommandations françaises placent le midazolam comme molécule de premier choix pour les sédations en phase palliative (9). Le midazolam est également la molécule la plus utilisée à l'international dans ce contexte, bien qu'aucune étude comparative avec d'autres molécules n'ait été publiée (11). Les caractéristiques pharmacologiques avantageuses du midazolam et son faible coût sont des critères expliquant son utilisation majoritaire dans ce domaine (12).

En France, les recommandations de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS) publiées en 2018 portant sur la mise en œuvre d'une SPCMJD indiquaient qu'en cas d'efficacité insuffisante du midazolam, il était nécessaire de le remplacer par un médicament d'une autre classe pharmacologique. Cependant, les critères évoquant une efficacité insuffisante du midazolam n'y étaient pas définis, et les autres molécules sédatives utilisables étaient citées sans détails concernant leur utilisation (13). En janvier 2020, ces recommandations ont donc été actualisées (9) et ont permis d'apporter des précisions sur ces points.

De nombreuses études scientifiques portant sur le caractère éthique de la sédation en soins palliatifs existent, mais peu d'études pratiques concernant ses modalités de mise en œuvre et son efficacité ont été publiées (14,15). Pourtant, la variabilité inter-individuelle pharmacodynamique et pharmacocinétique, le phénomène de tolérance pour les administrations prolongées, ainsi que les effets indésirables potentiels du midazolam sont connus (16). Néanmoins, la fréquence des échecs de sédation par midazolam en phase palliative et les attitudes pratiques des cliniciens dans ces situations sont peu décrites (12).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du midazolam lors de sédations en phase palliative dans les Unités de Soins Palliatifs (USP) des Hauts-de-France, en déterminant l'incidence des échecs de sédation par midazolam. Les objectifs secondaires étaient de décrire les pratiques sédatives en phase palliative et de rechercher les facteurs pouvant être associés à un échec de sédation par midazolam ou à une posologie élevée de midazolam.

CONTEXTE

1. La sédation en soins palliatifs

1.1 Définition

La Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP) définit la sédation dans la pratique des soins palliatifs comme « la recherche, par des moyens médicamenteux, d'une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience. Son but est de diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient, alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être proposés et/ou mis en œuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté. La sédation peut être appliquée de façon intermittente, transitoire ou continue » (17).

Le terme de pratiques sédatives « exclut les pratiques anxiolytiques n'entraînant pas d'altération significative de la vigilance, correspondant sur l'échelle de vigilance – agitation de Richmond (annexe 1) à un score inférieur ou égal à -1 ou sur l'échelle d'évaluation de la sédation de Rudkin (annexe 2) à un score inférieur ou égal à 2. Cela exclut aussi les effets sédatifs iatrogènes, effets indésirables ou surdosage, de traitements autres que sédatifs » (18).

1.2 Historique et enjeux éthiques de la sédation en soins palliatifs

Les premières références introduisant le concept de sédation en soins palliatifs datent des années 1990, devant des données de la littérature scientifique rapportant la fréquence des souffrances physiques et psychiques mal contrôlées chez les patients atteints d'un cancer en phase terminale (19). Différents termes sont successivement employés, tels que « sommeil pharmacologiquement induit », « mini-anesthésie », ou « sédation terminale » (5) qui peut être source de confusion entre le fait de réaliser une sédation chez un patient en phase terminale ou une sédation qui met fin à la vie d'un patient. Rapidement, de nombreux débats éthiques surgissent et pointent les risques de dérive et de confusion, notamment avec l'euthanasie (2). En effet, certains auteurs considèrent que cette sédation terminale équivaut à une « euthanasie lente » (« slow euthanasia ») (6,20). Les expressions « sédation pour détresse terminale », puis plus tard « sédation palliative » seront ainsi ultérieurement privilégiées pour éviter ces confusions (21).

Afin de clarifier les situations où la sédation est légitime, le terme « symptôme réfractaire » apparaît en 1994. Il se définit comme un « symptôme pour lequel tous les traitements disponibles ont échoué, ou pour lequel aucune autre méthode palliative n'est appropriée dans le délai requis, ou dont le rapport bénéfice/risque n'est pas acceptable pour le patient » (22). Cela permet d'obtenir un consensus pour certaines indications de sédation comme les situations d'urgence ou de détresse terminale, mais relance le débat concernant les situations de détresse psychologique en raison de leur évaluation plus difficile et subjective (2).

Pour lutter contre les polémiques associant sédation pour détresse en phase terminale et euthanasie, la règle éthique du double effet est mise en avant dans les discussions

ainsi que dans la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie, dite « loi Leonetti ». Cette règle postule que si une action entraîne un effet bon et un effet mauvais, elle est éthiquement justifiée à 4 conditions (23) :

- L'action doit être réalisée dans le but d'obtenir un effet bon,
- L'effet mauvais ne doit pas être voulu et ne doit être qu'un effet collatéral non désiré,
- L'effet mauvais doit rester un effet sans devenir un moyen d'atteindre l'effet bon,
- L'effet mauvais doit être risqué pour une raison proportionnellement grave : il s'agit du critère de la juste proportion entre l'effet bon, directement voulu, et l'effet mauvais qui sera provoqué.

Dans le cas de la sédation pour détresse en phase terminale, l'effet bon est le soulagement de symptômes réfractaires, et l'effet mauvais une éventuelle accélération de la survenue du décès du patient. Or, selon le code de la santé publique et le code de déontologie médicale, « en toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances de son malade » (24,25). La sédation étant destinée à des patients en phase terminale, il apparaît que le soulagement de symptômes réfractaires de patients en fin de vie est un motif proportionnellement grave en comparaison du risque d'accélérer la survenue du décès. Cette règle du double effet ne met néanmoins pas fin au débat.

De nombreuses études sont alors réalisées afin de comparer la survie des patients bénéficiant d'une sédation en phase palliative pour soulager des symptômes réfractaires par rapport à celle de ceux qui n'en bénéficient pas (26–35). Des revues de la littérature et des méta-analyses sont ensuite publiées (14,15,36,37). Il faut noter que ces études n'ont pas un niveau de preuve élevé car un essai clinique randomisé

serait difficile à justifier d'un point de vue éthique : en effet cela sous-entendrait de ne pas soulager des patients de symptômes réfractaires dans le groupe contrôle. Néanmoins, aucune étude ne met en évidence de différence significative de survie entre les deux groupes, suggérant alors que la sédation en phase palliative n'a pas besoin de la règle du double effet pour justifier son utilisation du point de vue éthique, et réfutant le concept d'euthanasie lente.

Une SPCMJD se distingue d'un geste euthanasique sur six critères selon la HAS (3) : l'intention, le moyen, la procédure, le résultat, la temporalité et la législation. Ceci peut être extrapolé à l'ensemble des pratiques sédatives en phase palliative.

	Sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès	Euthanasie
Intention	Soulager une souffrance réfractaire	Répondre à la demande de mort du patient
Moyen	Altérer la conscience profondément	Provoquer la mort
Procédure	Utilisation d'un médicament sédatif avec des doses adaptées pour obtenir une sédation profonde	Utilisation d'un médicament à dose létale
Résultat	Sédation profonde poursuivie jusqu'au décès dû à l'évolution naturelle de la maladie	Mort immédiate du patient
Temporalité	La mort survient dans un délai qui ne peut pas être prévu	La mort est provoquée rapidement par un produit létal
Législation	Autorisée par la loi	Illégale (homicide, empoisonnement...)

1.3 Typologie et indications des pratiques sédatives en soins palliatifs

La SFAP a publié en 2017 un outil, nommé SEDAPALL ([annexe 3](#)), décrivant l'intentionnalité des pratiques sédatives à visée palliative sur 3 axes (18) :

- La durée prescrite de sédation :

- Transitoire ou réversible (D1) : la réversibilité est définie par la « possibilité de retour à un état de conscience non altérée par les agents sédatifs après l'arrêt de ceux-ci »,
 - De durée indéterminée ou potentiellement réversible (D2),
 - Maintenu jusqu'au décès ou irréversible (D3).
- Le niveau de profondeur de la sédation :
- Proportionnée où l'objectif de profondeur est le niveau nécessaire et suffisant pour soulager le patient (P1),
 - D'emblée profonde où l'objectif est d'atteindre et de maintenir un sommeil profond (P2). Le patient n'est pas réveillable même avec une stimulation nociceptive légère, correspondant sur l'échelle de vigilance – agitation de Richmond (annexe 1) à un score de -4 ou -5, ou sur l'échelle d'évaluation de la sédation de Rudkin (annexe 2) à un score de 5.
- Le niveau de consentement ou la demande de sédation :
- Non obtenu (C0),
 - Obtenu de manière anticipée (C1),
 - Obtenu au moment de la mise en œuvre de la sédation (C2),
 - Demande exprimée par le patient (C3).

Cet outil a été validé en 2019 par la méthode Delphi et son utilisation est désormais recommandée pour toute pratique sédative en soins palliatifs (8) afin d'avoir une traçabilité de l'intentionnalité de chaque sédation.

Les indications de la sédation en médecine palliative concernent trois situations :

- Les complications aiguës à risque vital immédiat en phase terminale (38), qui correspondent essentiellement aux hémorragies cataclysmiques et aux détresses respiratoires asphyxiques,
- Les symptômes réfractaires en phase palliative (38) : c'est le caractère réfractaire et la pénibilité du symptôme pour le patient qui justifient la sédation, il n'y a donc pas de liste exhaustive de symptômes,
- Les « situations spécifiques et complexes » (39) qui concernent à la fois les sédations faisant suite à une décision de limitation ou d'arrêt d'un traitement (LAT) susceptible de maintenir en vie dans divers contextes (neuro-réanimation, états végétatifs chroniques, pathologies neurologiques chroniques, maladies neurodégénératives, insuffisances chroniques d'organes...) et les sédations pour détresse émotionnelle, psychologique, ou existentielle jugée réfractaire.

1.4 Cadre légal en France

Le vote de la loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie, dite loi Claeys-Leonetti, avait pour objectif d'impulser une nouvelle dynamique dans la prise en charge de la fin de vie et dans la diffusion de la culture palliative en France (10).

La grande nouveauté de cette loi est l'instauration d'un droit à la SPCMJD à la demande du patient, dans des conditions et selon une procédure strictes. La sédation doit être profonde car elle doit garantir l'altération totale de la conscience et ainsi éviter toute souffrance, et continue maintenue jusqu'au décès afin d'éviter de devoir réveiller le patient pour lui demander de réitérer son choix au nom du respect de l'autonomie

du patient (10). La loi précise que cette sédation doit être obligatoirement associée à une analgésie et à l'arrêt des traitements de maintien en vie, y compris la nutrition et l'hydratation artificielles qui sont désormais considérées comme des traitements et non des soins.

Ainsi, seules les sédations classées D3 P2 selon l'outil SEDAPALL relèvent de ce cadre législatif. Il est obligatoire d'organiser une procédure collégiale rigoureuse afin de vérifier le respect des conditions légales d'application de la SPCMJD, et de notifier l'ensemble de la procédure dans le dossier médical du patient. Ce type de sédation peut être mis en œuvre dans trois cas de figure (40) :

- « 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 » (typologie SEDAPALL D3a),
- « 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 » (typologie SEDAPALL D3b),
- « 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 » (typologie SEDAPALL D3c).

1.5 Recommandations préalables à la mise en œuvre d'une sédation en soins palliatifs

Lorsque la question d'une sédation (tout type de sédation confondu) se pose dans le domaine des soins palliatifs, il existe des conditions préalables à sa mise en œuvre (38). Tout d'abord, la compétence et l'expérience des équipes soignantes en soins palliatifs doivent être suffisantes. Si nécessaire, l'équipe en charge du patient peut se référer à une équipe spécialisée en soins palliatifs.

Ensuite, une estimation du pronostic du patient est nécessaire. Dans le cadre précis de la SPCMJD, l'un des critères nécessaires pour sa mise en œuvre est le pronostic vital engagé à court terme. Pour l'*European Association for Palliative Care* (EAPC) et pour la SFAP, cela correspond à une espérance de vie de quelques heures à quelques jours (41). L'évaluation du pronostic du patient doit être pluriprofessionnelle. L'aide de certains indicateurs peut également s'avérer utile. Beaucoup de scores ont été élaborés pour les pathologies cancéreuses, mais les situations de fin de vie ne se limitent pas uniquement à ce cadre nosologique. Afin d'englober l'ensemble des situations de fin de vie, l'échelle *Palliative Performance Scale* (PPS) ([annexe 4](#)) fournit une indication supplémentaire sur la survie prévisible d'un patient, en complément de l'évaluation pluriprofessionnelle. Ainsi, on se basera sur un faisceau d'arguments cliniques tels que la rapidité du déclin fonctionnel, l'atteinte d'organes vitaux, la présence de certains symptômes (anorexie, cachexie, dysphagie, œdèmes, dyspnée, oligoanurie...), l'altération des signes vitaux, ou la chute rapide du score PPS (41).

Aussi, bien que le patient soit le seul capable de caractériser une souffrance comme insupportable, son caractère réfractaire implique une démarche pluriprofessionnelle et

multidimensionnelle, afin de pouvoir attester de l'évaluation de la souffrance et de la mobilisation des moyens nécessaires pour son soulagement (42).

Enfin, le consentement du patient doit être recherché et peut être anticipé. Pour cela, il est nécessaire de donner une information exposant l'état clinique du patient, le pronostic de la maladie et ses risques évolutifs, les bénéfices attendus et limites de la sédation, ainsi que les alternatives thérapeutiques. La communication avec les proches, si le patient y consent, est importante afin de les aider à la compréhension de la situation. Dans tous les cas, un soutien des proches par l'équipe soignante est nécessaire. Si le patient est hors d'état d'exprimer sa volonté, on consultera obligatoirement ses éventuelles directives anticipées, ainsi que sa personne de confiance ou à défaut ses proches (17).

1.6 Recommandations de mise en œuvre thérapeutique et de surveillance de la sédation en soins palliatifs

En France, aucune molécule n'a d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'indication « sédation » dans le cadre des soins palliatifs (43). Bien qu'il n'existe pas d'analyses comparatives entre différentes molécules sédatives (11), il apparaît que le midazolam est la molécule la plus utilisée pour les sédations en soins palliatifs, à la fois en France et à l'international (14,44–46). Les dernières recommandations de la HAS sur les pratiques sédatives en situations palliatives, actualisées en janvier 2020, recommandent en première intention l'utilisation de midazolam à la fois pour les sédations proportionnées et les sédations profondes et continues maintenues jusqu'au décès (47).

La voie parentérale est recommandée pour l'administration du midazolam. La voie intraveineuse doit être si possible privilégiée par rapport à la voie sous-cutanée car elle permet une action plus rapide. Deux méthodes de mise en œuvre thérapeutique sont possibles : une dose de charge dont l'administration est réalisée par titration suivie d'un débit d'entretien, ou un débit continu d'emblée à augmenter progressivement sans dose de charge. La première méthode permet un endormissement rapide qui peut être nécessaire dans certaines situations d'urgence, mais qui peut parfois être mal vécue par les proches et les soignants, alors que la seconde permet un endormissement plus lent et peut être adaptée lorsque la sédation ne relève pas d'une urgence immédiate (48).

Les posologies de midazolam recommandées varient en fonction de l'indication, de la typologie et de la profondeur de sédation souhaitées, de l'âge du patient, de la présence ou non d'une insuffisance d'organe, de la voie d'administration, et de l'existence ou non d'une détresse nécessitant un soulagement urgent. D'une manière générale, il est recommandé d'induire la sédation par titration intraveineuse directe avec une dose de midazolam de 1 mg à renouveler toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation souhaitée. Si par la suite une dose d'entretien est nécessaire, elle débute à une dose horaire correspondant à 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration. En cas de décision d'administration d'un débit continu intraveineux de midazolam sans dose de charge, le débit peut être débuté à 1 mg/h avec adaptation posologique toutes les 30 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation souhaitée. Pour le maintien de la sédation, des doses de secours de midazolam, en bolus, égales à la dose reçue en une heure sont possibles et à prescrire de manière anticipée (9).

Il est recommandé de réaliser une surveillance pour toute pratique sédative en médecine palliative afin d'évaluer les effets de la sédation et d'anticiper un éventuel réveil ou des signes d'inconfort. Pour cela, des outils d'évaluation standardisés ont été élaborés afin de compléter l'évaluation clinique des équipes de soins. Trois critères principaux sont à évaluer car ils peuvent amener à une décision de modification thérapeutique (9) :

- La profondeur de la sédation évaluée par l'échelle de vigilance – agitation de Richmond, qui est une traduction française de la *Richmond Agitation – Sedation Scale* (RASS),
- Le degré de soulagement du patient évalué à l'aide d'échelles d'hétéro-évaluation. Pour la douleur, plusieurs outils standardisés existent selon les situations : Algoplus, Echelle d'Observation Comportementale (EOC), Evaluation Comportementale de la douleur chez la Personne Âgée (ECPA)... Pour la dyspnée, l'échelle recommandée est la *Respiratory Distress Observation Scale* (RDOS) (annexe 5),
- Les effets indésirables éventuels.

Pendant toute la durée de la sédation, les soins de confort, l'accompagnement du patient et de ses proches doivent être maintenus, voire renforcés. Il est recommandé de réévaluer régulièrement tous les autres traitements symptomatiques au regard de leur utilité. En cas de SPCMJD, les antalgiques doivent être systématiquement associés et les traitements de maintien en vie doivent être arrêtés. Dans les autres types de sédation, la douleur doit être systématiquement évaluée afin d'utiliser des antalgiques si nécessaire (9,17).

2. Le midazolam

2.1 Principales propriétés

Le midazolam est une molécule faisant partie de la classe des imidazo-benzodiazépines, synthétisée pour la première fois en 1976 (49). Cette classe regroupe de nombreuses molécules ayant des propriétés pharmacologiques communes : anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, amnésiques, myorelaxantes et anti-convulsivantes. Le midazolam possède des spécificités avantageuses qui lui permettent de se démarquer des autres benzodiazépines, notamment son caractère hydrosoluble permettant des voies d'administration variées, son effet sédatif dose-dépendant et sa demi-vie courte. Cela lui permet de répondre aux quatre critères d'exigence de la sédation en soins palliatifs : maniabilité et réversibilité, marge de sécurité thérapeutique, facilité d'emploi, et moindre coût (17).

2.2 Pharmacodynamie

Tout comme les autres benzodiazépines, le midazolam agit en potentialisant les effets de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), neuromédiateur inhibiteur du système nerveux. Il se fixe sur les récepteurs GABA_A et les rend ainsi plus sensibles à l'action du neuromédiateur, ce qui a pour effet une inhibition de la transmission de l'influx nerveux. Cela se traduit par une réduction de l'activité dans les aires du cerveau (50).

L'intensité de l'effet clinique du midazolam est fonction de la dose administrée et du pourcentage de fixation sur les récepteurs GABA_A. Ainsi, l'effet anxiolytique et anti-convulsivant est obtenu pour un taux de fixation inférieur à 20% , l'effet sédatif et

amnésiant pour un taux de fixation compris entre 30 et 50%, et l'effet hypnotique pour des valeurs supérieures à 60% (49).

2.3 Pharmacocinétique

En raison d'un important effet de passage hépatique, la biodisponibilité du midazolam administré par voie orale est de l'ordre de 40 à 50%. Par voie intra-nasale elle varie entre 60 et 80%, par voie intramusculaire elle est de 90% (51). Le midazolam administré par voie sous-cutanée a une excellente biodisponibilité, de l'ordre de 96% (52).

Après administration intraveineuse, lors de la distribution plasmatique le midazolam se lie fortement aux protéines plasmatiques, en moyenne de l'ordre de 96 à 97%, de manière indépendante de la dose et de la concentration. Seule la forme libre est pharmacologiquement active. Au pH physiologique, le midazolam devient une des benzodiazépines les plus lipophiles, ayant pour conséquence une entrée rapide dans les tissus cérébraux. La demi-vie de distribution varie ainsi de 4 à 18 minutes (50). Cette liposolubilité et cette liaison forte aux protéines plasmatiques est responsable d'un volume de distribution à l'équilibre élevé (53), allant de 1 à 2.5 L/kg chez les sujets sains (50).

Le midazolam est métabolisé dans les microsomes hépatiques, principalement par les cytochromes P450 3A3, 3A4, 3A5, et dans une moindre mesure par d'autres enzymes dont le cytochrome 2D6 (12,50). C'est la benzodiazépine dont le métabolisme hépatique est le plus important (49). L'hydroxylation du midazolam par le cytochrome P450 3A4 est à l'origine de plusieurs métabolites dont l' α -hydroxymidazolam. Celui-ci est un métabolite actif dont l'action sédatrice représente 60 à 80% de celle de la

molécule mère (49). Les deux autres métabolites issus de la métabolisation hépatique (4-hydroxymidazolam et $\alpha,4$ -dihydroxymidazolam), quantitativement peu importants, ne contribuent pas à l'effet pharmacologique du midazolam (49).

Le midazolam et ses métabolites sont tous excrétés dans les urines. La clairance plasmatique est élevée, elle varie de 5.8 à 9.0 mL/min/kg chez les sujets sains. La demi-vie d'élimination du midazolam est courte, de l'ordre de 1.5 à 3.5 heures. Celle de l' α -hydroxymidazolam est inférieure à une heure, il est rapidement éliminé sous forme glucuro-conjuguée inactive. Moins de 0.5% de la dose de midazolam est retrouvée inchangée dans les urines de 24h (50).

2.4 Variabilité inter-individuelle

La grande variabilité inter-individuelle pharmacodynamique et pharmacocinétique du midazolam a été rapidement notée (54). En effet, les posologies efficaces de midazolam permettant d'obtenir une sédation varient fortement en fonction des individus, parfois jusqu'à un facteur 10 (15,16). Cette forte variabilité inter-individuelle est d'origine multifactorielle, et encore imparfaitement expliquée (12). Cela justifie la nécessité de réaliser une titration du midazolam pour chaque patient.

2.5 Tolérance et tachyphylaxie

La tolérance est définie par la diminution de la réponse pharmacologique pour une administration prolongée de médicament. Pour obtenir le même effet, la dose doit être augmentée. On parle de tachyphylaxie lorsqu'une tolérance survient rapidement (55).

Tout comme la variabilité inter-individuelle, la tolérance aux benzodiazépines et au midazolam est un phénomène connu depuis plusieurs dizaines d'années (56). Les études suggèrent que l'utilisation prolongée de midazolam peut favoriser le développement d'une tolérance (57–59).

2.6 Effets indésirables

Outre les effets indésirables d'origine allergique et affections gastro-intestinales possibles (nausées, vomissements, constipation), les principaux effets indésirables décrits du midazolam sont de quatre types (49,60) :

- Les complications cardiovasculaires à type d'hypotension par baisse des résistances vasculaires, pouvant mener au collapsus,
- Les complications respiratoires à type de dépression respiratoire, apnée, voire arrêt respiratoire, qui sont dose-dépendantes et peuvent être favorisées par l'administration concomitante d'analgésiques,
- Les réactions paradoxales aux benzodiazépines à type de confusion, agitation, agressivité, troubles du comportement dont les facteurs de vulnérabilité sont encore imparfaitement connus (61),
- La dépendance physique dont le risque augmente en fonction de la dose et de la durée d'administration, qui peut amener à un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal.

3. Les autres agents de sédation possibles

3.1 Quand proposer une alternative thérapeutique au midazolam pour une sédation en phase palliative ?

Les recommandations HAS actualisées en janvier 2020 définissent le terme « efficacité insuffisante » du midazolam dans les sédations en phase palliative.

L'efficacité insuffisante se caractérise par :

- « une augmentation rapide des doses de midazolam sans effet notable ou avec un effet immédiat satisfaisant mais non durable,
- et/ou par la multiplication des doses de secours malgré l'adaptation continue des doses d'entretien ».

En cas d'efficacité insuffisante, les recommandations précisent que des médicaments sédatifs de deuxième intention doivent être envisagés rapidement. Pour cela, il est recommandé de prendre l'avis d'un médecin expérimenté dans les pratiques sédatives (9).

3.2 Choix de l'alternative thérapeutique

Selon les recommandations HAS actualisées en 2020, la classe médicamenteuse de choix de deuxième intention pour les sédations en phase palliative est celle des neuroleptiques. La chlorpromazine (LARGACTIL® en France) est à privilégier en cas de sédation par voie intraveineuse et la lévomépromazine (NOZINAN® en France) en cas de sédation par voie sous-cutanée. Il est recommandé de poursuivre de manière conjointe le midazolam lors de l'emploi d'un neuroleptique en raison de son action

protectrice sur les manifestations psychodysleptiques, correspondant à des perturbations des sensations visuelles, auditives, ou de l'humeur (9).

Cependant, d'autres molécules peuvent être utilisées en deuxième intention. En raison de leurs propriétés différentes et spécifiques, leur utilisation nécessite l'avis d'un médecin expérimenté ainsi qu'une équipe formée à leur utilisation et leur surveillance. Selon la molécule de deuxième intention utilisée, le midazolam peut soit être poursuivi, soit être progressivement arrêté. Il n'est recommandé ni de substituer le midazolam par une autre benzodiazépine, ni d'associer plusieurs benzodiazépines entre elles (9).

Les molécules de deuxième intention citées dans les recommandations HAS sont les suivantes :

- La kétamine est une molécule anesthésique dont la voie d'administration privilégiée est intraveineuse. Son délai d'action est court et l'effet clinique est dépendant de la dose. Aux doses subanesthésiques elle a un effet antihyperesthésique, analgésique et antidépresseur. Aux doses anesthésiques, elle réalise une anesthésie dissociative. Elle a l'avantage de présenter une activité analgésique propre et une action synergique avec les morphiniques. Le choix de cette molécule peut donc être privilégié en cas de douleur associée. En raison de ses effets secondaires psychodysleptiques, il est recommandé de poursuivre le midazolam, les benzodiazépines ayant une action protectrice sur ces manifestations (9,12).
- Le propofol (DIPRIVAN® en France) est le principal agent utilisé pour les anesthésies générales et ne peut être administré que par voie intraveineuse. Il a l'avantage d'avoir un effet rapide, prévisible, proportionnel à la dose, et d'avoir une demi-vie relativement courte. Sa propriété principale est hypnotique, il n'a pas ou peu d'effet amnésiant, analgésique ou anxiolytique. Il a également un

effet antiémétique. Il présente pour inconvénient de provoquer une dépression circulatoire et respiratoire, bien qu'il soit compatible avec une respiration spontanée, et de nécessiter des changements de seringues fréquents (12).

- Le phénobarbital (GARDENAL® en France) fait partie de la famille des barbituriques et a l'avantage de pouvoir être utilisé par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée avec une bonne tolérance. Il présente un délai d'action intermédiaire et une demi-vie longue. Ses propriétés principales sont hypnotiques et anticonvulsivantes, il n'a pas de réel effet analgésique. Il expose en revanche à un risque de dépression respiratoire associé à un risque accru de vomissement. Il peut être utile dans le cas particulier d'un état de mal épileptique contre-indiquant les neuroleptiques (9,12).
- Le gamma hydroxybutyrate (ou oxybate) de sodium (GAMMA OH® en France) s'administre par voie intraveineuse car son pH alcalin contre-indique la voie sous-cutanée. Son délai d'action et sa demi-vie sont courts. L'effet clinique est dose-dépendant : il est d'abord euphorisant et relaxant puis sédatif et hypnotique. Il n'a aucun effet analgésique et est peu dépresseur respiratoire. Les principaux risques sont des convulsions en raison de l'abaissement du seuil épileptogène, l'apparition d'une hypokaliémie, et un syndrome de sevrage en cas d'arrêt après administration prolongée (9,12).
- La dexmédétomidine (DEXDOR® en France) est commercialisée en France depuis 2013 et a une AMM pour les sédations légères à modérées en unité de soins intensifs. La voie d'administration privilégiée est intraveineuse mais la voie sous-cutanée est possible. Son effet clinique est dose-dépendant et permet une sédation coopérative avec possibilité de communication avec le patient. Elle a l'avantage d'avoir des propriétés analgésiques propres et un effet

d'épargne morphinique, ainsi que peu ou pas d'effet dépresseur respiratoire. Son action est en revanche retardée avec un équilibre atteint au bout d'une dizaine d'heures, et il existe un risque de bradycardie, d'hypotension et de fibrillation auriculaire (12).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique descriptive et analytique, multicentrique, prospective, sur une durée de six mois consécutifs, du 6 janvier au 6 juillet 2020 inclus.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'incidence des échecs de sédation par midazolam en phase palliative dans les USP des Hauts-de-France sur une durée de six mois.

Les objectifs secondaires étaient :

- De décrire les pratiques sédatives par midazolam en phase palliative,
- De décrire les critères retenus par les médecins pour définir l'échec de sédation par midazolam en phase palliative,
- De décrire les pratiques en cas d'échec de sédation par midazolam en phase palliative,
- De déterminer les facteurs associés à l'échec de sédation par midazolam d'une part et à une posologie de midazolam élevée (≥ 5 mg/h) d'autre part.

3. Nombre de sujets nécessaires

Un total de 200 patients était nécessaire pour assurer une précision de 5% (demi-largeur de l'intervalle de confiance à 95%) à l'estimation de la proportion de patients avec échec de sédation par midazolam si cette proportion était de 15%. Celle-ci a été déterminée suite aux recherches bibliographiques réalisées en amont de l'étude. Ce nombre de patients permettait par ailleurs d'assurer une puissance satisfaisante à l'analyse de facteurs associés à l'échec de sédation par midazolam et à une posologie de midazolam élevée. Ainsi, pour une caractéristique à deux modalités équilibrées dans la population, la puissance était de 80.7% si la proportion d'échec de sédation par midazolam était de 8% dans un groupe et de 22% dans l'autre, le test étant réalisé au seuil alpha 5% bilatéral.

Ce nombre de patients semblait atteignable sur la base des données bibliographiques relatives à la prévalence des sédations en phase palliative. Ainsi, un peu moins de 2 inclusions en moyenne par mois et par USP pendant une durée de 6 mois étaient nécessaires si 20 USP acceptaient de participer à l'étude.

4. Recrutement des centres

Seules les USP ont été recrutées pour l'étude afin de sélectionner des équipes spécialisées en soins palliatifs ayant l'habitude des pratiques sédatives et connaissant déjà l'outil SEDAPALL.

