

**ANNÉE 2016**

N°

**UTILISATION DE L'ASSOCIATION DE MORPHINIQUES  
ET DE MIDAZOLAM, CHEZ LES PATIENTS EN FIN DE VIE,  
DANS PLUSIEURS SERVICES ET ÉTABLISSEMENTS DIJONNAIS**

**THÈSE**

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 28 septembre 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Émeline BÉNARD épouse CARTIGNY

Née le 21 décembre 1988

A Joigny (89)

Année Universitaire 2016-2017  
au 1<sup>er</sup> Septembre 2016

**Doyen :**

1<sup>er</sup> Assesseur :

Assesseurs :

**M. Frédéric HUET**

M. Yves ARTUR

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			<b>Discipline</b>
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Alain	<b>BERNARD</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	Médecine interne
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	ORL
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophthalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophthalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	<b>FUMOLEAU</b>	Cancérologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	<b>GREMEAUX</b>	Médecine physique et réadaptation
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie

M.	Denis	<b>KRAUSÉ</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-François	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
M.	Klaus Luc	<b>MOURIER</b>	Neurochirurgie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	Médecine et santé au travail
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

## PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Bruno	<b>MANGOLA</b>	Urgences (du 01/05/2016 au 14/11/2016)
----	-------	----------------	--

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	<b>BRENOT</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2019)
Mme	Monique	<b>DUMAS-MARION</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	(surnombre jusqu'au 21/08/2018)
M.	Frédéric	<b>MICHEL</b>	(surnombre du 20/10/2015 au 31/12/2016)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			<b>Discipline Universitaire</b>
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie, psychologie médicale
(Mobilité Novembre 2016 à 2017)			
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT-NICOT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
(Mobilité Novembre 2016 à 2017)			
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

**PROFESSEURS EMERITES**

M.	Jean	<b>CUISENIER</b>	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean	<b>FAIVRE</b>	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	<b>GAMBERT</b>	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	<b>POTHIER</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jean-Noël	<b>BEIS</b>	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Didier	<b>CANNET</b>	Médecine Générale
M.	Gilles	<b>MOREL</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale
Mme	Anne	<b>WALDNER-COMBERNOUX</b>	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

M.	Didier	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Jean-Pierre	<b>CHARPY</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

### **PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE**

Mme	Marceline	<b>EVRARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

### **PROFESSEURS CERTIFIES**

Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais
Mme	Virginie	<b>ROUXEL</b>	Anglais (Pharmacie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie
M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	<b>LIRUSSI</b>	Toxicologie
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

---

### **COMPOSITION DU JURY**

Président : Professeur Pierre JOUANNY  
(Service de Médecine gériatrique, CHU Dijon)

Membres :

Professeur Philippe CAMUS (Service de Pneumologie, CHU Dijon)  
Professeur Pierre FUMOLEAU (Cancérologie, Centre Georges-François Leclerc)  
Docteur Véronique ALAVOINE, directrice de thèse (USP La Mirandière, CHU Dijon)

## **REMERCIEMENTS:**

Aux membres du jury :

**Au professeur Pierre JOUANNY**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse ainsi que du temps et de l'attention que vous avez accordés aux corrections de mon travail.

**Au professeur Philippe CAMUS**, je vous remercie d'avoir accepté de participer au jugement de ma thèse et vous exprime toute mon estime et mon profond respect.

**Au professeur Pierre FUMOLEAU**, je vous suis reconnaissante de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et vous exprime toute mon estime et mon profond respect.

**Au docteur Véronique ALAVOINE**, je vous remercie pour toute votre aide bienveillante et votre enseignement au cours de cette thèse comme lors de mon passage en service de soins palliatifs. Recevez ici toute ma gratitude.

À tous les soignants :

À **toutes les équipes** que j'ai croisées au cours de mes différents stages de médecine et en particulier **aux soignants de la Mirandière**, merci pour les 6 mois passés avec vous, au cours desquels j'ai tellement appris sur la vie, la médecine et moi-même.

À **Jean-Philippe**, pour la prochaine étape de ma carrière.

À mes proches :

À **mon amour et jeune mari, Guillaume**, pour ses relectures et avis sur cette thèse et pour tout le reste qui fait notre bonheur.

À **mes parents et mon frère Pierre**, pour leur soutien sans relâche depuis le début de mes études de médecine.

À **ma grand-mère Solange** que l'âge ne permet malheureusement plus de se déplacer.

À **grand-père Georges, mamie Hélène et papi Materne** qui nous ont quittés trop tôt et n'auront pas vu leur petite-fille docteur et mariée.

À **mes beaux-parents**, pour m'avoir adoptée comme leur propre fille : j'en profite pour vous exprimer ma joie d'avoir agrandi ma famille.

À **Edith, Magali et Charlotte**, les meilleures amies dont on puisse rêver, toujours prêtes à un encouragement malgré l'éloignement.

Aux **Pickwicks**, d'abord à **Mathilde** pour son aide indispensable en statistique, et à tous les autres, pour votre amitié indéfectible et la joie à chacune de nos retrouvailles.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

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

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

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

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

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

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

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

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

*Que je sois déshonorée et méprisée si je manque à mes promesses;*

*que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si j'y suis fidèle."*

## TABLE DES MATIERES :

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>p.13</b>
1. CONTEXTE DE L'ETUDE.....	p.13
2. MORPHINE ET SOINS PALLIATIFS.....	p.14
3. MIDAZOLAM ET SOINS PALLIATIFS .....	p.15
4. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	p.18
<b>II. ÉTUDE PERSONNELLE DE L'UTILISATION DE L'ASSOCIATION DE MORPHINIQUES ET DE MIDAZOLAM, CHEZ LES PATIENTS EN FIN DE VIE, DANS PLUSIEURS SERVICES ET ÉTABLISSEMENTS DIJONNAIS.....</b>	<b>p.19</b>
1. PATIENTS ET METHODES .....	p.19
a) <i>Schéma d'étude.....</i>	<i>p.19</i>
b) <i>Population étudiée .....</i>	<i>p.19</i>
c) <i>Données recueillies .....</i>	<i>p.20</i>
d) <i>Analyse statistique .....</i>	<i>p.21</i>
2. RESULTATS.....	p.22
a) <i>Population d'étude .....</i>	<i>p.22</i>
b) <i>Pathologies étudiées .....</i>	<i>p.22</i>
c) <i>Situation palliative des patients .....</i>	<i>p.23</i>
d) <i>Prescription des morphiniques et du midazolam .....</i>	<i>p.23</i>
e) <i>Utilisation des morphiniques .....</i>	<i>p.24</i>
f) <i>Utilisation du midazolam.....</i>	<i>p.26</i>
g) <i>Facteurs influant l'utilisation de l'association morphiniques et midazolam .....</i>	<i>p.28</i>
3. DISCUSSION .....	p.30
a) <i>Avantages et limites de l'étude.....</i>	<i>p.30</i>
b) <i>Éléments généraux .....</i>	<i>p.31</i>
c) <i>Facteurs influant l'utilisation de l'association morphiniques et midazolam .....</i>	<i>p.32</i>
d) <i>Utilisation des morphiniques .....</i>	<i>p.37</i>
e) <i>Utilisation du midazolam .....</i>	<i>p.38</i>
<b>III. CONCLUSION .....</b>	<b>p.43</b>
<b>IV. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>p.45</b>
<b>V. ANNEXE .....</b>	<b>p.49</b>
ANNEXE 1 : DU CURATIF AU PALLIATIF : LES DIX QUESTIONS POUR PRENDRE UNE DECISION DU DR SEBAG-LANOË	

## **TABLE DES TABLEAUX :**

<u>Tableau 1</u> : Répartition des pathologies cancéreuses par service.....	p.22
<u>Tableau 2</u> : Répartition des patients en soins palliatifs étiquetés ou non et des non palliatifs selon les services.....	p.23
<u>Tableau 3</u> : Répartition de l'utilisation des morphiniques et du midazolam seuls ou en association selon les services .....	p.24
<u>Tableau 4</u> : Répartition des doses médianes de morphiniques en début d'hospitalisation, avant introduction du midazolam et à la fin de l'hospitalisation selon les services .....	p.25
<u>Tableau 5</u> : Répartition des doses médianes de midazolam en mg par jour selon les services .....	p.26
<u>Tableau 6</u> : Regroupement des doses de midazolam par paliers pour les doses initiales et finales .....	p.27
<u>Tableau 7</u> : Répartition des paliers de dose finale de midazolam selon les services .....	p.27
<u>Tableau 8</u> : Comparaison des patients recevant ou non l'association.....	p.28
<u>Tableau 9</u> : Analyse multivariée des facteurs influant l'utilisation de l'association morphiniques et midazolam .....	p.29

## **ABRÉVIATIONS :**

- ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
- BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
- CGFL : Centre Georges François Leclerc
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- EMO : Equivalent Morphinique Oral
- HGE : Hépto-Gastro-Entérologie
- INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
- LATA : Limitation et/ou Arrêt des Thérapeutiques Actives
- ONFV : Observatoire National de la Fin de Vie
- OR : Odds Ratio
- SC : Sous-Cutané
- SFAP : Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs
- SP : Soins Palliatifs
- SSRG : Soins de Suites et de Réadaptation Gériatrique
- USP : Unité de Soins Palliatifs

# **I/ Introduction :**

## **1) Contexte de l'étude**

Les soins palliatifs se développent en France depuis les années 70. La question de la fin de vie et du « bien mourir » interroge maintenant depuis une quinzaine d'années, et est devenue une question sociétale, avec notamment plusieurs lois sur le sujet, dont une nouvelle cette année (loi Claeys-Léonetti).

