

Mémoire de Maîtrise en médecine 2484

Pratique de la sédation palliative à l'unité de médecine palliative du CHUV : bilan à trois ans : une étude rétrospective.

Etudiante

Emilie Hochart

Tuteur

Prof. Gian Domenico Borasio
Service de soins palliatifs, CHUV

Co-tuteur

Dr. Michel Beauverd
Service de soins palliatifs, CHUV

Expert

Dre. Sophie Pautex
Service de soins palliatifs, HUG

Lausanne, Décembre 2015

ABSTRACT

Introduction : La sédation palliative (SP) est un acte médical de dernier recours visant à soulager la souffrance intolérable causée par des symptômes réfractaires des patients en fin de vie. Ce traitement, bien que de plus en plus utilisé à travers le monde, fait l'objet d'un vaste débat dans la littérature. La souffrance existentielle comme seule indication à la SP reste controversée. Il subsiste un manque de connaissances relatif à la pratique de la SP puisqu'il est impossible de conduire des études randomisées contrôlées pour des raisons éthiques et méthodologiques.

Cette étude a pour but de décrire la pratique de la SP, ses modalités et indications à l'unité de médecine palliative (UMP) du centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) ainsi que d'explorer si les patients ayant bénéficié d'une SP diffèrent de ceux qui n'en ont pas reçu.

Méthode : Il s'agit d'une analyse rétrospective des dossiers médico-infirmiers informatisés de 186 patients décédés à l'UMP entre mai 2011 et mai 2014. Les données suivantes ont été recherchées : les caractéristiques des patients et de la SP, ainsi que la surveillance de la SP documentée par le score de Rudkin.

Résultats : 24.7% (n=46/186) des patients décédés à l'UMP ont bénéficié d'une SP qu'elle soit intermittente ou continue. Les indications les plus fréquentes pour la SP étaient la dyspnée (28.3%, n=13/46), le délirium (28.3%, n=13/46), la souffrance existentielle (21.7 %, n=10/46). Le Midazolam était la molécule la plus utilisée pour la PS (97.8%, n=45/46). La dose moyenne était de 2.25mg/h. L'hydratation parentérale a été suspendue chez 3 des 46 patients qui la recevaient avant la SP. Le score de Rudkin a été documenté uniquement chez 30.4% (n=14/46) des patients le jour de l'initiation de la SP et chez 19.6% (n=9/46) le jour du décès. Les patients sédatisés étaient significativement plus jeunes (moy=62.3 vs. 69.2, $p=0.003$) et étaient hospitalisés plus longtemps à l'unité (moy=14.5 vs. 10 jours, $p=0.000$). Dans les deux groupes, les patients étaient principalement des hommes souffrant d'un cancer métastatique et admis à l'unité pour la gestion de leur symptômes physiques.

Conclusion : L'utilisation du Midazolam comme molécule de première ligne pour la SP correspond aux recommandations internationales. Une des indications les plus fréquentes à la SP était la souffrance existentielle bien que ce soit une indication controversée dans la littérature. Mise à part pour l'âge et la durée de séjour à l'UMP, peu de différences ont été observées entre les patients ayant bénéficié d'une SP les autres. Enfin, pour améliorer la surveillance de la SP, le score de Rudkin devrait être documenté plus régulièrement.

Mots clés : Sédation palliative, Soins palliatifs, Midazolam, Rudkin

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	4
METHODOLOGIE	6
CRITERES DE SELECTION	6
CRITERES D'INCLUSION	6
OUTCOMES	6
RECOLTE DES DONNEES	6
ANALYSES STATISTIQUES	8
RESULTATS	8
GENERALITES	8
DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CONDITIONS D'HOSPITALISATION	8
SEDATION PALLIATIVE	11
ALIMENTATION ET HYDRATATION PARENTERALE	12
SURVEILLANCE DE LA SEDATION PALLIATIVE	13
DISCUSSION	14
PREVALENCE	14
PORFIL DU PATIENT SEDATE	16
PARAMETRE DE LA SEDATION	17
<i>Sédatifs utilisés</i>	18
<i>Alimentation et hydratation</i>	18
<i>Surveillance de la SP</i>	19
LIMITATIONS DE L'ETUDE	19
CONCLUSION	20
REMERCIEMENTS	20
BIBLIOGRAPHIE	21