Pour cela, l'annuaire national des structures de soins palliatifs de la SFAP (62) a été consulté afin de sélectionner toutes les USP des Hauts-de-France soit un total de 30

USP (2 dans l'Aisne, 16 dans le Nord, 3 dans l'Oise, 8 dans le Pas-de-Calais et 1 dans la Somme).

Les chefs de service de chaque USP ont été contactés par courriel en novembre 2019 pour leur demander de participer à l'étude. Le courriel contenait également un lien vers un bref questionnaire en ligne (annexe 7), différent du questionnaire de l'étude, avec questions ouvertes visant à introduire le sujet de l'étude. Ce questionnaire en ligne était adressé à tous les médecins thésés travaillant dans les USP contactées. Les réponses collectées ont aidé à rédiger le questionnaire de l'étude.

Les chefs de service n'ayant pas répondu au courriel ont été contactés par téléphone début décembre 2019 afin de recueillir leur participation ou non à l'étude. Sur les 30 USP sélectionnées, 25 ont accepté de participer à l'étude (annexe 6).

Sur la période de mi-décembre 2019 à début janvier 2020, chacun des chefs de service des 25 USP a bénéficié d'un entretien soit physique (pour 14 USP), soit téléphonique (pour 11 USP) afin de présenter le questionnaire de l'étude, répondre aux questions des médecins participants et favoriser l'adhésion à l'étude. Pendant toute la durée de l'étude, les médecins participants ont reçu mensuellement des courriels de rappel concernant l'étude.

5. Critères d'inclusion et d'exclusion

La période d'inclusion de la population de l'étude s'étendait du 6 janvier 2020 au 6 juillet 2020 inclus.

Tout patient adulte d'au moins 18 ans hospitalisé en USP participante pour qui une sédation par midazolam en phase palliative était débutée durant l'hospitalisation

pendant la période définie, pouvait être inclus dans l'étude. Les pratiques anxiolytiques à des doses de midazolam n'entraînant pas d'altération significative de la vigilance n'étaient pas concernées par l'étude. En cas de « répétition » de sédation par midazolam chez un même patient, celui-ci n'était inclus dans l'étude que pour la première sédation. Étaient exclus de l'étude les patients chez qui une sédation par midazolam était réalisée en dehors du service pendant la durée d'hospitalisation en USP (par exemple une sédation réalisée au bloc opératoire pour une intervention).

6. Elaboration du questionnaire de l'étude

Le questionnaire de l'étude se présentait sous format papier (annexe 10). Il a été construit après avoir réalisé des recherches bibliographiques sur la sédation en phase palliative. Les facteurs identifiés dans la littérature comme pouvant influencer l'efficacité du midazolam ont été intégrés au questionnaire. De même, les réponses collectées dans le questionnaire en ligne envoyé aux médecins participants ont été prises en compte. Le questionnaire de l'étude a été construit avec l'avis de l'Unité de Méthodologie et Biostatistique du Centre Oscar Lambret (COL). La version finale a été testée par trois médecins exerçant dans l'USP du COL, avant son impression et sa distribution.

Le questionnaire de l'étude comportait 5 parties :

- La première partie permettait de renseigner les caractéristiques générales du patient,
- La seconde partie concernait les thérapeutiques du patient en cours lors de l'instauration de la sédation par midazolam,

- La troisième partie traitait de la sédation par midazolam du patient (indication, intentionnalité, modalités d'administration et de surveillance),
- Les deux dernières parties ne devaient être remplies qu'en cas d'échec de la sédation par midazolam. Cet échec était déterminé par le médecin remplissant le questionnaire et devait être justifié dans la quatrième partie. Les situations cliniques ayant nécessité des adaptations de posologie du midazolam ou des nouvelles titrations après l'obtention d'une sédation initialement efficace n'étaient pas considérées comme des échecs de sédation par midazolam. La cinquième partie portait sur l'attitude thérapeutique en cas d'échec de sédation par midazolam.

La majorité des questions étaient fermées afin de limiter les imprécisions et les biais. Une minorité de questions étaient ouvertes. Le questionnaire se clôturait par une zone de texte libre afin que les participants puissent éventuellement rajouter des commentaires sur la situation clinique.

7. Déroulement de l'étude et organisation du recueil de données

Chaque questionnaire rempli par les USP participantes était récupéré au fur et à mesure afin d'être analysé. Si des données étaient manquantes ou incohérentes, les médecins ayant rempli les questionnaires étaient rapidement recontactés (en moins de 48 heures en moyenne) afin de corriger les éventuelles erreurs. Cette organisation visait à limiter au maximum les biais de rappel et les erreurs de remplissage.

Les données ont été saisies de manière anonymisée au fur et à mesure sur un tableur Excel pendant toute la durée de l'étude, en attribuant à chaque patient un numéro d'étude. La table de correspondance entre données patient du questionnaire (comprenant première lettre du nom de famille et du prénom, mois et année de naissance) et numéro d'étude est restée confidentielle et sécurisée par un mot de passe. Une fois la date de fin d'étude passée, le recueil de données a été analysé à l'Unité de Méthodologie et Biostatistique du COL.

8. Critères de jugement et données recueillies

Le critère de jugement principal correspondait à l'incidence des échecs de sédation par midazolam en phase palliative, qui était défini de manière documentée par le médecin remplissant le questionnaire.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Indications des sédations,
- Typologie SEDAPALL des sédations,
- Durée des sédations,
- Modalités d'administration du midazolam,
- Modalités d'évaluation de l'efficacité des sédations,
- Critères retenus par les médecins pour définir l'échec de sédation par midazolam,
- Pratiques en cas d'échec de sédation par midazolam.

Les autres données recueillies étaient les suivantes :

- Caractéristiques de la population étudiée,
- Thérapeutiques en cours lors de l'instauration de la sédation par midazolam.

9. Méthodologie statistique

L'incidence des échecs de sédation par midazolam en phase palliative a été estimée par la proportion de patients avec échec de sédation par midazolam, avec son intervalle de confiance à 95%.

La distribution des variables qualitatives a été décrite par les effectifs et pourcentages. La distribution des variables quantitatives a été décrite par les moyennes et écarts-types, ainsi que les médianes et valeurs extrêmes. Les données manquantes (DM) ont été indiquées.

Une analyse des facteurs pouvant être associés à l'échec de sédation par midazolam d'une part et à une posologie élevée (≥ 5 mg/h) de midazolam d'autre part a été réalisée. Les caractéristiques des patients en échec de sédation par midazolam ont été comparées aux caractéristiques des patients avec sédation efficace d'une part, et les caractéristiques des patients dont la posologie maximale atteinte de midazolam était ≥ 5 mg/h ont été comparées aux caractéristiques des patients dont la posologie maximale atteinte de midazolam était < 5 mg/h d'autre part, par des régressions logistiques univariées. L'analyse finale a été réalisée au seuil alpha 5% bilatéral. Les variables étudiées pour ces deux analyses ont été choisies à partir des facteurs identifiés dans la littérature comme pouvant influencer l'efficacité du midazolam et des résultats de l'étude.

Le logiciel utilisé était Stata version 15.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

10. Accords réglementaires

Il s'agissait d'une étude sur données à partir des dossiers médicaux, hors Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH), réalisée en conformité avec la méthodologie de référence MR004 et les exigences du Règlement Général de Protection des Données (RGPD). Elle ne requérait donc pas d'autre autorisation réglementaire.

Tous les patients dont les données ont été réutilisées dans le cadre de cette étude sont décédés lors de la période de sa réalisation : en absence d'opposition de leur vivant, leur non-opposition était considérée de principe. Un seul patient a été exclu des analyses en raison de son statut (vivant/décédé) inconnu.

Les coûts de l'organisation logistique de l'étude n'ont pas été subventionnés et l'étude n'a pas bénéficié de soutien financier public ou privé.

RÉSULTATS

1. Questionnaire réalisé préalablement à l'étude

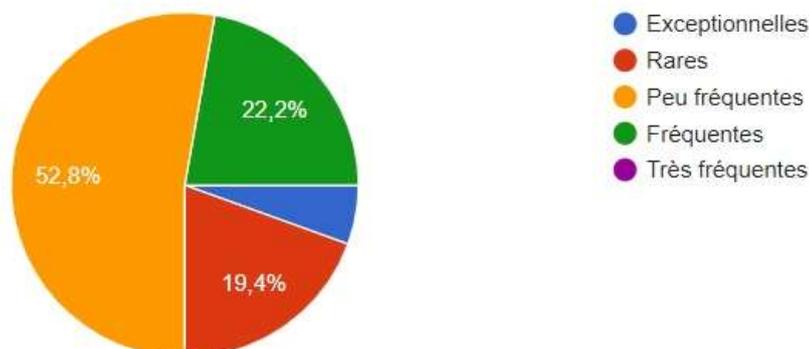
Un questionnaire en ligne a été envoyé aux médecins travaillant dans les USP participantes avant le début de l'étude. Au total, 41 médecins thésés de 25 USP différentes ont répondu au questionnaire. L'âge moyen des participants était de 44.7 ans (avec des valeurs extrêmes de 29 et 70 ans) et le nombre moyen d'années de travail en USP était de 8.6 ans (avec des valeurs extrêmes de 1 et 25 ans). La formation diplômante en soins palliatifs des médecins ayant participé à ce questionnaire est disponible en annexe 8.

36 participants (87.8%) ont déjà été confrontés au moins une fois à une situation d'échec de sédation par midazolam en phase palliative.

Parmi eux, 52.8% considéraient cette situation comme peu fréquente, 22.2% comme fréquente, 19.4% comme rare, et 5.6% comme exceptionnelle. Aucun d'eux ne considérait cette situation très fréquente.

Diriez-vous que les situations d'échec de sédation palliative par Midazolam sont :

36 réponses



A la question ouverte « Selon quel(s) critère(s) définiriez-vous une situation d'échec de sédation par midazolam en phase palliative ? », les réponses étaient variables et composites, elles sont disponibles en intégralité en annexe 9.

On distinguait 4 grandes catégories de critères d'échec de sédation :

- Selon l'évaluation clinique :
 - Réveils ou non endormissement malgré des posologies croissantes de midazolam,
 - Non soulagement des symptômes, patient inconfortable,
 - Absence de réponse clinique à l'augmentation des doses de midazolam, modification continue des posologies, durée longue d'induction de la sédation.
- Selon l'utilisation d'une échelle :
 - Score inférieur à 4 sur l'échelle d'évaluation de la sédation de Rudkin,
 - Score supérieur à -4 sur l'échelle de vigilance – agitation de Richmond.

- Selon la posologie de midazolam :
 - o Des posologies de titration supérieures à 8, 10, 20, ou 30 mg,
 - o Des posologies de débit continu supérieures à 8, 10, ou 20 mg/h,
 - o Un échec de la sédation malgré une majoration de 25 à 50% du débit continu.

- Selon la survenue d'effet indésirable :
 - o Réaction paradoxale avec agitation (seul effet indésirable cité).

2. Population incluse

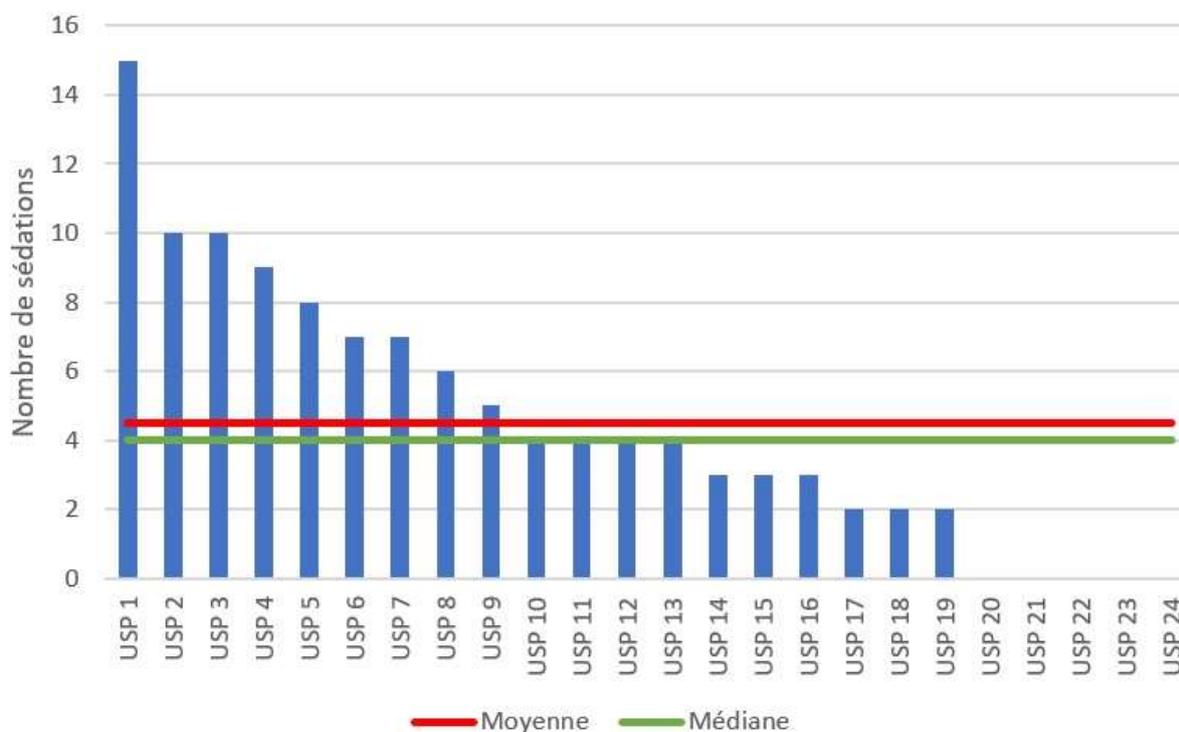
Un total de 108 questionnaires répondant aux critères d'inclusion a été recueilli durant la période d'étude. En raison du statut vivant/décédé inconnu d'un patient, celui-ci a été exclu des analyses. L'étude portait donc sur 107 patients.

Sur les 25 USP participantes, 6 (24%) n'ont envoyé aucun questionnaire pendant la période d'étude. La raison a été recherchée pour chacune d'elles : 5 USP ont répondu ne pas avoir fait de sédation répondant aux critères d'inclusion pendant la période d'étude, 1 USP a répondu ne pas avoir eu le temps de remplir les questionnaires. Parmi les 19 USP ayant envoyé des questionnaires durant la période d'étude, le nombre de sédations réalisées par USP variait de 2 à 15.

Le nombre moyen de sédations réalisées par USP sur la période d'étude de 6 mois était de 4.5, la médiane de 4 avec des valeurs extrêmes de 0 et 15.

La répartition du nombre de sédations réalisées par USP durant la période d'étude est présentée dans la figure 1.

Figure 1. Répartition du nombre de sédations réalisées par USP durant la période d'étude



Note : L'USP n'ayant pas envoyé de questionnaire par manque de temps a été exclue des calculs.

3. Caractéristiques de la population

3.1 Caractéristiques générales

Le sex-ratio était de 1.18 (58 hommes soit 54.2% de la population, 49 femmes soit 45.8% de la population). Dans le groupe « succès de sédation », il était de 1.02 (43 hommes pour 42 femmes). Dans le groupe « échec de sédation », il était de 2.14 (15 hommes pour 7 femmes).

L'âge moyen était de 67.9 ans (+/- 14.3), l'âge médian de 71 ans avec des valeurs extrêmes de 31 et 96 ans. L'âge moyen dans le groupe « succès de sédation » était de 69.1 ans contre 63.1 ans dans le groupe « échec de sédation ».

Les caractéristiques générales de la population sont présentées dans le tableau 1. Les autres paramètres relevés (statut tabagique, statut éthylique, fonction rénale, fonction hépatique, albuminémie) car pouvant influencer l'efficacité du midazolam sont disponibles en annexe 11.

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population

Caractéristiques ⁽¹⁾	Succès de sédation		Échec de sédation		Total	
Age en années	N=85		N=22		N=107	
Median - (Range)	72.0	(37.0 ; 96.0)	65.0	(31.0 ; 93.0)	71.0	(31.0 ; 96.0)
Mean - SD	69.1	13.5	63.1	16.5	67.9	14.3
Sexe	N=85		N=22		N=107	
Homme	43	50.6%	15	68.2%	58	54.2%
Femme	42	49.4%	7	31.8%	49	45.8%
Poids en kg (DM=37)	N=54		N=16		N=70	
Median - (Range)	60.0	(30.0 ; 90.0)	64.8	(35.3 ; 78.0)	60.0	(30.0 ; 90.0)
Mean - SD	60.6	14.8	63.2	12.4	61.2	14.3
Motif d'admission en USP	N=85		N=22		N=107	
Pathologie cancéreuse	71	83.5%	19	86.4%	90	84.1%
Pathologie non cancéreuse	14	16.5%	3	13.6%	17	15.9%
PPS (%)	N=85		N=22		N=107	
10	25	29.4%	2	9.1%	27	25.2%
20	28	32.9%	8	36.4%	36	33.6%
30	16	18.8%	7	31.8%	23	21.5%
40	12	14.1%	2	9.1%	14	13.1%
50	2	2.4%	1	4.5%	3	2.8%
60	1	1.2%	2	9.1%	3	2.8%
70	1	1.2%	0	0.0%	1	0.9%

(1) Les pourcentages sont calculés sur l'effectif total de chaque groupe (« Succès de sédation », « Echec de sédation » et Total) sans inclure les données manquantes le cas échéant.

La pathologie incurable responsable de la prise en charge palliative était un cancer pour 90 patients (84.1%). Pour ces patients, les localisations primitives les plus fréquentes étaient digestives (27.8%), pulmonaires (20%), gynécologiques (18.9%) et de la sphère ORL (11.1%). Le détail des pathologies cancéreuses est présenté dans le tableau 2. Pour 17 patients (15.9% de l'effectif total), la pathologie incurable

responsable de la prise en charge palliative n'était pas d'origine cancéreuse, le détail de ces pathologies est présenté dans le tableau 3.

Tableau 2. Détail des pathologies cancéreuses

Caractéristiques ^{(1) (2)}	Succès de sédation N=71		Échec de sédation N=19		Total N=90	
	N	%	N	%	N	%
Digestif	23	32.4%	2	10.5%	25	27.8%
Colon	8	11.3%	0	0.0%	8	8.9%
Estomac	2	2.8%	1	5.3%	3	3.3%
Œsophage	3	4.2%	0	0.0%	3	3.3%
Pancréas	4	5.6%	1	5.3%	5	5.6%
Rectum	3	4.2%	0	0.0%	3	3.3%
Voies biliaires	2	2.8%	0	0.0%	2	2.2%
Péritoine	1	1.4%	0	0.0%	1	1.1%
Pulmonaire	14	19.7%	4	21.1%	18	20.0%
Poumon	13	18.3%	4	21.1%	17	18.9%
Plèvre	1	1.4%	0	0.0%	1	1.1%
Gynécologique	12	16.9%	5	26.3%	17	18.9%
Col de l'utérus	0	0.0%	1	5.3%	1	1.1%
Ovaire	4	5.6%	1	5.3%	5	5.6%
Utérus	2	2.8%	0	0.0%	2	2.2%
Vulve	2	2.8%	0	0.0%	2	2.2%
Sein	4	5.6%	3	15.8%	7	7.8%
ORL	6	8.5%	4	21.1%	10	11.1%
Urinaire	5	7.0%	2	10.5%	7	7.8%
Voies urinaires	0	0.0%	1	5.3%	1	1.1%
Rein	1	1.4%	1	5.3%	2	2.2%
Vessie	4	5.6%	0	0.0%	4	4.4%
Sang	4	5.6%	0	0.0%	4	4.4%
Cerveau	2	2.8%	1	5.3%	3	3.3%
Peau	3	4.2%	0	0.0%	3	3.3%
Prostate	0	0.0%	2	10.5%	2	2.2%
Thyroïde	2	2.8%	0	0.0%	2	2.2%
Autre⁽³⁾	2	2.8%	0	0.0%	2	2.2%

(1) Plusieurs possibilités pour un même patient

(2) Les pourcentages sont calculés sur l'effectif des sujets admis pour pathologie cancéreuse (soit N=71 dans le groupe « Succès », N=19 dans le groupe « Echec » et N=90 pour le total).

(3) La catégorie « autre » correspond à « sarcome des tissus mous » et « os ».

Tableau 3. Détail des pathologies non cancéreuses

Caractéristiques ⁽¹⁾	Succès de sédation N=14		Échec de sédation N=3		Total N=17	
	N	%	N	%	N	%
Pathologie respiratoire au stade terminal	5	(35.7%)	1	(33.3%)	6	(35.3%)
Sclérose latérale amyotrophique	6	(42.9%)	0	(0.0%)	6	(35.3%)
Insuffisance cardiaque terminale	1	(7.1%)	2	(66.7%)	3	(17.6%)
Maladie de Creutzfeldt Jakob	1	(7.1%)	0	(0.0%)	1	(5.9%)
Complication vasculaire post-opératoire	1	(7.1%)	0	(0.0%)	1	(5.9%)

(1) Les pourcentages sont calculés sur l'effectif des sujets admis pour pathologie non cancéreuse (soit N=14 dans le groupe « Succès », N=3 dans le groupe « Echec » et N=17 pour le total).

3.2 Thérapeutiques en cours lors de l'instauration de la sédation

83.2% des patients de l'étude étaient traités par opioïdes au moment de l'instauration de la sédation par midazolam. Ils étaient 77.3% dans le groupe « échec de sédation » contre 84.7% dans le groupe « succès de sédation ». Parmi les patients sous opioïdes, 64% étaient traités par de la morphine. Les deux autres molécules les plus utilisées étaient l'oxycodone (19.1%) et le fentanyl (12.4%). La dose moyenne en équivalent morphine orale était de 284.3 mg sur 24 heures. La dose médiane en équivalent morphine orale était de 75 mg sur 24 heures, avec des valeurs extrêmes de 12 et 5760 mg sur 24 heures.

60.7% des patients de l'étude étaient pré-exposés au midazolam, c'est-à-dire qu'ils bénéficiaient déjà d'une prescription de midazolam au moment de l'instauration de la sédation. Ils étaient 72.7% dans le groupe « échec de sédation » contre 57.6% dans le groupe « succès de sédation ». La posologie moyenne de midazolam prescrite chez les patients pré-exposés était de 24.1 mg sur 24 heures. La posologie médiane était de 14.4 mg sur 24 heures avec des valeurs extrêmes de 0.5 et 168 mg sur 24 heures.

39.3% des patients de l'étude étaient sous corticothérapie au moment de l'instauration de la sédation par midazolam. Ils étaient 50% dans le groupe « échec de sédation » contre 36.5% dans le groupe « succès de sédation ».

28% des patients de l'étude avaient une prescription de neuroleptique (36.4% dans le groupe « échec de sédation » contre 25.9% dans le groupe « succès de sédation »).

24.3% avaient une prescription d'antidépresseur (40.9% dans le groupe « échec de sédation » contre 20% dans le groupe « succès de sédation »).

21.5% avaient une prescription de benzodiazépine ou hypnotique hors midazolam (31.8% dans le groupe « échec de sédation » contre 18.8% dans le groupe « succès de sédation »).

12.1% avaient une prescription d'antihistaminique.

Aucun patient de l'étude n'avait de prescription de barbiturique.

Seuls 5 patients sur 105 (DM=2) avaient une prescription d'une autre molécule pouvant influencer l'efficacité du midazolam (2 avaient de la clonidine, 2 du fluconazole et 1 du vérapamil) mais aucun de ces patients n'a présenté d'échec de sédation par midazolam. La liste complète des molécules pouvant influencer l'efficacité du midazolam et recherchées dans le questionnaire de l'étude est disponible en annexe 12.

Les thérapeutiques en cours lors de l'instauration de la sédation par midazolam sont décrites dans le tableau 4. Le détail des molécules prescrites pour les catégories neuroleptiques, antidépresseurs, benzodiazépines et hypnotiques hors midazolam, et antihistaminiques est disponible en annexe 13.

Tableau 4. Thérapeutiques en cours lors de l'instauration de la sédation

Caractéristiques ^{(1) (2)}	Succès de sédation N=85		Échec de sédation N=22		Total N=107	
Opiïdes ⁽³⁾	72	84.7%	17	77.3%	89	83.2%
Morphine	46	63.9%	11	64.7%	57	64.0%
Oxycodone	14	19.4%	3	17.6%	17	19.1%
Fentanyl	10	13.9%	1	5.9%	11	12.4%
Sufentanil	2	2.8%	1	5.9%	3	3.4%
Méthadone	0	0.0%	1	5.9%	1	1.1%
Tramadol	1	1.4%	0	0.0%	1	1.1%
Dose en équivalent morphine orale en mg sur 24h	N=72		N=17		N=89	
Median - (Range)	72.0 (12.0 ; 5,760.0)		120.0 (18.0 ; 864.0)		75.0 (12.0 ; 5,760.0)	
Mean - SD	304.0	774.1	201.1	221.2	284.3	702.8
Midazolam (pré-exposition)	49	57.6%	16	72.7%	65	60.7%
Posologie de midazolam en mg sur 24h	N=49		N=16		N=65	
Median - (Range)	14.4 (0.5 ; 168.0)		20.0 (5.0 ; 168.0)		14.4 (0.5 ; 168.0)	
Mean - SD	19.5	24.9	38.2	44.8	24.1	31.7
Corticoïdes	31	36.5%	11	50.0%	42	39.3%
Dose en équivalent prednisone en mg sur 24h	N=31		N=11		N=42	
Median - (Range)	87.5 (12.5 ; 225.0)		75.0 (20.0 ; 100.0)		75.0 (12.5 ; 225.0)	
Mean - SD	94.8	52.0	68.2	20.6	87.8	47.1
Neuroleptiques	22	25.9%	8	36.4%	30	28.0%
Antidépresseurs ⁽³⁾	17	20.0%	9	40.9%	26	24.3%
Benzodiazépines et hypnotiques hors midazolam ⁽³⁾	16	18.8%	7	31.8%	23	21.5%
Antihistaminiques	12	14.1%	1	4.5%	13	12.1%
Barbituriques	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

(1) Les pourcentages de chaque classe thérapeutique sont calculés sur l'effectif total de chaque groupe (soit N=85 dans le groupe « Succès de sédation », N=22 dans le groupe « Echec de sédation » et N=107 pour le « Total ») sans inclure les données manquantes le cas échéant.

(2) Les pourcentages indiqués pour chaque molécule sont calculés sur l'effectif de la classe thérapeutique concernée.

(3) Plusieurs possibilités pour un même patient

4. Objectif principal : incidence des échecs de sédation par midazolam en phase palliative

Sur l'ensemble des 107 patients inclus dans l'analyse, 22 patients soit 21% (IC95% [13% – 29%]) ont été considérés en échec de sédation par midazolam. Les 85 autres patients soit 79% ont bénéficié d'une sédation par midazolam considérée comme efficace.

5. Description des pratiques sédatives par midazolam en phase palliative

5.1 Indications des sédations

Plusieurs indications étaient possibles pour un même patient.

La catégorie d'indication de sédation la plus fréquente correspondait aux symptômes réfractaires en phase palliative, retrouvée 61 fois soit dans 57% des cas. Elle représentait 54.5% des catégories d'indication du groupe « échec de sédation » et 57.6% du groupe « succès de sédation ». Les symptômes les plus cités étaient l'agitation réfractaire, l'anxiété réfractaire et la douleur physique réfractaire.

Les complications aiguës à risque vital immédiat en phase terminale étaient retrouvées 33 fois soit dans 30.8% des cas, essentiellement représentées par la détresse respiratoire aiguë à risque vital immédiat (représentant 22.7% des indications du groupe « échec de sédation » contre 30.6% du groupe « succès de sédation »).

Les situations spécifiques et complexes étaient retrouvées 33 fois soit dans 30.8% des cas, essentiellement représentées par la détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire (représentant 40.9% des indications du groupe « échec de sédation » contre 28.2% du groupe « succès de sédation »).

Toutes catégories d'indications confondues, les indications étaient par ordre de fréquence la détresse respiratoire aiguë à risque vital immédiat (29% des cas), la détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire (23.4% des cas), l'agitation réfractaire (19.6% des cas), l'anxiété réfractaire (19.6% des cas) et la douleur physique réfractaire (17.8% des cas).

Les indications des sédations sont présentées dans le tableau 5, et la répartition des indications toutes catégories confondues est représentée dans la figure 2.

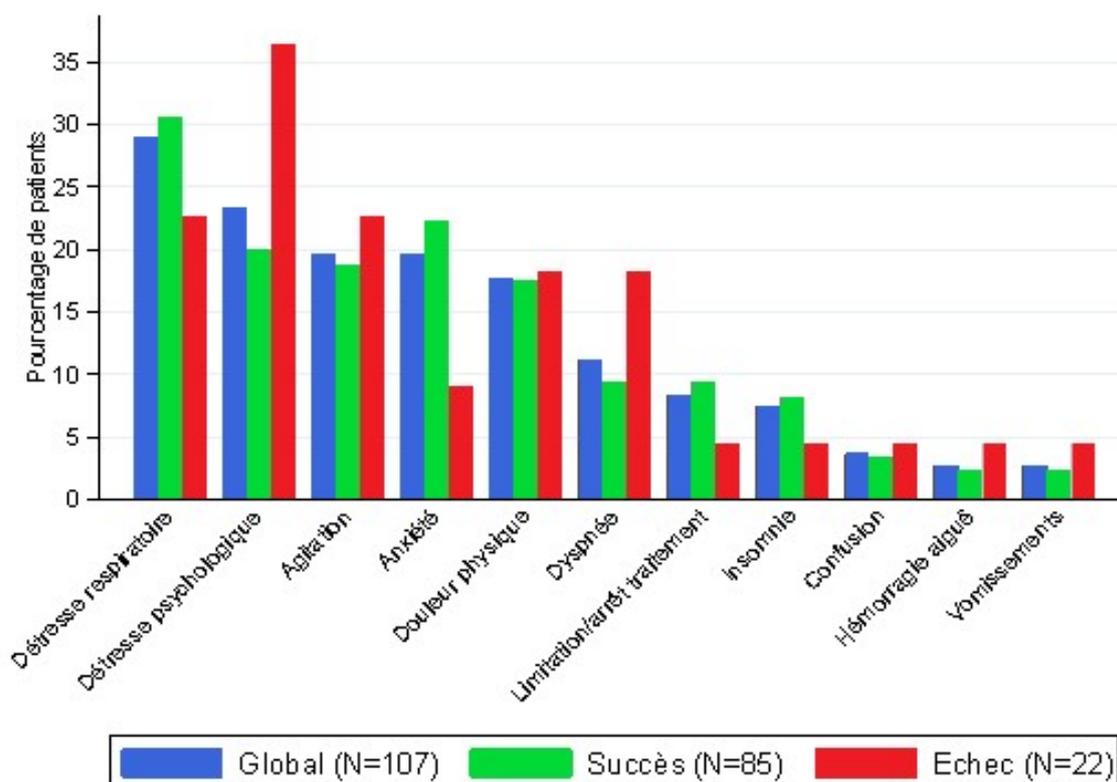
Tableau 5. Indications des sédations

Caractéristiques ^{(1) (2)}	Succès de sédation N=85	Échec de sédation N=22	Total N=107
Symptômes réfractaires en phase palliative	49 57.6%	12 54.5%	61 57.0%
Agitation réfractaire	16 18.8%	5 22.7%	21 19.6%
Anxiété réfractaire	19 22.4%	2 9.1%	21 19.6%
Douleur physique réfractaire	15 17.6%	4 18.2%	19 17.8%
Dyspnée réfractaire	8 9.4%	4 18.2%	12 11.2%
Insomnie réfractaire	7 8.2%	1 4.5%	8 7.5%
Confusion réfractaire	3 3.5%	1 4.5%	4 3.7%
Vomissements réfractaires	2 2.4%	1 4.5%	3 2.8%
Complications aiguës à risque vital immédiat en phase terminale	27 31.8%	6 27.3%	33 30.8%
Détresse respiratoire aiguë à risque vital immédiat	26 30.6%	5 22.7%	31 29.0%
Hémorragie aiguë à risque vital immédiat	2 2.4%	1 4.5%	3 2.8%
Situations spécifiques et complexes	24 28.2%	9 40.9%	33 30.8%
Détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire	17 20.0%	8 36.4%	25 23.4%
Décision de limitation ou arrêt de traitement susceptible de maintenir en vie	8 9.4%	1 4.5%	9 8.4%

(1) Les pourcentages des catégories d'indication et de chaque indication sont calculés sur l'effectif total de chaque groupe (soit N=85 dans le groupe « Succès de sédation », N=22 dans le groupe « Echec de sédation » et N=107 pour le « Total »).