Depuis 2004, les pathologies tumorales sont devenues la première cause de mortalité en France. Si le cancer n'est pas la seule pathologie incurable qui peut relever des soins palliatifs (SP), elle en est le premier exemple en fréquence et dans nos représentations. Selon l'observatoire national de la fin de vie (ONFV), 67% des séjours des patients atteints de cancer sont identifiés en soins palliatifs, contre 12% pour les pathologies cardio-vasculaires (2<sup>e</sup> cause de mortalité en France). L'ONFV estime également que 2/3 des patients qui décèdent à l'hôpital relèvent de SP, mais que seulement 50% d'entre eux en bénéficient réellement, soit 120 000 personnes sur 238 000 (en 2012) (1).

Tout cela encourage à s'intéresser aux soins palliatifs et à nos pratiques en la matière. Dans une étude menée pour l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) sur les représentations de la maladie grave et de la fin de vie, les participants citent comme symptômes principaux, d'une part des douleurs physiques non soulagées associées à une diminution intellectuelle et physique due à la maladie, et d'autre part des douleurs psychologiques pour le patient et ses proches. La morphine est le premier antalgique cité par les personnes interrogées pour soulager les douleurs physiques. Pour les douleurs morales il est surtout évoqué l'accompagnement non médicamenteux (2).

En pratique courante, deux traitements chimiques ressortent des prescriptions chez les patients en fin de vie : les morphiniques et le midazolam. Une étude rétrospective retrouve des prescriptions d'opioïdes de l'ordre de 86% et de midazolam de l'ordre de 71% chez les patients

en fin de vie, suivies ensuite par les corticoïdes (64%) et l'hydroxyzine (46%) (3). Une autre étude internationale basée sur différents consensus place le midazolam dans les quatre médicaments indispensables en soins palliatifs (4). Dans ce contexte il est intéressant d'orienter la recherche sur ces deux molécules.

## 2) Morphine et soins palliatifs

La morphine est vue comme l'antalgique de référence en soins palliatifs (2). Elle y a sa place notamment par sa maniabilité, ses différents dosages et voies d'utilisation qui permettent d'en adapter les doses et les modalités d'administration à la quasi-totalité des patients. La morphine n'est pas pour autant le seul antalgique ou celui de première intention. Comme pour tout patient, une évaluation de la douleur s'impose et le niveau d'antalgie s'adapte à l'intensité de la douleur (5). Pour cela, on peut utiliser une échelle numérique ou une échelle visuelle analogique quand le patient peut répondre, ou des échelles d'hétéro-mesure dans le cas contraire. En l'absence de douleur très intense initialement, il est recommandé d'augmenter progressivement les paliers d'antalgiques du palier I (paracétamol) au palier III (morphiniques) jusqu'à obtenir le soulagement du patient (6).

Il reste essentiel de rechercher la cause de la douleur, y compris en fin de vie, et d'en traiter l'origine si cela est possible. D'autant plus que la morphine n'est pas nécessairement le meilleur antalgique pour toutes les douleurs. Elle est très efficace sur les douleurs nociceptives mais il existe des traitements plus adaptés aux douleurs neuropathiques, d'où l'importance de qualifier cette douleur.

L'OMS recommande en première intention la voie orale. Malheureusement ce n'est pas toujours possible et l'un des avantages des dérivés morphiniques est leur variété de formes : gélule, injectable, transdermique/transmuqueux... Un autre élément qui rend leur utilisation pratique en soins palliatifs est la rapidité d'action (pour certaines formes), avec une possibilité de titration par le soignant ou directement avec une pompe par le patient, permettant un soulagement plus rapide, sans avoir à attendre un délai de plusieurs heures entre deux prises comme avec les antalgiques de palier I et II.

### 3) Midazolam et soins palliatifs

Le midazolam est une molécule de la famille des benzodiazépines. Elle a la spécificité d'être sous forme uniquement injectable, d'avoir un court délai d'action et une demi-vie brève permettant une action à début rapide et un effet également rapidement réversible. Elle a l'avantage d'avoir une très bonne disponibilité en sous-cutané (SC) permettant une administration facile chez les patients en fin de vie pour qui la voie orale n'est plus possible (7). Ces caractéristiques expliquent sans doute en partie la place qu'occupe cette molécule dans les prescriptions de soins palliatifs. L'effet du midazolam est dose-dépendant : à faible dose il a un effet anxiolytique et à plus forte dose il provoque une sédation plus ou moins profonde.

La prise en charge de l'anxiété est moins clairement définie, notamment en soins palliatifs, que celle de la douleur. Les mesures non médicamenteuses sont à essayer en premier. Un traitement ne doit être institué que si l'anxiété ne cède pas spontanément ou malgré une prise en charge adaptée. Au départ, les prises ponctuelles sont à privilégier (8) et si possible, sur une courte durée (9). Les benzodiazépines sont évoquées en premier en l'absence d'autres symptômes associés (confusion, hallucinations...). L'hydroxyzine qui fait partie également des prescriptions les plus fréquentes est utile comme anxiolytique, notamment dans certaines situations particulières. Elle a un effet potentialisateur de la morphine, n'est pas contre-indiquée en cas de pathologie respiratoire et a une action anti-prurigineuse. Dans les cas d'une anxiolyse chez un patient douloureux ou en insuffisance respiratoire, cette molécule peut avoir toute sa place. Pour les autres situations, les benzodiazépines restent généralement indiquées en première intention. Une revue de la littérature en 2004 par le groupe Cochrane ne retrouve pas d'étude avec une méthodologie suffisante pour permettre une évaluation de la prise en charge médicamenteuse de l'anxiété en soins palliatifs (10).

Dans le cas particulier du midazolam, les avis sont plus variés. L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) émet des recommandations :

- Pour l'agitation, l'angoisse et la confusion : « En cas d'angoisse avec agitation, une benzodiazépine, et notamment le midazolam en cas d'urgence, est le traitement de première intention avant les neuroleptiques (grade C). Dans les syndromes confusionnels avec agitation, en cas d'échec des neuroleptiques, le midazolam pourra être rajouté (accord professionnel) ».

- Pour l'anxiété : « Les benzodiazépines orales sont indiquées dans le traitement symptomatique de l'anxiété » et « le midazolam est recommandé par voie SC en prémédication d'actes médicaux douloureux ou dans les situations associées à un stress en alternative aux benzodiazépines orales, chez le sujet en phase avancée ou terminale d'une maladie chronique grave » (11). En première lecture, il est possible de comprendre que le midazolam est une alternative aux benzodiazépines orales. En regardant dans le détail, il est précisé dans le premier cas « en urgence », « en cas d'échec » et dans le deuxième cas « en prémédication » ou « dans une situation associée à un stress », ce qui sous-entendrait quelque chose d'aigu et de transitoire. D'autres séparent le midazolam des autres benzodiazépines de par ses propriétés pharmacocinétiques et de par son utilisation dans la sédation potentiellement confusogène (12). Dans le cas de l'utilisation du midazolam, il est recherché une anxiolyse sans sédation : le patient est éveillé et orienté, ce qui correspond au niveau 1 de l'échelle de Rudkin (échelle d'évaluation de la sédation).

Pour la sédation, le midazolam représente la molécule de première intention en soins palliatifs de par ses caractéristiques citées précédemment. Le plus difficile revient à définir le terme de sédation en soins palliatifs. Il n'existe pas de définition qui fasse consensus en la matière, contrairement à celles pratiquées en service de réanimation. De nombreux termes sont utilisés pour parler de son utilisation. Un travail récemment publié a relevé 75 expressions différentes utilisant le terme de sédation et des définitions variées tirées du médical comme du juridique et du socio-politique (13). La Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP) propose cette définition : « La sédation est la recherche, par des moyens médicamenteux, d'une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience. Son but est de diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient, alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être proposés et/ou mis en œuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté. La sédation (...) peut être appliquée de façon intermittente, transitoire ou continue. » (14). Cette définition est l'une des plus utilisées mais elle ne fait pas consensus. Une définition claire et définitive utilisée par tous permettrait une meilleure réflexion et communication dans le débat qui entoure ce sujet de la fin de vie. La SFAP recommande par ailleurs de ne pas qualifier le terme de sédation, par exemple « sédation terminale » ou « sédation palliative », car le même terme est utilisé avec un sens différent selon les auteurs. Elle conseille plutôt de contextualiser l'action « sédation dans la pratique des soins palliatifs », « sédation en phase terminale » ... Dans « sédation terminale », le terme est ambigu : on pourrait croire que c'est la sédation qui est

terminale, qui conduit au décès alors qu'elle survient en situation de fin de vie mais ne la déclenche pas (15).

Dans les recommandations de la SFAP, la sédation ne relève que de peu d'indications : les situations à risque vital immédiat en phase terminale et les symptômes réfractaires en phase terminale ou palliative. Les premières sont rares et facilement identifiables. Elles comprennent les hémorragies cataclysmiques en particulier extériorisées et les détresses respiratoires asphyxiantes (avec sensation de mort imminente et panique). Les secondes sont beaucoup plus difficiles à définir et il n'en existe pas de liste. Les symptômes peuvent être très variables : douleur, dyspnée, confusion, agitation, angoisse majeure... La sédation n'est pas justifiée par le symptôme mais par deux caractéristiques : le caractère ressenti comme insupportable par le patient (ce qui est subjectif) et le caractère réfractaire du symptôme. Le caractère réfractaire était déjà défini en 1994 par Cherny et Portenoy. Un symptôme est réfractaire s'il ne peut être « soulagé en dépit des efforts obstinés pour trouver un protocole thérapeutique adapté sans compromettre la conscience du patient » (16). Les recommandations internationales sont en adéquation avec celles de la SFAP (17). Un guide pratique a été réalisé pour une aide à la prise de décision de la sédation et pour qu'elle soit réalisée dans de bonnes conditions (18).

#### 4) Objectif de l'étude

Comme dans la littérature, nous avons constaté une disparité des prescriptions de morphiniques et de midazolam chez les patients arrivant d'autres services et chez ceux visités par l'équipe mobile de soins palliatifs (EMSP). Nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'une systématisation des prescriptions de morphiniques et de midazolam chez les patients étiquetés en soins palliatifs, par rapport aux autres patients en fin de vie. Notre étude a pour but de comparer l'utilisation de ces deux molécules en situation de fin de vie chez les patients en soins palliatifs, étiquetés ou non, et chez ceux qui ne le sont pas, ainsi que de rechercher d'autres facteurs influant leurs prescriptions.