INTRODUCTION

La sédation palliative (SP) dans le contexte de la médecine palliative consiste en l'utilisation contrôlée d'une médication sédatrice induisant un état de conscience diminué ou absent afin de soulager une souffrance intraitable autrement. La SP est pratiquée d'une façon éthiquement acceptable pour le patient, sa famille ainsi que les professionnels de la santé⁽¹⁾. Elle représente un moyen de dernier recours utilisé pour apaiser certains patients qui présentent des symptômes réfractaires, en fin de vie imminente. Un symptôme est défini comme réfractaire lorsque la souffrance qu'il entraîne ne peut être soulagée par aucun des traitements entrepris, qu'ils soient invasifs ou non et ce dans un délai satisfaisant⁽²⁾.

De nombreux pays et centres à travers le monde ont recours de plus en plus fréquemment à la SP⁽³⁾. Malgré cela, elle est considérée par certains auteurs comme une forme d'euthanasie déguisée⁽⁴⁾⁽⁵⁾ ; une manière d'accélérer la mort puisque l'introduction de la SP coïncide parfois avec l'arrêt de l'hydratation et de l'alimentation parentérale⁽⁶⁾. Bien que plusieurs études aient montré que le décès des patients bénéficiant d'une SP ne survenait pas prématurément⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾, d'autres suggèrent que l'introduction de celle-ci est parfois associée avec de sérieuses complications pouvant s'avérer fatales (bronchoaspiration, agitation paradoxale, arrêt cardiorespiratoire)⁽¹⁰⁾. Elle reste donc un traitement controversé à l'heure actuelle.

Pour éviter les dérives gravitant autour de la pratique de la SP, plusieurs comités d'experts en soins palliatifs ont rédigé des recommandations de bonne pratique clinique⁽¹⁾⁽²⁾⁽¹¹⁾. Malgré cela, il n'existe pas de réel consensus international basé sur les preuves : les caractéristiques des patients pouvant bénéficier d'une SP, les indications à initier une SP et les médicaments utilisés pour l'induire diffèrent suivant les centres et les pays la pratiquant.

Les indications les plus fréquemment retrouvées dans la littérature pour l'initiation d'une SP sont par ordre de fréquence : le délirium, la dyspnée, la douleur, les nausées/vomissements ainsi que certaines situations d'urgence à risque vital immédiat, comme l'asphyxie ou les hémorragies massives⁽¹⁾⁽²⁾⁽¹²⁾. La souffrance existentielle comme unique indication à la SP reste un sujet controversé. Premièrement, il existe un manque de consensus en regard de la définition de la souffrance existentielle. Elle englobe la perte de dignité, d'estime de soi, d'espoir et d'autonomie avec le sentiment d'être un fardeau pour ses proches, l'impression d'impuissance face à sa condition, l'angoisse de la mort, l'isolement et le manque de soutien social⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Par ailleurs, il s'avère ardu d'évaluer le caractère réfractaire de cette détresse psychologique.

De plus, plusieurs questions éthiques se posent quant à l'instauration d'une SP pour soulager la souffrance existentielle. Selon le principe d'autonomie, le choix de la sédation

devrait incomber au patient capable de discernement. Ceci tout en respectant le principe de proportionnalité selon lequel les effets bénéfiques du traitement devraient contrebalancer ses effets indésirables à savoir la possibilité d'accélérer la mort ; l'intensité de la détresse émotionnelle n'étant pas forcément corrélée avec la survenue d'un décès imminent⁽¹³⁾.

Les comités d'experts en soins palliatifs s'accordent donc sur le fait que la détresse psychologique et existentielle comme seule indication à la SP devrait être discutée au cas par cas et demeurer exceptionnelle⁽²⁾.

Il existe plusieurs modes d'administration de la SP, celle-ci peut-être dispensée de façon intermittente ou continue, en intraveineux ou sous-cutané. Le médicament le plus souvent utilisé pour induire et maintenir la SP est le Midazolam⁽¹⁵⁾. Cette benzodiazépine n'agit pas seulement comme sédatif, mais possède également des effets anxiolytiques à faible dose ainsi que myorelaxants, anticonvulsants et amnésiants lors de l'administration de doses plus conséquentes. Elle agit rapidement et sa demi-vie est brève. Par ailleurs, il existe un antidote : le Flumazénil. Tous ces paramètres en font la molécule de choix pour la SP (*annexe 1*).