(2) Plusieurs indications de sédation sont possibles pour un même patient.

Figure 2. Répartition des indications (toutes catégories confondues)



Note : plusieurs indications de sédation sont possibles pour un même patient

5.2 Intentionnalité des sédations selon l'outil SEDAPALL

- Axe D : Durée

La durée intentionnelle de la majorité des sédations par midazolam a été cotée D2, c'est-à-dire sédation de durée indéterminée ou potentiellement réversible selon l'outil SEDAPALL (53 patients soit 49.5% de l'effectif total). Chez tous ces patients, la sédation a finalement été maintenue jusqu'au décès du patient.

36.5% des sédations par midazolam (soit 39 patients) ont été cotées D3, c'est-à-dire sédation maintenue jusqu'au décès ou irréversible selon l'outil SEDAPALL. Tous ces patients ont effectivement bénéficié d'une sédation maintenue jusqu'au décès.

14% des sédations par midazolam (soit 15 patients) ont été cotées D1, c'est-à-dire sédation transitoire ou réversible selon l'outil SEDAPALL. Parmi ces patients, 13 (soit 86.7%) ont effectivement bénéficié d'une sédation réversible, mais 2 sédations (soit 13.3%) ont finalement été maintenues jusqu'au décès.

Au total, sur les 107 patients inclus dans l'étude, 94 (soit 87.9%) ont bénéficié d'une sédation finalement irréversible et 13 (soit 12.1%) ont bénéficié d'une sédation finalement réversible.

- Axe P : Profondeur

54 sédations (soit 50.5%) ont été cotées P2, c'est-à-dire sédation profonde d'emblée.

53 sédations (soit 49.5%) ont été cotées P1, c'est-à-dire sédation proportionnée.

56.6% des sédations cotées « de durée indéterminée ou potentiellement réversible » (D2) ont été cotées P1, 43.4% ont été cotées P2. La majorité des sédations cotées « transitoires ou réversibles » (D1) ont été cotées P1 (86.7%), la majorité des sédations cotées « maintenues jusqu'au décès ou irréversibles » (D3) ont été cotées P2 (74.4%).

Parmi les sédations cotées D3 P1, 40% ont été cotées D3d (soit « hors du cadre du droit à la SPCMJD »).

- Axe C : Consentement

Pour 35 patients (soit 32.7%), la sédation a été cotée C0 c'est-à-dire absence de consentement, en majeure partie (pour 33 patients) car le patient n'était pas en capacité d'exprimer sa volonté (typologie SEDAPALL C0a). Pour 33 patients (soit

30.8%) la sédation a été cotée C1 c'est-à-dire consentement donné par anticipation. Pour 6 patients (soit 5.6%) elle a été cotée C2 c'est-à-dire consentement recueilli. Pour 33 patients (soit 30.8%) elle a été cotée C3 c'est-à-dire demande de sédation.

Pour la majorité des sédations cotées « transitoires ou réversibles » (D1) et « maintenues jusqu'au décès ou irréversibles » (D3), les patients avaient demandé la sédation, correspondant à la typologie C3 (46.7% des sédations D1 et 59% des sédations D3). Pour 49.1% des sédations cotées « de durée indéterminée ou potentiellement réversibles » (D2) le consentement n'avait pas été recueilli (correspondant à la typologie C0), et pour 41.5% le consentement avait été donné par anticipation (correspondant à la typologie C1).

L'intentionnalité des sédations par midazolam selon l'outil SEDAPALL est décrite dans le tableau 6.

Tableau 6. Intentionnalité des sédations (typologie SEDAPALL)

Caractéristiques	SEDAPALL D1 N=15 (14.0%)	SEDAPALL D2 N=53 (49.5%)	SEDAPALL D3 N=39 (36.5%)	Total N=107
Réversibilité effective				
Irréversible	2 13.3%	53 100.0%	39 100.0%	94 87.9%
Réversible	13 86.7%	0 0.0%	0 0.0%	13 12.1%
Profondeur SEDAPALL				
Proportionnée (P1)	13 86.7%	30 56.6%	10 25.6%	53 49.5%
Profonde d'emblée (P2)	2 13.3%	23 43.4%	29 74.4%	54 50.5%
Consentement SEDAPALL				
C0	2 13.3%	26 49.1%	7 17.9%	35 32.7%
C1	3 20.0%	22 41.5%	8 20.5%	33 30.8%
C2	3 20.0%	2 3.8%	1 2.6%	6 5.6%
C3	7 46.7%	3 5.7%	23 59.0%	33 30.8%

5.3 Réversibilité effective et profondeur des sédations

95.5% des sédations du groupe « échec de sédation » ont été maintenues jusqu'au décès soit irréversibles, seule une sédation de ce groupe était réversible. Dans le

groupe « succès de sédation », 85.9% des sédations étaient irréversibles et 14.1% étaient réversibles.

Dans le groupe « échec de sédation », 63.6% étaient des sédations profondes d'emblée et 36.4% étaient des sédations proportionnées, contre 47.1% de sédations profondes d'emblée et 52.9% de sédations proportionnées dans le groupe « succès de sédation ».

La réversibilité effective et la profondeur des sédations par midazolam selon les groupes « succès de sédation » et « échec de sédation » sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7. Réversibilité effective et profondeur des sédations selon le succès ou l'échec

Caractéristiques	Succès de sédation		Échec de sédation		Total	
Réversibilité effective ⁽¹⁾	N=85		N=22		N=107	
Irréversible	73	85.9%	21	95.5%	94	87.9%
Réversible	12	14.1%	1	4.5%	13	12.1%
Profondeur de la sédation ⁽¹⁾	N=85		N=22		N=107	
Profonde d'emblée	40	47.1%	14	63.6%	54	50.5%
Proportionnée	45	52.9%	8	36.4%	53	49.5%

(1) Les pourcentages sont calculés sur l'effectif total de chaque groupe (« Succès de sédation », « Echec de sédation » et « Total ») sans inclure les données manquantes le cas échéant.

5.4 Durée des sédations

La durée moyenne des sédations irréversibles était de 39.65 heures et la durée médiane de 21.08 heures avec des valeurs extrêmes de 0.25 et 281 heures. La durée moyenne des sédations irréversibles parmi le groupe « échec de sédation » était de 60.19 heures contre 33.66 heures dans le groupe « succès de sédation ».

La durée moyenne des sédations réversibles était de 7.32 heures et la durée médiane de 6.5 heures avec des valeurs extrêmes de 2.5 et 12.5 heures.

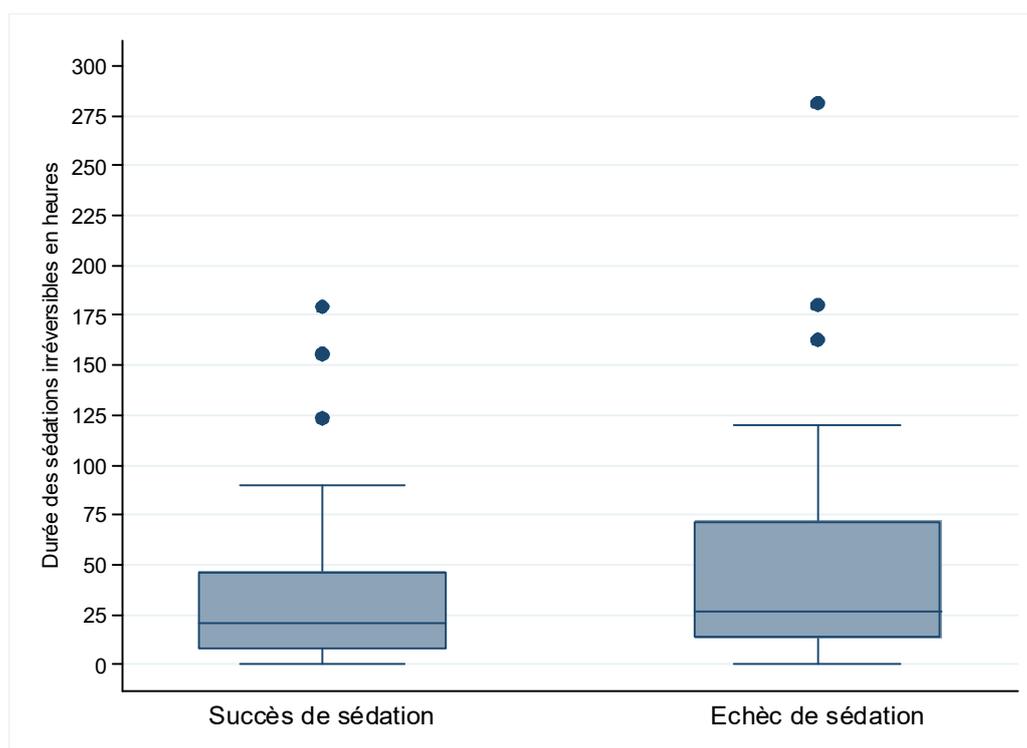
La durée des sédations par midazolam est décrite dans le tableau 8. La durée des sédations irréversibles selon le succès ou l'échec de la sédation est présentée dans la figure 3.

Tableau 8. Durée des sédations

Caractéristiques	Succès de sédation		Échec de sédation		Total	
Durée de sédation globale (en heures) (DM=1)	N=84		N=22		N=106	
Median - (Range)	19.21	0.25 - 179	22.37	0.33 - 281	19.21	0.25 - 281
Mean - SD	29.96	35.37	57.57	71.97	35.69	46.38
Durée des sédations irréversibles (en heures) (DM=1)	N=72		N=21		N=93	
Median - (Range)	21.04	0.25 - 179	26.33	0.33 - 281	21.08	0.25 - 281
Mean - SD	33.66	36.91	60.19	72.66	39.65	48.20
Durée des sédations réversibles (en heures)	N=12		N=1		N=13	
Median - (Range)	7.75	3 - 12.5	**	**	6.5	2.5 - 12.5
Mean - SD	7.72	3.96	**	**	7.32	4.06

** Valeur unique

Figure 3. Durée des sédations irréversibles selon le succès ou l'échec de la sédation



5.5 Modalités d'administration du midazolam et posologies

La voie d'administration du midazolam était intraveineuse dans 84.1% des cas : 56.1% par voie veineuse centrale (VVC) et 28% par voie veineuse périphérique (VVP). 15.9% des administrations ont été réalisées par voie sous-cutanée.

67.3% des administrations de midazolam étaient initiées par titration (81.8% dans le groupe « échec de sédation » contre 63.5% dans le groupe « succès de sédation ») et 32.7% étaient initiées par débit continu d'emblée sans titration préalable (18.2% dans le groupe « échec de sédation » contre 36.5% dans le groupe « succès de sédation »).

Les modalités d'administration du midazolam sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9. Modalités d'administration du midazolam

Caractéristiques	Succès de sédation		Échec de sédation		Total	
Voie d'administration ⁽¹⁾	N=85		N=22		N=107	
Intraveineuse (VVC)*	48	56.5%	12	54.5%	60	56.1%
Intraveineuse (VVP)**	24	28.2%	6	27.3%	30	28.0%
Sous-cutanée	13	15.3%	4	18.2%	17	15.9%
Méthode d'initiation ⁽¹⁾	N=85		N=22		N=107	
Titration	54	63.5%	18	81.8%	72	67.3%
Débit continu sans titration	31	36.5%	4	18.2%	35	32.7%

(1) Les pourcentages sont calculés sur l'effectif total de chaque groupe

* Voie Veineuse Centrale

** Voie Veineuse Périphérique

Pour les sédations ayant été initiées par une titration de midazolam, la dose moyenne totale de titration était de 7.4 mg et la dose médiane totale de titration était de 6 mg avec des valeurs extrêmes de 1 et 40 mg. La dose moyenne était de 11.8 mg dans le groupe « échec de sédation » contre 6 mg dans le groupe « succès de sédation ».

91.7% des sédations par midazolam ayant été initiées par une titration ont été suivies par l'administration d'un débit continu d'entretien (100% parmi le groupe « échec de sédation », 88.9% dans le groupe « succès de sédation »). Chez ces patients, la

posologie moyenne maximale atteinte du débit continu d'entretien était de 5.1 mg/h (9.3 mg/h dans le groupe « échec de sédation » contre 3.5 mg/h dans le groupe « succès de sédation »).

Concernant les sédations ayant été initiées d'emblée par un débit continu de midazolam sans titration préalable, la posologie moyenne maximale atteinte du débit continu était de 3.4 mg/h (4 mg/h dans le groupe « échec de sédation » contre 3.3 mg/h dans le groupe « succès de sédation »).

Au total, parmi les 101 patients ayant bénéficié d'un débit continu de midazolam pour la sédation, avec ou sans titration préalable, la posologie moyenne maximale atteinte du débit continu était de 4.5 mg/h (8.4 mg/h dans le groupe « échec de sédation » contre 3.4 mg/h dans le groupe « succès de sédation »).

86.4% des posologies maximales atteintes du débit continu étaient supérieures ou égales à 5 mg/h dans le groupe « échec de sédation » contre 24.1% dans le groupe « succès de sédation ».

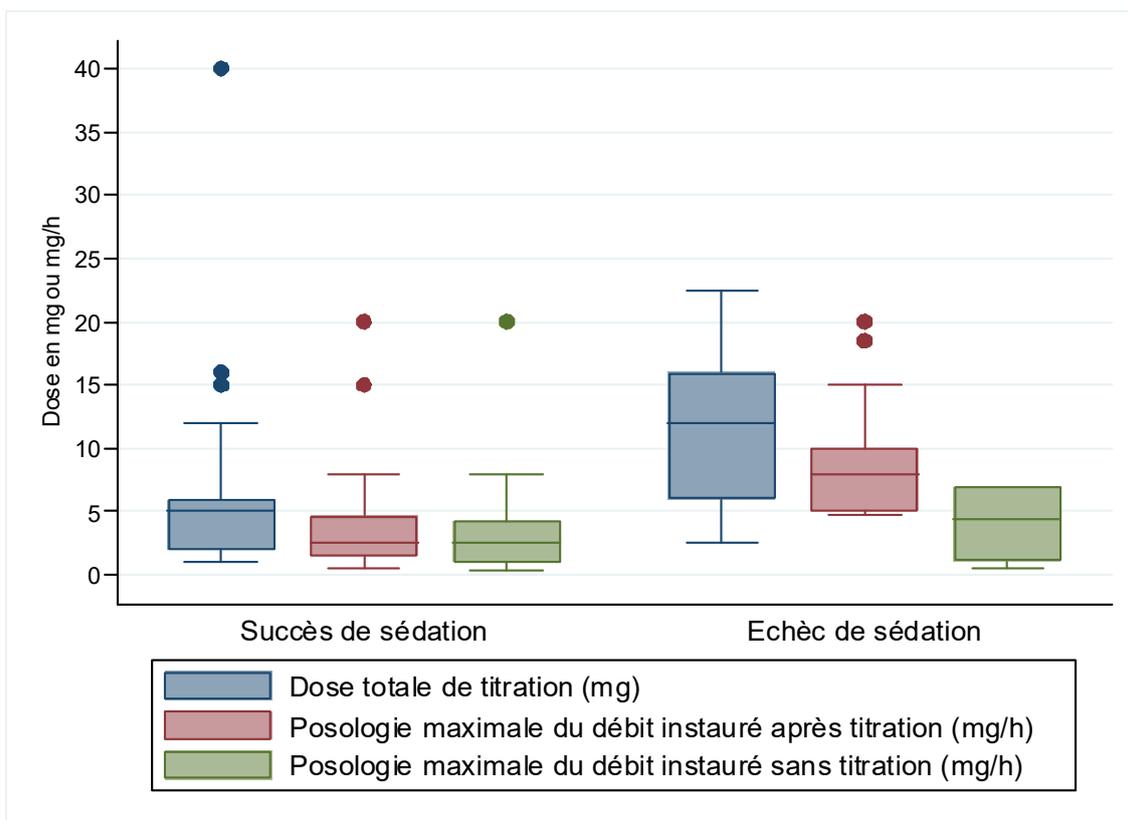
Les posologies de midazolam administrées pour la sédation sont présentées dans le tableau 10. Les posologies de midazolam administrées selon la méthode d'initiation et le succès ou l'échec de la sédation sont présentées dans la figure 4.

Tableau 10. Posologies de midazolam administrées pour la sédation

Caractéristiques	Succès de sédation		Échec de sédation		Total	
Titration	N=54		N=18		N=72	
Dose totale de titration en mg						
Median - (Range)	5.0	(1.0; 40.0)	12.0	(2.5; 22.5)	6.0	(1.0; 40.0)
Mean - SD	6.0	5.9	11.8	6.1	7.4	6.4
Instauration d'un débit continu après la titration ⁽¹⁾						
Non	6	11.1%	0	0.0%	6	8.3%
Oui	48	88.9%	18	100.0%	66	91.7%
Si oui, posologie initiale du débit continu instauré après titration en mg/h	N=48		N=18		N=66	
Median - (Range)	2.0	(0.5; 12.0)	4.0	(0.8; 15.0)	2.0	(0.5; 15.0)
Mean - SD	2.5	2.2	4.7	3.6	3.1	2.8
Si oui, posologie maximale atteinte du débit continu instauré après titration en mg/h	N=48		N=18		N=66	
Median - (Range)	2.5	(0.5; 20.0)	8.0	(4.8; 20.0)	3.8	(0.5; 20.0)
Mean - SD	3.5	3.6	9.3	4.8	5.1	4.7
Débit continu sans titration	N=31		N=4		N=35	
Posologie initiale du débit continu instauré sans titration préalable en mg/h						
Median - (Range)	1.0	(0.2; 10.0)	0.8	(0.5 ; 2.5)	1.0	(0.2; 10.0)
Mean - SD	1.4	1.7	1.1	0.9	1.4	1.6
Posologie maximale atteinte du débit continu instauré sans titration préalable en mg/h						
Median - (Range)	2.5	(0.4; 20.0)	4.3	(0.5 ; 7.0)	2.5	(0.4; 20.0)
Mean - SD	3.3	3.6	4.0	3.4	3.4	3.6
Posologie maximale atteinte du débit continu avec ou sans titration préalable en mg/h	N=79		N=22		N=101	
Median - (Range)	2.5	(0.4; 20.0)	7.0	(0.5; 20.0)	3.0	(0.4; 20.0)
Mean - SD	3.4	3.6	8.4	4.9	4.5	4.4
<5 mg/h	60	75.9%	3	13.6%	63	62.4%
≥5mg/h	19	24.1%	19	86.4%	38	37.6%

(1) Les pourcentages sont calculés sur l'effectif des patients ayant eu une titration dans chaque groupe

Figure 4. Posologies administrées de midazolam selon la méthode d'initiation et le succès ou l'échec de sédation



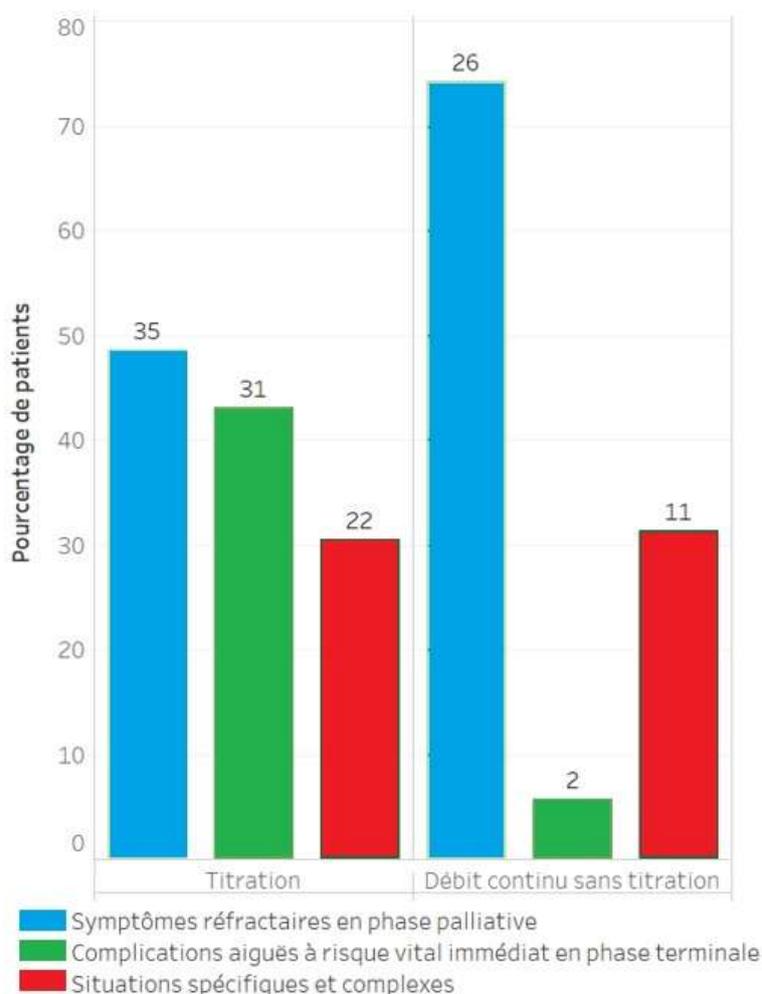
5.6 Indications selon la méthode d'initiation des sédations

Pour les patients dont la méthode d'initiation du midazolam était la titration, les catégories d'indications retrouvées étaient pour 48.6% des symptômes réfractaires en phase palliative, pour 43.1% des complications aiguës à risque vital immédiat en phase terminale et pour 30.6% des situations spécifiques et complexes.

Pour les patients dont la méthode d'initiation du midazolam était le débit continu d'emblée sans titration préalable, les catégories d'indications retrouvées étaient pour 74.3% des symptômes réfractaires en phase palliative, pour 5.7% des complications aiguës à risque vital immédiat en phase terminale et pour 31.4% des situations spécifiques et complexes.

Les catégories d'indications selon la méthode d'initiation des sédations sont présentées dans la figure 5.

Figure 5. Catégories d'indications des sédations selon la méthode d'initiation du midazolam



Notes :

- Les pourcentages pour chaque catégorie d'indication sont calculés sur l'effectif total de chaque groupe (soit N=72 dans le groupe « Titration » et N=35 dans le groupe « Débit continu sans titration »).
- Plusieurs catégories d'indications sont possibles pour un même patient.
- Les valeurs absolues sont indiquées au-dessus de chaque barre.

5.7 Modalités d'évaluation de l'efficacité des sédations

Pour 77.6% des sédations de l'étude, les médecins ont utilisé une échelle d'évaluation de la sédation, principalement l'échelle de vigilance – agitation de Richmond (dans 74.7% des cas).

Pour 62% des sédations de l'étude, les médecins ont avancé des critères cliniques pour évaluer l'efficacité de la sédation : le confort global, le confort respiratoire, l'observation des traits du visage, la réaction à la stimulation physique, la fermeture des yeux et les mouvements spontanés étaient les critères cliniques les plus cités. Le détail des différents critères cliniques avancés par les médecins pour évaluer l'efficacité de la sédation sont disponibles en annexe 14.

Pour 62.6% des sédations de l'étude, les médecins ont utilisé une échelle d'évaluation de la douleur, principalement l'échelle Algoplus (dans 77.6% des cas).

Aucune échelle d'évaluation de la dyspnée n'a été employée pour les 107 sédations de l'étude.

Les modalités d'évaluation de l'efficacité des sédations sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11. Modalités d'évaluation de l'efficacité des sédations par midazolam

Caractéristiques ⁽¹⁾	Succès de sédation N=85		Échec de sédation N=22		Total N=107	
Emploi d'une échelle d'évaluation de la sédation⁽²⁾	66	77.6%	17	77.3%	83	77.6%
Type d'échelle (N=83)⁽³⁾						
Échelle de vigilance – agitation de Richmond	51	77.3%	11	64.7%	62	74.7%
Échelle d'évaluation de la sédation de Rudkin	13	19.7%	6	35.3%	19	22.9%
ANI	2	3.0%	1	5.9%	3	3.6%
Échelle de l'OMS	2	3.0%	0	0.0%	2	2.4%
Évaluation clinique	53	62%	13	59%	66	62%
Emploi d'une échelle d'évaluation de la douleur⁽²⁾	52	61.2%	15	68.2%	67	62.6%
Type d'échelle (N=67)⁽³⁾						
Algoplus	43	82.7%	9	60.0%	52	77.6%
ECPA	6	11.5%	4	26.7%	10	14.9%
CPOT	6	11.5%	1	6.7%	7	10.4%
ANI	1	1.9%	1	6.7%	2	3.0%
Échelle numérique	1	1.9%	0	0.0%	1	1.5%
Emploi d'une échelle d'évaluation de la dyspnée	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

(1) Les pourcentages de chaque catégorie d'évaluation des sédations sont calculés sur l'effectif total de chaque groupe (soit N=85 dans le groupe « Succès de sédation », N=22 dans le groupe « Echec de sédation » et N=107 pour le « Total ») sans inclure les données manquantes le cas échéant.

(2) Les pourcentages indiqués pour chaque échelle sont calculés sur l'effectif de la catégorie d'évaluation des sédations concernée.

(3) Plusieurs possibilités pour un même patient

6. Critères retenus pour définir l'échec de sédation par midazolam

Quatre catégories de critères étaient citées par les médecins pour définir l'échec de sédation par midazolam :

- L'évaluation clinique, citée dans 100% des cas, avec notamment le réveil du patient et un soulagement insuffisant des symptômes sources d'inconfort,
- Un objectif de profondeur non atteint sur une échelle d'évaluation de la sédation, citée dans 81.8% des cas, majoritairement l'échelle de vigilance – agitation de Richmond,
- La posologie de midazolam atteinte, citée dans 81.8% des cas,
- La survenue d'effets indésirables, cités dans 18.8% des cas : il s'agissait de réaction paradoxale pour les 4 patients, pas d'autre effet indésirable n'a été décrit.

Les critères retenus par les médecins pour définir l'échec de sédation par midazolam sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12. Critères retenus pour définir l'échec de sédation par midazolam (N=22)

Caractéristiques ⁽¹⁾	Échec de sédation	
Evaluation clinique ⁽¹⁾	22	100%
Réveil ou sédation insuffisante	18	81.8%
Soulagement insuffisant des symptômes	14	63.6%
Échelle d'évaluation de la sédation	18	81.8%
Echelle de vigilance – agitation de Richmond	13	72.2%
Echelle d'évaluation de la sédation de Rudkin	5	27.8%
Posologie de midazolam atteinte	18	81.8%
Effets indésirables	4	18.8%
Réaction paradoxale	4	100%

(1) Plusieurs possibilités pour un même patient

Le débit continu moyen de midazolam retenu par les médecins pour définir l'échec de sédation était de 8.9 mg/h, le débit continu médian était de 7 mg/h avec des valeurs extrêmes de 5 et 20 mg/h.

La dose moyenne totale de titration de midazolam retenue par les médecins pour définir l'échec de sédation était de 16.3 mg, la dose médiane totale de titration était de 17 mg avec des valeurs extrêmes de 10 et 20 mg.

Pour 3 cas d'échec de sédation par midazolam, les équipes avaient pour consigne de peu consommer le midazolam en raison de tensions d'approvisionnement en lien avec le pic épidémique de coronavirus Covid-19.

Les posologies de midazolam retenues par les médecins pour définir l'échec de sédation sont rapportées dans le tableau 13.

Tableau 13. Posologies de midazolam retenues pour définir l'échec de sédation (N=18)

Caractéristiques ⁽¹⁾	Échec de sédation	
Débit continu en mg/h (DM=3)	15	78.9%
Dose retenue en mg/h (en qualitatif) (N=15)		
5	5	33.3%
6	1	6.7%
6.25	1	6.7%
7	3	20.0%
10	1	6.7%
15	3	20.0%
20	1	6.7%
Dose retenue en mg/h (en quantitatif) (N=15)		
Median - (Range)	7.0	(5.0 ; 20.0)
Mean - SD	8.9	4.9
Dose totale de titration en mg	6	27.3%
Dose retenue en mg (en qualitatif) (N=6)		
10	1	16.7%
14	1	16.7%
16	1	16.7%
18	1	16.7%
20	2	33.3%
Dose retenue en mg (en quantitatif) (N=6)		
Median - (Range)	17.0	(10.0 ; 20.0)
Mean - SD	16.3	3.9

(1) Plusieurs possibilités pour un même patient

7. Pratiques en cas d'échec de sédation par midazolam

7.1 Emploi de molécule sédatrice de seconde intention

Parmi les 22 échecs de sédation par midazolam, une seconde molécule sédatrice a été employée pour 20 patients soit dans 90.9% des cas. Pour les 2 autres patients, la raison de la non instauration d'une molécule sédatrice de seconde intention est le décès du patient.