## **II/ Etude personnelle de l'utilisation de l'association de morphiniques et de midazolam, chez les patients en fin de vie, dans plusieurs services et établissements dijonnais.**

### **1) Patients et Méthode :**

#### a) Schéma d'étude :

Nous avons réalisé une étude rétrospective, quantitative, observationnelle, et multicentrique sur plusieurs services de médecine du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon, deux services du Centre Georges-François Leclerc (CGFL) spécialisé en Cancérologie et sur l'unité de soins palliatifs (USP) de la Mirandière rattachée au CHU de Dijon, entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2014.

#### b) Population étudiée :

La population comprenait l'ensemble des patients adultes des services sélectionnés, décédés dans la période prévue par l'étude. Ces services ont été choisis de par leur activité de médecine et leur nombre conséquent de décès annuels. Ont été exclus les services de chirurgie et de réanimation, le chlorhydrate de morphine et le midazolam étant utilisés dans des contextes différents, notamment de sédation non liée à la fin de vie.

Les services du CHU comprenaient deux services de médecine interne, le service d'hépatogastro-entérologie, le service de pneumologie, les services de gériatrie (médecine gériatrique et soins de suites et de réadaptation gériatrique (SSRG)). Les données du CGFL ont été recueillies sur les deux services de médecine d'hospitalisation complète.

c) Données recueillies :

Pour chaque patient le dossier médical informatique et/ou papier selon la disponibilité a été consulté. Une fiche de recueil a été remplie qui comprenait :

- le sexe
- l'âge
- la date du décès
- la cause du décès
- le service d'hospitalisation
- si le patient était étiqueté comme étant en soins palliatifs
- si le patient relevait d'une situation palliative non étiquetée, ce qui a été défini comme un arrêt des thérapeutiques spécifiques liées à la maladie causale du décès, une notification dans le dossier d'un arrêt des bilans sanguins, des consignes de non réanimation
- l'utilisation d'un traitement par midazolam et/ou morphiniques
  
- en cas d'association uniquement, ont été relevés :
  - o les doses (en équivalent morphinique oral par jour pour les morphiniques, en milligramme par jour pour le midazolam)
  - o la durée de traitement
  - o les changements de doses avec leurs motifs quand ils étaient retrouvés dans le dossier médical.
  - o la notion d'un traitement antérieur différent pour la même indication (antalgiques de paliers inférieurs, autre traitement anxiolytique)

Les doses de midazolam, pour leurs interprétations, ont ensuite été réparties par paliers. Le premier palier regroupait les doses inférieures ou égales à 12 mg/j soit 0,5 mg/h. Le 2<sup>e</sup> palier allait de 13 mg à 24 mg/j, le 3<sup>e</sup> de 25 mg à 48 mg/j et enfin le 4<sup>e</sup> pour les doses supérieures à 48 mg/j.

d) Analyse des données :

L'ensemble des données collectées ont été entrées dans un tableau Excel.

Dans l'analyse descriptive, les variables catégorielles ont été exprimées en proportions (n (%)) et les variables continues en médiane [intervalle interquartile].

Une analyse référentielle a ensuite été pratiquée pour rechercher les facteurs associés avec la prescription de morphiniques et de midazolam. En analyse univariée, les tests non paramétriques de Kruskal et Wallis ont été utilisés pour les variables quantitatives, et le test du Chi 2 ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

L'analyse multivariée a été testée par une régression logistique incluant toutes les variables significatives dans l'analyse univariée pour un seuil de 0,20.

Le seuil de significativité a été fixé à 0,05, et les tests ont été réalisés en considérant une hypothèse bilatérale. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Stata (StataCorp, USA).

## 2) Résultats

### a) Population d'étude :

771 patients sont décédés sur la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2014 dans les services étudiés : la totalité a été incluse et analysée. Parmi ces patients, 194 étaient hospitalisés dans les services de médecine adulte du CHU, 167 en médecine gériatrique, 213 dans les services du CGFL et 197 dans l'USP de la Mirandière.

Le recueil des données sur dossier informatique et/ou papier a permis de collecter la totalité des données principales prévues dans l'étude pour chaque patient. Pour 1 patient d'HGE les doses de midazolam n'ont pas pu être recueillies : les prescriptions avaient été faites en urgence par l'interne de garde et n'étaient pas présentes dans le dossier.

La médiane d'âge des patients était de 76 ans, 64 ans au 1<sup>er</sup> quartile et 86 ans au 3<sup>e</sup> quartile. La répartition homme/femme était de 53.44% d'hommes pour 46.56 % de femmes. Il existait une différence de répartition du sexe et de l'âge selon les services.

### b) Pathologies étudiées :

Les pathologies étaient nombreuses et parfois intriquées. Un cancer était présent chez 557 des 771 patients, soit 72,24% de la population. Le tableau 1 représente la proportion des pathologies cancéreuses par service.

Tableau 1 : Répartition des pathologies cancéreuses par service (n (%))

Services	Pathologies cancéreuses	Pathologies non cancéreuses	Total
USP	185 (93,9%)	12 (6,09%)	197
HGE	28 (75,7%)	9 (24,3%)	37
Gériatrie	39 (23,4%)	128 (76,6%)	167
Médecine interne	40 (48,2%)	43 (51,8%)	83
Pneumologie	52 (70,3%)	22 (29,7%)	74
Oncologie	213 (100%)	0 (0%)	213
Total	557 (72,24%)	214 (27,76%)	771

c) Situation palliative des patients :

Le tableau 2 représente la répartition des patients en situation palliative, qu'ils soient étiquetés ou non en soins palliatifs, et des patients ne relevant pas d'une situation palliative, selon les services. Le nombre de patients non étiquetés était faible avec un effectif de 38 patients soit 4,9% de la population. 80% de la population était étiquetée en soins palliatifs.

Tableau 2 : Répartition des patients en soins palliatifs étiquetés ou non et des non palliatifs selon les services (n (%))

Services	Situation palliative		Non palliatif	Total
	Étiquetés SP	Non étiquetés SP		
USP	197 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	197
HGE	24 (64,9%)	4 (10,8%)	9 (24,3%)	37
Gériatrie	111 (66,5%)	4 (2,4%)	52 (31,1%)	167
Médecine interne	43 (51,8%)	15 (18,1%)	25 (30,1%)	83
Pneumologie	47 (63,5%)	9 (12,2%)	18 (24,3%)	74
Oncologie	195 (91,5%)	6 (2,8%)	12 (5,6%)	213
Total	617 (80,0%)	38 (4,9%)	116 (15,0%)	771

d) Prescription des morphiniques et du midazolam :

Notre étude retrouvait une utilisation de l'association morphinique et midazolam chez 31.6% des patients décédés. Les morphiniques étaient utilisés seuls chez 36.6% des patients et le midazolam n'était employé de manière isolée que dans 4.4% des cas uniquement. La répartition selon les services est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Répartition de l'utilisation des morphiniques et du midazolam seuls ou en association selon les services (n (%))

Services	Morphinique seul	Midazolam seul	Association	Total
USP	135 (68,5%)	0 (0%)	19 (9,6%)	154 (78,2%)
HGE	12 (32,4%)	4 (10,8%)	9 (24,3%)	25 (67,6%)
Gériatrie	58 (34,7%)	4 (2,4%)	34 (20,4%)	96 (57,5%)
Médecine interne	27 (32,5%)	2 (2,4%)	12 (14,5%)	41 (49,4%)
Pneumologie	9 (12,2%)	11 (14,9%)	31 (41,9%)	51 (68,9%)
Oncologie	41 (19,2%)	13 (6,1%)	139 (65,3%)	193 (90,6%)
Total	282 (36,6%)	34 (4,4%)	244 (31,6%)	560 (72,6%)

Nous nous sommes intéressés aux doses et à la durée d'utilisation de chacun des deux traitements pris séparément, chez les patients recevant l'association.

e) Utilisation des morphiniques :

La dose des morphiniques était variable selon les services comme présenté en tableau 4. Elles sont présentées sous forme d'équivalent morphinique orale (EMO) qui permet de comparer les doses quelles que soient la molécule de départ et la voie d'administration utilisée.

La dose a été diminuée lors de changements chez 43.4% des patients sous traitement.

Tableau 4 : Répartition des doses médianes de morphiniques en début d'hospitalisation, avant introduction du midazolam et à la fin de l'hospitalisation selon les services (en mg d'EMO par jour, médiane [1<sup>er</sup> quartile-3<sup>e</sup> quartile])

Services	Dose de début	Dose avant midazolam	Dose finale	Nombre de patients
USP	72 [38,75-151,2]	72 [42,5-187,2]	93 [45-216]	19
HGE	147 [65,25-240]	147 [85,5-202,5]	147 [111,37-202,5]	8
Gériatrie	10 [7,5-20]	16.25 [8,1-30]	21.25 [10-30]	34
Médecine interne	0 [0-15]	0 [0-7,5]	40.5 [30-63]	12
Pneumologie	36 [0-70]	60 [0-91,8]	93.6 [60-158,4]	31
Oncologie	60 [19-108]	72 [20-144]	144 [72-216]	139
Total	40 [7,5-80]	60 [7,5-120]	80 [40-210]	243

Il était retrouvé un traitement antalgique de palier inférieur avant l'introduction du palier 3 chez 28,7% des patients. Cependant de nombreux patients étaient déjà sous morphiniques à l'entrée en hospitalisation.

La durée moyenne sous traitement était de 11,6 jours avec une médiane à 7 jours, mais là encore, pour nombre de patients, ces chiffres étaient plus représentatifs de la durée d'hospitalisation que de la durée sous traitement.