La prévalence de la SP qu'elle soit intermittente ou continue varie considérablement suivant les pays et les centres considérés. Plusieurs revues de la littérature⁽¹²⁾⁽¹⁶⁾ ont déterminé que la prévalence de la sédation oscille entre 15 et 67 % dans les unités spécialisées⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.

En Suisse, il existe un manque indéniable de données concernant la SP en général et sa prévalence. Une seule étude parue en 2006 se basant sur les registres de décès, suggère que la proportion de SP continue atteindrait 4.8% de tous les décès en Suisse.

Au vu des enjeux cliniques et émotionnels que représente la mise en place d'une sédation palliative, sa pratique nécessite le travail pluridisciplinaire d'équipes spécialisées en soins palliatifs dans des centres compétents.

L'unité de médecine palliative (UMP) du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), a ouvert six lits le 23 mai 2011. Cette unité aiguë est spécialisée dans la gestion des crises. Elle accueille des patients palliatifs dont la prise en charge n'est plus possible que ce soit chez eux, aux urgences du CHUV ou dans d'autres services (*annexe 2*).

L'objectif de séjour à l'UMP est de stabiliser la situation clinique des patients en situation de crise. Au terme du séjour (en moyenne d'une dizaine de jours) le patient va soit rentrer à domicile, soit être transféré vers une unité de long séjour de soins palliatifs. Le taux de décès de l'UMP est d'environ 50%, ce qui est bien inférieur au taux des unités de longs séjours (>90%). Pour parvenir à stabiliser ces patients, l'UMP dispose de tout le plateau médico-technique du CHUV. La sédation palliative, comme solution de dernier recours y est également pratiquée.

Cette étude est une étude rétrospective sur trois ans de la pratique de la sédation à l'UMP et des caractéristiques des patients ayant pu en bénéficier. Face au manque de donnée concernant la sédation palliative en Suisse, ce travail pourrait permettre de mieux comprendre notre utilisation de ce traitement dont les modalités et indications sont encore souvent débattues dans la littérature actuelle.

Finalement, cette étude apporte un regard rétrospectif en terme d'audit clinique autour de la pratique de la sédation à l'UMP.

METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude rétrospective de la pratique de la sédation palliative à l'UMP, basée sur la revue systématique des dossiers médico-infirmiers informatisés des patients décédés à l'UMP durant une période de trois ans (2011-2014).

CRITERES DE SELECTION

Patients décédés à l'UMP durant la période déterminée.

CRITERES D'INCLUSION

Patients décédés à l'UMP et ayant bénéficié d'une sédation palliative durant la période déterminée.

OUTCOMES

1. Caractéristiques des patients décédés à l'UMP : (ayant bénéficié d'une sédation ou non) : données démographiques, type de pathologie, conditions d'hospitalisation, durée de séjour.
2. Sédation palliative : indications, type de sédation, durée et nombre d'épisodes de sédation, sédatifs utilisés et posologie, présence d'une alimentation et/ou hydratation parentérale.
3. Surveillance de la sédation : documentation du score de Rudkin dans le dossier informatisé du patient.

RECOLTE DES DONNEES

Toutes les données nécessaires à la réalisation de cette étude ont été extraites du système informatique du CHUV à partir de trois supports : le dossier médical informatisé des patients hospitalisés, les archives médicales électroniques et le logiciel de prescription médicamenteuse.

Dans un premier temps, une revue systématique des lettres de sorties interdisciplinaires (validées par l'équipe médicale et l'infirmière cheffe d'unité) des patients décédés à l'UMP entre mai 2011 et mai 2014, nous a permis de déterminer le nombre de patients chez qui une SP avait été documentée.

Un formulaire de récolte des données (*annexe 3*) a ensuite été créé dans le but de consigner les informations relatives aux patients décédés à l'UMP ainsi que les modalités de la SP.