7.2 Choix et modalités d'emploi des molécules sédatrices de seconde intention

Dans 50% des cas l'halopéridol était utilisé en tant que molécule sédatrice de seconde intention en cas d'échec de sédation par midazolam. Les autres molécules employées étaient par ordre de fréquence : chlorpromazine, clonazépam, morphine, lévomépromazine, kétamine et propofol.

La morphine a toujours été citée avec une autre molécule sédatrice (plusieurs possibilités pour un même patient), les indications de sédation étaient l'agitation terminale et la détresse respiratoire aiguë.

Les 2 patients chez qui du clonazépam a été prescrit avaient présenté une réaction paradoxale au midazolam. Pour l'un des patients, le clonazépam a été choisi pour ses propriétés antalgiques sur les douleurs neuropathiques.

Pour l'administration du propofol, aucune précaution particulière n'a été prise en dehors de la présence du médecin en chambre, sans recours à une équipe spécialisée.

Pour un patient, le choix de l'association halopéridol et chlorpromazine a été fait au lieu de l'emploi du propofol en raison de tensions d'approvisionnement de celui-ci lors du pic épidémique de coronavirus Covid-19.

Les critères de choix de la molécule sédatrice de seconde intention cités par les médecins étaient essentiellement les habitudes de service, la disponibilité de la molécule, ses propriétés et sa voie d'administration adaptées.

Le délai moyen d'instauration de la molécule sédatrice de seconde intention après le début de la sédation par midazolam était de 15.2 heures et le délai médian de 4.3 heures avec des valeurs extrêmes de 0 et 55.5 heures.

Dans 95% des cas, le midazolam était maintenu de manière conjointe avec la molécule sédatrice de seconde intention. Il a été arrêté une seule fois suite à une réaction paradoxale au midazolam : les molécules sédatrices de seconde intention administrées étaient le clonazépam et la chlorpromazine simultanément.

Parmi les 4 cas de réaction paradoxale, le midazolam a été arrêté pour un patient, un autre patient est décédé avant l'instauration d'une molécule sédatrice de seconde intention, et pour les 2 patients restants le midazolam a été maintenu pour l'un à la même posologie associé à de l'halopéridol, pour l'autre à posologie moindre associé à du clonazépam.

La posologie moyenne du midazolam prescrit de manière conjointe avec la molécule sédatrice de seconde intention était de 8.7 mg/h et la posologie médiane de 7 mg/h avec des valeurs extrêmes de 1.7 et 20 mg/h.

Le choix des molécules sédatives de seconde intention et leurs modalités d'emploi sont décrits dans le tableau 14.

Tableau 14. Choix des molécules sédatives de seconde intention et modalités d'emploi

Molécules sédatives de seconde intention utilisées (N=20) ^{(1) (2)}		
Halopéridol	10	50.0%
Chlorpromazine	7	35.0%
Clonazépam	2	10.0%
Morphine	2	10.0%
Lévomépromazine	1	5.0%
Kétamine	1	5.0%
Propofol	1	5.0%
Critères de choix de la seconde molécule ⁽¹⁾ (N=20)		
Habitudes de service	14	70.0%
Disponibilité de la molécule	14	70.0%
Propriétés de la molécule ⁽³⁾	14	70.0%
Voie d'administration	10	50%
Autres critères ⁽⁴⁾	4	20%
Symptômes ⁽⁵⁾	2	10%
Délai d'instauration de la seconde molécule en heures (N=20)		
Median - (Range)	4.3	0.0 – 55.5
Mean - SD	15.2	19.7
Maintien du midazolam ⁽²⁾ (N=20)		
	19	95.0%
Posologie du midazolam en mg/h ⁽⁶⁾ (N=19)		
Median - (Range)	7.0	(1.7 ; 20.0)
Mean - SD	8.7	5.0

(1) Plusieurs possibilités pour un même patient

(2) Les pourcentages sont calculés sur l'effectif des patients pour lesquels une seconde molécule a été employée.

(3) Les propriétés de la molécule de seconde intention citées par les médecins étaient :

- **Sédative** (12 questionnaires),
- **Antalgique** (2 questionnaires, molécules de seconde intention utilisées : kétamine et clonazépam),
- **Anxiolytique** (1 questionnaire, molécules de seconde intention utilisées : clonazépam et chlorpromazine),
- **Antihallucinoire** (1 questionnaire, molécules de seconde intention utilisées : clonazépam et chlorpromazine),
- **Antiépileptique** (1 questionnaire, molécule de seconde intention utilisée : clonazépam).

(4) Les autres critères cités par les médecins étaient :

- **Consigne de peu consommer le midazolam en période covid** (1 questionnaire, molécules de seconde intention utilisées : halopéridol, chlorpromazine, morphine),
- **Etude scientifique** (1 questionnaire, molécule de seconde intention utilisée : halopéridol),
- **Recommandations HAS** (1 questionnaire, molécule de seconde intention utilisée : chlorpromazine),
- **Traitement antérieurement donné au patient sur agitation et efficace** (1 questionnaire, molécule de seconde intention utilisée : halopéridol).

(5) Les symptômes cités par les médecins étaient :

- **L'agitation psychomotrice** (1 questionnaire, molécule de seconde intention utilisée : chlorpromazine et clonazépam),
- **L'angoisse de mort** (1 questionnaire, molécule de seconde intention utilisée : halopéridol).

(6) Les paramètres sont calculés sur l'effectif des patients pour lesquels le midazolam a été maintenu.

7.3 Efficacité des sédations après emploi des molécules sédatives de seconde intention

Parmi les 20 échecs de sédation par midazolam pour lesquels une molécule sédative de seconde intention a été employée, 17 soit 85% des sédations ont été jugées efficaces par les médecins.

Pour 3 sédations soit 15%, la sédation avec la molécule sédative de seconde intention a été considérée comme un échec par les médecins : les molécules sédatives de seconde intention étaient dans 2 cas l'halopéridol et dans 1 cas la chlorpromazine. Pour ces 3 patients, une troisième molécule sédative a été employée : il s'agissait du propofol dans 2 cas et de cyamémazine dans 1 cas. Ces molécules sédatives de troisième intention ont permis d'atteindre l'objectif de sédation recherché. Pour un patient chez qui le propofol a été utilisé, un avis a été pris auprès d'un réanimateur.

8. Facteurs associés à l'échec de sédation par midazolam et à une posologie élevée de midazolam

8.1 Facteurs associés à l'échec de sédation par midazolam

Les facteurs significativement associés au seuil $p \leq 0.05$ à l'échec de sédation par midazolam en analyse univariée étaient les suivants :

- La prescription d'un antidépresseur : les patients recevant un traitement antidépresseur au moment de l'instauration de la sédation par midazolam

étaient associés à une probabilité plus élevée d'échec de sédation par midazolam (OR=2.76, IC95% [1.01 – 7.54], p=0.04),

- La durée de la sédation : une durée de sédation longue était associée à une probabilité plus élevée d'échec de sédation par midazolam (OR=1.01, IC95% [1.001 – 1.02], p=0.02),
- La dose totale de titration de midazolam : une dose totale de titration de midazolam élevée et notamment supérieure ou égale à 10 mg était associée à une probabilité plus élevée d'échec de sédation par midazolam (OR=1.16, IC95% [1.04 – 1.28], p=0.005 pour la variable « dose totale de titration » et OR=19.25, IC95% [2 – 177], p=0.004 pour la variable « dose totale de titration \geq 10 mg »),
- La posologie maximale atteinte du débit continu après titration de midazolam : une posologie maximale atteinte élevée du débit continu après titration de midazolam était associée à une probabilité plus élevée d'échec de sédation par midazolam (OR=1.37 [1.14 – 1.66], p=0.001).

Les autres variables analysées n'étaient pas significativement associées à l'échec de sédation par midazolam.

L'analyse des facteurs pouvant être associés à l'échec de sédation par midazolam est présentée dans le tableau 15. Les variables non présentées dans le tableau 15 sont disponibles en annexe 15.

Tableau 15. Analyse des facteurs pouvant être associés à l'échec de sédation par midazolam

Analyses univariées	Nb échec/N	Odds ratio	IC95%	p-value
Age en années		0.97	0.94 – 1	0.08
Sexe				0.15
Homme	15/58 (26%)	1[ref.]		
Femme	7/49 (14%)	0.47	0.17 – 1.28	
Poids en kg		1.01	0.97 – 1.05	0.51
Motif d'admission en USP				0.75
Pathologie non cancéreuse	3/17 (18%)	1[ref.]		
Cancer	19/90 (21%)	1.24	0.32 – 4.79	
PPS		1.03	0.99 – 1.06	0.08
Tabac				0.15
Jamais consommé	9/61 (15%)	1[ref.]		
Sevré	5/25 (20%)	1.44	0.43 – 4.83	
Statut inconnu	4/12 (33%)	2.88	0.71 – 11	
Tabagisme actif	4/9 (44%)	4.62	1.03 – 20	
Alcool				0.92
Jamais consommé	16/81 (20%)	1[ref.]		
Sevré	1/6 (17%)	0.81	0.09 – 7.44	
Statut inconnu	4/17 (24%)	1.25	0.35 – 4.34	
Alcoolisme actif	1/3 (33%)	2.03	0.17- 23	
Fonction rénale				0.05
Fonction rénale normale	16/92 (17%)	1[ref.]		
Insuffisance rénale	6/15 (40%)	3.16	0.98 - 10	
Fonction hépatique				0.35
Fonction hépatique normale	12/48 (25%)	1[ref.]		
Insuffisance hépatique	2/15 (13%)	0.46	0.09 – 2.34	
Albuminémie		0.97	0.89 – 1.06	0.58
Corticothérapie				0.25
Non	11/65 (17%)	1[ref.]		
Oui	11/42 (26%)	1.74	0.67 – 4.48	
Opioides				0.4
Non	5/18 (28%)	1[ref.]		
Oui	17/89 (19%)	0.61	0.19 – 1.95	
Neuroleptiques				0.33
Non	14/77 (18%)	1[ref.]		
Oui	8/30 (27%)	1.63	0.6 – 4.42	
Antidépresseurs				0.04
Non	13/81 (16%)	1[ref.]		
Oui	9/26 (35%)	2.76	1.01 – 7.54	
Benzodiazépines et hypnotiques hors midazolam				0.19
Non	15/84 (18%)	1[ref.]		
Oui	7/23 (20%)	2.01	0.7 – 5.74	
Pré-exposition au midazolam				0.2
Non	6/42 (14%)	1[ref.]		
Oui	16/65 (25%)	1.95	0.69 – 5.49	
Réversibilité effective de la sédation				0.24
Irréversible	21/94 (22%)	1[ref.]		
Réversible	1/13 (8%)	0.28	0.03 – 2.35	
Profondeur de la sédation				0.17
Profonde d'emblée	14/54 (26%)	1[ref.]		
Proportionnée	8/53 (15%)	0.5	0.19 – 1.33	
Méthode d'initiation du midazolam				0.1
Titration	18/72 (25%)	1[ref.]		
Débit continu sans titration	4/35 (11%)	0.38	0.12 – 1.24	
Durée de la sédation en heures		1.01	1.001 – 1.02	0.02
Dose totale de titration		1.16	1.04 – 1.28	0.005
Dose totale de titration				0.004
1 ^{er} quartile (<3)	1/15 (7%)	1[ref.]		
2 ^e quartile (≥3 et < 6)	2/19 (11%)	1.64	0.13 – 20	
3 ^e quartile (≥6 et <10)	4/19 (21%)	3.73	0.37 – 37	
4 ^e quartile (≥10)	11/19 (58%)	19.25	2 – 177	
Posologie maximale débit continu après titration		1.37	1.14 – 1.66	0.001

Tableau 15 (suite). Analyse des facteurs pouvant être associés à l'échec de sédation par midazolam

Analyses univariées	Nb échec/N	Odds ratio	IC95%	p-value
Posologie maximale débit continu après titration				<0.001⁽¹⁾
1 ^{er} quartile (<2)	0/14	NE ⁽¹⁾		
2 ^e quartile (≥2 et < 3.8)	0/19	NE		
3 ^e quartile (≥3.8 et <7)	6/16 (38%)	NE		
4 ^e quartile (≥7)	12/17 (71%)	NE		
Posologie maximale débit continu sans titration		1.05	0.82 – 1.34	0.6

(1) La régression logistique n'a pas pu être réalisée car certaines catégories ne contenaient aucun événement. La p-value indiquée correspond au test de Fisher exact.

8.2 Facteurs associés à une posologie élevée de midazolam

La posologie maximale atteinte du débit continu de midazolam était connue pour 101 patients et se répartissait comme suit : la posologie était inférieure à 5 mg/h pour 63 patients (soit 62%) et était supérieure ou égale à 5 mg/h pour 38 patients (soit 38%).

Deux facteurs apparaissaient significativement associés au seuil $p \leq 0.05$ à une posologie maximale atteinte de midazolam ≥ 5 mg/h en analyse univariée :

- La détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire : les patients pour lesquels l'indication de sédation était une détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire étaient associés à une probabilité plus élevée d'avoir une posologie de midazolam ≥ 5 mg/h (OR=3.5, IC95% [1.33 – 9.19], $p=0.01$),
- La durée de la sédation : une durée de sédation longue était associée à une probabilité plus élevée d'avoir une posologie de midazolam ≥ 5 mg/h (OR=1.01, IC95% [1.00 – 1.02], $p=0.02$).

L'analyse des facteurs pouvant être associés à une posologie ≥ 5 mg/h de midazolam est présentée dans le tableau 16.

Tableau 16. Facteurs associés à une posologie ≥ 5 mg/h de midazolam (N=101)

Facteurs (N=101)	Répartition de la posologie				Régressions univariées		
	<5mg/h (N=63)		≥ 5 mg/h (N=38)		Odds ratio	IC95%	p-value
Age							0.06
OR / 1 an	-		-		0.97	0.94-1.00	
Sexe							0.19
Homme	33	52.4%	25	65.8%	1		
Femme	30	47.6%	13	34.2%	0.58	0.25-1.32	
Motif d'admission en USP							0.99
Pathologie non cancéreuse	10	15.9%	6	15.8%	1		
Cancer	53	84.1%	32	84.2%	1.01	0.33-3.03	
Tabac (DM=11)							0.22
Jamais consommé	37	67.3%	19	54.3%	1		
Sevré ou tabagisme actif	18	32.7%	16	45.7%	1.73	0.72-4.14	
Alcool (DM=17)							0.36
Jamais consommé	44	88.0%	32	94.1%	1		
Sevré ou alcoolisme actif	6	12.0%	2	5.9%	0.46	0.07-2.42	
Fonction rénale							0.18
Fonction rénale normale	56	88.9%	30	78.9%	1		
Insuffisance rénale	7	11.1%	8	21.1%	2.13	0.71-6.45	
Fonction hépatique (DM=42)							0.07
Fonction hépatique normale	23	65.7%	21	87.5%	1		
Insuffisance hépatique	12	34.3%	3	12.5%	0.27	0.07-1.11	
Albuminémie (DM=31)							0.46
OR / 1 g/L	-		-		1.03	0.95-1.12	
Corticothérapie							0.81
Non	38	60.3%	22	57.9%	1		
Oui	25	39.7%	16	42.1%	1.11	0.49-2.51	
Opioides							0.90
Non	11	17.5%	7	18.4%	1		
Oui	52	82.5%	31	81.6%	0.94	0.33-2.67	
Antidépresseurs							0.45
Non	49	77.8%	27	71.1%			
Oui	14	22.2%	11	29.0%	1.43	0.57-3.57	
Benzodiazépines et hypnotiques hors midazolam							0.87
Non	49	77.8%	29	76.3%	1		
Oui	14	22.2%	9	23.7%	1.09	0.42-2.82	
Pré-exposition au midazolam							0.12
Non	28	44.4%	11	28.9%	1		
Oui	35	55.6%	27	71.1%	1.96	0.83-4.64	
Détresse émotionnelle psychologique réfractaire							0.01
Non	54	85.7%	24	63.2%	1		
Oui	9	14.3%	14	36.8%	3.5	1.33-9.19	
Durée de la sédation							0.02
OR / 1 heure	-		-		1.01	1.00-1.02	

DISCUSSION

1. Analyse des résultats et comparaison à la littérature

1.1 Prévalence des sédations par midazolam en phase palliative

108 sédations par midazolam ont été réalisées sur notre période d'étude de 6 mois au sein de 24 USP des Hauts-de-France (les données étaient absentes pour une USP). Cela correspondait à une moyenne de 4.5 sédations par USP sur 6 mois, soit moins d'une sédation par mois en moyenne. De fortes disparités entre USP ont été relevées : l'USP ayant réalisé le plus de sédations par midazolam pendant notre durée d'étude en comptabilisait 15, soit 2.5 sédations par mois en moyenne. D'autres USP n'ont réalisé aucune sédation par midazolam pendant les 6 mois d'étude.

Cette forte variabilité concorde avec la littérature, où il est admis que la prévalence des sédations en phase palliative fluctue de manière importante selon les études. Une revue de la littérature de 1966 à 2007 a montré une prévalence des sédations en phase palliative variant de 3.1 à 51%, avec également une forte variation entre les pays (15). Deux autres revues de la littérature, la première de 1980 à 2010 (37) et la seconde de 1997 à 2012 avec méta-analyse (14), ont montré une prévalence oscillant respectivement entre 14.6 et 66.7%, et 12 et 67%. Ces variations peuvent être expliquées par des différences de définitions, d'indications et de pratiques, ainsi que par l'inclusion de services d'hospitalisation différents selon les études, avec des compétences et une expertise des équipes en soins palliatifs variables (63). Une revue de la littérature plus récente, de 2013 à 2018, a constaté que la prévalence des

sédations en phase palliative était plus variable dans les anciens articles, mais que d'une manière générale environ 25 à 33% des patients orientés en soins palliatifs nécessitaient une sédation en phase palliative (63).

Notre étude s'étant déroulée sur 183 jours et la durée moyenne de séjour en USP en France en 2018 étant de 16.1 jours (64), et en considérant de manière arbitraire qu'une USP est dotée en moyenne de 10 lits, la prévalence des sédations par midazolam dans notre étude était de 4%, ce qui est largement inférieur à ce qui est retrouvé de manière générale dans la littérature.

La faible prévalence des sédations en phase palliative dans notre étude peut être expliquée par un probable recueil non exhaustif des sédations réalisées durant la période d'étude, par oubli ou manque de temps des USP participantes, ainsi que par la survenue de l'épidémie de coronavirus Covid-19 entraînant des fermetures de lits et des modifications des profils des patients accueillis dans les USP. Il est également probable que des sédations avec d'autres molécules que le midazolam en première intention aient été réalisées, notamment dans le contexte de l'épidémie de coronavirus Covid-19 où en raison d'un accès restreint au midazolam, il était recommandé de privilégier tant que possible d'autres molécules pour les pratiques sédatives en phase palliative (65). De plus, dans notre étude, plusieurs sédations réalisées chez un même patient n'étaient comptabilisées qu'une fois. Le fait que la définition de la sédation en phase palliative ait été précisée avant le début de l'étude à chaque USP participante et notamment la distinction avec l'administration de midazolam à visée anxiolytique, a également pu jouer un rôle dans cette faible prévalence.

Enfin, il est possible que la prévalence des sédations dans les USP soit inférieure à celle des Lits Identifiés de Soins Palliatifs (LISP), représentant les 3/4 des lits

hospitaliers de soins palliatifs en France (64), et à celle des autres services hospitaliers ne possédant pas d'équipes spécialisées en médecine palliative. Plusieurs études réalisées uniquement dans des USP ont également retrouvé une prévalence des sédations en phase palliative largement inférieure à ce qui est généralement retrouvé dans la littérature (66,67). Les compétences et l'expertise des équipes spécialisées en médecine palliative en matière de gestion de symptômes complexes peuvent expliquer le moindre recours à la sédation.

Une étude belge portant sur des sédations réalisées à domicile a rapporté que le manque d'expérience en soins palliatifs pouvait entraîner des sédations en phase palliative inappropriées : seuls 68% des patients ayant bénéficié d'une sédation présentaient un symptôme réfractaire, et la douleur était l'indication de sédation la plus fréquente, contrairement à ce que rapporte généralement la littérature. 39% des patients se sont réveillés pendant la sédation, et dans 46% des cas, le médecin avait l'intention de hâter le décès du patient (68).

Une étude nationale française de prévalence des pratiques sédatives, englobant toutes les structures de soins palliatifs, c'est-à-dire les USP, Equipe Mobile de Soins Palliatifs (EMSP), LISP, réseaux de soins palliatifs et Hospitalisations À Domicile (HAD), devrait pouvoir préciser et détailler selon les structures la prévalence des sédations en phase palliative en France (69,70).

1.2 Caractéristiques de la population

- Caractéristiques générales

La population de notre étude comportait une légère prédominance d'hommes (54.2%) et l'âge moyen était de 67.9 ans. Ceci est conforme à ce qui est retrouvé de manière

générale dans la littérature. Dans une récente revue de la littérature de 2014 à 2019 portant sur les sédations en phase palliative, les auteurs ont retrouvé dans certains articles une prédominance d'hommes, et dans d'autres une prédominance de femmes. L'âge moyen était d'environ 65 ans, à l'exception de 2 études avec une moyenne d'âge inférieure, de 61 et 41 ans (71).

- Pathologies responsables de la prise en charge palliative

La majorité des patients de notre étude ayant bénéficié d'une sédation par midazolam étaient hospitalisés pour une prise en charge palliative en lien avec une pathologie cancéreuse (84.1%), dont les plus fréquentes étaient les cancers digestifs, pulmonaires et gynécologiques. Ces caractéristiques sont retrouvées dans les articles de la littérature (66,72–75), où la proportion de patients ayant une pathologie cancéreuse est toujours largement majoritaire. Dans une revue de la littérature de 1997 à 2012 avec méta-analyse, les auteurs précisent que cette proportion est supérieure à 95% (14), mais d'autres études plus récentes mettent en évidence une proportion un peu plus faible d'environ 84% (74,76). Ceci peut être expliqué par le fait que de nombreuses études sont réalisées dans des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), entraînant une sélection de la population.

Les pathologies non cancéreuses amenant à une prise en charge palliative les plus fréquentes dans notre étude étaient essentiellement les pathologies respiratoires au stade terminal et la sclérose latérale amyotrophique. La majorité des études se consacrant à la sédation en phase palliative ne détaillent pas les pathologies non cancéreuses responsables de la prise en charge palliative. Cependant, une étude multicentrique récente a cité les pathologies suivantes : insuffisance cardiaque,

démence, maladies respiratoires chroniques, maladies cérébro-vasculaires, maladie de Parkinson et diabète (77).

- État général

Plus de la moitié des patients de notre étude présentaient un score PPS au moment de la sédation de 10 et 20%, correspondant à une maladie avancée avec absence d'autonomie, alitement et nécessité d'aide totale pour les soins personnels (annexe 4).

Une étude rétrospective japonaise en USP a retrouvé des résultats similaires avec 46% des patients avec un score PPS à 10% et 37% des patients avec un score PPS à 20% avant le début de la sédation (73). Morita et al. ont étudié la survie des patients présentant un cancer en phase terminale en fonction de leur score PPS, et mis en évidence que des scores PPS de 10% et 20% correspondaient à une survie moyenne de 17 jours (IC95% [10 – 24]) et une survie médiane de 6 jours (IC95% [4.6 - 7.4]) (78). Arantzamendi et al. ont confirmé dans leur récente revue de la littérature que la capacité fonctionnelle des patients bénéficiant d'une sédation en phase palliative étaient gravement altérées, avec majoritairement des indices de Karnofsky inférieurs à 50 et une échelle de statut de performance ECOG supérieure à 3 ou 4 (71).

- Thérapeutiques en cours

83.2% des patients de notre étude recevaient un traitement opioïde correspondant dans presque deux tiers des cas à de la morphine. Ceci est concordant avec la littérature, où les pourcentages de prescriptions d'opioïdes avant sédation oscillent entre 75.8% et 94% (28,29,66,73,75,79,80).

60.7% des patients de notre étude étaient pré-exposés au midazolam avant la sédation avec une posologie moyenne de 1 mg/h, ce qui est retrouvé dans une récente étude rétrospective française de 2020 évaluant les pratiques sédatives dans un CLCC (Centre Oscar Lambret, Lille), où 68.5% des patients avaient reçu du midazolam avant la sédation (75).

1.3 Incidence des échecs de sédation par midazolam en phase palliative

87.8% des médecins sondés avant le début de notre étude avaient déjà été confrontés à au moins une situation d'échec de sédation par midazolam. Parmi eux, la majorité (52.8%) jugeaient cette situation comme peu fréquente, 22.2% comme fréquente, 19.4% comme rare. Notre étude a comptabilisé 21% de situations considérées par les médecins comme des échecs de sédation par midazolam, ce qui revient à dire que 79% des sédations par midazolam de notre étude ont été considérées comme efficaces. Parmi les patients ayant présenté un échec de sédation par midazolam, le taux de réussite de la sédation avec la molécule sédative de seconde intention était de 85%. Pour 15% des cas (soit 3 patients), il a été nécessaire d'employer une troisième molécule sédative en raison d'une efficacité insuffisante de la seconde molécule.

Une minorité d'études portant sur la sédation en phase palliative a décrit l'efficacité de la sédation. Cependant, Cowan et Walsh ont décrit dans leur revue de la littérature de 1990 à 1999 que le contrôle adéquat des symptômes lors d'une « sédation terminale » en médecine palliative se situait entre 83 et 98% pour le midazolam (81). Chiu et al.

ont rapporté dans leur étude de 2001 que 71.4% du personnel médical était satisfait du contrôle des symptômes lors de sédations par midazolam ou halopéridol en contexte palliatif, que 67.1% des familles trouvaient que le résultat de la sédation était satisfaisant, et que seuls 52.9% des patients capables de donner leur avis étaient satisfaits de l'effet de la sédation (26). Morita et al. ont ensuite publié en 2005 la première étude prospective multicentrique visant à explorer l'efficacité de la sédation en phase palliative avec du midazolam et/ou du phénobarbital. Ils ont mis en évidence un soulagement insuffisant des symptômes dans 17% des cas, et un réveil de 49% des patients ayant atteint un état de sédation profonde pendant au moins une heure (82). D'autres études ont ensuite émis des nuances dans le soulagement des symptômes, en distinguant le soulagement complet, partiel ou non atteint (75,80,83). Récemment, Imai et al. ont publié la première étude examinant l'efficacité de la sédation par midazolam en phase palliative selon deux protocoles d'initiation de la sédation : le premier correspondant à une sédation proportionnée visant un soulagement « acceptable » des symptômes avec maintien de la conscience et augmentation de la profondeur de la sédation si nécessaire, et le second correspondant à une sédation profonde d'emblée visant un soulagement définitif des symptômes. Ils ont mis en évidence que le taux d'atteinte de l'objectif thérapeutique 4 heures après le début de la sédation était de 68.8% pour les sédations proportionnées et de 83.3% pour les sédations profondes (84).

Les plus récentes études consacrées à l'efficacité du midazolam dans les sédations en phase palliative retrouvent une efficacité oscillant entre 82 et 87% (12,44,85). Le taux d'échec du midazolam de 21% de notre étude, défini subjectivement par les médecins par l'échec du midazolam à obtenir l'objectif de sédation recherché et la nécessité d'utiliser une autre molécule sédative, est donc supérieur à ce qui est

retrouvé d'une manière générale dans la littérature. La population de notre étude présentant des caractéristiques similaires à celles des études de la littérature sur la sédation en phase palliative, il est possible que notre taux plus élevé d'échec de sédation par midazolam soit lié à des différences d'indications de sédation, avec notamment une proportion plus importante dans notre étude de détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire.

1.4 Pratiques sédatives par midazolam en phase palliative

- Indications des sédations

Les indications de sédation les plus fréquentes dans notre étude étaient la détresse respiratoire aiguë à risque vital immédiat (29% des cas), la détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire (23.4% des cas), l'agitation réfractaire (19.6% des cas), l'anxiété réfractaire (19.6% des cas) et la douleur physique réfractaire (17.8% des cas).

Les revues de la littérature s'accordent généralement sur le fait que la confusion et la dyspnée sont les causes les plus fréquentes de sédation en phase palliative. La douleur physique et la détresse psycho-existentielle sont les deux autres indications les plus fréquentes, dans des proportions variables (15,37,71). Cependant, certains auteurs ont constaté une évolution des indications de sédation en phase palliative, avec moins de symptômes physiques réfractaires et plus de détresse psychologique (72). Une étude s'est intéressée aux souffrances pouvant nécessiter une sédation pour détresse psycho-existentielle. Le sentiment d'inutilité, la dépendance, l'anxiété et la peur de la mort, le souhait de contrôler le moment de la mort et l'isolement social sont les causes les plus retrouvées (86).

Or, si nous associons les chiffres de la détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire de notre étude avec ceux de l'anxiété réfractaire et de l'insomnie réfractaire, ce groupe devient l'indication de sédation la plus fréquemment retrouvée, c'est-à-dire chez un patient sur deux (50.5% des cas), avant l'association « dyspnée réfractaire » et « détresse respiratoire à risque vital immédiat » (40.2% des cas), l'association « agitation réfractaire » et « confusion réfractaire » (23.4% des cas), et la douleur physique (17.8% des cas). L'amélioration de la prise en charge des symptômes physiques en médecine palliative peut expliquer cette tendance à l'augmentation de proportion des indications relevant de la détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire. Il est également possible que cette indication ait été sous-évaluée dans les plus anciennes études. Claessens et al. ont rapporté dans leur revue de la littérature que 68% des études analysées ne mentionnaient que des symptômes physiques comme indications de sédations en phase palliative (15).

- Typologies SEDAPALL.

La grande majorité des sédations par midazolam de notre étude était représentée par des sédations finalement maintenues jusqu'au décès ou irréversibles (soit 87.9%). Seulement 12.1% des sédations par midazolam étaient finalement réversibles. Dans la littérature, les termes employés sont ceux de sédation intermittente ou continue. Selon les études, la sédation intermittente concernerait 30 à 67% des cas, et la sédation continue 14 à 69% des cas (15). Plusieurs études ont noté que le type de sédation évoluait dans presque la moitié des cas, avec fréquemment le passage d'une sédation intermittente à une sédation continue dans les derniers jours de vie (66,67).