Les motifs retrouvés pour l'introduction du traitement et pour chaque changement de doses étaient très majoritairement la douleur, chez 43,6% des patients. Dans 35,4% des cas, il n'était pas retrouvé de motif dans le dossier médical. Dans de plus rares cas (moins de 5%), les motifs étaient l'inconfort, la dyspnée, une intolérance ou une rotation de morphiniques, un changement de voie d'administration ou encore une mention « soins palliatifs ».

f) Utilisation du midazolam :

La durée moyenne sous traitement par midazolam était de 3,8 jours avec une médiane à 2 jours, ce qui était presque identique à la moyenne et à la médiane sous association médicamenteuse qui était respectivement de 3,4 et 2 jours. Il était donc introduit quasi systématiquement après les morphiniques.

Chez 63,9% des patients, il était retrouvé au moins une prescription d'une autre molécule anxiolytique avant l'introduction du traitement. Le tableau 5 représente les doses médianes de midazolam selon les services à l'instauration du traitement et au moment du décès.

Les doses de l'USP montraient une décroissance contrairement aux autres services. Sur l'ensemble des services, il y a eu des diminutions de traitement chez 12,3% des patients et un arrêt du traitement avant le décès chez 4,9% soit 12 patients dont 9 de l'USP, 2 de médecine interne et 1 de pneumologie.

Pour l'USP, si nous excluons les patients pour lesquels le midazolam a été stoppé, les doses médianes finales utilisées étaient de 4,8 mg [3,9-4,95].

Tableau 5 : Répartition des doses médianes de midazolam en mg par jour selon les services (médiane [1<sup>er</sup> quartile-3<sup>e</sup> quartile])

Services	Dose de départ	Dose finale	Nombre de patients
USP	4,8 [3,3-8,6]	0,3 [0-4,8]	19
HGE	12 [12-12]	12 [12-24]	8
Gériatrie	5 [2,5-7,25]	5 [3,25-10]	34
Médecine interne	12 [8,75-12]	13.5 [8,7-24]	12
Pneumologie	12 [4,8-12]	24 [12-30]	31
Oncologie	5 [5-10]	10 [8,75-20]	139
Total	6 [5-10]	10 [5-20]	243

En répartissant les doses par paliers, nous avons obtenu le tableau 6. 63% des doses étaient inférieures à 12 mg/jour soit 0,5 mg/heure de midazolam.

Tableau 6 : Regroupement des doses de midazolam par paliers pour les doses initiales et finales (n (%))

Paliers	Dose initiale de midazolam	Dose finale de midazolam
≤ 12 mg/j	213 (87,6%)	153 (63,0%)
Entre 13 et 24 mg/j	23 (9,5%)	56 (23,0%)
Entre 25 et 48 mg/j	5 (2,1%)	27 (11,1%)
> 48 mg/j	2 (0,8%)	7 (2,9%)

Tableau 7 : Répartition des paliers de dose finale de midazolam selon les services (n (%))

Services	≤ 12 mg/j	Entre 13 et 24 mg/j	Entre 25 et 48 mg/j	> 48 mg/j	Total
USP	17 (89,5%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	0 (0%)	19
HGE	5 (62,5%)	2 (25%)	1 (12,5%)	0 (0%)	8
Gériatrie	30 (88,2%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)	0 (0%)	34
Médecine interne	6 (50%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	0 (0%)	12
Pneumologie	12 (38,7%)	11 (35,5%)	5 (16,1%)	3 (9,7%)	31
Oncologie	82 (59,0%)	36 (25,9%)	17 (12,2%)	4 (2,9%)	139
Total	153 (67,2%)	56 (23,0%)	27 (11,1%)	7 (2,9%)	243

Aucun motif de changement de dose n'était évoqué dans les observations du dossier dans 29,0% des cas. Pour les autres, les motifs les plus fréquents étaient l'anxiété puis l'agitation, parfois de façon associée ; venaient ensuite la dyspnée puis l'inconfort, la « situation palliative » et la douleur. La notion de sédation en situation d'urgence était notifiée clairement dans 1,6% des cas.

g) Facteurs influant l'utilisation de l'association morphiniques et midazolam :

- Analyse univariée :

Le tableau 8 regroupe les caractéristiques et la répartition des patients selon s'ils recevaient ou non l'association d'un morphinique et du midazolam.

En analyse univariée, l'âge, la pathologie cancéreuse, le statut palliatif du patient et le service d'hospitalisation étaient significativement liés à la prescription de l'association morphiniques et midazolam, contrairement au sexe.

Tableau 8 : Comparaison des patients recevant ou non l'association (n (%))

	<b>Association</b> n=244	<b>Pas d'association</b> n=527	p
<b>Age &gt; 75 ans</b>	73 (29,9%)	322 (61,1%)	<0,001
<b>Sexe masculin</b>	129 (52,9%)	283 (53,7%)	0,877
<b>Pathologie</b>			<0,001
Cancer	213 (87,3%)	344 (65,3%)	
Autres	31 (12,7%)	183 (34,7%)	
<b>Statut du patient</b>			<0,001
SP étiqueté	231 (94,7%)	385 (73,1%)	
SP non étiqueté	6 (2,5%)	32 (6,1%)	
Non SP	7 (2,9%)	110 (20,9%)	
<b>Service</b>			<0,001
USP	19 (7,8%)	178 (33,8%)	
HGE	9 (3,7%)	28 (5,3%)	
Gériatrie	34 (13,9%)	133 (25,2%)	
Médecine Interne	12 (4,9%)	71 (13,5%)	
Pneumologie	31 (12,7%)	43 (8,2%)	
Oncologie	139 (57,0%)	74 (14,0%)	

- Analyse multivariée :

Les différents facteurs retrouvés positifs en univarié ont été analysés en multivarié. La situation palliative a été analysée par rapport aux patients étiquetés en soins palliatifs. L'USP a été pris comme référence pour étudier l'impact des services. Les résultats sont présentés dans le tableau 9.

L'âge supérieur à 75 ans, une situation palliative non étiquetée et l'absence de soins palliatifs diminuaient l'utilisation de l'association morphiniques et midazolam. À l'inverse, être étiqueté en soins palliatifs et hospitalisé dans d'autres services que l'USP augmentaient la prescription de morphiniques et midazolam. L'influence du cancer était proche de la signification mais ne l'atteignait pas avec un p à 0,053.

Tableau 9 : Analyse multivariée des facteurs influant l'utilisation de l'association morphiniques et midazolam

	Odds Ratio (OR)	Intervalle de confiance	p
<b>Cancer</b>	1,81	[0,99-3,28]	0,053
<b>Age &gt; 75 ans</b>	0,45	[0,28-0,72]	0,001
<b>Situation palliative</b> , en comparaison aux patients étiquetés en SP (réf = 1)			
Patients non étiquetés	0,25	[0,10-0,67]	0,005
Patients non palliatifs	0,08	[0,03-0,20]	< 0,001
<b>Services</b> , en comparaison à l'USP (réf = 1)			
HGE	5,16	[2,01-13,30]	0,001
Gériatrie	8,85	[4,10-19,13]	< 0,001
Médecine interne	4,51	[1,94-10,49]	< 0,001
Pneumologie	13,66	[6,54-28,52]	< 0,001
Oncologie	17,59	[10,0-30,96]	< 0,001

### 3) Discussion :

#### a) Avantages et limites de l'étude :

##### - Avantages :

Notre étude est l'une des premières à avoir pris comme sujet la prescription de morphiniques et de midazolam dans les situations de fin de vie ainsi que la relation entre ces prescriptions et le statut palliatif du patient ou la nature de la pathologie.

Dans ce cadre, le principal avantage de notre étude est son exhaustivité. En effet, tous les patients décédés sur la période et dans les services retenus ont été inclus et analysés. Toutes les données principales ont pu être retrouvées dans les dossiers médicaux, les statistiques ont pu être réalisées sans données manquantes.

##### - Limites :

Notre étude est rétrospective, réalisée sur dossiers. Des erreurs de traçage sont possibles. Des choix ont été faits quant aux données à recueillir : nous aurions pu par exemple envisager de rechercher l'EVA pour justifier les prescriptions de morphiniques. Cette donnée était rarement présente dans le dossier médecin mais aurait probablement pu être trouvée dans le recueil infirmier.

L'étude a été réalisée sur plusieurs sites mais tous dans la région dijonnaise. Un biais de recrutement est donc possible, notre population pouvant ne pas être représentative de l'ensemble de la population française. De même, tous les services du CHU de Dijon n'ont pas été sélectionnés, et nous avons choisi de mener notre étude uniquement dans les services ayant un nombre suffisant de décès sur l'année 2014. Les services de réanimation et de pédiatrie n'ont pas été retenus car les démarches palliatives sont différentes, ainsi que l'utilisation des sédatifs dans le cadre de la réanimation. Néanmoins, nous avons conservé une diversité de services de médecine ce qui limite ce biais.

b) Éléments généraux :

Notre étude retrouvait 617 patients étiquetés en soins palliatifs soit 80% de la population totale. Nous avons été positivement surpris du faible nombre de patients relevant de soins palliatifs qui n'étaient pas étiquetés comme tels (38 patients sur 655 en situation palliative soit 6,8% des cas). Cela montre que les équipes sont sensibilisées aux questions des soins palliatifs, prennent le temps de s'interroger sur le type de prise en charge que nécessitent leurs patients et le notent dans le dossier médical. La mention « soins palliatifs » relevée dans le dossier pose la question des critères de mise en soins palliatifs selon les services : nous avons nous-même défini les nôtres, pour les patients non étiquetés. Ainsi dans certains services, le statut palliatif n'est défini qu'en fin de vie alors qu'en cancérologie par exemple, les patients sont souvent étiquetés en palliatif à partir du moment où le cancer n'est plus curable. Il n'y a pas pour autant systématiquement un arrêt des thérapeutiques spécifiques, comme la chimiothérapie maintenue pour stopper ou ralentir la progression de la maladie.