A l'aide des lettres de sorties, nous avons pu étudier certaines caractéristiques des patients décédés à l'UMP, qu'ils aient bénéficié ou non d'une SP. Dans le but de pouvoir établir une comparaison entre ces deux groupes, des données démographiques tels que l'âge, le sexe, le diagnostic principal (oncologique ou non) et la présence de métastases ont été recherchées. Les conditions d'hospitalisation dont la provenance des patients, le motif d'admission à l'UMP et la durée de leur séjour ont été collectés de la même manière.

Par la suite, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux dossiers des patients ayant bénéficié d'une SP. En se basant sur les indications à la SP les plus fréquemment citées dans la littérature, nous avons établi cinq catégories d'indications à la SP à savoir : la dyspnée, les nausées/vomissement, la douleur, le délirium ainsi que la souffrance existentielle. Nous avons donc recherché spécifiquement ces indications dans les lettres de sorties et notes médico-infirmières des patients.

Nous avons également vérifié que les sédatifs utilisés ainsi que la posologie de ces médicaments étaient documentés dans le logiciel de prescription médicamenteuse et que cela corroborait les informations présentes dans les lettres de sortie. Ces données nous ont permis de déduire le type de sédation, la durée de celle-ci dans le cadre d'une sédation continue ainsi que nombres d'épisodes de sédation lors d'une sédation intermittente. Le logiciel de prescription médicamenteuse nous a également montré si l'initiation d'une sédation palliative était systématiquement associée à l'introduction ou à la suspension de l'hydratation intraveineuse ou sous-cutanée et de l'alimentation parentérale.

Enfin, cette étude entrant dans le cadre d'un audit clinique de la pratique de la SP à l'UMP, nous avons cherché à savoir si la profondeur de la sédation, calculée à l'aide de l'échelle modifiée de Rudkin (*annexe 4*), était documentée dans les notes infirmières durant les vingt-quatre premières heures suivant l'initiation de la sédation ainsi que le jour du décès.

Les situations litigieuses, dont le motif d'admission à l'UMP ou l'indication à la SP n'était pas clairement explicité dans les dossiers médico-infirmiers, ont été revues manuellement une à une par le médecin en charge des patients concernés.

ANALYSES STATISTIQUES

Toutes les données, qu'elles concernent les patients ayant bénéficié d'une SP ou non, ont été reportées depuis les formulaires de récolte des données dans le logiciel statistique SPSS 22.0 et analysées à l'aide de ce même logiciel.

Pour identifier statistiquement des différences significatives entre les groupes (*P value* < 0.05), trois types de test ont été utilisés :

- Paramétrique : test T de Student pour les variables quantitatives suivant une distribution normale (exemple : « âge des patients décédés à l'UMP », *annexe 5*).
- Non paramétrique : Test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives ne suivant pas une distribution normale (exemple : « durée de séjour des patients décédés à l'UMP », *annexe 5*).
- Test de Chi Carré (X^2) lors de l'analyse de variables catégorielles (exemple : « motif d'admission à l'UMP, indication à la SP etc. »).

RESULTATS

GENERALITES

Durant la période étudiée, **337 patients** ont été hospitalisés à l'UMP et **186 décès** ont été recensés (55.2 %). La proportion des patients décédés et ayant bénéficié d'une SP qu'elle soit intermittente ou continue atteint **24.7 %** (n = 46).

DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CONDITIONS D'HOSPITALISATION

La comparaison des deux groupes (avec et sans SP) n'a pas montré de différence significative pour plusieurs paramètres : ils semblent homogènes en regard du sexe, du diagnostic principal, du motif d'admission et de la provenance des patients.

Dans les deux groupes, le sexe masculin était le plus représenté bien que la proportion d'hommes dans le groupe avec SP soit plus importante en comparaison avec le groupe sans SP avec une différence presque significative. En effet, 73.9 % (n = 34/46) d'hommes ont été recensés dans le collectif de patients ayant bénéficié d'une SP, alors que celui sans SP en comptait 57.9% (n = 81/140), [X^2 : P = 0.052].

Le diagnostic principal des patients décédés à l'UMP qu'ils aient reçu une SP ou non, était le plus souvent de nature oncologique : respectivement 89.1 % (n = 41/46) et 78.6 % (n = 110/140), [X^2 : P = 0.112].