Ceci n'a pas été étudié dans notre étude car les patients n'étaient inclus que pour leur première sédation.

Toutes les sédations de notre étude cotées « sédation de durée indéterminée ou potentiellement réversible » (D2) ont finalement été maintenues jusqu'au décès. Ces sédations correspondent généralement à des situations d'urgence palliative (détresse asphyxique, hémorragique ou agitation terminale selon la typologie SEDAPALL). Il est probable que dans ces situations, le pronostic du patient soit souvent de quelques heures à quelques jours et que la résolution de ses symptômes soit rare, amenant à maintenir la sédation jusqu'au décès.

La proportion de sédations cotées « proportionnées » (P1) et « profondes d'emblée » (P2) était équivalente dans notre étude, ce qui est également retrouvé dans une étude japonaise (87).

Parmi les sédations cotées « sédation maintenue jusqu'au décès ou irréversible » (D3), 10 (soit 25.6%) ont également été cotées « proportionnées » (P1), et seules 4 de ces sédations ont été cotées « hors du cadre du droit à la SPCMJD » (D3d). Cela signifie que 6 patients rentraient dans le cadre de la SPCMJD (D3a, D3b et D3c) mais qu'ils ont bénéficié d'une sédation proportionnée maintenue jusqu'au décès. Ces ambiguïtés de qualification des SPCMJD sont retrouvées dans une enquête française de 2019 menée par le centre national des soins palliatifs et de la fin de vie sur la SPCMJD : les auteurs y ont constaté que les SPCMJD dans le cadre de limitation ou arrêt des traitements (LAT) mises en œuvre en soutien d'un arrêt de ventilation assistée l'ont été avec des doses de midazolam et de morphine en moyenne 6 fois supérieures à celles utilisées pour l'accompagnement d'un arrêt de nutrition ou d'hydratation artificielles, ce qui interroge sur le niveau de profondeur visé (88). Une

étude récente anglaise a d'ailleurs montré qu'en médecine palliative la sédation visait comme objectif premier le confort du patient, en cherchant à utiliser les plus faibles doses possibles de sédatifs (89). La constatation de ce genre de pratiques pose la question de la nécessité de mettre en place une sédation profonde d'emblée comme le précise la loi pour toute indication relevant du cadre légal de la SPCMJD, ou si une sédation proportionnée ne pourrait pas être suffisante dans certaines situations. De plus, en raison de la complexité et de la diversité des situations pouvant amener à la mise en place d'une sédation en phase palliative, la typologie SEDAPALL, qui est un outil récent, ne permet peut-être pas de décrire l'ensemble de ces situations. Elle sera probablement après quelques années d'utilisation amenée à évoluer afin d'apporter des adaptations dans son utilisation.

Pour 35 patients de notre étude (soit 32.7%), la sédation par midazolam a été mise en œuvre sans l'obtention du consentement du patient, majoritairement parce qu'ils n'étaient pas en capacité d'exprimer leur volonté. Ceci est conforme avec une revue de la littérature qui a rapporté que le consentement des patients était presque toujours obtenu chez les patients en mesure de consentir, et que dans 50 à 99% des cas, la famille était impliquée dans le processus de décision de sédation (15).

33 patients de notre étude (soit 30.8%) avaient demandé la sédation. Muller-Busch et al. ont rapporté une augmentation des demandes de sédation par les patients et leurs proches dans les derniers jours de vie, passant de 19% à 34% en 7 ans (72). Il est également probable que la proportion de patients demandant une sédation augmente en France depuis que la loi donne désormais le droit au patient de recourir à la SPCMJD sous certaines conditions. Cela mériterait d'être étudié dans une enquête dédiée.

- Durée des sédations

La durée moyenne des sédations irréversibles de notre étude était de 39.65 heures, avec des valeurs extrêmes allant de 15 minutes à 11.7 jours. Dans la littérature, les durées moyennes de sédations maintenues jusqu'au décès varient de 19 heures à 12.6 jours (14,37). Cependant, on retrouve d'une manière générale que pour la majorité des patients, la durée de la sédation est inférieure à 48 heures, avec comme dans notre étude une minorité de patients pour qui la sédation est plus longue, supérieure à 7 jours (28,66,76,83).

- Mise en œuvre thérapeutique des sédations

Dans notre étude, deux tiers des sédations par midazolam étaient initiées par titration avec une dose totale moyenne de titration de 7.4 mg, et parmi elles 91.7% ont été suivies par l'administration d'un débit continu d'entretien. Un tiers des sédations par midazolam étaient initiées par un débit continu sans titration préalable. En dehors des recommandations de la SFAP et de la HAS qui décrivent précisément la manière d'administrer le midazolam pour une sédation en phase palliative (9), la plupart des recommandations internationales et des études ne détaillent pas ses modalités d'administration, mais définissent l'objectif de titration comme le contrôle adéquat de la souffrance et l'atteinte du niveau de conscience nécessaire pour y parvenir (45,59,75,90–93).

La posologie maximale atteinte du débit continu d'entretien dans notre étude était en moyenne de 5.1 mg/h (soit 122.4 mg/j) pour les sédations initiées par titration, et de 3.4 mg/h (soit 81.6 mg/j) pour les sédations initiées par un débit continu sans titration

préalable. Ces différences de posologie en fonction de la méthode d'initiation de la sédation vont à l'encontre de l'hypothèse formulée dans une récente étude rétrospective française de 2020 évaluant les pratiques sédatives dans un CLCC (Centre Oscar Lambret, Lille), qui supposait que la mise en évidence d'utilisation de doses de midazolam plus élevées que dans la littérature pouvait être liée à l'absence fréquente de titrations constatée dans l'étude (75).

Il est possible que la posologie de midazolam plus élevée dans notre étude pour les sédations initiées par titration puisse être en rapport avec l'indication de la sédation : en effet, dans plus de 90% des sédations réalisées pour une complication aiguë à risque vital immédiat en phase terminale, une titration a été réalisée. Ces situations d'urgence palliative nécessitent une sédation rapide, pouvant amener à administrer des doses plus importantes de midazolam. De plus, les recommandations françaises de mise en œuvre de la sédation préconisent, si un débit d'entretien est nécessaire après la titration, de débiter à une dose horaire correspondant à 50% de la dose cumulée nécessaire à l'induction : il est probable que cela amène à débiter le débit continu de midazolam à des posologies plus élevées que si un débit continu d'emblée sans titration préalable avait été mis en place.

Dans notre étude, la posologie maximale atteinte du débit continu d'entretien, quelle que soit la méthode d'initiation de la sédation, était en moyenne de 4.5 mg/h (soit 108 mg/j). Bien que le taux d'échec de sédation par midazolam dans notre étude soit plus élevé que dans la littérature, et que cela puisse être accompagné de l'utilisation de doses plus élevées de midazolam, cela ne suffit pas à expliquer que les posologies de midazolam utilisées dans notre étude soient supérieures aux moyennes retrouvées dans la littérature : une revue de la littérature a montré que la dose moyenne de

midazolam dans les 48 dernières heures de vie se situait entre 22 et 70 mg/j (59). Cependant, les études s'accordent pour dire que la gamme de doses est variable et large, allant de 5 à 120 mg/j, avec des rapports dans la littérature allant jusqu'à 1200 mg/j (59,63,66,94).

- Modalités d'évaluation des sédations

Pour plus des trois quarts des sédations de notre étude, un outil standardisé d'évaluation de la sédation a été employé, en complément de l'évaluation clinique. L'outil le plus largement utilisé (74.7% des cas) était l'échelle de vigilance – agitation de Richmond, qui est la version française de la RASS, validée par Chanques et al. pour la réanimation (95). La RASS est également l'échelle la plus utilisée à l'international (63,96,97). D'autres outils tels que l'échelle de sédation de Ramsay, la *Vancouver Interaction and Calmness Scale* (VICS) et le *Minnesota Sedation Assessment Tool* (MSAT) sont parfois cités (97). Arevalo et al. ont étudié la validité et la fiabilité de 4 échelles d'évaluation de la sédation, et la RASS s'est avérée être la moins longue, la plus claire et la plus facile à utiliser (96). Elle a également été étudiée et validée par Barbato et al. (98). En France, l'échelle de vigilance – agitation de Richmond est l'outil recommandé pour évaluer la profondeur de la sédation (9).

La surveillance d'une sédation implique à la fois une surveillance de la profondeur de la sédation, mais aussi une surveillance du contrôle des symptômes sources d'inconfort. Une revue de la littérature a mis en évidence qu'une minorité d'études décrivait l'effet de la sédation et évaluait simultanément la profondeur de la sédation ainsi que le contrôle des symptômes (97).

Concernant l'évaluation du contrôle des symptômes, le *Patient Comfort Score* (PCS) est un des outils les plus utilisés dans les études (63). Ce score d'hétéro-évaluation est dérivé d'une échelle d'évaluation numérique allant de 0 à 10, où 0 équivaut à un confort total, 1-4 à une gêne légère, 5-6 à une gêne modérée et 7-10 à une gêne sévère (98). De même, l'*Edmonton Symptom Assessment Scale* (ESAS) est une échelle qui a démontré qu'elle pouvait être appropriée pour l'évaluation des symptômes de patients atteints de cancer en soins palliatifs (99), mais elle nécessite que le patient soit conscient car il s'agit d'une échelle d'auto-évaluation. Une récente étude a quant à elle mesuré l'intensité des symptômes des patients à l'aide de l'item « contrôle des symptômes » du *Support Team Assessment Schedule* (STAS). Il s'agit d'une échelle allant de 0 à 4, 0 correspondant à l'absence de symptôme et 4 à des symptômes sévères et continus (84). Des outils spécifiquement adaptés à certaines études sont parfois également employés (97).

Certaines échelles sont consacrées à des symptômes spécifiques. Pour la douleur, l'outil retrouvé fréquemment dans la littérature est le *Critical-Care Pain Observation Tool* (CCPOT) dont la version française correspond à l'échelle CPOT (97). Chanques et al. ont validé une adaptation de la *Behavioral Pain Scale* (BPS) pour son utilisation chez des patients non intubés, dont la version française correspond à l'Echelle Observationnelle Comportementale (EOC) (100). D'autres études ont montré leur validité chez les patients non communicants comme la *Pain Assessment in Advanced Dementia* (PAINAD) (101,102). Pour la confusion, des échelles existent telles que la *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS) (103) ou la *Delirium Observation Scale* (DOS) (104) mais elles n'ont pas été validées pour les soins palliatifs (97). Pour la dyspnée, la RDOS a démontré sa fiabilité et a donné de bons résultats dans une étude portant sur des patients en phase terminale (105,106).

En France, il est recommandé d'évaluer la douleur du patient pendant la sédation par l'intermédiaire d'échelles d'hétéro-évaluation, mais il n'est pas mentionné d'une échelle à privilégier parmi les autres. Les outils cités dans les recommandations de bonnes pratiques de la HAS sont Algoplus, EOC et ECPA (9). Dans notre étude, une échelle d'évaluation de la douleur a été employée pour 62.6% des sédations, majoritairement représentée par l'échelle Algoplus (77.6% des cas), ce qui est conforme aux recommandations françaises. Aucune échelle d'évaluation de la confusion n'a été employée, il n'y a d'ailleurs pas mention de ce genre d'outil dans les recommandations de bonnes pratiques de la HAS. Enfin, bien que la RDOS soit recommandée en France pour l'évaluation de la dyspnée pendant la sédation (9), aucun médecin durant notre étude n'a utilisé d'échelle d'évaluation de la dyspnée. Ceci est probablement en lien avec le fait que cette recommandation soit récente, datant de janvier 2020, soit au moment du début de notre étude, et qu'avant cette actualisation la RDOS était uniquement décrite comme une échelle utilisée par certaines équipes (48).

L'ensemble de ces outils sont des échelles d'hétéro-évaluation et par conséquent des échelles subjectives. L'*Analgesia-Nociception Index* (ANI) est un outil objectif non invasif basé sur l'analyse de la fréquence respiratoire et de la fréquence cardiaque par enregistrement électrocardiographique, qui évalue l'activité parasympathique (107). Une étude récente a montré que l'ANI était efficace pour détecter la douleur chez les patients sous sédation en soins intensifs (108). Dans notre étude, l'ANI a été utilisé pour 3 patients (3.6% des cas) dans le cadre de l'évaluation de la sédation, et pour 2 patients (3% des cas) dans le cadre de l'évaluation de la douleur pendant la sédation. Une autre mesure objective de la sédation, le *Bispectral Index Score* (BIS), basée sur l'analyse électroencéphalographique, a été proposée récemment, mais principalement

à des fins de recherche (63). Ces deux technologies sont prometteuses pour détecter la douleur chez des patients non communicants, mais elles ne sont que peu utilisées dans le cadre de la médecine palliative (107), probablement car elles nécessitent un appareillage qui peut paraître trop invasif dans une situation de fin de vie.

1.5 Critères retenus pour définir l'échec de sédation par midazolam

Dans notre étude, les critères retenus par les médecins pour définir l'échec de sédation par midazolam étaient composites et reposaient sur un faisceau d'arguments, incluant l'évaluation clinique, l'utilisation d'outils standardisés d'évaluation de la sédation, l'atteinte d'une certaine posologie de midazolam et la survenue éventuelle d'effets indésirables. Les critères cliniques cités correspondaient à un soulagement insuffisant des symptômes sources d'inconfort et à un réveil du patient ou à une profondeur de sédation insuffisante. Une échelle d'évaluation de la sédation était souvent utilisée, principalement l'échelle de vigilance – agitation de Richmond.

Le questionnaire en ligne réalisé avant le début de notre étude avait recueilli des réponses très variables à la question « Selon quel(s) critère(s) définiriez-vous une situation d'échec de sédation par midazolam en phase palliative ? ». De même, notre étude a relevé d'importantes différences de pratiques, en particulier concernant les seuils de posologie de midazolam retenus pour définir l'échec de sédation selon les médecins et amenant à l'introduction d'une molécule sédative de seconde intention. En effet, dans notre étude le débit continu moyen de midazolam retenu pour définir l'échec de sédation selon les médecins était de 8.9 mg/h avec des valeurs extrêmes

de 5 et 20 mg/h, soit un rapport de 4. De même, la dose moyenne totale de titration de midazolam retenue pour définir l'échec de sédation selon les médecins était de 16.3 mg avec des valeurs extrêmes de 10 et 20 mg, soit un rapport de 2.

Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que les recommandations de bonnes pratiques françaises ne mentionnent pas de seuil de posologie de midazolam au-delà duquel il faudrait envisager une molécule sédative de seconde intention. L'efficacité insuffisante du midazolam est caractérisée comme « une augmentation rapide des doses de midazolam sans effet notable ou avec un effet immédiat satisfaisant mais non durable, et/ou par la multiplication des doses de secours malgré l'adaptation continue des doses d'entretien » (9). Dans notre étude nous n'avons pas analysé le facteur temporel dans l'augmentation des doses. Néanmoins, nous avons constaté que pour les échecs de sédation par midazolam, le délai moyen d'instauration de la molécule sédative de seconde intention après le début de la sédation par midazolam était de 15.2 heures. La durée moyenne des sédations pour lesquelles il y a eu échec du midazolam étant de 60.19 heures, nous pouvons en conclure que les molécules sédatives de seconde intention ont été instaurées en moyenne dans le premier quart du temps total de sédation. Ceci est en accord avec les recommandations de bonnes pratiques françaises qui précisent qu'« en cas d'efficacité insuffisante, il est recommandé d'envisager rapidement des médicaments sédatifs de deuxième intention » (9).

Bodnar et al. dans leur revue de la littérature ont montré que des directives néerlandaises recommandaient d'ajouter ou de changer de molécule sédative lorsque la posologie de midazolam atteignait 20 mg/h (44). Ces directives précisent également que si le patient ne répond pas de manière adéquate au midazolam, il est nécessaire de vérifier l'absence de facteurs intercurrents remédiables comme un globe vésical ou

un fécalome (109,110). Les recommandations françaises rajoutent que « les causes d'agitation, notamment anxiété, douleur, fécalome, globe vésical, doivent être recherchées et prises en charge » (9). Des recommandations du *Champlain Hospice Palliative Care Program* (CHPCP) de l'université d'Ottawa de 2018 conseillent quant à elles d'envisager l'ajout d'un autre agent sédatif si des doses supérieures à 10 mg/h de midazolam sont nécessaires (111). En 2002, Cheng et al. rapportaient déjà dans une étude de cas la situation de 2 patients pour lesquels le midazolam n'avait pas suffi à obtenir une sédation satisfaisante et avait nécessité d'autres molécules sédatives. Pour ces 2 patients, le midazolam avait été majoré jusqu'à une posologie de 50 mg/h. Les auteurs expliquaient qu'à la suite de ces 2 situations, ils avaient abaissé le seuil d'introduction d'une autre molécule sédatrice et suggéraient celui de 15-20 mg/h de midazolam à titre arbitraire, car il semblait qu'il existait un seuil au-dessus duquel une nouvelle augmentation de dose du midazolam n'apportait que peu ou pas de bénéfice supplémentaire (112).

En effet, le midazolam comme l'ensemble de la classe des benzodiazépines augmente l'efficacité du couplage entre le récepteur GABA_A et le GABA, mais n'active pas directement le canal chlore du récepteur GABA_A. Ainsi, lorsque les récepteurs GABA_A sont entièrement saturés par le GABA, il existerait un effet plafond au-delà duquel pas ou peu d'effet supplémentaire n'est obtenu, contrairement aux barbituriques ou au propofol (44,50,113–115).

Du fait de la variabilité interindividuelle, Sardin et al. ont argumenté que la définition de l'échec de sédation par midazolam devait rester clinique, basée sur le niveau de sédation visé et obtenu. C'est donc plutôt une insuffisance d'efficacité du midazolam malgré l'augmentation des doses chez un patient donné qu'une borne posologique qui doit définir l'échec (12).

La survenue d'effets indésirables liés au midazolam peut également amener à considérer la sédation comme un échec. Dans notre étude, cela a été le cas pour 4 patients, représentant 18.8% des cas d'échecs, et 3.7% du total des patients. Pour ces 4 patients, l'effet indésirable était la survenue d'une réaction paradoxale. Aucun autre effet indésirable n'a été signalé. Morita et al. ont mis en évidence dans leur étude que des complications liées à la sédation survenaient dans 22% des cas, incluant dépression respiratoire et circulatoire, pneumopathie d'inhalation et réaction paradoxale. Cependant, les complications graves étaient rares et étaient plus susceptibles de survenir chez les patients bénéficiant d'une sédation pour confusion et chez ceux présentant un score d'agitation plus élevé (82). De plus récentes études ont fait état d'une incidence de 10 à 11% de réactions paradoxales lors de sédations par midazolam (85,116). Dans la population générale, il semblerait que les réactions paradoxales aux benzodiazépines soient rares, de l'ordre de 1% (61,117). Il est donc possible que les réactions paradoxales soient plus fréquentes dans le cadre de sédations en phase palliative que dans la population générale. Bien que les mécanismes de cet effet indésirable soient encore imparfaitement connus, des facteurs de risque prédisposants sont suspectés : il s'agit notamment de l'âge jeune ou avancé, de la prédisposition génétique, de l'éthylisme et des troubles psychiatriques ou troubles de la personnalité (61,116,117). Le faible nombre de patients ayant présenté une réaction paradoxale dans notre étude ne permettait pas d'analyser d'éventuels facteurs prédisposants. Les 4 patients concernés avaient respectivement 31, 50, 59 et 71 ans. Aucun n'avait d'antécédent d'éthylisme.

1.6 Pratiques en cas d'échec de sédation par midazolam

- Molécules sédatives de seconde intention utilisées dans notre étude

Dans notre étude, la molécule sédative de seconde intention utilisée était pour la moitié des cas l'halopéridol (HALDOL® en France). La chlorpromazine a été utilisée dans 35% des cas d'échec de sédation et la lévomépromazine dans 5% des cas. Aucune autre molécule appartenant à la classe des neuroleptiques n'a été utilisée à visée sédative en seconde intention en cas d'échec de sédation par midazolam. Cependant, la cyamémazine (TERCIAN® en France) a été utilisée pour un patient sur les trois nécessitant une molécule sédative de troisième intention.

Il en résulte que dans 90% des cas, une molécule appartenant à la classe des neuroleptiques a été utilisée en seconde intention en cas d'échec du midazolam. Ceci est conforme aux recommandations françaises qui indiquent que les neuroleptiques sont les médicaments de choix de deuxième intention. Cependant, l'halopéridol n'est pas la molécule qui est mentionnée dans les recommandations : il s'agit de la chlorpromazine (LARGACTIL® en France) en cas de sédation par voie intraveineuse, et de la lévomépromazine (NOZINAN® en France) en cas de sédation par voie sous-cutanée (9). Ces 2 molécules sont également citées dans d'autres recommandations internationales (59,90,109,111). En revanche, l'halopéridol est souvent déconseillé dans le cadre de la sédation en raison de son plus faible effet sédatif (90,118,119).

L'halopéridol est considéré comme le neuroleptique « standard » pour la gestion de la confusion en soins palliatifs, probablement par habitude de son utilisation, de la possibilité de l'utiliser en sous-cutané, et de l'absence d'essai thérapeutique contre placebo dans la littérature (120). Cependant, une récente étude contre placebo chez des patients en soins palliatifs présentant une confusion légère à modérée a révélé

que l'utilisation d'halopéridol et de rispéridone était associée à une majoration des symptômes de confusion et à une réduction de la survie des patients (121). Néanmoins, encore beaucoup de recommandations internationales conseillent l'utilisation d'halopéridol dans la gestion de la confusion réfractaire (63,90,119). De plus, l'halopéridol est également utilisé dans le cadre des nausées et vomissements qui sont des symptômes fréquemment retrouvés en phase palliative. Une thèse réalisée dans un CLCC français (Centre Oscar Lambret, Lille) a montré que l'halopéridol était la deuxième molécule la plus utilisée après le métoclopramide dans ce contexte (122). Ce recours fréquent à l'halopéridol et l'expérience de son utilisation par les équipes de soins palliatifs peut expliquer son emploi important dans notre étude pour la sédation. Enfin, les recommandations de la HAS étant parues en janvier 2020, il est possible que les médecins n'aient pas encore adapté leurs pratiques.

Dans notre étude, le clonazéпам (RIVOTRIL® en France) a été utilisé dans 10% des cas en tant que molécule sédatrice de seconde intention. Les 2 patients concernés avaient présenté une réaction paradoxale au midazolam. Pour l'un des patients, le clonazéпам a été choisi pour ses propriétés antalgiques sur les douleurs neuropathiques. Les recommandations françaises précisent pourtant que le relais du midazolam par une autre benzodiazépine n'est pas recommandé (9). Une minorité de recommandations internationales conseille l'utilisation d'autres benzodiazépinés (90). Ceci pourrait être en lien avec le contexte de l'épidémie de coronavirus Covid-19 où en raison d'un accès restreint au midazolam, il était recommandé de privilégier tant que possible d'autres benzodiazépinés, notamment le clonazéпам ou le diazéпам, pour les pratiques sédatrices en phase palliative.

La morphine a également été citée pour 2 patients de notre étude en tant que molécule sédatrice de seconde intention, mais toujours dans le cadre d'une association avec une autre molécule sédatrice. L'indication de sédation pour ces 2 patients était l'agitation terminale et la détresse respiratoire aiguë. La littérature internationale et les recommandations françaises s'accordent pour dire que les opioïdes ne doivent pas être utilisés à des fins de sédation, mais que si un patient reçoit des opioïdes, il ne faut évidemment pas les interrompre une fois la sédation débutée (9,59,63,90). La poursuite des opioïdes pour la prise en charge de la dyspnée est également recommandée (90).

Dans notre étude, la kétamine a été utilisée une fois en tant que molécule sédatrice de seconde intention. Dans la littérature, des séries de cas ont décrit l'utilisation de kétamine associée à des opioïdes et parfois des benzodiazépines pour le soulagement de douleurs ou d'agitation terminale, en revanche son utilisation pour la sédation en phase palliative est très peu décrite (123–126). Certaines études de cas ont rapporté des succès de sédation à la kétamine (126,127), et les recommandations HAS précisent que la kétamine peut être utilisée en seconde intention notamment en cas de douleur associée (9).

Dans notre étude, le propofol a également été utilisé une fois en tant que molécule sédatrice de seconde intention, dans le cadre d'une détresse psychologique. Il a été employé pour 2 patients sur 3 en tant que molécule sédatrice de troisième intention, pour l'un dans le cadre d'une sédation transitoire pour douleur réfractaire et insomnie, et pour l'autre dans le cadre d'une SPCMJD pour LAT. Aucune précaution particulière n'a été prise en dehors de la présence du médecin en chambre, sans recours à une

équipe spécialisée sauf dans un des cas d'emploi du propofol en troisième intention où un avis au réanimateur a été demandé. Dans la littérature, des séries de cas ou des rapports de cas ont fait état de conclusions généralement favorables concernant l'utilisation du propofol à visée sédative lors d'échec d'autres molécules sédatives (44,128–135). Cependant, aucun essai clinique comparatif dans le cadre de la médecine palliative n'a encore été réalisé (130), et il est généralement présenté comme la molécule de dernier recours dans le cadre de la sédation en phase palliative (59,90,109). Les recommandations de la HAS précisent que le propofol peut être utilisé en seconde intention pour la sédation en phase palliative mais que son utilisation nécessite une équipe formée à son utilisation et à sa surveillance ou une collaboration étroite avec de telles équipes (9).

- Autres molécules sédatives possibles non utilisées dans notre étude

Les autres molécules de sédation possibles citées dans les recommandations HAS (phénobarbital, gamma hydroxybutyrate de sodium, dexmédétomidine) n'ont pas été utilisées dans notre étude.

Le phénobarbital présente l'avantage de pouvoir être administré par voie sous-cutanée. Des études font état de son utilisation en médecine palliative (82,85,90,118,119,136–138). Il peut être utilisé pour la sédation, mais également dans le cadre d'hypertension intracrânienne et d'état de mal épileptique (44,138). L'état de mal épileptique contre-indiquant les neuroleptiques est d'ailleurs l'indication privilégiée indiquée dans les recommandations HAS, en tant que molécule sédative de seconde intention en phase palliative (9). Bodnar et al. ont rapporté dans leur revue de littérature

que l'emploi de phénobarbital pour la sédation en phase palliative lorsque le midazolam avait échoué avait une efficacité rapportée de 79%. D'autres molécules appartenant à la classe des barbituriques, comme le thiopental et le pentobarbital utilisés en anesthésie, permettent d'obtenir un effet plus rapide que le phénobarbital (44) et sont parfois rapportées dans des études concernant la sédation en phase palliative (90,118,139). Elles ne sont pas mentionnées dans les recommandations françaises (9).

Le gamma hydroxybutyrate (ou oxybate) de sodium est une molécule qui était auparavant utilisée en France en tant qu'hypnotique, principalement en médecine d'urgence, en neuro-traumatologie et lors de certaines anesthésies de patients fragiles ou de longue durée. Son utilisation est désormais beaucoup moins fréquente (12). Les études se rapportant à l'utilisation de gamma hydroxybutyrate de sodium dans le cadre de la médecine palliative sont rares. Récemment, Ciais et al. ont rapporté son utilisation en tant qu'agent de sédation en médecine palliative dans une étude rétrospective chez 36 patients. Dans 31 cas, il a été associé à de faibles doses de midazolam afin de prévenir l'apparition de myoclonies et de convulsions. La sédation obtenue était satisfaisante dans 35 cas (140). Bien que d'autres études sur le sujet soient souhaitables, ces résultats amènent à considérer le gamma hydroxybutyrate de sodium en tant que molécule sédative pour les patients relevant de la médecine palliative.

La dexmédétomidine a la particularité d'induire une sédation coopérative et a des propriétés analgésiques propres, ce qui pourrait être intéressant pour la prise en charge de symptômes réfractaires pouvant aller jusqu'à la sédation tout en respectant

la communication du patient (12). Des rapports de cas de son utilisation en médecine palliative existent dans la littérature (44,141–145). On retrouve dans ces études de cas que la dexmédétomidine a une bonne efficacité pour la douleur et la confusion en médecine palliative (44,141–143), cependant sa capacité sédatrice en phase terminale palliative est moindre que celle du midazolam (44).

- Maintien ou non du midazolam

Dans notre étude, dans 95% des cas le midazolam était maintenu de manière conjointe avec la molécule sédatrice de seconde intention. La HAS précise qu'« en fonction du médicament sédatif de deuxième intention, le midazolam sera poursuivi ou progressivement arrêté. Cependant, il devra être poursuivi avec les neuroleptiques ou la kétamine du fait de son action protectrice sur l'effet d'emmurement ou des manifestations psychodysléptiques » (9). Les neuroleptiques représentant dans notre étude la classe pharmacologique la plus largement utilisée en tant qu'agent sédatif de seconde intention, cette prescription conjointe presque systématique de midazolam retrouvée dans notre étude est donc en accord avec les recommandations françaises. Cependant, il paraît important de noter que pour 2 patients ayant présenté une réaction paradoxale au midazolam, celui-ci a été maintenu. Pourtant, selon le Vidal, l'arrêt du midazolam doit être envisagé en cas de manifestation de réaction paradoxale (60). Une revue de la littérature sur les réactions paradoxales aux benzodiazépines a rapporté qu'une partie des études réalisées sur le sujet avaient fait état de l'utilisation de la physostigmine, du flumazénil et de l'halopéridol (117). Dans notre étude, l'halopéridol a en effet été utilisé en association au midazolam pour l'un des patients

ayant présenté une réaction paradoxale, en revanche pour l'autre patient le clonazépam associé au midazolam a été employé.

1.7 Facteurs associés à l'échec de sédation par midazolam et à une posologie élevée de midazolam

Le seuil de 5 mg/h utilisé dans notre étude pour rechercher les facteurs associés à une posologie élevée de midazolam a été choisi car il s'agissait de la plus faible posologie citée dans notre étude par les médecins pour définir l'échec de sédation par midazolam. De plus, cela correspondait à la médiane de la posologie maximale atteinte du débit continu de midazolam pour les patients ayant bénéficié d'une titration. Cela permettait de regrouper 38% de la population dans la catégorie « posologie \geq 5 mg/h » et ainsi d'avoir 2 groupes plus équilibrés en termes d'effectifs pour les analyses univariées.

Dans notre étude, les facteurs significativement associés à l'échec de sédation par midazolam étaient la prescription d'un antidépresseur, la durée de la sédation (association positive), la dose totale de titration de midazolam (association positive) et notamment une dose totale de titration \geq 10 mg, et la posologie maximale atteinte du débit continu après titration de midazolam (association positive).