Sur notre population, 31,6% des patients recevaient l'association morphiniques et midazolam avec des variations selon les services, allant de 9,6 à 65,3%. Les morphiniques étaient utilisés seuls dans 36,6% des cas, et le midazolam seul chez 4,4%. Il paraît logique que l'utilisation du midazolam soit rarement isolée : la molécule est plutôt utilisée dans des situations complexes et les patients suivent généralement déjà un traitement antalgique de palier 3 avant son introduction. De plus pour l'anxiolyse, il existe d'autres médicaments qui peuvent être utilisés avant le midazolam et ce chiffre ne reflète donc pas la prise en charge des symptômes anxieux en fin de vie. Nous allons poursuivre l'étude de l'utilisation de ces deux molécules après l'analyse des facteurs influant sur leurs prescriptions.

c) Facteurs influant l'utilisation de l'association morphiniques et midazolam :

- Statut palliatif :

En USP, nous avons parfois l'impression d'une utilisation plus systématique des morphiniques et du midazolam chez les patients en soins palliatifs qui arrivaient d'autres services. Notre étude confirme une prescription moindre de morphiniques et midazolam chez les patients n'étant pas en soins palliatifs avec un OR à 0,08 par rapport à ceux étiquetés en soins palliatifs. Autrement dit, ces patients reçoivent 12.5 fois moins souvent l'association de ces deux traitements. Ce chiffre est intéressant mais ne permet pas de conclure sur ce qui relève de la situation palliative ou de l'intentionnalité du prescripteur. La prescription est-elle élevée du fait d'une prescription protocolisée de la fin de vie ou d'une bonne pratique des soins palliatifs qui nécessiterait ces deux traitements ? Chez les patients non palliatifs, il semble cohérent que des pathologies aiguës comme un infarctus du myocarde ou une embolie pulmonaire grave, du fait de leur rapidité d'évolution voire du décès, puissent ne pas laisser le temps aux soignants de se poser la question de l'utilisation de ces deux traitements. Dans le cas de pathologies à évolution plus lentes tels que les cancers, on peut supposer que le décès a été rapide et inattendu pour que l'indication de soins palliatifs n'ait pas été posée, ce qui rejoindrait les situations aiguës précédentes. Enfin nous pouvons nous demander si les soignants pensent à utiliser ces traitements et en particulier la sédation dans des pathologies telles que les embolies pulmonaires en dehors de toute prise en charge palliative. Une détresse respiratoire aiguë angoissante pourrait être une bonne indication à une sédation pour soulager le patient.

Les effectifs de patients en situation palliative non étiquetés en SP sont faibles mais exhaustifs et montrent de façon significative une moindre prescription de l'association que chez ceux qui sont étiquetés avec un OR à 0,25. Ils reçoivent donc 4 fois moins souvent l'association de morphiniques et de midazolam. Ce résultat serait en faveur de notre hypothèse de départ, c'est-à-dire que les patients une fois étiquetés recevraient l'association parfois systématiquement du fait de leur « statut » et non pas seulement du fait de leur situation palliative en fin de vie. D'une façon plus générale, l'absence de motifs pour près d'un tiers des prescriptions ou des changements de doses des traitements, ou la seule mention « soins palliatifs/soins de confort » vont aussi dans ce sens.

Lors d'une thèse sur les LATA en service d'urgences également à Dijon, l'étude a montré qu'il n'y avait aucune notion de douleur dans le dossier médical de 25,6% des patients ayant reçu un traitement antalgique de palier 3. La décision d'arrêt des thérapeutiques entraînerait potentiellement une sur-prescription par rapport aux autres patients (19). Une autre étude espagnole aux urgences retrouvait une prescription plus importante d'antalgiques et de sédation en cas de pathologie tumorale chez les patients en fin de vie (20). L'EMSP avait déjà reçu des demandes de protocoles de morphine et de midazolam par d'autres services. Une enquête auprès des médecins prescripteurs serait nécessaire pour juger des motifs de l'utilisation de cette association.

La fin de vie et les soins palliatifs sont devenus de plus en plus présents dans nos questionnements de société. C'est donc en toute logique qu'il a fallu légiférer sur ces sujets. Les textes les plus importants sont les lois Léonetti du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie, et la toute récente loi Claeys-Léonetti du 2 février 2016 qui complète la précédente. La nouvelle loi a pour objectif principal d'encourager le développement des soins palliatifs et surtout leur accessibilité à tous les patients. Ce qui, comme nous l'avons vu en introduction, était encore loin d'être le cas, tout du moins en 2012. La nouvelle loi reconnaît une place encore plus importante au patient dans la prise de décision que dans la version de 2005. Ainsi, *« les directives anticipées s'imposent au médecin pour toute décision d'investigation, d'intervention ou de traitement, sauf en cas d'urgence vitale pendant le temps nécessaire à une évaluation complète de la situation et lorsque les directives anticipées apparaissent manifestement inappropriées ou non conformes à la situation médicale »*. La volonté du patient en matière d'examen, de poursuite ou d'arrêt des thérapeutiques devra être suivie par les soignants après information du patient des conséquences de ses choix. La personne de confiance voit son rôle de témoin également renforcé. L'absence d'obstination déraisonnable et l'arrêt des thérapeutiques, déjà évoqués dans la première loi, précise inclure l'arrêt de l'hydratation et de la nutrition parentérale. Ceux-ci pourront donc être arrêtés au même titre que tout autre médicament jugé inutile ou maintenant artificiellement la vie de façon déraisonnable (21). Nous reparlerons de la sédation ultérieurement.

Les nouvelles lois mettent de plus en plus le patient au centre des soins et surtout de la prise de décision. Depuis des années, la médecine évolue vers une prise en charge plus globale du patient tant sur le plan physique que psychologique, encourageant à prendre en compte

l'individualité de chacun et encore plus en soins palliatifs. L'idée de systématisation de certains traitements comme cela peut-être le cas en curatif va à notre sens à l'encontre de ces principes.

- Âge :

L'âge supérieur à 75 ans s'est révélé être un facteur lié à une moindre prescription de l'association médicamenteuse. On constate également que les services de gériatrie prescrivent des doses inférieures de morphiniques et de midazolam.

La fin de vie et les soins palliatifs chez la personne âgée sont légèrement différents. Ces patients sont souvent porteurs de plusieurs pathologies intriquées qui, prises isolément, ne conduiraient pas systématiquement à la mort. Dans ce contexte, il n'est pas simple d'évaluer les possibilités d'évolution et d'amélioration d'un patient avec une poly-pathologie complexe et de juger de l'indication de mise en soins palliatifs (22). Le Dr Sebag-Lanoë a développé 10 questions pour l'aide à la prise de décision du passage d'un patient âgé en soins palliatifs (Annexe 1).

Les prescriptions de doses plus faibles peuvent s'expliquer de deux façons qui sont intriquées. La première explication est l'existence d'une sous-estimation des symptômes et en particulier de la douleur chez la personne âgée. La prévalence de la douleur est élevée en gériatrie : entre 40 et 70% selon plusieurs études en institutions (23). Cette prévalence élevée serait à risque d'une sous-estimation de la douleur par les soignants (24), une étude retrouve une sous-estimation de la douleur dans 34% des cas par le médecin habituel des résidents d'une maison de retraite (25). Par ailleurs, la douleur chez les patients âgés n'est pas toujours simple à diagnostiquer, du fait d'une banalisation de la douleur par la personne âgée, d'une crainte de l'étiologie de la douleur ou encore par des plaintes multiples gênant l'évaluation du soignant. Se pose également le problème des patients ne communiquant pas oralement. Il faut alors étudier attentivement le comportement et surtout les changements de comportement du patient en s'aidant d'échelles d'hétéro-évaluation (26,27).

La seconde explication serait une prudence accrue envers les effets secondaires avec une recherche plus poussée de la dose minimale efficace que chez le patient plus jeune. Le revers est un risque de sous-dosage. À juste titre, des précautions s'imposent chez les patients âgés du fait

des pathologies multiples, des possibles interactions médicamenteuses, de la diminution du métabolisme et du risque majoré d'effets indésirables (28). Ces éléments doivent faire débiter les traitements par des doses plus faibles que chez le sujet jeune mais ne doivent pas limiter l'introduction d'antalgiques de paliers élevés ni en freiner l'augmentation selon la persistance du symptôme (29).

Une autre particularité chez la personne âgée serait une différence de vision de la fin de vie. Au cours du temps, certaines personnes âgées auraient eu le temps d'aller vers une acceptation de la mort, favorisée par un sentiment de « vie bien remplie ». Les différents deuils rencontrés au fil des années, la perte d'êtres chers mais également de l'autonomie ou de la bonne santé, aideraient cette acceptation. En théorie, une certaine sérénité serait plus facile à trouver pour un patient âgé en fin de vie que pour un patient plus jeune (29). C'est tout du moins les représentations que l'on a et qui pourraient favoriser une moindre prescription d'anxiolytiques chez les personnes âgées, en pratique ce n'est pas la situation la plus fréquemment rencontrée. Une anxiété est possible en fin de vie chez la personne âgée, pouvant être majorée par une déclaration récente de la maladie et une dégradation rapide de l'autonomie, par une relation fusionnelle avec un proche ou encore par des non-dits en suspens ou par une mauvaise expérience de la fin de vie dans l'entourage (29). L'accompagnement par l'entourage et les soignants a alors toute sa place (30).

Si la vision de la mort et de la fin de vie peut différer chez la personne âgée, nous pouvons nous demander si elle ne l'est pas également chez le soignant. La mort chez la personne âgée relève d'une certaine « normalité » qui va dans l'ordre des choses. Il paraît plus insupportable de voir mourir une personne « jeune » et il est possible qu'il existe un transfert plus important des soignants vers ces patients. Cela contribuerait à des prescriptions plus importantes de midazolam chez les patients de moins de 75 ans car la mort serait ressentie comme plus intolérable que chez les plus âgés.

#### - Pathologies :

Nous nous sommes principalement intéressés aux cancers dans notre étude car ils sont largement représentés dans notre population (72,24%). Nous nous sommes posé la question d'étudier les autres pathologies mais cela n'a pas été possible du fait de leurs nombreuses

intrications et des malades porteurs de poly-pathologies. Certains patients étaient codés dans plusieurs groupes de pathologies ce qui ne permettait pas une analyse sans risque de confusion lors des résultats et de l'interprétation. De plus, une fois les cancers séparés, les autres effectifs étaient faibles en comparaison. Nous avons donc étudié uniquement les pathologies cancéreuses, indépendamment de leur origine.

Pour les cancers, l'analyse univariée a montré un lien significatif avec la prescription de morphiniques et de midazolam. L'analyse multivariée n'a pas confirmé ce résultat avec un OR à 1,81 mais un  $p > 0,05$ . Néanmoins, le  $p$  à 0,053 est très proche d'être significatif et montre une tendance en faveur d'une prescription plus importante de l'association médicamenteuse chez les patients porteurs d'un cancer. Un effectif plus important aurait sans doute permis de confirmer cette tendance.

Pour les autres pathologies, nous ne pouvons présenter de résultats mais il serait intéressant de les évaluer dans une autre étude. Le premier motif de sédation pour symptôme réfractaire est la détresse respiratoire, ce qui pourrait expliquer en partie que la pneumologie utilise plus souvent du midazolam et à des doses plus élevées que les autres services. Une étude centrée sur les soins palliatifs et la BPCO retrouvait 43% de sédation dans cette pathologie (31).

- Services :

Lors de notre étude, un résultat majeur a été la différence de pratique selon les différents services hospitaliers. Les OR ont été calculés par rapport à l'USP pris comme référence en pratique de soins palliatifs. Tous les autres services prescrivaient plus souvent l'association de morphiniques et de midazolam, les OR allant de 4,51 à 17,59.

Notre étude est quantitative et non qualitative : elle ne permet pas de donner un avis sur la qualité de la pratique pour le patient. Pour cela il faudrait étudier le ressenti du patient en fin de vie et essayer de mesurer si la qualité de fin de vie est meilleure dans les services prescrivant plus souvent l'association de traitement qu'à l'USP. Évidemment cette démarche est quelque peu délicate à réaliser d'un point de vue pratique et éthique.

En l'absence de ces éléments, nous pouvons juste supposer que les soignants de l'USP sont mieux formés à une démarche palliative et aux thérapeutiques qui lui sont associées. Des contraintes techniques peuvent aussi être prises en compte, telles que le nombre de lits dans les services, le nombre de soignants et le temps disponible par patient. L'USP est une petite structure de 16 lits, inférieure en taille à la plupart des services de médecine classique. L'accompagnement est donc peut-être plus facilement réalisable dans ce type de structure évitant un recours médicamenteux.

L'autre facteur pouvant entrer en jeu est le recrutement des patients principalement lié à la pathologie. Nous avons pris en compte le cancer mais comme nous l'avons évoqué dans le chapitre « pathologies » nous n'avons pu étudier les autres situations. Il est possible que cela explique une partie des prescriptions, en particulier en pneumologie du fait de l'action eupnéisante de la morphine et indirectement du midazolam par anxiolyse, et de l'indication de la sédation dans la détresse respiratoire. La population des services de cancérologie est proche de celle de l'USP avec une très grande majorité de cancers, respectivement 100 et 93,9%. Entre ces deux services, la différence de recrutement est la fonction de recours qu'exerce l'USP, censée recevoir les cas difficiles à prendre en charge : on pourrait supposer une utilisation plus importante de l'association morphiniques et midazolam à l'USP, alors que nos résultats montrent l'inverse.

#### d) Utilisation des morphiniques :

D'une façon générale, les doses relevées ne nous ont ni surpris, ni interrogés. Les doses sont plus importantes dans les services à orientation cancérologiques, ce qui est logique du fait des douleurs connues pour avoir une forte prévalence dans les pathologies cancéreuses (32,33). En HGE, les carcinomes péritonéaux sont également réputés pour être difficiles à soulager. Les doses plus faibles en services de gériatrie peuvent s'expliquer comme nous l'avons déjà vu.

L'autre point intéressant à relever est la présence d'une diminution de doses à un moment ou un autre du traitement chez 43,4% des patients, signifiant une volonté d'adaptation et une

prise en compte des effets indésirables. Le point plus négatif est l'absence de motif à l'introduction du traitement ou aux changements de dose dans 35% des cas.

e) Utilisation du midazolam :

Les résultats de notre étude nous poussent à nous interroger sur la double indication du midazolam que nous avons indirectement étudiée par rapport aux doses utilisées. Nous avons séparé les doses par fourchette en considérant empiriquement qu'en dessous de 12 mg par jour soit 0,5 mg/h nous étions sur une volonté d'anxiolyse, qu'entre 13 et 24 mg/j soit 0,5 à 1 mg/h il est difficile de conclure de l'intention du prescripteur et qu'au-dessus de 25 mg/j (et a fortiori de 48 mg) soit 1 à 2 mg/h, il y avait une volonté de sédation. Ces paliers sont arbitraires, l'effet du midazolam étant variable d'un individu à l'autre et sujet à titration, néanmoins, c'est ce que nous avons pu observer dans notre pratique. Le midazolam serait donc utilisé parfois à but de sédation et parfois à but anxiolytique, ce qui expliquerait sa prévalence assez élevée dans notre étude et une partie des variations selon les services et leurs habitudes de pratique.

- Sédation :

Dans la littérature, de nombreuses études se sont intéressées à l'utilisation du midazolam en soins palliatifs, essentiellement à but de sédation. La prévalence de la sédation continue est variable d'une étude à l'autre et surtout selon les pays. Pour la France, une étude réalisée par la SFAP, en un jour donné sur l'ensemble des USP, met en évidence une prévalence à 1,2% de sédation volontairement provoquée par les soignants (pas nécessairement par midazolam) (34). Une autre étude grenobloise réalisée sur les services de médecine adulte montre une prévalence du midazolam à 3,3% dont 2,8% serait à but anxiolytique et 0,8% à but sédatif (35). Si nous nous intéressons uniquement aux cas de sédation en situation d'urgence déclarés dans les dossiers, avec une prévalence à 1,6%, nous approchons de ces résultats.

Au niveau international, les chiffres de sédation sont bien différents. En milieu hospitalier, les chiffres vont de 6,7 à 25,1% de prévalence (36–39). Une autre étude, réalisée sur

6 pays européens (hors France), retrouve une prévalence entre 2,5 et 8,5% (40). Plusieurs études s'intéressent également à la prise en charge au domicile, avec une prévalence de 12 à 14% voire jusqu'à 36% selon une revue de la littérature (41–44). Dans notre étude, les 8 cas de sédation aiguë déclarés sont principalement motivés par des symptômes aigus influant sur le pronostic vital (3 hémorragies et 4 détresses respiratoires), à part 1 cas noté de « sédation en discussion avec la famille ». Nous pouvons nous poser la question de savoir si la sédation n'est pas sous-estimée en dehors de ces situations. Par rapport aux doses, nous obtenons une prévalence de sédation de 14% dans notre population, ce qui se rapproche des chiffres à l'international.

- Anxiolyse :

L'anxiété en soins palliatifs est plus souvent prise en compte et traitée que par le passé. Une étude de 2012 a montré qu'entre 2002 et 2009 le nombre de patients sous médicaments psychotropes est passé de 82,2 à 90,2%. L'augmentation a touché toutes les familles, dont les benzodiazépines, passant de 72,6 à 84% des patients sous traitement avec en premiers le lorazepam et le midazolam (45).

La répartition des chiffres par paliers nous montre également que les doses les plus utilisées sont inférieures ou égales à 12 mg par jour (63%), ce qui nous laisse à penser que le midazolam est plus fréquemment utilisé à visée anxiolytique que sédative. Dans l'étude de Giroud et Sellier précédemment citée, l'anxiolyse était recherchée dans 84,1% des cas et la sédation dans 25%. Les médecins ont ensuite été interrogés sur leurs pratiques : 25% trouvaient que la différence entre anxiolyse et sédation pouvait être ambiguë (35) ce qui se rapproche du motif d'exclusion du midazolam dans certains conseils de prise en charge de l'anxiété (12).

- Réflexion sur l'utilisation du midazolam :

Comme nous l'avons vu en introduction, le midazolam peut être recommandé pour l'anxiolyse au même titre que les autres benzodiazépines, mais seulement dans certaines conditions, et son utilisation généralisée peut poser question. Ses propriétés pharmacodynamiques, qui en font une bonne molécule de sédation, n'en font pas forcément un bon anxiolytique. Il nécessite, vu sa courte durée de vie, une administration continue. Or le

patient est-il anxieux en continu ? A-t-il besoin d'un traitement toute la journée et toute la nuit ? Cela n'a-t-il pas de conséquences sur son état d'éveil et sur ses capacités relationnelles avec ses proches et les soignants ? L'accompagnement est cité en premier dans la prise en charge des douleurs psychologiques en fin de vie : est-il encore maintenu en place chez tous ces patients ?

Une enquête semi-directive de soignants montre une difficulté pour ceux-ci à identifier l'anxiété en fin de vie devant une fluctuation et une large variété de symptômes. Il existe également une part de projection des soignants sur l'interprétation de signes reconnus comme signes d'angoisses et une influence de leur propre recherche d'une mort sereine. Une étude japonaise sur la sédation montre une influence des soignants sur la prescription de sédation. Ainsi, un médecin moins à l'aise avec une prise en charge psychologique, plus proche du « burn out » ou souhaitant une sédation pour lui-même, serait plus facilement enclin à pratiquer la sédation pour ses patients (46).

L'autre point intéressant dans l'anxiolyse au midazolam est la banalisation de la baisse de la vigilance. Elle est perçue comme un effet secondaire acceptable, voire positif. La mort devient une continuité douce du sommeil induit. La baisse de vigilance n'étant pas recherchée et protocolisée comme pour une sédation, elle serait moins surveillée et n'entraînerait pas de réévaluation du traitement. L'utilisation de la molécule dans les deux indications anxiolyse et sédation, et parfois l'une à la suite de l'autre, majore la confusion (47).