Les facteurs significativement associés à une posologie maximale atteinte de midazolam \geq 5 mg/h étaient la détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire et la durée de la sédation (association positive).

Le fait que la durée de la sédation soit significativement et positivement associée à l'échec de sédation par midazolam et à une posologie maximale atteinte de midazolam ≥ 5 mg/h pourrait être expliqué par le phénomène de tolérance, correspondant à une diminution de la réponse pharmacologique pour une administration prolongée de médicament, nécessitant alors d'augmenter les doses pour avoir le même effet. Il est donc possible que les patients dont la durée de sédation est plus longue aient une probabilité plus élevée d'atteindre une posologie de midazolam ≥ 5 mg/h et de bénéficier d'une seconde molécule sédative en raison de l'efficacité insuffisante du midazolam. Ceci est également retrouvé dans la littérature où il est décrit dans plusieurs études qu'une tolérance au midazolam avec la nécessité d'utiliser des doses plus élevées que la moyenne était associée à l'administration prolongée de midazolam (15,57,59,63,82).

Dans notre étude, les posologies de midazolam administrées (dose totale de titration et notamment ≥ 10 mg, posologie maximale atteinte du débit continu après titration) étaient significativement et positivement associées à l'échec de sédation par midazolam. Bien que nous ne puissions établir de lien de causalité, il est possible que la nécessité d'administrer des doses plus importantes de midazolam soit prédictive d'un risque plus élevé d'échec de la sédation. De plus, notre étude a montré une association entre l'échec de sédation par midazolam et une dose totale de titration ≥ 10 mg. Ce seuil de titration de 10 mg de midazolam est intéressant et mériterait d'être étudié de manière plus approfondie, afin de savoir s'il existe un seuil de posologie de titration pouvant se révéler être un marqueur prédictif d'échec de sédation par midazolam. Ceci pourrait amener à la rédaction de protocoles utilisables en pratique clinique portant sur l'ajout d'une molécule sédative de seconde intention en cas de dépassement d'un certain seuil de posologie de midazolam.

Dans notre étude, l'indication de sédation « détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire » était significativement associée à une probabilité plus élevée d'avoir une posologie de midazolam ≥ 5 mg/h pendant la sédation. Ceci est à notre connaissance une donnée non décrite dans la littérature. Maltoni et al. ont cependant retrouvé dans une étude que les patients dont la sédation durait au moins 10 jours avaient présenté moins de confusion et de dyspnée, mais une plus grande détresse psychologique (27). Une potentielle explication à notre résultat est que la survie des patients bénéficiant d'une sédation en phase palliative pour une détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire soit plus élevée que pour d'autres indications où le pronostic vital serait engagé plus rapidement. Ainsi, la sédation durant plus longtemps, un phénomène de tolérance au midazolam serait plus susceptible de survenir, nécessitant alors des doses de midazolam plus élevées. Une autre explication à notre résultat serait que les patients présentant une détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire soient plus susceptibles d'avoir un traitement antidépresseur, qui est une variable associée dans notre étude à l'échec de sédation et qui pourrait donc amener à une augmentation des doses de midazolam. Ces patients seraient également plus susceptibles d'être traités par benzodiazépines avant la sédation, ce qui, du fait du phénomène de tolérance aux benzodiazépines, pourrait amener ensuite pour la sédation à une utilisation de doses plus élevées de midazolam.

Dans notre étude, la prescription d'un antidépresseur était significativement associée à l'échec de sédation par midazolam. Ceci est un résultat qui n'était pas attendu, car cela n'est pas décrit dans la littérature. La prescription d'antidépresseur chez les patients avait été recherchée car certaines molécules ont des propriétés sédatives et auraient ainsi pu représenter un facteur de confusion et améliorer l'efficacité du

midazolam pour la sédation. Or, bien que nous ne puissions établir de lien de causalité, il est possible que les antidépresseurs favorisent l'échec de sédation par midazolam. Des facteurs de confusion dont nous n'avons pas connaissance existent probablement. Néanmoins, nous pouvons formuler l'hypothèse que les patients traités par antidépresseur soient plus susceptibles de présenter une détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire. Cette indication étant associée dans notre étude à une posologie de midazolam ≥ 5 mg/h, et l'utilisation de doses plus élevées de midazolam étant associée à l'échec de sédation par midazolam, cela pourrait expliquer nos résultats. Cependant, des études plus approfondies sur le sujet mériteraient d'être réalisées.

Par ailleurs, il a été décrit dans la littérature que la nécessité d'utiliser des doses plus élevées de midazolam que la moyenne pour la sédation en phase palliative était associée à une exposition préalable au midazolam, au jeune âge, et à l'absence d'ictère (15,57,59,63,75,82).

L'association retrouvée dans la littérature entre l'exposition préalable au midazolam et la nécessité d'utiliser des doses plus élevées de midazolam peut être expliquée par le phénomène de tolérance. Dans notre étude, la proportion de patients pré-exposés au midazolam était plus importante dans les groupes « échec de sédation » et « posologie de midazolam ≥ 5 mg/h » que dans les groupes « succès de sédation » et « posologie de midazolam < 5 mg/h », sans que cela ne soit statistiquement significatif.

Concernant l'association retrouvée dans la littérature entre le jeune âge et la nécessité d'utiliser des doses plus élevées de midazolam, il semblerait que chez la personne âgée, la clairance du midazolam soit diminuée par rapport au sujet jeune en raison d'une diminution du métabolisme hépatique, et que le système nerveux central soit

plus sensible au midazolam que chez le sujet jeune (146). Dans notre étude, les patients appartenant aux groupes « échec de sédation » et « posologie de midazolam ≥ 5 mg/h » avaient une moyenne d'âge inférieure à celle des groupes « succès de sédation » et « posologie de midazolam < 5 mg/h », mais nous n'avons pas pu retrouver de différence statistiquement significative.

Enfin, concernant l'association retrouvée dans la littérature entre l'absence d'ictère et la nécessité d'utiliser des doses plus élevées de midazolam, il semblerait que la clairance du midazolam soit diminuée en cas d'atteinte hépatique, notamment en cas de cirrhose et d'insuffisance hépatocellulaire (147,148). Dans notre étude, l'absence d'ictère n'a pas été analysée mais nous avons étudié l'insuffisance hépatique définie par un Taux de Prothrombine (TP) $< 70\%$ (la prise de certains anticoagulants oraux a été prise en compte comme facteur de confusion). La proportion de patients présentant une fonction hépatique normale était plus importante dans les groupes « échec de sédation » et « posologie de midazolam ≥ 5 mg/h » que dans les groupes « succès de sédation » et « posologie de midazolam < 5 mg/h », sans que cela ne soit statistiquement significatif.

Pour l'ensemble de ces facteurs, il est probable que notre étude ait manqué de puissance pour démontrer une association statistiquement significative.

Sardin et al. ont décrit d'autres facteurs pouvant influencer l'action du midazolam. Cependant, ces facteurs n'ont pas à notre connaissance été étudiés dans le cadre spécifique de la sédation par midazolam en phase palliative. Ils sont les suivants (12) :

- La fonction rénale : il semblerait que l'insuffisance rénale prolonge l'effet sédatif en partie à cause de l'accumulation des métabolites actifs du midazolam (146,149,150).
- La consommation chronique d'alcool : elle induirait une augmentation de l'activité enzymatique, diminuant ainsi l'effet du midazolam (151). Il est également possible qu'une exposition chronique des récepteurs GABA_A à l'alcool diminue leur sensibilité au midazolam (152,153).
- La consommation chronique de tabac : il semblerait qu'elle augmenterait le métabolisme du midazolam, diminuant ainsi son effet (154).
- L'albuminémie : une albuminémie basse serait associée à une diminution de clairance du midazolam, prolongeant ainsi son effet. Les mécanismes expliquant cette association sont encore mal connus, il est probable que cela soit lié à une diminution de la liaison du midazolam aux protéines, ou encore à un état inflammatoire ou catabolique (150).
- La corticothérapie : il semblerait que les corticoïdes diminuent l'expression des récepteurs GABA au niveau limbique, et induiraient l'activité du cytochrome P450 3A4, diminuant ainsi l'effet du midazolam (155,156).
- Les interactions médicamenteuses : la prescription conjointe de midazolam avec des médicaments inducteurs enzymatiques aura pour conséquence une diminution de l'effet du midazolam, à l'inverse une prescription conjointe avec un médicament inhibiteur enzymatique entrainera une augmentation de l'effet du midazolam (155,157–161). La liste des molécules susceptibles de modifier l'efficacité du midazolam sont disponibles en annexe 12.

L'ensemble de ces facteurs ont été étudiés dans notre étude mais aucune association statistiquement significative n'a pu être mise en évidence, probablement en raison d'une puissance insuffisante.

2. Forces et limites de l'étude

Une des forces de notre étude était son caractère prospectif et multicentrique. Le territoire national français était doté de 164 USP en 2019 (64), et dans notre étude, l'ensemble des USP des Hauts-de-France (soit un total de 30) a été consulté. Le taux de participation de notre étude était bon car 25 USP ont accepté d'y participer. Notre échantillon correspondait donc à un peu plus de 15% du nombre total d'USP françaises. De plus, les caractéristiques générales de notre population étaient en accord avec les données retrouvées dans la littérature. Il est donc possible que nos résultats aient reflété les pratiques sédatives françaises en USP.

Notre choix de ne sélectionner que des USP pour la réalisation de notre étude nous a permis d'étudier les pratiques des équipes spécialisées en médecine palliative, formées aux pratiques sédatives, à la manipulation du midazolam et aux nouveaux outils comme la typologie SEDAPALL. La disponibilité et la motivation dont ont fait preuve les équipes participant à notre étude est à relever. Bien que le choix d'utiliser un questionnaire sous format papier soit plus coûteux et demande plus d'organisation qu'un questionnaire en ligne, il a été fait afin de simplifier le remplissage du questionnaire par les participants car il permettait la consultation du dossier médical en simultané. Cela a probablement facilité l'adhésion des participants au projet. Les questionnaires de l'étude étaient remplis et envoyés au fur et à mesure par les

médecins, pour être analysés dans les 48 heures. Si une information était manquante ou semblait erronée, les médecins étaient recontactés lors de l'analyse afin d'effectuer les corrections. Ainsi, notre recueil de données bénéficiait d'une excellente exhaustivité et nous avons pu limiter au maximum le biais de rappel, les erreurs, oublis et imprécisions de remplissage du questionnaire.

Enfin, notre étude s'est intéressée à l'efficacité du midazolam, qui est relativement peu traitée dans la littérature scientifique. Le taux d'échec de sédation par midazolam en phase palliative retrouvé dans notre étude légitime d'autant plus notre recherche, car cela représentait plus d'un patient sur 5. La particularité de notre étude était de ne pas avoir de critères prédéfinis pour caractériser l'échec de sédation, contrairement à la majorité des études qui analysent des critères bien précis pour évaluer l'efficacité de la sédation. Dans notre étude, les médecins qui remplissaient les questionnaires devaient justifier pour quelle raison ils considéraient que la situation correspondait à un échec de sédation. Notre étude reflétait donc la fréquence à laquelle les médecins étaient confrontés à une situation complexe où l'objectif de la sédation n'était selon eux, pas atteint.

La principale limite de notre étude était représentée par le nombre de patients inclus, qui était inférieur à celui attendu. Ceci a eu pour conséquence un manque de puissance notamment concernant la détermination de facteurs associés à l'échec de sédation et à une posologie élevée de midazolam. Les causes du faible nombre de patients inclus sont principalement une sur-estimation en amont du nombre de sédations réalisées par USP. En effet, la littérature était en faveur d'une prévalence des sédations bien plus importante que celle que nous avons retrouvée dans notre étude. Nos résultats ont montré que la prévalence des sédations dans les USP des

Hauts-de-France était faible. De plus, la survenue de la pandémie de coronavirus Covid-19 et du premier pic épidémique en France à la moitié de notre durée d'étude a pu également être en partie responsable du faible nombre de patients inclus.

De plus, cette épidémie de coronavirus Covid-19 a pu entraîner d'autres biais dans notre étude. Tout d'abord, le profil des patients hospitalisés en USP a pu être différent. Ensuite, l'attitude thérapeutique des médecins a pu être modifiée en raison de la survenue de pénurie de certains médicaments anesthésiques, dont le midazolam et le propofol. Certains médecins avaient parfois pour consigne de consommer peu ces molécules ou d'utiliser directement une autre alternative thérapeutique. Afin d'évaluer ces biais supplémentaires, nous avons au moment du pic épidémique de coronavirus Covid-19 systématiquement demandé pour chaque questionnaire de l'étude si la situation clinique du patient avait été modifiée par le contexte de pénurie de médicaments. Il semble que ces biais soient limités car seules 3 situations cliniques ont été signalées comme ayant été perturbées par la situation sanitaire (deux en raison de tensions d'approvisionnement de midazolam et une en raison de tensions d'approvisionnement de propofol).

La subjectivité de la détermination de l'efficacité de la sédation par midazolam peut être considérée comme une limite de notre étude. En effet, l'efficacité de la sédation par midazolam n'a pas été mesurée de manière standardisée avec des critères précis et similaires pour chaque patient. Ainsi, une situation d'échec de sédation par midazolam définie par un médecin n'aurait peut-être pas été considérée comme un échec par un autre. Cette subjectivité portait surtout sur la posologie de midazolam atteinte amenant à envisager une molécule sédative de seconde intention.

Notre étude n'a pas pris en compte la vitesse d'augmentation des doses de midazolam ni la multiplication des doses de secours pour définir l'échec de sédation. Ces critères

sont cependant décrits dans les recommandations actualisées de la HAS. Ces recommandations étant parues en janvier 2020 (9), l'étude était déjà débutée et il était impossible de modifier le questionnaire.

Enfin, notre étude ne s'est pas penchée sur certains aspects de la sédation en phase palliative qui sont régulièrement abordés dans les études de la littérature, tels que l'utilisation des directives anticipées du patient, le vécu des proches ainsi que des professionnels, et le maintien ou non d'une hydratation ou d'une nutrition artificielle pendant la sédation. Nous avons tenté d'étudier le plus largement possible les pratiques sédatives en USP, mais ne pouvions aborder tous leurs versants dans le cadre d'un travail de thèse. Des études complémentaires mériteraient d'être réalisées sur les points non décrits de notre étude.

3. Perspectives

Plusieurs revues récentes de la littérature se sont accordées sur le fait qu'il n'existait pas de critères bien définis pour évaluer la qualité et l'efficacité de la sédation en phase palliative, et que les futures études devraient se porter sur l'établissement d'instruments adéquats pour évaluer la profondeur de la sédation et le contrôle des symptômes pendant la sédation (71,97). De plus, il apparaît clairement à la lecture des études de la littérature portant sur l'utilisation de molécules sédatives alternatives au midazolam en médecine palliative, que leur emploi a été décrit dans une minorité d'études avec un faible niveau de preuve, majoritairement des séries de cas et des avis d'experts. Deux revues de la littérature récentes ont insisté sur le fait que les preuves d'efficacité des sédations en phase palliative restaient insuffisantes à l'heure

actuelle, et que des recherches supplémentaires par des études prospectives, idéalement expérimentales, étaient nécessaires afin d'évaluer les différentes molécules sédatives disponibles. Ceci permettrait de clarifier et d'harmoniser les recommandations concernant les thérapeutiques et les posologies de la sédation en phase palliative, et ainsi de réduire l'incertitude des médecins dans leur pratique (90,120).

La sédation en phase palliative à domicile en soins primaires est quant à elle très peu étudiée dans la littérature, avec le plus souvent des études à faible niveau de preuve (162–164). Pourtant, environ un quart des décès en France ont lieu à domicile (165). Selon une revue de la littérature, la prévalence des sédations en phase palliative à domicile serait de 5 à 36 % (162). Ce taux non négligeable justifie la nécessité de réalisation d'études à plus grande échelle, prospectives, et multicentriques. Il serait utile d'étudier les pratiques sédatives à domicile par l'intermédiaire des réseaux de soins palliatifs et des HAD, où les médecins généralistes sont au centre de la prise en charge du patient.

La détresse psychologique, émotionnelle et existentielle réfractaire a longtemps été sous-évaluée dans les études (15). De plus, les progrès de la médecine palliative ont permis l'amélioration de la prise en charge des symptômes physiques. Certains auteurs ont noté une tendance à l'évolution des indications de la sédation en phase palliative, avec moins de symptômes physiques réfractaires et plus de détresse psychologique (72). Notre étude a fait le même constat, la détresse émotionnelle, psychologique ou existentielle réfractaire figurant parmi les indications les plus fréquentes de sédation en phase palliative. Nous avons également constaté dans notre étude que cette indication était associée de manière significative à une posologie

maximale atteinte de midazolam ≥ 5 mg/h, et que la posologie élevée de midazolam était associée de manière significative à la probabilité d'échec de sédation par midazolam. Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'augmentation en proportion de détresse psychologique, émotionnelle ou existentielle réfractaire puisse s'accompagner d'une augmentation de la proportion d'échecs de sédation par midazolam, ce qui légitimerait d'autant plus la nécessité de réaliser des études explorant les attitudes thérapeutiques envisageables dans ce type de situations complexes.

Enfin, des études récentes ont mis en avant que les outils d'hétéro-évaluation utilisés par les équipes pour évaluer la profondeur de la sédation et le soulagement des symptômes avaient des limites. En effet, des études ont révélé que les proches percevaient l'inconfort du patient de manière significativement plus élevée que l'infirmière (166,167). De plus, une déconnexion possible a été signalée entre les hétéro-évaluations du confort du patient et son expérience réelle lorsqu'il est incapable de s'exprimer sous sédation, à l'instar des expériences anesthésiques où le patient peut parfois être conscient ou ressentir de la douleur pendant une intervention chirurgicale (98,107,167–170). Le postulat que seule la méthode observationnelle existe pour évaluer la détresse du patient sous sédation semble erroné, car l'incapacité chez un patient inconscient à signaler sa détresse peut être aggravée par les médicaments sédatifs qui altèrent la vigilance mais également les expressions faciales (168,169).

L'ANI et le BIS sont des outils objectifs mis en avant dans des études réalisées chez des patients en soins intensifs afin de mesurer leur niveau de conscience, leur confort et leur douleur (107,108,171). Ces outils sont non invasifs car ils nécessitent

l'utilisation d'électrodes thoraciques pour l'ANI et d'un capteur frontal pour le BIS. Depuis quelques années, ces outils sont également étudiés dans le cadre de la sédation en phase palliative. Contrairement aux attentes, certaines études ont révélé que ces méthodes de surveillance continue étaient acceptées par les proches du patient et ne semblaient pas compromettre l'espace sacré de la fin de vie (98,167,170). Il serait donc utile de développer ces outils afin de combiner les évaluations subjectives et objectives du confort du patient sous sédation, et améliorer ainsi la prise en charge globale en médecine palliative.

CONCLUSION

Le midazolam est une molécule qui en médecine palliative permet dans la majorité des cas de soulager les souffrances réfractaires des patients par la mise en place d'une sédation. Cependant, dans notre étude, les équipes de soins palliatifs ont été confrontées dans 21% des cas à une situation d'échec de sédation par midazolam. Or, il est important de pouvoir mettre en œuvre une sédation efficace pour une prise en charge des patients la plus optimale possible. De plus, le vote de la loi du 2 février 2016 dite loi Claeys-Leonetti instaurant un droit à la SPCMJD sous certaines conditions suppose de pouvoir contrôler efficacement la profondeur et la continuité de la sédation.

Au regard des données actuelles de la littérature, il apparaît nécessaire d'évaluer plus précisément les pratiques sédatives en phase palliative et de réaliser des études portant sur la mesure de l'efficacité et de la qualité des sédations ainsi que sur la conduite à tenir lors d'une efficacité insuffisante du midazolam. Ceci permettrait d'harmoniser les recommandations et les pratiques, et ainsi de communiquer auprès du grand public sur la sédation en phase palliative et sur son efficacité dans le soulagement des souffrances considérées comme réfractaires. Cela a d'autant plus sa place dans le contexte actuel où la question de la légalisation de l'euthanasie pour soulager les souffrances en fin de vie fait débat.

BIBLIOGRAPHIE

1. SFAP. Définition des soins palliatifs par l'OMS [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/system/files/def-oms.pdf>
2. Pourchet S. 25. La sédation en soins palliatifs - Une technique dans le cadre d'un réel projet de soin. In: Salamagne M-H, Thominet P, éditeurs. *Accompagner : Trente ans de soins palliatifs en France* [Internet]. Paris: Demopolis; 2016 [cité 12 juin 2020]. p. 285-99. (Quaero). Disponible sur: <http://books.openedition.org/demopolis/377>
3. HAS. Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? Guide du parcours de soins [Internet]. Févr 2018. [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/app_164_guide_pds_sedation_web.pdf
4. Roy DJ. Need they sleep before they die? *J Palliat Care*. 1990;6(3):3-4.
5. Enck RE. Drug-induced terminal sedation for symptom control. *Am J Hosp Palliat Care*. oct 1991;8(5):3-5.
6. Billings JA, Block SD. Slow Euthanasia: *J Palliat Care* [Internet]. 8 avr 2019 [cité 9 avr 2020]; Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/082585979601200404>
7. SFAP. La sédation en phase terminale - SFAP 2002 [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/read/36971475/iii-o2a-la-sacdation-en-phase-terminale-sfap-2002-racv-esculape>
8. Gomas J-M. « LES » sédations : Comment ne plus confondre anxiolyse, sédation transitoire et SPCMJD... *Revue internationale de soins palliatifs (Infokara)*. juin 2020;
9. HAS. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie [Internet]. [cité 12 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3150631/fr/antalgie-des-douleurs-rebelles-et-pratiques-sedatives-chez-l-adulte-prise-en-charge-medicamenteuse-en-situations-palliatives-jusqu-en-fin-de-vie
10. Barret L, Fillion S, Viossat L-C. Evaluation de l'application de la loi du 2 février 2016 sur la fin de vie [Internet]. 2018 avr p. 115. [cité 19 août 2020]. Report No.: Tome 1. Disponible sur: <http://www.cefama.org/sites/default/files/IGAS%20%20Tome%201%20rapport%20%202018%20.pdf>
11. Ghafoor VL, Silus LS. Developing policy, standard orders, and quality-assurance monitoring for palliative sedation therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 15 mars 2011;68(6):523-7.
12. Sardin B, Marsaud J-P, Quesnel P-A, Terrier G, Bourzeix J-V, Grouille D. Quand le midazolam ne suffit plus. *Mise au point et protocoles de Limoges. Médecine Palliat*. 1 juin 2018;17(3):148-66.

13. HAS. Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? Rapport bibliographique [Internet]. Févr 2018. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/app_164_rapport_biblio_pds_sedation_vf.pdf
14. Beller EM, van Driel ML, McGregor L, Truong S, Mitchell G. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2 janv 2015;1:CD010206.
15. Claessens P, Menten J, Schotsmans P, Broeckaert B. Palliative sedation: a review of the research literature. *J Pain Symptom Manage.* sept 2008;36(3):310-33.
16. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). SOINS PALLIATIFS : spécificité d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques - Argumentaire [Internet]. 2002 oct p. 107. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d7f206c6f9061f563037cb8ad763119e.pdf
17. SFAP. Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes : recommandations chez l'adulte et spécificités au domicile et en gériatrie [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/system/files/sedation-phase-terminale.pdf>
18. SFAP. SEDAPALL V1.0. Typologie des pratiques sédatives à visée palliative en fin de vie [Internet]. Mai 2017. [cité 17 août 2020]. Disponible sur : http://www.sfap.org/system/files/sedapall_vf1.pdf
19. Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, Tamburini M, Cassileth BR. Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. *J Palliat Care.* 1990;6(3):7-11.
20. Simon A, Kar M, Hinz J, Beck D. Attitudes towards terminal sedation: an empirical survey among experts in the field of medical ethics. *BMC Palliat Care.* 16 avr 2007;6(1):4.
21. 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.* oct 2009;23(7):581-93.
22. Cherny NI, Portenoy RK. Sedation in the management of refractory symptoms: guidelines for evaluation and treatment. *J Palliat Care.* 1994;10(2):31-8.
23. Leheup B. Le principe du double effet : un outil aidant à la réflexion éthique dans le cadre de la sédation pour détresse en phase terminale. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique.* 1 avr 2006;5.
24. Article R. 4127-37 - Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code - Légifrance [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: https://www.circulaires.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000001845428
25. Code de déontologie médicale - Article 37. Code de déontologie médicale.
26. Chiu TY, Hu WY, Lue BH, Cheng SY, Chen CY. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *J Pain Symptom Manage.* juin 2001;21(6):467-72.

27. Maltoni M, Pittureri C, Scarpi E, Piccinini L, Martini F, Turci P, et al. Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juill 2009;20(7):1163-9.
28. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, David F, Casuccio A. Controlled Sedation for Refractory Symptoms in Dying Patients. *J Pain Symptom Manage*. 1 mai 2009;37(5):771-9.
29. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. avr 2001;21(4):282-9.
30. Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, Miyoshi M, Nakaho T, Nishitaten K, et al. Ethical Validity of Palliative Sedation Therapy: A Multicenter, Prospective, Observational Study Conducted on Specialized Palliative Care Units in Japan. *J Pain Symptom Manage*. 1 oct 2005;30(4):308-19.
31. Rietjens JAC, van Zuylen L, van Veluw H, van der Wijk L, van der Heide A, van der Rijt CCD. Palliative sedation in a specialized unit for acute palliative care in a cancer hospital: comparing patients dying with and without palliative sedation. *J Pain Symptom Manage*. sept 2008;36(3):228-34.
32. Stone P, Phillips C, Spruyt O, Waight C. A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. *Palliat Med*. mars 1997;11(2):140-4.
33. Sykes N, Thorns A. Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Arch Intern Med*. 10 févr 2003;163(3):341-4.
34. Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol*. mai 2003;4(5):312-8.
35. Vitetta L, Kenner D, Sali A. Sedation and analgesia-prescribing patterns in terminally ill patients at the end of life. *Am J Hosp Palliat Care*. déc 2005;22(6):465-73.
36. Barathi B, Chandra PS. Palliative Sedation in Advanced Cancer Patients: Does it Shorten Survival Time? - A Systematic Review. *Indian J Palliat Care*. janv 2013;19(1):40-7.
37. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, Derni S, Fabbri L, Martini F, et al. Palliative Sedation in End-of-Life Care and Survival: A Systematic Review. *J Clin Oncol [Internet]*. 12 mars 2012 [cité 28 janv 2020]; Disponible sur: <https://ascopubs-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/pdf/10.1200/JCO.2011.37.3795>
38. Blanchet V, Viillard M-L, Aubry R. Sédation en médecine palliative : recommandations chez l'adulte et spécificités au domicile et en gériatrie. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 1 avr 2010;9(2):59-70.
39. SFAP. Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes : recommandations dans les situations spécifiques et complexes [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/system/files/sedation-situations-specifiques-complexes.pdf>
40. LOI n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie - Légifrance [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000031970253>

41. Collège des médecins du Québec. La sédation palliative en fin de vie: guide d'exercice. Montréal: Collège des médecins du Québec; 2016.
42. SFAP. Recours, à la demande du patient, à une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès : (SPCMJD) Evaluation du caractère réfractaire de la souffrance. Fiche repère SFAP [Internet]. Mai 2017. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: http://www.sfaf.org/system/files/refractaire_v5_24052017_0.pdf
43. Haute Autorité de Santé (HAS). GUIDE DU PARCOURS DE SOINS Comment mettre en oeuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? [Internet]. 2018 févr p. 51. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/app_164_guide_pds_sedation_web.pdf
44. Bodnar J. A Review of Agents for Palliative Sedation/Continuous Deep Sedation: Pharmacology and Practical Applications. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2 janv 2017;31(1):16-37.
45. 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.* 1 sept 2014;25:iii143-52.
46. Gurschick L, Mayer DK, Hanson LC. Palliative Sedation: An Analysis of International Guidelines and Position Statements. *Am J Hosp Palliat Med* [Internet]. 7 mai 2014 [cité 29 mai 2020]; Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1049909114533002>
47. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. Fiche outil 2. Pratiques sédatives chez l'adulte pour le médecin généraliste [Internet]. Janv 2020. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/fiche_sedation_mg.pdf
48. HAS. Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? Guide du parcours de soins [Internet]. Actualisation janvier 2020. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/app_164_guide_pds_sedation_web.pdf
49. Masson E. Pharmacologie des benzodiazépines utilisées en anesthésie-réanimation [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/223977/pharmacologie-des-benzodiazepines-utilisees-en-ane>
50. Descroix V, André J-F, Pong S. Le midazolam. 1re partie : pharmacologie. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 1 nov 2012;18(4):339-45.
51. Prommer E. Midazolam: an essential palliative care drug. *Palliat Care Soc Pract* [Internet]. 13 janv 2020 [cité 2 avr 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7065504/>
52. Pecking M, Montestruc F, Marquet P, Wodey E, Homery M-C, Dostert P. Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2002;54(4):357-62.
53. Franken LG, de Winter BCM, van Esch HJ, van Zuylen L, Baar FPM, Tibboel D, et al. Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* juin 2016;12(6):669-80.