Si nous nous intéressons à nouveau à la loi, en ce qui concerne la sédation, celle-ci est définie dans l'article 3 de la loi Claeys-Leonetti de février 2016 :

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

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

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

*« Lorsque le patient ne peut pas exprimer sa volonté et, au titre du refus de l'obstination déraisonnable mentionnée à l'article L. 1110-5-1, dans le cas où le médecin arrête un traitement de maintien en vie, celui-ci applique une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associée à une analgésie. » (27)*

L'article débute par « à la demande du patient », ce qui est la révolution majeure de cette loi. Ainsi la sédation pourra être réclamée par le patient lui-même. Cependant cette sédation est régie par deux critères rejoignant les recommandations existantes : « souffrance réfractaires aux traitements » et « souffrance insupportable ». Nous pouvons nous interroger sur qui va juger du caractère réfractaire ou insupportable de la souffrance : le patient qui a le « droit » de demander la sédation ou les soignants ? Surtout si l'on considère que la reconnaissance d'un symptôme réfractaire est déjà compliquée et variable à l'heure actuelle selon les équipes (48). Pour les patients cela nécessiterait déjà qu'ils soient informés des détails de cette loi et des modalités qui la régissent. Or, les articles de presse sur le sujet, et tout récemment sur la mise en application de la loi début août, s'ils évoquent la sédation profonde, ne parlent que rarement des situations particulières dans lesquelles elle peut s'appliquer, comme s'il suffisait de la demander à son médecin pour l'obtenir, ce qui risque de fortement compliquer la position des médecins face aux patients en soins palliatifs.

Avant ce nouveau texte, la sédation reposait sur le principe de double-effet et donc éthiquement, principalement sur l'intentionnalité du prescripteur. En mettant le patient au premier plan, se pose la question de l'autonomie de celui-ci. Un patient en fin de vie qui se sait mourant est-il toujours apte à chaque instant à donner un consentement « libre et éclairé » (49) ? Cela sous-entend que nous laissons le patient seul responsable de son choix. Cette demande et ce consentement du patient dédouanent-ils le médecin de toute réflexion éthique de son côté ? Une fois cette décision prise par le patient, il ne pourra plus la contredire puisqu'il ne sera plus en capacité de décider du fait de la sédation et perdra de façon contradictoire cette même autonomie que nous plaçons avant tout. Un équilibre entre auto et hétéronomie sera à retrouver et la place de conseil du médecin à réadapter.

Se pose également la question du « pronostic vital à court terme ». Que signifie à « court terme » ? Dans le cas d'une hémorragie massive ou d'une détresse respiratoire, l'évaluation est simple mais qu'en est-il par exemple pour un patient en fin de vie dont on arrête l'hydratation et l'alimentation artificielle ? Nous ne sommes pas capables de donner un pronostic exact dans ce cas : cela implique-t-il de mettre systématiquement ces patients sous sédation ? Il en est de même pour les patients ne pouvant exprimer leurs volontés ; la loi sous-entend que de façon « préventive » il faut entreprendre une sédation maintenue jusqu'au décès en cas d'arrêt de thérapeutiques de maintien en vie. Il n'est pas mentionné de nécessité de symptômes donc tous ces patients seront endormis même en l'absence de signes de souffrances.

La sédation est définie comme profonde et continue. Comme nous l'avons vu, la SFAP déconseillait de principe les qualificatifs. La définition même de la sédation reste toujours non harmonisée entre les auteurs. Une réflexion parue dans *Ethique et Santé* sur le terme même de sédation nous interroge sur la justesse de ce choix d'un terme issu de l'anesthésie. La sédation était utilisée alors pour de petites interventions mineures, de nature brève et réversible dans le but de passer un cap. Si elle peut être de ce type pour un symptôme aigu, nous sommes par définition à l'opposé de l'idée de profonde et continue. Ce même article s'inquiète de la protocolisation de cette même sédation qui nous entraîne vers une homogénéisation de la mort comme si tous les patients et toutes les situations de fin de vie étaient identiques et pouvaient se prendre en charge de la même façon (50).

Les soins palliatifs sont présentés comme la suite des soins curatifs avec une volonté de non obstination déraisonnable, de démedicalisation des soins avec une prise en charge plus générale, moins technique. Avec la généralisation de la sédation, nous proposons une réponse à nouveau médicalisée à de nombreux symptômes et notamment psychologiques ou existentiels au risque d'aboutir à un « acharnement palliatif » selon certains (48) comme il a existé un « acharnement curatif ». La société est en recherche de la « bonne mort » selon ses représentations actuelles, une mort douce et contrôlée. Le midazolam y est perçu comme la molécule répondant à ces critères : « Hypno-well, le bon sommeil » (47). Cependant nous pouvons nous demander si le sommeil est vraiment la solution pour une « bonne » fin de vie. Il peut être utilisé pour « soigner » tous les symptômes de la douleur physique à la souffrance existentielle, pourtant dormir ou plutôt « ne rien ressentir » est-il vraiment l'opposé de souffrir ?

### **III/ Conclusion :**

L'utilisation de l'association morphiniques et midazolam a une prévalence de 31.6% dans notre population. Notre travail a permis d'établir plusieurs facteurs augmentant sa prescription : le jeune âge et la situation palliative du patient. Le fait d'être étiqueté en soins palliatifs serait favorisant par rapport aux patients en soins palliatifs non étiquetés laissant supposer des prescriptions parfois systématisées de l'association.

Il a été mis en évidence également une grande disparité des pratiques entre les différents services de médecine. Les résultats sont en faveur d'une forte utilisation du midazolam à visée anxiolytique, pratique sur laquelle il faut s'interroger. Une confusion peut facilement s'installer entre anxiolyse et sédation, le risque étant de banaliser les troubles de la vigilance et de priver les patients d'une vie relationnelle. À chaque patient nous devons nous poser la question de nos projections, de savoir ce que l'on fait pour notre propre confort et de celui des familles et de ce que l'on fait pour celui du patient. Qui profite vraiment du sommeil « apaisé » ?

La fin de vie est un sujet de société et de santé publique nous poussant à continuer à nous interroger et à progresser dans le but d'aller toujours vers une meilleure qualité de fin de vie pour le patient. L'évolution des pratiques et des lois vont modifier notre pratique et notre relation au patient, lui donnant toujours plus de place dans les décisions, une bonne chose sur le principe mais qui va devoir nous faire trouver un nouvel équilibre dans cette relation, pour le conseiller au mieux et ne pas l'abandonner seul à ses décisions.

**UNIVERSITE DE BOURGOGNE**

**THESE SOUTENUE PAR Mme BENARD Emeline**  
**UTILISATION DE L'ASSOCIATION DE MORPHINIQUES ET DE MIDAZOLAM,**  
**CHEZ LES PATIENTS EN FIN DE VIE,**  
**DANS PLUSIEURS SERVICES ET ETABLISSEMENTS DIJONNAIS**

**CONCLUSIONS**

L'utilisation de l'association morphiniques et midazolam a une prévalence de 31.6% dans notre population. Notre travail a permis d'établir plusieurs facteurs augmentant sa prescription : le jeune âge et la situation palliative du patient. Le fait d'être étiqueté en soins palliatifs serait favorisant par rapport aux patients en soins palliatifs non étiquetés laissant supposer des prescriptions parfois systématisées de l'association.

Il a été mis en évidence également une grande disparité des pratiques entre les différents services de médecine. Les résultats sont en faveur d'une forte utilisation du midazolam à visée anxiolytique, pratique sur laquelle il faut s'interroger. Une confusion peut facilement s'installer entre anxiolyse et sédation, le risque étant de banaliser les troubles de la vigilance et de priver les patients d'une vie relationnelle. À chaque patient nous devons nous poser la question de nos projections, de savoir ce que l'on fait pour notre propre confort et de celui des familles et de ce que l'on fait pour celui du patient. Qui profite vraiment du sommeil « apaisé » ?

La fin de vie est un sujet de société et de santé publique nous poussant à continuer à nous interroger et à progresser dans le but d'aller toujours vers une meilleure qualité de fin de vie pour le patient. L'évolution des pratiques et des lois vont modifier notre pratique et notre relation au patient, lui donnant toujours plus de place dans les décisions, une bonne chose sur le principe mais qui va devoir nous faire trouver un nouvel équilibre dans cette relation, pour le conseiller au mieux et ne pas l'abandonner seul à ses décisions.

Le Président du jury,

P. P. JOUANNY

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 23 août 2016

Le Doyen

P. F. HUET

## IV/ Bibliographie :

1. ONFV, chiffres clés [Internet]. Available from: <http://www.onfv.org/etudes-et-donnees/chiffres-cles/>
2. Crédoc pour INPES. Étude exploratoire sur les connaissances, représentations et perceptions à l'égard des soins palliatifs et de l'accompagnement. 2003.
3. Geneste MA, Combe C. Etude des dernières prescriptions informatisées des patients en situation palliative terminale. *Pharm Hosp Clin*. 2013 juin;48(2):117–21.
4. Lindqvist O, Linsquist G, Dickman A, Bükki J, Lunder U, Hagelin CL. Four essential drugs needed for quality care of the dying : a Delphi-study based international expert consensus opinion. *J Palliat Med*. 2013 Jan;16:38–43.
5. Société d'étude et de traitement de la douleur. Standards, options et recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte [Internet]. 2002. Available from: [http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/sorantalgiques\\_adultesabrege.pdf](http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/sorantalgiques_adultesabrege.pdf)
6. ANSM, Société française de rhumatologie, Société française d'étude et de traitement de la douleur. Mise au point : Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intense [Internet]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf)
7. Pecking M, Montestruc F, Marquet P, Wodey E, Homery MC, Dostert P. Biodisponibilité absolue du midazolam après administration sous-cutanée à des volontaires sains. *Med Palliat*. 2003 Sep;2(4):189–95.
8. AFSOS. Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support : Psycho-oncologie : anxiété et troubles anxieux en cancérologie. 2013.
9. ANAES. Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs [Internet]. 2002. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/txt\\_soins\\_palliatifs\\_recommandations\\_finales\\_mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/txt_soins_palliatifs_recommandations_finales_mise_en_ligne.pdf)
10. Jackson KC, Lipman AG. Drug therapy for anxiety in palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004.
11. ANSM. Soins palliatifs : spécificité d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques. *Med Palliat*. 2003;(2):72–90.
12. Dauchy S, Chauffour-Ader C. Prise en charge de l'anxiété en soins palliatifs : privilégier un traitement étiologique. *Med Palliat*. 2002;1:19–34.

13. Tomczyk M, Jacquet-Andrieu A, Mamzer MF, Beloucif S, Viillard ML. Sédation en médecine palliative : pour une nécessaire clarification terminologique et conceptuelle. *Med Palliat*. 2016 Jul.
14. SFAP. La sédation pour détresse en phase terminale. *Med Palliat*. 2002;1:9–14.
15. SFAP. Recommandations de bonne pratique : Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes : recommandations chez l'adulte et spécificités au domicile et en gériatrie [Internet]. Available from: <http://www.sfap.org/system/files/sedation-phase-terminale.pdf>
16. Cherny NI, Portenoy RK. Sedation in the management of refractory symptoms: guidelines for evaluation and treatment. *J Palliat Care*. 1994;10(2):31–8.
17. Graeff A, Dean M. Palliative sedation therapy in the last weeks of life : a literature review and recommendations for standards. *J Palliat Med*. 2007 Feb;10(1):67–85.
18. Blanchet V, Aubry R, Viallarr ML, Chapiro S, Dauchy S, Tournigand JC, et al. Sédation pour détresse en phase terminale : guide d'aide à la décision. *Médecine Palliat*. 2014 Nov;13(5):278–80.
19. Masson J. Etat des lieux des limitations ou arrêts des thérapeutiques (LAT) dans le service des urgences et UHCD du CHU de Dijon de juillet 2013 à juin 2014. 2015.
20. Rodriguez Maroto O. Are hospital emergency services an adequate place to die? *An Med Interna*. 2004;21(12):19–23.
21. LOI n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie [Internet]. JORF n°0028; 2016. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031970253&categorieLien=id>
22. Pruvost-Vesselier H LB. Fin de vie et personnes âgées. *Med Palliat*. 2006 Sep;5(4):195–7.
23. Lefèbre-Chapiro S TC, Legrain S FD, Sebag-Lanoe R. Particularités de la douleur et de sa prise en charge chez les personnes âgées. *Presse Médicale*. 2000 Feb;29(6):333.
24. Etzioni S CJ, Ferrell BA MC. Quality indicators for pain management invulnerable elders. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Oct;55(2):403–8.
25. Sengstaken EA, King SA. The problems of pain and its detection among geriatric nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 1993 May;41(5):541–4.
26. HAS. Evaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale [Internet]. 2000. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Douleur\\_sujet\\_age\\_Recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Douleur_sujet_age_Recos.pdf)
27. AGS panel on persistent pain in older persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jun;50(6):205–24.
28. American Geriatrics Panel on the pharmacological management of persistent pain in older persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Aug;57(8):1331–46.

29. Chapiro S. Quelles spécificités pour les soins palliatifs en gériatrie ? *Med Palliat*. 2011 Oct;10(5):209–14.
30. R S-L, Lefebvre-Chapiro S, Gomas JM. Soins palliatifs et accompagnement en gériatrie. *Akos* (traité de médecine)
31. du Couëdic L, Morel V, Trehello L, Trehony A, Robert M, Sandron D. La BPCO : parent pauvre des soins palliatifs ? *Rev Mal Respir*. 2011 Feb;29(9):1088–94.
32. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer : a systematic review of the past 40 years. *An Oncol*. 2007 Mar;18:1437–49.
33. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. *Pain*. 1999 Sep;82(3):263–74.
34. SFAP. Sédation en fin de vie : état des pratiques en unités de soins palliatifs français. *Med Palliat*. 2002;1(1):15–8.
35. Giroud M SE, Laval G. Utilisation du midazolam chez les patients hospitalisés : analyse des pratiques. *Bull Cancer* (Paris). 2013 Sep;100(9):811–7.
36. Klosa PR, Klein C, Heckel M, Bronnhuber AC, Ostgathe C, Stiel S. The EAPC framework on palliative sedation and clinical practice - a questionnaire-based survey in Germany. *Support Care Cancer*. Oct;22(10):2621–8.
37. Muller-Busch HC, Andres I, Jehser T. Sedation in palliative care - a critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliat Care*. 2003 Dec.
38. Gonçalves F, Cordero A, Almeida A, Cruz A, Rocha C, Feio M, et al. A survey of the sedation practice of Portuguese palliative care teams. *Support Care Cancer*. 2012 Dec;20(12):3123–7.
39. Maltoni M, Pittureri C, Scarpi E, Piccinini L, Martini F, Turci P. Palliative sedation therapy does not hasten death : results from a prospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2009 Feb;20(7):1163–9.
40. Miccinesi G, Rietjens JAC, Deliens L. Continuous deep sedation : Physicians' experiences in six european country. *J Pain Symptom Manage*. 2006 Février;31(2):122–9.
41. Alonso-Babarro A, Varela-Cerdeira M, Torres-Vigil I, Rodriguez-Barrientos R, Bruera E. At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. *Palliat Med*. 2010 Jul;24(5):486–92.
42. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Aielli F, Casuccio A. Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home : a prospective study. *J Pain Symptom Manage*. 2014 May;47(5):860–6.
43. Calvo-Espinos C, Ruiz de Gaona E, Gonzalez C, Ruiz de Galarreta L, Lopez C. Palliative sedation for cancer patients included in a home care program : retrospective study. *Palliat Support Care*. 2015 Jun;13(3):619–24.

44. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Fusco F, Aielli F, Costanzo V. Palliative sedation in patient with advanced cancer followed at home : a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Apr;41(4):754–60.
45. Farriols C, Ferrandez O, Planas J, Ortiz P, Mojal S, Ruiz Al. Changes in the prescription of psychotropic drugs in the palliative care of advanced cancer patients over a seven-year period. *J Pain Symptom Manage*. 2012 May;43(5):945–52.
46. Morita T, Akechi T, Sugawara Y, Chihara S, Uchitomi Y. Practices and attitudes of japanese oncologists and palliative care physicians concerning terminal sedation: a nationwide survey. *J Clin Oncol*. 2002 Feb;20(3):758–64.
47. Keesmann K. Confusion entre anxiolyse et sedation dans certaines situations en phase terminale ? *Med Palliat*. 2012 aout;11(4):173–80.
48. Gamblin V, Da Silva A, Villet S, Ladrat L. La sédation en médecine palliative : un soin de la limite et du paradoxe. *Ethique Santé*. 2014 Sep;11(3):176–83.
49. Gamblin V, Da Silva A, Villet S, Ladrat L. La sédation en médecine palliative : l'inévitable focalisation sur l'euthanasie ? *Ethique Santé*. 2014 Sep;11(3):168–75.
50. Peyrard C. De quoi la sédation est-elle le nom ? *Ethique Santé*. 2016 Mar;13(1):33–6.

## V/ Annexe :

### Annexe 1 : Du curatif au palliatif : les dix questions pour prendre une décision du Dr Sebag-Lanoë.

- Quelle est la maladie principale de ce patient ?
- Quel est son degré d'évolution ?
- Quelle est la nature de l'épisode actuel surajouté ?
- Est-il facilement curable ou non ?
- Y a-t-il eu une répétition récente d'épisodes aigus rapprochés ou une multiplicité d'atteintes pathologiques diverses ?
- Que dit le malade, s'il peut le faire ?
- Qu'exprime-t-il à travers son comportement corporel et sa coopération aux soins ?
- Quelle est la qualité de son confort actuel ?
- Qu'en pense sa famille ?
- Qu'en pensent les soignants qui le côtoient le plus souvent ?

## **TITRE DE LA THESE :**

Utilisation de l'association de morphiniques et de midazolam, chez les patients en fin de vie, dans plusieurs services et établissements dijonnais.

**AUTEUR :** Emeline BÉNARD

## **RESUME :**

**Introduction :** Le vote d'une nouvelle loi concernant les soins palliatifs en 2016 montre à quel point ils sont toujours un sujet d'actualité. Les morphiniques et le midazolam sont deux molécules prépondérantes dans la prise en charge des symptômes en fin de vie. L'objectif de notre étude est de rechercher si le fait d'être étiqueté en soins palliatifs rend plus fréquente la prescription de l'association de morphiniques et de midazolam et secondairement de rechercher les autres facteurs qui influencent sa prescription.

**Matériel et méthodes :** Étude observationnelle, quantitative, rétrospective et multicentrique incluant tous les patients décédés sur l'année 2014 dans 10 services de médecine provenant du CHU et du Centre Georges François Leclerc de Dijon. Ont été recueillis le statut palliatif du patient, la pathologie, la prescription de morphiniques et de midazolam seuls ou en association, ainsi que les doses utilisées avec leurs motifs.

**Résultats :** 771 patients ont été inclus et analysés. 31,6% d'entre eux recevaient l'association de morphiniques et midazolam. Ne pas être en soins palliatifs ou être en situation palliative sans être étiqueté en soins palliatifs entraînait une prescription plus faible des deux traitements (respectivement OR = 0,08 et OR = 0,25). L'âge supérieur à 75 ans diminuait également les prescriptions (OR = 0,45). En comparaison de l'unité de soins palliatifs, les services d'hospitalisation, avaient une prescription plus importante de l'association de morphiniques et de midazolam (OR allant de 4,51 à 17,59).

**Conclusion :** Notre étude confirme que la prescription de l'association est plus fréquente chez les patients étiquetés en soins palliatifs que chez ceux en situation palliative mais non étiquetés. La disparité de prescription de l'association selon les services peut s'expliquer par le recrutement et par des différences de pratique. La façon dont le midazolam est utilisé doit également nous interroger sur le choix de cette molécule, notamment comme anxiolytique.

**MOTS-CLES :** Soins palliatifs, midazolam, morphiniques, sédation