54. Dundee JW, Samuel IO, Toner W, Howard PJ. Midazolam: a water-soluble benzodiazepine. *Studies in volunteers. Anaesthesia.* mai 1980;35(5):454-8.
55. Rowland M, N. Tozer T. Therapeutic response and toxicity. In: *Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications* [Internet]. [cité 2 avr 2020]. third edition. Disponible sur: [Clinical%20Pharmacokinetics%20Concepts%20and%20Applications%20by%20MalcolmRowland%20\(z-lib.org\).pdf](#)
56. Shelly MP, Sultan MA, Bodenham A, Park GR. Midazolam infusions in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol.* 1991;8(1):21-7.
57. Morita T, Tei Y, Inoue S. Correlation of the Dose of Midazolam for Symptom Control with Administration Periods: The Possibility of Tolerance. *J Pain Symptom Manage.* 1 avr 2003;25(4):369-75.
58. Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med.* mai 1998;26(5):947-56.
59. de Graeff A, Dean M. Palliative sedation therapy in the last weeks of life: a literature review and recommendations for standards. *J Palliat Med.* févr 2007;10(1):67-85.
60. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
61. Saïas T, Gallarda T. [Paradoxical aggressive reactions to benzodiazepine use: a review]. *L'Encephale.* sept 2008;34(4):330-6.
62. Annuaire national des structures de soins palliatifs et des associations de bénévoles d'accompagnement | SFAP - site internet [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/annuaire>
63. Garetto F, Cancelli F, Rossi R, Maltoni M. Palliative Sedation for the Terminally Ill Patient. *CNS Drugs.* oct 2018;32(10):951-61.
64. Atlas des soins palliatifs et de la fin de vie en France [Internet]. 2020. [cité 22 mai 2021]. Report No.: Deuxième édition. Disponible sur: https://www.parlons-fin-de-vie.fr/wp-content/uploads/2020/10/atlas_2020.pdf
65. Prise en charge médicamenteuse des situations d'anxiolyse et de sédation pour les pratiques palliatives en situation d'accès restreint au midazolam [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3182227/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-des-situations-d-anxiolyse-et-de-sedation-pour-les-pratiques-palliatives-en-situation-d-acces-restreint-au-midazolam
66. Parra Palacio S, Giraldo Hoyos CE, Arias Rodríguez C, Mejía Arrieta D, Vargas Gómez JJ, Krikorian A. Palliative sedation in advanced cancer patients hospitalized in a specialized palliative care unit. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* sept 2018;26(9):3173-80.
67. Claessens P, Menten J, Schotsmans P, Broeckaert B, Palsed Consortium. Palliative sedation, not slow euthanasia: a prospective, longitudinal study of sedation in Flemish palliative care units. *J Pain Symptom Manage.* janv 2011;41(1):14-24.

68. Anquinet L, Rietjens JAC, Van den Block L, Bossuyt N, Deliens L. General practitioners' report of continuous deep sedation until death for patients dying at home: a descriptive study from Belgium. *Eur J Gen Pract.* mars 2011;17(1):5-13.
69. Etude nationale S2P (Sédation palliative en phase terminale) - Point d'étape | SFAP - site internet [Internet]. [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/actualite/etude-nationale-s2p-sedation-palliative-en-phase-terminale-point-d-etape>
70. University Hospital, Bordeaux. Prevalence of Deep Sedation in Terminal Palliative Phase [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 janv [cité 20 mai 2021]. Report No.: NCT04333719. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333719>
71. Arantzamendi M, Belar A, Payne S, Rijpstra M, Preston N, Menten J, et al. Clinical Aspects of Palliative Sedation in Prospective Studies. A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* avr 2021;61(4):831-844.e10.
72. Muller-Busch HC, Andres I, Jehser T. Sedation in palliative care – a critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliat Care.* 13 mai 2003;2(1):2.
73. Kohara H, Ueoka H, Takeyama H, Murakami T, Morita T. Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *J Palliat Med.* févr 2005;8(1):20-5.
74. Jaspers B, Nauck F, Lindena G, Elsner F, Ostgathe C, Radbruch L. Palliative sedation in Germany: how much do we know? A prospective survey. *J Palliat Med.* juin 2012;15(6):672-80.
75. Gamblin V, Berry V, Tresch-Bruneel E, Reich M, Da Silva A, Villet S, et al. Midazolam sedation in palliative medicine: retrospective study in a French center for cancer control. *BMC Palliat Care.* 19 juin 2020;19(1):85.
76. 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.* 14 mai 2016;15(1):50.
77. van Deijck RHPD, Hasselaar JGJ, Verhagen SCAHHVM, Vissers KCP, Koopmans RTCM. Level of Discomfort Decreases After the Administration of Continuous Palliative Sedation: A Prospective Multicenter Study in Hospices and Palliative Care Units. *J Pain Symptom Manage.* sept 2016;52(3):361-9.
78. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Validity of the palliative performance scale from a survival perspective. *J Pain Symptom Manage.* juill 1999;18(1):2-3.
79. Caraceni A, Zecca E, Martini C, Gorni G, Campa T, Brunelli C, et al. Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* juin 2012;20(6):1299-307.
80. Hopprieh A, Günther LD, Laufenberg-Feldmann R, Reinholz U, Weber M. [Palliative sedation at a university palliative care unit--a descriptive analysis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. avr 2016;141(8):e60-66.
81. Cowan JD, Walsh D. Terminal sedation in palliative medicine--definition and review of the literature. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* sept 2001;9(6):403-7.

82. Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, Miyoshi M, Nakaho T, Nishitaten K, et al. Efficacy and safety of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage.* oct 2005;30(4):320-8.
83. Caraceni A, Speranza R, Spoldi E, Ambroset CS, Canestrari S, Marinari M, et al. Palliative Sedation in Terminal Cancer Patients Admitted to Hospice or Home Care Programs: Does the Setting Matter? Results From a National Multicenter Observational Study. *J Pain Symptom Manage.* 2018;33-43.
84. Imai K, Morita T, Yokomichi N, Mori M, Naito AS, Tsukuura H, et al. Efficacy of two types of palliative sedation therapy defined using intervention protocols: proportional vs. deep sedation. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* juin 2018;26(6):1763-71.
85. Won Y-W, Chun HS, Seo M, Kim RB, Kim JH, Kang JH. Clinical Patterns of Continuous and Intermittent Palliative Sedation in Patients With Terminal Cancer: A Descriptive, Observational Study. *J Pain Symptom Manage.* juill 2019;58(1):65-71.
86. Morita T. Palliative sedation to relieve psycho-existential suffering of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* nov 2004;28(5):445-50.
87. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The decision-making process in sedation for symptom control in Japan. *Palliat Med.* mai 1999;13(3):262-4.
88. Mesnage V, Bretonniere S, Goncalves T, Begue A, Bernardin G, Brette M-D, et al. Enquête du centre national des soins palliatifs et de la fin de vie sur la sédation profonde et continue jusqu'au décès (SPCJD) à 3 ans de la loi Claeys-Leonetti. *Presse Médicale Form.* 1 juin 2020;1(2):134-40.
89. Vivat B, Bemand-Qureshi L, Harrington J, Davis S, Stone P. Palliative care specialists in hospice and hospital/community teams predominantly use low doses of sedative medication at the end of life for patient comfort rather than sedation: Findings from focus groups and patient records for I-CAN-CARE. *Palliat Med.* 1 juin 2019;33(6):578-88.
90. Schildmann EK, Schildmann J, Kiesewetter I. Medication and Monitoring in Palliative Sedation Therapy: A Systematic Review and Quality Assessment of Published Guidelines. *J Pain Symptom Manage.* 1 avr 2015;49(4):734-46.
91. Abarshi E, Rietjens J, Robijn L, Caraceni A, Payne S, Deliens L, et al. International variations in clinical practice guidelines for palliative sedation: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 2017;7(3):223-9.
92. SQMDSP. Sédation palliative : principes et pratique en médecine adulte. Recommandations proposées par la Société québécoise des médecins de soins palliatifs. /data/revues/16366522/v14i6/S1636652215001294/ [Internet]. 3 déc 2015 [cité 4 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1019991>
93. Verkerk M, Wijlick E van, Legemaate J, Graeff A de. A National Guideline for Palliative Sedation in The Netherlands. *J Pain Symptom Manage.* 1 déc 2007;34(6):666-70.
94. Maltoni M, Scarpi E, Nanni O. Palliative sedation in end-of-life care. *Curr Opin Oncol.* juill 2013;25(4):360-7.

95. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Verdier R, Henriette K, Lefrant J-Y, et al. Validation de l'échelle de vigilance-agitation de Richmond traduite en langue française. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 juill 2006;25(7):696-701.
96. Arevalo JJ, Brinkkemper T, van der Heide A, Rietjens JA, Ribbe M, Deliens L, et al. Palliative Sedation: Reliability and Validity of Sedation Scales. *J Pain Symptom Manage*. 1 nov 2012;44(5):704-14.
97. Brinkkemper T, Norel AM van, Szadek KM, Loer SA, Zuurmond WW, Perez RS. The use of observational scales to monitor symptom control and depth of sedation in patients requiring palliative sedation: A systematic review: *Palliat Med* [Internet]. 1 nov 2011 [cité 15 mai 2020]; Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216311425421>
98. Barbato M, Barclay G, Potter J, Yeo W, Chung J. Correlation Between Observational Scales of Sedation and Comfort and Bispectral Index Scores. *J Pain Symptom Manage*. 1 août 2017;54(2):186-93.
99. Claessens P, Menten J, Schotsmans P, Broeckaert B. Development and validation of a modified version of the Edmonton Symptom Assessment Scale in a Flemish palliative care population. *Am J Hosp Palliat Care*. nov 2011;28(7):475-82.
100. Chanques G, Payen J-F, Mercier G, de Lattre S, Viel E, Jung B, et al. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med*. déc 2009;35(12):2060-7.
101. Zwakhalen SMG, Hamers JPH, Berger MPF. The psychometric quality and clinical usefulness of three pain assessment tools for elderly people with dementia. *Pain*. 15 déc 2006;126(1-3):210-20.
102. Hutchison RW, Tucker WF, Kim S, Gilder R. Evaluation of a behavioral assessment tool for the individual unable to self-report pain. *Am J Hosp Palliat Care*. sept 2006;23(4):328-31.
103. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage*. mars 1997;13(3):128-37.
104. Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Duursma SA. The Delirium Observation Screening Scale: a screening instrument for delirium. *Res Theory Nurs Pract*. 2003;17(1):31-50.
105. Campbell ML. Psychometric testing of a respiratory distress observation scale. *J Palliat Med*. févr 2008;11(1):44-50.
106. Campbell ML, Templin T, Walch J. A Respiratory Distress Observation Scale for patients unable to self-report dyspnea. *J Palliat Med*. mars 2010;13(3):285-90.
107. Six S, Laureys S, Poelaert J, Bilsen J, Theuns P, Deschepper R. Comfort in palliative sedation (Compas): a transdisciplinary mixed method study protocol for linking objective assessments to subjective experiences. *BMC Palliat Care*. 18 avr 2018;17(1):62.
108. Broucqsaault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S. Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147720.

109. Vissers KCP, Hasselaar J, Verhagen SAHHVM. Sedation in palliative care. *Curr Opin Anaesthesiol.* avr 2007;20(2):137-42.
110. KNMG. Guideline for Palliative sedation [Internet]. 2009. [cité 5 avr 2020]. Disponible sur: https://www.palliativedrugs.com/download/091110_KNMG_Guideline_for_Palliative_sedation_2009__2_%5B1%5D.pdf
111. The Champlain Region Palliative Sedation Therapy. Proportional Use of Sedating Medications to Manage Refractory Symptoms in Adult Palliative Care, Clinical Practice and Medication Guidelines [Internet]. 2018 mai [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: https://champlainpalliative.ca/wp-content/uploads/2018/10/PST-Guidelines-Regional-2018_ENG-final.pdf
112. Cheng C, Roemer-Becuwe C, Pereira J. When Midazolam Fails. *J Pain Symptom Manage.* 1 mars 2002;23(3):256-65.
113. Bianchi MT, Botzolakis EJ, Lagrange AH, Macdonald RL. Benzodiazepine modulation of GABA(A) receptor opening frequency depends on activation context: a patch clamp and simulation study. *Epilepsy Res.* août 2009;85(2-3):212-20.
114. Michel J, Hofbeck M, Merz T, Kumpf M, Meiers A, Neunhoeffler F. Gamma-hydroxybutyrate: is it a feasible alternative to midazolam in long-term mechanically ventilated children? *Curr Med Res Opin.* oct 2019;35(10):1721-6.
115. Hall RI, Schwieger IM, Hug CC. The anesthetic efficacy of midazolam in the enflurane-anesthetized dog. *Anesthesiology.* juin 1988;68(6):862-6.
116. Weinbroum AA, Szold O, Ogorek D, Flaishon R. The midazolam-induced paradox phenomenon is reversible by flumazenil. Epidemiology, patient characteristics and review of the literature. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(12):789-97.
117. Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy.* sept 2004;24(9):1177-85.
118. Bobb B. A Review of Palliative Sedation. *Nurs Clin North Am.* sept 2016;51(3):449-57.
119. Maltoni M, Setola E. Palliative Sedation in Patients With Cancer. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* oct 2015;22(4):433-41.
120. Bush SH, Tierney S, Lawlor PG. Clinical Assessment and Management of Delirium in the Palliative Care Setting. *Drugs.* oct 2017;77(15):1623-43.
121. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1 janv 2017;177(1):34-42.
122. Preiss M. Quelles sont les indications de prescription des neuroleptiques en soins palliatifs ? Evaluation des pratiques dans une unité de soins palliatifs au sein d'un centre de lutte contre le cancer. [Faculté de Médecine Henri Warembourg]: Université Lille 2 Droit et Santé; 2016.
123. Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine*. *J Pain Symptom Manage.* 1 août 2015;50(2):268-78.

124. Rouiller F. Kétamine et soins palliatifs. *InfoKara*. 1 sept 2008;Vol. 23(3):91-5.
125. Salas S, Tuzzolino V, Duffaud F, Mercier C, Dudoit E, Favre R. Utilisation de la kétamine en soins palliatifs : revue de la littérature. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 1 déc 2004;3(6):277-84.
126. Carter MJ, Gibbins J, Senior-Smith G, Thomas S, Guest P, Forbes K. Ketamine: Does It Have a Role in Palliative Sedation? *J Pain Symptom Manage*. 1 oct 2008;36(4):e1-3.
127. SFAP. 23ème Congrès de la SFAP - Compte-rendu des actes. 2017;233.
128. Lundström S, Zachrisson U, Fürst CJ. When nothing helps: propofol as sedative and antiemetic in palliative cancer care. *J Pain Symptom Manage*. déc 2005;30(6):570-7.
129. Lundström S, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Propofol. *J Pain Symptom Manage*. 1 sept 2010;40(3):466-70.
130. McWilliams K, Keeley PW, Waterhouse ET. Propofol for Terminal Sedation in Palliative Care: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 14 oct 2009;13(1):73-6.
131. Ciais JF, Tremellat F, Castelli-Prieto M, Jestin C. Sedation by Propofol for Painful Care Procedures at the End of Life: A Pilot Study. *PROPOPAL 1*. *J Palliat Med*. 27 sept 2016;20(3):282-4.
132. Côté A, Néron A, Vinay P, Laplante L, Gagnon L, Médicis AD. Sédation palliative à base de propofol : étude rétrospective. /data/revues/16366522/v12i6/S1636652213000299/ [Internet]. 11 déc 2013 [cité 15 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/858029>
133. Herndon CM, Zimmerman E. High-Dose Propofol Drip for Palliative Sedation: A Case Report: *Am J Hosp Palliat Med* [Internet]. 23 sept 2008 [cité 11 juin 2020]; Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1049909108319268>
134. Moyle J. The use of propofol in palliative medicine. *J Pain Symptom Manage*. 1 nov 1995;10(8):643-6.
135. Sulistio M, Wojnar R, Michael NG. Propofol for palliative sedation. *BMJ Support Palliat Care*. mars 2020;10(1):4-6.
136. Greene WR, Davis WH. Titrated intravenous barbiturates in the control of symptoms in patients with terminal cancer. *South Med J*. mars 1991;84(3):332-7.
137. Hosgood JR, Kimbrel JM, McCrate Protus B, Grauer PA. Evaluation of Subcutaneous Phenobarbital Administration in Hospice Patients. *Am J Hosp Palliat Care*. avr 2016;33(3):209-13.
138. Stirling LC, Kurowska A, Tookman A. The use of phenobarbitone in the management of agitation and seizures at the end of life. *J Pain Symptom Manage*. mai 1999;17(5):363-8.
139. Kongsgaard UE, Bjørge S, Pettersen B, Aune H. [Infusion of barbiturates as a component in the treatment of refractory pain in patients with terminal cancer]. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 10 août 1995;115(18):2247-9.

140. Ciais JF, Jacquin P-H, Pradier C, Castelli-Prieto M, Baudin S, Tremellat F. Using Sodium Oxybate (Gamma Hydroxybutyric Acid) for Deep Sedation at the End of Life. *J Palliat Med.* 24 août 2015;18(10):822-822.
141. Hilliard N, Brown S, Mitchinson S. A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit. *Palliat Med.* mars 2015;29(3):278-81.
142. Komasaawa N, Kimura Y, Hato A, Ikegaki J. [Three successful cases of continuous dexmedetomidine infusion for the treatment of intractable delirium associated with cancer pain]. *Masui.* déc 2013;62(12):1450-2.
143. Komasaawa N, Ikegaki J. [A case of dexmedetomidine administration for slight end-stage sedation in a patient with sudden continuous bleeding]. *Masui.* mai 2014;63(5):568-71.
144. Prommer E. Review Article: Dexmedetomidine: Does it Have Potential in Palliative Medicine?: *Am J Hosp Palliat Med* [Internet]. 3 déc 2010 [cité 11 juin 2020]; Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1049909110389804>
145. Soares LGL, Naylor C, Martins MA, Peixoto G. Dexmedetomidine: a new option for intractable distress in the dying. *J Pain Symptom Manage.* juill 2002;24(1):6-8.
146. Bolon M, Bouliou R, Flamens C, Paulus S, Bastien O. Sédation par le midazolam en réanimation : aspects pharmacologiques et pharmacocinétiques. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 juin 2002;21(6):478-92.
147. Trouvin JH, Farinotti R, Haberer JP, Servin F, Chauvin M, Duvaldestin P. Pharmacokinetics of midazolam in anaesthetized cirrhotic patients. *Br J Anaesth.* juin 1988;60(7):762-7.
148. MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, Scobie G, Murray T, Watkinson G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut.* févr 1986;27(2):190-5.
149. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet Lond Engl.* 15 juill 1995;346(8968):145-7.
150. Franken LG, Masman AD, de Winter BCM, Baar FPM, Tibboel D, van Gelder T, et al. Hypoalbuminaemia and decreased midazolam clearance in terminally ill adult patients, an inflammatory effect? *Br J Clin Pharmacol.* août 2017;83(8):1701-12.
151. Lane EA, Guthrie S, Linnoila M. Effects of Ethanol on Drug and Metabolite Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1 mars 1985;10(3):228-47.
152. Aguayo LG. Ethanol potentiates the GABAA-activated Cl⁻ current in mouse hippocampal and cortical neurons. *Eur J Pharmacol.* 2 oct 1990;187(1):127-30.
153. Bauer LO, Gross JB, Meyer RE, Greenblatt DJ. Chronic alcohol abuse and the acute sedative and neurophysiologic effects of midazolam. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;133(3):293-9.
154. Miller LG. Recent Developments in the Study of the Effects of Cigarette Smoking on Clinical Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 1 août 1989;17(2):90-108.

155. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy*. févr 1998;18(1):84-112.
156. Nakajima M, Suzuki T, Sasaki T, Yokoi T, Hosoyamada A, Yamamoto T, et al. Effects of chronic administration of glucocorticoid on midazolam pharmacokinetics in humans. *Ther Drug Monit*. oct 1999;21(5):507-13.
157. Backman JT, Olkkola KT, Ojala M, Laaksovirta H, Neuvonen PJ. Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia*. mars 1996;37(3):253-7.
158. Ahonen J, Olkkola KT, Takala A, Neuvonen PJ. Interaction between fluconazole and midazolam in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. mai 1999;43(5):509-14.
159. Lam YWF, Alfaro CL, Ereshefsky L, Miller M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of oral midazolam with ketoconazole, fluoxetine, fluvoxamine, and nefazodone. *J Clin Pharmacol*. nov 2003;43(11):1274-82.
160. Olkkola KT, Ahonen J, Neuvonen PJ. The effects of the systemic antimycotics, itraconazole and fluconazole, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Anesth Analg*. mars 1996;82(3):511-6.
161. Zhang X, Quinney SK, Gorski JC, Jones DR, Hall SD. Semiphysiologically based pharmacokinetic models for the inhibition of midazolam clearance by diltiazem and its major metabolite. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. août 2009;37(8):1587-97.
162. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Fusco F, Aielli F, Costanzo V, et al. Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. avr 2011;41(4):754-60.
163. Porzio G, Aielli F, Verna L, Micolucci G, Aloisi P, Ficorella C. Efficacy and safety of deep, continuous palliative sedation at home: a retrospective, single-institution study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. janv 2010;18(1):77-81.
164. Pype P, Teuwen I, Mertens F, Sercu M, De Sutter A. Suboptimal palliative sedation in primary care: an exploration. *Acta Clin Belg*. févr 2018;73(1):21-8.
165. 594 000 personnes décédées en France en 2016, pour un quart d'entre elles à leur domicile - Insee Focus - 95 [Internet]. [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3134763>
166. Bruera E, Sweeney C, Willey J, Palmer JL, Strasser F, Strauch E. Perception of discomfort by relatives and nurses in unresponsive terminally ill patients with cancer: a prospective study. *J Pain Symptom Manage*. 1 sept 2003;26(3):818-26.
167. Barbato M, Barclay G, Potter J, Yeo W. Breakthrough Medication in Unresponsive Palliative Care Patients: Indications, Practice, and Efficacy. *J Pain Symptom Manage*. déc 2018;56(6):944-50.
168. Davis MP. Does palliative sedation always relieve symptoms? *J Palliat Med*. oct 2009;12(10):875-7.

169. Deschepper R, Laureys S, Hachimi-Idrissi S, Poelaert J, Distelmans W, Bilsen J. Palliative sedation: why we should be more concerned about the risks that patients experience an uncomfortable death. *Pain*. sept 2013;154(9):1505-8.
170. Monreal-Carrillo E, Allende-Pérez S, Hui D, García-Salamanca M-F, Bruera E, Verástegui E. Bispectral Index monitoring in cancer patients undergoing palliative sedation: a preliminary report. *Support Care Cancer*. 1 oct 2017;25(10):3143-9.
171. Arbour R, Waterhouse J, Seckel MA, Bucher L. Correlation between the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index in ventilated patients in the intensive care unit. *Heart Lung*. 1 juill 2009;38(4):336-45.

ANNEXES

Annexe 1 : Échelle de vigilance – agitation de Richmond

NIVEAU	DESCRIPTION	DEFINITION
4	Combatif	Combatif, danger immédiat envers l'équipe
3	Très agité	Tire, arrache tuyaux et cathéters et/ou agressif envers l'équipe
2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
1	Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressifs
0	Eveillé et calme	
-1	Somnolent	Pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10 secondes)
-2	Diminution légère de la vigilance	Reste éveillé brièvement avec contact visuel à l'appel (<10 secondes)
-3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (exemple : ouverture des yeux) mais pas de contact visuel
-4	Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)
-5	Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)

Annexe 2 : Échelle d'évaluation de la sédation de Rudkin

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

Annexe 3 : Typologie SEDAPALL détaillée

Axe D : Durée prescrite	Contexte	Type détaillé
Sédation transitoire (<i>réversible*</i>)		
	Sédation de très courte durée pour soins ou actes entraînant un inconfort <i>réfractaire**</i>	D1a
	Sédation nocturne pour insomnie <i>réfractaire**</i>	D1b
	Autres situations	D1c
Sédation de durée indéterminée (potentiellement <i>réversible*</i>)		
	Situations d'urgences palliatives anticipées (détresse asphyxique, hémorragique ou agitation terminale)	D2a
	Autres situations	D2b
Sédation maintenue jusqu'au décès (irréversible)		
	Dans le cadre du droit à la SPCMJD*** si souffrances <i>réfractaires**</i> aux traitements ET d'un <i>pronostic engagé à court terme****</i> pour un patient exprimant une demande de SPCMJD***	D3a
	Dans le cadre du droit à la SPCMJD*** si refus par un patient d'un traitement de maintien artificiel en vie et qui exprime une demande de SPCMJD*** afin de prévenir une souffrance insupportable	D3b
	Dans le cadre du droit à la SPCMJD*** si une décision d'arrêt de traitement de maintien artificiel en vie chez un patient hors d'état d'exprimer sa volonté	D3c
	Hors du cadre du droit à la SPCMJD***	D3d
Axe P : Profondeur		
Sédation proportionnée	L'objectif de profondeur est le niveau nécessaire et suffisant pour soulager le patient	P1
Sédation profonde d'emblée	L'objectif est d'atteindre et de maintenir un sommeil profond, le patient n'est pas <u>réveillable</u> même avec une stimulation nociceptive légère	P2
Axe C : Consentement		
Absence de consentement		
	Patient dans l'incapacité d'exprimer sa volonté	C0a
	Consentement non recueilli (avec argumentation)	C0b
Consentement donné par anticipation		
	Consentement anticipé recueilli oralement	C1a
	Consentement exprimé dans les directives anticipées du patient	C1b
Consentement		
Demande de sédation		
	Demande spontanée du patient	C3a
	Demande du droit à la sédation dans le cadre légal de la SPCMJD***	C3b

**réversible* : possibilité de retour à un état de conscience non altérée par les agents sédatifs après l'arrêt de ceux-ci. Elle peut être potentielle par l'utilisation d'agents sédatifs ayant une demi-vie courte mais sans précision sur la durée lors de la prescription (durée indéterminée). Si la prescription des agents sédatifs est précisément limitée dans le temps, sur une période donnée, la sédation est transitoire. S'il s'agit d'une décision de sédation continue maintenue jusqu'au décès, c'est une sédation irréversible.

***réfractaire* : un symptôme est dit réfractaire si tous les moyens thérapeutiques disponibles et adaptés et d'accompagnement ont été proposés et/ou mis en œuvre sans obtenir le soulagement escompté par le patient ou qu'ils entraînent des effets indésirables inacceptables ou que leurs effets thérapeutiques ne sont pas susceptibles d'agir dans un délai acceptable. Le patient est le seul à pouvoir apprécier le caractère insupportable de la souffrance, du délai ou des effets indésirables.

****SPCMJD* : Sédation Profonde et Continue Maintenu Jusqu'au Décès.

*****pronostic engagé à court terme* : correspond à une espérance de vie de quelques heures à quelques jours.

Annexe 4 : Palliative Performance Scale (PPS)

Niveau performance	Mobilité	Activité et intensité de la maladie	Autonomie pour les soins personnels	Alimentation	Niveau de conscience
100 %	Complète	Activité et travail: normaux <i>Aucune manifestation de maladie</i>	Autonome	Normale	Normal
90 %	Complète	Activité et travail: normaux <i>Certains signes de maladie</i>	Autonome	Normale	Normal
80 %	Complète	Activité normale avec effort <i>Certains signes de maladie</i>	Autonome	Normale ou diminuée	Normal
70 %	Réduite	Incapable de travailler normalement <i>Maladie évidente</i>	Autonome	Normale ou diminuée	Normal
60 %	Réduite	Incapable d'accomplir passe-temps/tâches ménagères <i>Maladie évidente</i>	Aide nécessaire occasionnellement	Normale ou diminuée	Normal ou confusion
50 %	Surtout assis/couché	Incapable de faire tout travail <i>Maladie avancée</i>	Beaucoup d'aide nécessaire	Normale ou diminuée	Normal ou confusion
40 %	Surtout alité	<i>Incapable d'accomplir la majeure partie de ses activités</i> <i>Maladie avancée</i>	Assistance requise la plupart du temps	Normale ou diminuée	Normal ou somnolence +/- confusion
30 %	Toujours au lit	N'accomplit aucune activité <i>Maladie avancée</i>	Soins complets	Normale ou diminuée	Normal ou somnolence +/- confusion
20 %	Toujours au lit	N'accomplit aucune activité <i>Maladie avancée</i>	Soins complets	Réduite à des gorgées	Normal ou somnolence +/- confusion
10 %	Toujours au lit	N'accomplit aucune activité <i>Maladie avancée</i>	Soins complets	Soins de la bouche seulement	Somnolence ou coma +/- confusion
0 %	Mort	-	-	-	-

Translation by Dr Sandra Legault, Dr Carroll Laurin, Maryse Bouvette, RN

Annexe 5 : Respiratory Distress Observation Scale (RDOS)**Respiratory Distress Observation Scale (RDOS)****Purpose**

This tool is to be used for assessing the intensity and distress of patients unable to report dyspnea during monitoring for Palliative Sedation Therapy^{1,2,3}.

Variable	0 Points	1 Point	2 Points	Sub-Total
Heart rate per min (beats / min = bpm)	less than 90 bpm	90 – 109 bpm	greater than or equal to 110 bpm	
Respiratory rate per minute (auscultated) (breaths / min)	less than 19 breaths	19 – 30 breaths	greater than 30 breaths	
Restlessness: non-purposeful movements	No	Yes - Occasional, slight movements	Yes - Frequent movements	
Paradoxical breathing pattern: abdomen moves in on inspiration	No		Yes	
Accessory muscle use: rise in clavicle during inspiration	No	Yes - Slight rise	Yes - Pronounced rise	
Grunting at end-expiration: guttural sounds	No		Yes	
Nasal flaring: involuntary movement of nares	No		Yes	
Look of fear: <input type="checkbox"/> Eyes wide open <input type="checkbox"/> Facial muscles tense <input type="checkbox"/> Brow furrowed <input type="checkbox"/> Mouth open <input type="checkbox"/> Teeth together	No		Yes	
Total				

Instructions for Use

- Count respiratory and heart rates for one full minute;
- Grunting may be audible with or without auscultation;
- An RDOS score of less than 3 indicates respiratory comfort²;
- An RDOS score greater than or equal to 3 signifies respiratory distress and need for palliation^{2,3};
- Higher RDOS scores signify a worsening condition^{2,3}.

- References:**
1. Campbell, M. L. (2008b). Psychometric testing of a respiratory distress observation scale. *J Palliative Care Medicine*, 11(1), 48.
 2. Campbell, ML and Templin TN. (2015). Intensity cut-points for the Respiratory Distress Observation Scale. *Palliat Med*. 29(5): 436–442
 3. Zhang et al. (2019). Validity, Reliability, and Diagnostic Accuracy of the Respiratory Distress Observation Scale for Assessment of Dyspnea in Adult Palliative Care Patients. *J Pain Symptom Manage*;57(2):304-310.

Annexe 6 : USP ayant participé à l'étude et médecins interlocuteurs

- 1) Centre Amélie Loutre (Bruay-la-Buissière) : Dr GOMES, Dr CLIPET, Dr MABRIEZ, Dr LEFEBVRE, Dr BELLOY
- 2) Centre Hospitalier de Calais : Dr BAELEN, Dr PATTE, Dr BEUGIN, Dr LARCHANCHE
- 3) Centre Hospitalier de Douai : Dr VANBESIEN
- 4) Centre Hospitalier de la Région de Saint-Omer : Dr FRANCK, Dr LEBON
- 5) Centre Hospitalier de Lens : Dr GOMES, Dr GARGOURI, Dr DANIEL BUHL, Dr DIVRY
- 6) Centre Hospitalier de Roubaix : Dr HEBBAR, Dr HURET, Dr PAGES, Dr SENA
- 7) Centre Hospitalier de Senlis : Dr FONTAINE
- 8) Centre Hospitalier de Soissons : Dr MATTA, Dr LINGUISSI
- 9) Centre Hospitalier de Tourcoing : Dr BOUQUET
- 10) Centre Hospitalier de Valenciennes : Dr PEVET, Dr WERBROUCK, Dr VANDERSTRAETEN
- 11) Centre Hospitalier du Pays d'Avesnes (Avesnes-sur-Helpe) : Dr DESCAMPS
- 12) Centre Hospitalier Gériatrique La Fère : Dr BELLENGUEZ
- 13) Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens : Dr DELLOUE, Dr GRIMAUX
- 14) Centre Hospitalier Universitaire de Lille : Dr PIERRAT-POCHET, Dr CHEVALIER
- 15) Centre Oscar Lambret (Lille) : Dr VILLET, Dr DA SILVA, Dr GAMBLIN, Dr DROPSIT
- 16) Clinique de la Côte d'Opale (Saint-Martin-Boulogne) : Dr MIGNON
- 17) Clinique Mahaut de Termonde (Béthune) : Dr BRUIET, Dr HANKE
- 18) Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin : Dr PETIT, Dr DASSAUD
- 19) Hôpital Maritime de Zuydcoote : Dr BONNEVIE
- 20) Hôpital privé les Bonnettes (Arras) : Dr DECHERF
- 21) Hôpital Saint Vincent de Paul (Lille) : Dr DANIEL, Dr NEBENZAHL, Dr OLAGNE, Dr PETIT
- 22) Maison médicale Jean XXIII (Lomme) : Dr VELLIET, Dr BERRY, Dr GENEAU DE LAMARLIERE, Dr DUPONT-VERCAMBRE
- 23) Polyclinique de Grande-Synthe : Dr WUYDIN
- 24) Polyclinique du Bois (Lille) : Dr DECHERF, Dr MADELAINE
- 25) Polyclinique Vauban (Valenciennes) : Dr THOMAZEAU

Annexe 7 : Questionnaire en ligne préalable à l'étude

QUESTIONNAIRE destiné aux médecins seniors exerçant en Unité de Soins Palliatifs

Thèse de médecine générale portant sur les échecs de sédation palliative par Midazolam, réalisée par Audrey BERTOUX (tel 06.75.25.70.46 / mail bertoux.audrey@gmail.com)

*Obligatoire

Quel âge avez-vous? *

Votre réponse _____

Depuis combien d'années exercez-vous en Unité de Soins Palliatifs? *

Votre réponse _____

Dans quelle Unité de Soins Palliatifs exercez-vous actuellement? *

Sélectionner ▼

De quel(s) diplôme(s) de soins palliatifs êtes-vous titulaire? *

DU/DIU

DESC

Master

Autre : _____

Suivant  Page 1 sur 4

QUESTIONNAIRE destiné aux médecins seniors exerçant en Unité de Soins Palliatifs

*Obligatoire

Avez-vous déjà été confronté(e) à une (ou des) situation(s) d'échec de sédation palliative par Midazolam? *

- Oui
- Non

Retour

Suivant

Page 2 sur 4

QUESTIONNAIRE destiné aux médecins seniors exerçant en Unité de Soins Palliatifs

*Obligatoire

Diriez-vous que les situations d'échec de sédation palliative par Midazolam sont : *

- Exceptionnelles
- Rares
- Peu fréquentes
- Fréquentes
- Très fréquentes

Retour

Suivant

Page 3 sur 4

QUESTIONNAIRE destiné aux médecins seniors exerçant en Unité de Soins Palliatifs

*Obligatoire

Selon quel(s) critère(s) définiriez-vous une situation d'échec de sédation palliative par Midazolam? *

Votre réponse

Retour

Envoyer

 Page 4 sur 4

Annexe 8 : Formation diplômante en soins palliatifs des médecins ayant répondu au questionnaire en ligne préalable à l'étude

- 66.7% des médecins étaient titulaires d'un Diplôme Universitaire (DU) ou d'un Diplôme Inter-Universitaire (DIU) de soins palliatifs,
- 14.8% des médecins étaient titulaires d'un Diplôme d'Études Spécialisées Complémentaires (DESC) de soins palliatifs,
- 9.3% des médecins étaient titulaires d'un Master de soins palliatifs,
- 5.6% des médecins étaient titulaires d'une Capacité de douleur,
- 1.9% des médecins étaient titulaires d'un Diplôme Universitaire (DU) d'éthique,
- 1.9% des médecins étaient titulaires d'une attestation d'études approfondies sur la douleur.

Annexe 9 : Réponses libres à la question « Selon quel(s) critère(s) définiriez-vous une situation d'échec de sédation par midazolam en phase palliative ? » du questionnaire en ligne préalable à l'étude

- 1) « Échec de l'induction de la sédation par midazolam ou signes de réveil du patient, persistants malgré la majoration (de 25 à 50%), du traitement de fond par midazolam. »
- 2) « Impossibilité d'atteindre un score de RUDKIN à 4 lors d'une titration de midazolam pour objectif de sédation. Eveils multiples après titration dans l'objectif d'une sédation et plusieurs réajustements de posologie. Besoin d'une autre thérapeutique pour atteindre l'objectif de sédation. Effet paradoxal du midazolam avec agitation, angoisse. »
- 3) « Objectif de profondeur de sédation non atteint malgré augmentation progressive des doses de midazolam, voire absence de réponse clinique à l'augmentation de la dose de midazolam (augmentation faite selon reco) ou impossibilité de garder un état de sédation stable conforme à l'objectif fixé amenant à modifier continuellement les posologies. »
- 4) « Non soulagement, partiel ou total, du patient malgré une introduction ou une augmentation (par titration ou non, à l'initiation ou pendant l'entretien) adéquates de la dose de midazolam ou par une adaptation de ses modalités d'administration. »
- 5) « Modification de l'état de conscience inférieure à l'objectif initial fixé avec le patient, son entourage et/ou l'équipe soignante. Nécessité d'adjonction d'une autre thérapeutique en sus du midazolam. »
- 6) « Mise en route de sédation quand les symptômes pénibles de fin de vie ne sont pas suffisamment pris en compte et/ou quand la demande de sédation profonde jusqu'au décès n'a pas été suffisamment "creusée" et évaluée. »
- 7) « Situation d'échec lorsque la sédation est instituée à la demande du patient dans le cadre d'une souffrance psychologique ou en cas de limitation thérapeutique quand le patient reste ou demeure inconfortable. »
- 8) « Absence d'obtention d'un score de Rudkin supérieur ou égal à 4 dans le cadre des sédations profondes. Réveils multiples, agitations. Nécessité de majoration rapide des posologies sans efficacité clinique. »
- 9) « Difficultés à obtenir score de RUDKIN 4 après de nombreux bolus de midazolam. Nécessiter de recourir à d'autres molécules autres que le midazolam. Durée longue de l'induction de la sédation. »
- 10) « Difficultés d'obtenir une sédation mesurée objectivement après application du protocole recommandé, ou délai à l'obtention de la sédation trop important en regard des symptômes. »
- 11) « Modification de la vigilance inexistante ou très insuffisante après plusieurs bolus de midazolam IV, ou réaction paradoxale au midazolam avec agitation. »
- 12) « Dans le cadre d'une sédation continue, le patient peut présenter des épisodes de réveil nécessitant une nouvelle induction du sommeil. »
- 13) « Echec dans le maintien d'une baisse de la vigilance suffisante pour soulager le patient souffrant d'un symptôme réfractaire. »

- 14) « Patient non sédaté malgré des doses très importantes, reprise de la conscience malgré la poursuite de la sédation. »
- 15) « Réveil du patient déjà sédaté, impossibilité d'obtenir une sédation profonde malgré des doses élevées. »
- 16) « Eveil persistant malgré des doses d'Hypnovel conséquentes en titration, plus de 20-30 mg par exemple. »
- 17) « Si le patient reste inconfortable, agité, en détresse psychologique ou douloureux. »
- 18) « Besoin d'augmenter les doses rapidement et de façon importante, par exemple supérieur à 20 mg/h. »
- 19) « Persistance anxiété et ou agitation malgré incrémentation des doses de midazolam. »
- 20) « Réveils immédiats ou non endormissement malgré des posologies croissante de midazolam. »
- 21) « La non sédation et les douleurs persistantes d'où l'intérêt de co-analgésiques. »
- 22) « Réveil malgré induction et relai à demi-dose supérieur à 8 mg/h. »
- 23) « Quand le patient reste vigilant et inconfortable au sens agité/anxieux. »
- 24) « Persistance d'un état de conscience supérieur à -4 sur l'échelle RASS. »
- 25) « Pas de sédation à l'augmentation des doses au-delà de 10 mg/h. »
- 26) « Réveil du patient ou difficulté à le sédater (doses énormes). »
- 27) « Sédation insuffisante après environ 8 à 10 mg en titration. »
- 28) « Score de Richmond insuffisant, dose > 8 mg/h de midazolam. »
- 29) « Dose de midazolam employée, score de Richmond inadapté. »
- 30) « Réveil au-delà après induction SAP à 10 mg/h. »
- 31) « Eveils répétés ou absence d'induction de sédation. »
- 32) « Patient qui ne dort pas, patient non confortable. »
- 33) « Persistance vigilance et souffrance (exprimée !) »
- 34) « Phases d'éveil répétés avec inconfort »
- 35) « Score de RUDKIN <4, multiples éveils »
- 36) « Réveil, signes d'inconfort »
- 37) « Patient inconfortable »
- 38) « Eveil du patient »
- 39) « Comportemental »
- 40) « Délai d'action »
- 41) « Le réveil »

Annexe 10 : Questionnaire de l'étude

QUESTIONNAIRE sur les pratiques sédatives par midazolam en soins palliatifs

Avant de débiter le questionnaire, merci de vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude situés en annexe 1.

1) Caractéristiques du patient

Date du remplissage de ce questionnaire : / /

- Première lettre du nom de famille du patient (nom de jeune fille pour les femmes) :
- Première lettre du prénom du patient :
- Mois et année de naissance du patient :
- Sexe : Masculin / Féminin
- Poids : kg / non évaluable
- Pathologie incurable responsable de la prise en charge palliative : (si cancer, préciser le primitif et la ou les localisations secondaires)
.....
.....
.....
- Etat général du patient (selon le score PPS) : % (*se référer à l'annexe 2*)
- Intoxication tabagique : oui / non / inconnu → si oui : sevrée / non sevrée
- Intoxication éthylique : oui / non / inconnu → si oui : sevrée / non sevrée
- Fonction rénale : Dernière créatininémie : $\mu\text{mol/l}$ (date : / /) / inconnue
- Fonction hépatique : Dernier TP : % (date : / /) / inconnu
Dernier facteur V : % (date : / /) / inconnu
Si patient traité par anticoagulant, préciser lequel :
- Albuminémie : g/l (date : / /) / inconnue
- Date et heure du décès du patient : / date de décès inconnue

2) Thérapeutiques en cours lors de l'instauration de la sédation par midazolam pour ce patient

- Corticoïdes : oui / non → si oui : Molécule : Posologie (/24h) :
- Opioides : oui / non → si oui : Molécule : Voie :
Posologie (/24h) : ou si PCA : / /
- Neuroleptiques : oui / non → si oui : Molécule : Posologie (/24h) :
- Antidépresseurs : oui / non → si oui : Molécule : Posologie (/24h) :
- Anti-histaminiques : oui / non → si oui : Molécule : Posologie (/24h) :
- Barbituriques : oui / non → si oui : Molécule : Posologie (/24h) :
- Benzodiazépines et hypnotiques (hors midazolam) : oui / non
→ si oui : Molécule : Posologie (/24h) :
Indication :

- Midazolam : *oui / non* → *si oui* : Posologie (/24h) :
Indication :
- Parmi les molécules situées en annexe 4, préciser celle(s) prescrite(s) au patient lors de l'instauration de la sédation par midazolam :
..... / aucune

3) Concernant la sédation par midazolam de ce patient

- Indication de la sédation :
- Typologie SEDAPALL : D..... P..... C..... (se référer à l'annexe 5)
- Voie d'administration : *Intraveineuse (VVP / VVC) / Sous-cutanée / Autre* :
- Modalités d'administration : Titration
 - Posologie bolus : mg
 - Nombre de bolus nécessaire pour obtenir la sédation :
 - Instauration d'un débit continu? *oui / non*
 - ⇒ *si oui* : Posologie initiale : mg/h
 - Posologie maximale atteinte : mg/h
- Débit continu sans titration
 - Posologie initiale : mg/h
 - Posologie maximale atteinte : mg/h
- Modalités d'évaluation de l'efficacité de la sédation par midazolam : (plusieurs réponses possibles)
 - Outil standardisé d'évaluation de la sédation (échelle)
 - *si oui*, lequel?
 - Evaluation clinique
 - *si oui*, sur quel(s) paramètre(s) vous basez-vous?
.....
.....
- Utilisez-vous pour ce patient des échelles d'hétéro-évaluation concernant :
 - La douleur (ex: Algoplus, ECPA...): *oui / non* → *si oui*, laquelle?
 - La dyspnée (ex: RDOS...): *oui / non* → *si oui*, laquelle?
- Date et heure de l'instauration de la sédation :
- Pour les sédations D1 et D2, préciser si :
 - Arrêt de la sédation → *si oui*, date et heure de l'arrêt :
 - Sédation irréversible
- Selon vous, pour ce patient, la sédation par midazolam a-t-elle permis d'atteindre l'objectif recherché ?
 - oui (arrêter le questionnaire)
 - Une titration a-t-elle été secondairement nécessaire après une sédation initialement efficace? *oui / non*
 - *si oui*, date et heure de cette titration :
 - non : échec de sédation par midazolam (continuer le questionnaire)

4) Concernant l'échec de sédation par midazolam pour ce patient

- Sur quel(s) critère(s) définissez-vous l'échec de sédation par midazolam, pour ce patient?
 - Critère(s) clinique(s):
 - Réveil du patient ou profondeur de sédation insuffisante
 - Soulagement insuffisant de(s) symptôme(s):
 - Le(s)quel(s)?
 -
 -
 - Autre :
 -
 - Outil standardisé d'évaluation de la sédation
 - Echelle et score pour ce patient :
 - Posologie élevée de midazolam
 - A partir de quelle dose considérez-vous qu'il y a échec de sédation pour ce patient? mg/h ou mg/24h
 - ou dose totale de titration : mg
 - Effet(s) indésirable(s):
 - Agitation paradoxale
 - Dépression respiratoire ou arrêt respiratoire
 - Choc hémodynamique
 - Autre :
 - Autre(s) :
- Choisissez-vous d'utiliser une autre molécule pour la sédation de ce patient?
 - oui (continuer le questionnaire)
 - non (arrêter le questionnaire):
 - Pour quelle(s) raison(s) n'instaurez-vous pas d'autre molécule pour ce patient?
 - Décès du patient
 - Autre :
 -
 -

5) Concernant le choix de la molécule de seconde intention pour la sédation de ce patient

- Quelle molécule instaurez-vous pour ce patient?
- Sur quel(s) critère(s) faites-vous votre choix?
 - Habitudes de service
 - Disponibilité de la molécule
 - Voie d'administration adaptée au patient → Laquelle?
 - Propriétés de la molécule
 - Lesquelles?
 -
 -

- Symptôme(s) particulier(s)
→ Le(s)quel(s)?
-
- Autre :
- Modalités d'administration → Voie d'administration :
- Modalités d'instauration avec posologies :
.....
.....
- Prenez-vous des précautions particulières? (exemple : médecin en chambre, administration d'oxygène, insufflateur manuel...)
.....
.....
- Maintien de manière conjointe du midazolam : oui / non → si oui, posologie : mg/h
ou mg/24h
- Efficacité de la sédation avec cette seconde molécule :
 - oui = objectif atteint
→ Posologie maximale atteinte : mg/h ou mg/24h ou mg
 - non = objectif non atteint
→ Choisissez-vous d'utiliser une autre molécule pour la sédation de ce patient?
oui / non
⇒ si oui, molécule de 3^{ème} intention :

Commentaires éventuels sur la situation clinique :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire.

Annexe 11 : Autres paramètres relevés dans la population de l'étude

Tableau 8 (suite). Caractéristiques générales de la population (autres paramètres relevés)

Caractéristiques ⁽¹⁾	Succès de sédation		Échec de sédation		Total	
Tabac	N=85		N=22		N=107	
Jamais consommé	52	61.2%	9	40.9%	61	57.0%
Tabagisme sevré	20	23.5%	5	22.7%	25	23.4%
Tabagisme actif	5	5.9%	4	18.2%	9	8.4%
Statut inconnu	8	9.4%	4	18.2%	12	11.2%
Alcool	N=85		N=22		N=107	
Jamais consommé	65	76.5%	16	72.7%	81	75.7%
Ethylisme sevré	5	5.9%	1	4.5%	6	5.6%
Ethylisme actif	2	2.4%	1	4.5%	3	2.8%
Statut inconnu	13	15.3%	4	18.2%	17	15.9%
Fonction rénale ⁽²⁾	N=85		N=22		N=107	
DFG ≥ 60 ml/min/1.73m ²	75	88.2%	18	81.8%	93	86.9%
IRC modérée - Stade 3A	5	5.9%	1	4.5%	6	5.6%
IRC modérée - Stade 3B	3	3.5%	2	9.1%	5	4.7%
IRC sévère – Stade 4	0	0.0%	1	4.5%	1	0.9%
IRC terminale – Stade 5	2	2.4%	0	0.0%	2	1.9%
Fonction hépatique ⁽³⁾ (DM=40)	N=51		N=16		N=67	
Fonction hépatique normale	35	68.6%	12	75.0%	47	70.1%
Insuffisance hépatique modérée	10	19.6%	1	6.3%	11	16.4%
Insuffisance hépatique sévère	3	5.9%	1	6.3%	4	6.0%
Bilan hépatique ininterprétable	3	5.9%	2	12.5%	5	7.5%
Albuminémie en g/l (DM=31)	N=59		N=17		N=76	
Median - (Range)	29.1	(14.0 ; 46.4)	29.6	(20.0 ; 40.3)	29.1	(14.0 ; 46.4)
Mean - SD	29.8	6.5	28.9	5.1	29.6	6.2

(1) Les pourcentages sont calculés sur l'effectif total de chaque groupe (« Succès de sédation », « Echec de sédation » et Total ») sans inclure les données manquantes le cas échéant.

(2) La fonction rénale est classée selon l'estimation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) obtenu par la formule MDRD (référence utilisée <https://www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/mdrds-ckd-epi-cockcroft/>) :

DFG ≥ 60 ml/min/1.73m²

Insuffisance rénale chronique (IRC) modérée - Stade 3A si DFG ≥ 45 ml/min/1.73m² et ≤ 59 ml/min/1.73m²

Insuffisance rénale chronique (IRC) modérée - Stade 3B si DFG ≥ 30 ml/min/1.73m² et ≤ 44 ml/min/1.73m²

Insuffisance rénale chronique (IRC) sévère si DFG ≥ 15 ml/min/1.73m² et ≤ 29 ml/min/1.73m²

Insuffisance rénale chronique (IRC) terminale si DFG < 15 ml/min/1.73m²

(3) La fonction hépatique est classée selon le Taux de Prothrombine (TP) (référence : <https://afef.asso.fr/la-maladie/maladies/insuffisance-hepatique/>) :

Fonction hépatique normale si TP ≥ 70%

Insuffisance hépatique modérée si TP ≥ 50% et ≤ 69%

Insuffisance hépatique sévère si TP ≤ 49%

Bilan hépatique ininterprétable si le patient est sous Anti-Vitamine K (AVK) ou Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO)

Annexe 12 : liste des molécules pouvant avoir une influence sur l'efficacité du midazolam

- **Rifampicine** (RIFADINE ®, RIFATER®, RIFINAH®, RIMACTAN®),
- **Carbamazépine** (TEGRETOL®),
- **Phénytoïne** (DI-HYDAN®, DILANTIN®, DIPHANTOINE®, PRODILANTIN®),
- Macrolides suivants : **Erythromycine** (ERYTHROCINE®, ERY®, EGERY®), **Clarithromycine** (ZECLAR®), **Roxithromycine** (RULID®), **Azithromycine** (ZITHROMAX®, AZADOSE®, ORDIPHA®),
- Antifongiques suivants : **Itraconazole** (SPORANOX®), **Kétoconazole**, **Fluconazole** (TRIFLUCAN, BEAGYNE, OROFLUCO®),
- Antiprotéase du VIH : **Saquinavir** (INVIRASE®),
- **Clonidine** (CATAPRESSAN®),
- **Diltiazem** (TILDIEM®, MONO-TILDIEM®, BI-TILDIEM®),
- **Vérapamil** (ISOPTINE®, TARKA®),
- **Cimétidine**.

Annexe 13 : Détail des molécules en cours lors de l'instauration de la sédation par midazolam

Tableau 4 (suite). Détail des molécules des différentes classes thérapeutiques en cours lors de l'instauration de la sédation

Caractéristiques ⁽¹⁾ ⁽²⁾	Succès de sédation N=85		Échec de sédation N=22		Total N=107	
Neuroleptiques	22	25.9%	8	36.4%	30	28.0%
Halopéridol	16	72.7%	7	87.5%	23	76.7%
Chlorpromazine	4	18.2%	0	0.0%	4	13.3%
Cyamémazine	1	4.5%	1	12.5%	2	6.7%
Métoclopramide	1	4.5%	0	0.0%	1	3.3%
Antidépresseurs ⁽³⁾	17	20.0%	9	40.9%	26	24.3%
Amitriptyline	10	58.8%	5	55.6%	15	57.7%
Escitalopram	2	11.8%	2	22.2%	4	15.4%
Venlafaxine	3	17.6%	1	11.1%	4	15.4%
Miansérine	2	11.8%	0	0.0%	2	7.7%
Duloxétine	1	5.9%	0	0.0%	1	3.8%
Mirtazapine	0	0.0%	1	11.1%	1	3.8%
Paroxétine	1	5.9%	0	0.0%	1	3.8%
Tianeptine	0	0.0%	1	11.1%	1	3.8%
Fluoxétine	1	5.9%	0	0.0%	1	3.8%
Benzodiazépines et hypnotiques ⁽³⁾	16	18.8%	7	31.8%	23	21.5%
Alprazolam	6	37.5%	0	0.0%	6	26.1%
Oxazépam	4	25.0%	1	14.3%	5	21.7%
Lorazépam	3	18.8%	2	28.6%	5	21.7%
Bromazépam	1	6.3%	1	14.3%	2	8.7%
Clonazépam	0	0.0%	2	28.6%	2	8.7%
Diazépam	2	12.5%	0	0.0%	2	8.7%
Zolpidem	2	12.5%	0	0.0%	2	8.7%
Prazépam	0	0.0%	1	14.3%	1	4.3%
Zopiclone	0	0.0%	1	14.3%	1	4.3%
Antihistaminiques	12	14.1%	1	4.5%	13	12.1%
Hydroxyzine	11	91.7%	1	100.0%	12	92.3%
Desloratadine	1	8.3%	0	0.0%	1	7.7%
Autres molécules (DM=2)	N=83		N=22		N=105	
Aucune	78	94.0%	22	100.0%	100	95.2%
Clonidine	2	2.4%	0	0.0%	2	1.9%
Fluconazole	2	2.4%	0	0.0%	2	1.9%
Vérapamil	1	1.2%	0	0.0%	1	1.0%

(1) Les pourcentages de chaque classe thérapeutique sont calculés sur l'effectif total de chaque groupe (soit N=85 dans le groupe « Succès de sédation », N=22 dans le groupe « Echec de sédation » et N=107 pour le « Total ») sans inclure les données manquantes le cas échéant.

(2) Les pourcentages indiqués pour chaque molécule sont calculés sur l'effectif de la classe thérapeutique concernée.

(3) Plusieurs possibilités pour un même patient

Annexe 14 : Détail des critères cliniques cités par les médecins pour évaluer l'efficacité de la sédation

Tableau 11 (suite). Modalités d'évaluation clinique de l'efficacité des sédations par midazolam

Caractéristiques	Succès de sédation		Échec de sédation		Total	
	N=85		N=22		N=107	
Evaluation clinique	53	62%	13	59%	66	62%
Type d'évaluation (N=66) ⁽¹⁾						
Confort global	20	37.7%	7	53.8%	27	40.9%
Confort respiratoire	22	41.5%	4	30.8%	26	39.4%
Traits du visage	20	37.7%	3	23.1%	23	34.8%
Réaction à la stimulation physique	19	35.8%	3	23.1%	22	33.3%
Fermeture des yeux (DM=1)	17	32.7%	4	30.8%	21	32.3%
Mouvements Spontanés	16	30.2%	4	30.8%	20	30.3%
Réaction à la stimulation sonore	8	15.1%	2	15.4%	10	15.2%
Gémissements	4	7.5%	0	0.0%	4	6.1%
Ressenti du patient lors du réveil	2	3.8%	1	7.7%	3	4.5%
Ressenti de la famille	1	1.9%	1	7.7%	2	3.0%
Ressenti de l'équipe soignante	1	1.9%	0	0.0%	1	1.5%

(1) Plusieurs possibilités pour un même patient

Annexe 15 : Autres facteurs pouvant être associés à l'échec de sédation par midazolam

Tableau 15 (suite). Analyse des facteurs pouvant être associés à l'échec de sédation par midazolam (autres variables)

Analyses univariées	Nb échec/N	Odds ratio	IC95%	p-value
Posologie corticoïdes		0.98	0.96 – 1	0.16
Dose en équivalent morphine orale		0.99	0.998 – 1	0.6
Posologie de pré-exposition de midazolam		1.01	0.99 – 1.03	0.07
Antihistaminiques				0.24
Non	21/94 (22%)	1[ref.]		
Oui	1/13 (8%)	0.28	0.03 – 2.35	
Détresse respiratoire aigüe à risque vital immédiat				0.47
Non	17/76 (22%)	1[ref.]		
Oui	5/31 (16%)	0.66	0.22 – 2	
Douleur physique réfractaire				0.95
Non	18/88 (20%)	1[ref.]		
Oui	4/19 (21%)	1.03	0.30 – 3.50	
Insomnie réfractaire				0.56
Non	21/99 (21%)	1[ref.]		
Oui	1/8 (13%)	0.53	0.06 – 4.55	
Vomissements réfractaires				0.58
Non	21/104 (20%)	1[ref.]		
Oui	1/3 (33%)	1.97	0.17 – 22	
Anxiété réfractaire				0.17
Non	20/86 (23%)	1[ref.]		
Oui	2/21 (10%)	0.34	0.07 – 1.62	
Agitation réfractaire				0.68
Non	17/86 (20%)	1[ref.]		
Oui	5/21 (23%)	1.26	0.40 – 3.94	
Confusion réfractaire				0.82
Non	21/103 (20%)	1[ref.]		
Oui	1/4 (25%)	1.30	0.12 – 13	
Dyspnée réfractaire				0.25
Non	18/95 (19%)	1[ref.]		
Oui	4/12 (33%)	2.13	0.57 – 7.89	
Détresse émotionnelle psychologique réfractaire				0.11
Non	14/82 (17%)	1[ref.]		
Oui	8/25 (32%)	2.28	0.82 – 6.32	
Décision/limitation/arrêt de traitement susceptible de maintenir en vie				0.48
Non	21/98 (21%)	1[ref.]		
Oui	1/9 (11%)	0.45	0.05 – 3.92	
Voie d'administration du midazolam				0.94
IV (VVC)	12/60 (20%)	1[ref.]		
IV (VVP)	6/30 (20%)	1	0.33 – 2.99	
SC	4/17 (24 %)	1.23	0.33 – 4.45	

AUTEUR : Nom : Bertoux

Prénom : Audrey

Date de soutenance : 17/06/2021

**Titre de la thèse : Efficacité du midazolam dans les pratiques sédatives en phase palliative : étude prospective dans les Unités de Soins Palliatifs des Hauts-de-France
Thèse - Médecine - Lille 2021**

Cadre de classement : Soins Palliatifs

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : midazolam, sédation, palliatif, efficacité

Contexte. Le midazolam est la molécule la plus utilisée pour les sédations en médecine palliative. Peu d'études sur la mise en œuvre de la sédation et son efficacité ont été publiées. Les objectifs de ce travail étaient de déterminer l'incidence des échecs de sédation par midazolam, d'analyser les facteurs associés à ces échecs et de décrire les pratiques sédatives.

Méthode. Une étude prospective a été réalisée dans 25 Unités de Soins Palliatifs (USP) des Hauts-de-France entre janvier et juillet 2020. Un questionnaire était rempli pour tout patient adulte hospitalisé en USP pour qui une sédation par midazolam était débutée. L'échec de sédation par midazolam était déterminé par le médecin remplissant le questionnaire.

Résultats. 107 patients ont été inclus. 22 patients soit 21% (IC95 13%–29%) ont été considérés en échec de sédation par midazolam. Les indications de sédation les plus fréquentes étaient la détresse respiratoire aiguë et la détresse psychologique réfractaire. 87.9% des sédations étaient irréversibles avec une durée moyenne de 39.65 heures. 67.3% des sédations étaient initiées par titration et 32.7% par débit continu d'emblée. La posologie moyenne maximale atteinte de midazolam était de 4.5 mg/h. Les échelles d'évaluation de la profondeur de sédation et de la douleur étaient majoritairement utilisées. Les critères cités pour déterminer l'échec de sédation étaient basés sur la clinique, la posologie de midazolam atteinte et la survenue d'effets indésirables. La posologie moyenne de midazolam définissant l'échec de sédation selon les médecins était de 8.9 mg/h. L'halopéridol était la molécule employée dans 50% des cas d'échec. Les autres molécules étaient par ordre de fréquence : chlorpromazine, clonazépam, morphine, lévomépromazine, kétamine et propofol. Les facteurs significativement associés à l'échec de sédation par midazolam étaient la prescription d'antidépresseur, la durée de sédation (association positive) et la posologie de midazolam (association positive). Les facteurs significativement associés à une posologie de midazolam \geq 5 mg/h étaient la détresse psychologique réfractaire et la durée de sédation (association positive).

Conclusion. Il est nécessaire de définir des critères pour évaluer la qualité et l'efficacité des sédations en phase palliative, et de valider l'utilisation de molécules sédatives alternatives au midazolam afin d'harmoniser les recommandations et les pratiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

Asseseurs : Monsieur le Professeur Thierry DINE

Monsieur le Professeur Denis DELEPLANQUE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Arlette DA SILVA