Une tendance à une plus forte prévalence des cancers gastro-intestinaux suivis de pulmonaires est observée. Il est par contre impossible, d'établir une comparaison statistique

fiable entre les deux groupes ; le nombre de patients présents dans chacune des catégories étant trop faible.

La majorité des patients souffrant d'un diagnostic oncologique avaient également des métastases. Le taux de cancers métastatiques était significativement plus élevé dans le groupe avec SP puisqu'il atteignait 82.6 % (n = 38/46) contre 56.4 % (n = 79/140) dans celui sans SP [χ^2 : P = 0.006].

Uniquement 10.8 % (n = 5/46) des patients avec SP et 21.4 % (n = 30) de ceux n'en ayant pas bénéficié présentaient un diagnostic non oncologique (insuffisance cardiaque, maladie neuro-dégénératives, BPCO, insuffisance rénale terminale, accident vasculaire cérébral, cirrhose). Aucune comparaison statistique ne peut être réalisée entre les deux groupes en regard du nombre trop faible de patients présent au sein de chaque catégorie diagnostique.

Pour ce qui en est du motif d'admission à l'UMP, la plupart des patients entraient à l'unité pour la gestion de leurs symptômes physiques : 84.8 % (n = 39/46) dans le groupe avec SP contre 84.3 % (n = 118/140) dans le groupe sans SP, [χ^2 : P = 0.949].

Le plus souvent, les patients admis à l'UMP provenaient d'autres services du CHUV. Il en a été ainsi pour 63% (n = 29/46) des patients SP et 48.6% (n = 68/140) des patients sans SP [χ^2 : P = 0.254]. Dans une proportion plus faible, ils se présentaient à l'UMP directement depuis leur domicile ou depuis les urgences du CHUV [Tableau 1].

Tableau 1. Caractéristiques des patients décédés à l'UMP

		Avec SP		Sans SP		X ²	p
		n=46	%=24.7	n=140	%=73.5		
SEXE	Homme	34	73.9	81	57.9	3.782	.052
	Femme	12	26.1	59	42.1		
DIAGNOSTIQUE	Onco	41	89.1	110	78.6	2.527	.112
	Non Onco	5	10.9	30	21.4		
DIAGNOSTIQUE ONCOLOGIQUE	Gastro-intestinal	19	41.3	43	30.7	NA*	NA
	Poumon	6	13.1	24	17.2		
	Génito-urinaire	5	10.9	14	10.0		
	Sein	3	6.5	6	4.3		
	ORL	3	6.5	6	4.3		
	Hémato	2	4.3	9	6.4		
	Autre	2	4.3	8	5.7		
Poumon + ORL	1	2.2	0	0			
PRESENCE DE METASTASES	Oui	38	82.6	79	56.4	7.453	.006
	Non	3	6.5	31	22.2		
DIAGNOSTIQUE NON ONCOLOGIQUE	Insuf. Cardiaque	2	4.3	4	2.9	NA	NA
	Autre	2	4.3	10	10		
	Neuro-dégénératif	1	2.2	7	5.0		
	AVC	0	0	4	2.9		
	BPCO	0	0	2	1.4		
	IRT	0	0	2	1.4		
Cirrhose	0	0	1	0.7			
MOTIF D'AMMISSION A L'UMP	Symptôme physique	39	84.8	118	84.3	.104	.949
	Crise psychosociale	2	4.3	5	3.6		
	Mixte	5	10.9	17	12.1		
PROVENANCE	Services CHUV	29	63.0	68	48.6	4.072	.254
	Domicile	10	21.7	38	27.2		
	Urgences	5	10.9	30	21.4		
	Autre	2	4.4	4	2.8		

* NA : non applicable

Les patients ayant bénéficié d'une SP étaient significativement plus jeunes que ceux n'en ayant pas reçu (*t*-test : $P = 0.003$) avec un âge SP moyen de 62.33 ans pour le groupe SP (médiane = 63 ans) contre 69.18 ans dans le groupe sans SP (médiane = 71 ans).

Pour ce qui en est de la durée de séjour à l'UMP, les patients ayant bénéficié d'une SP restaient hospitalisés significativement plus longtemps (*U*-test : $P = 0.000$). La durée de séjour moyenne dans le groupe avec SP était de 14.52 jours (médiane = 11 jours) alors qu'elle était de 9.99 jours dans le groupe sans SP (médiane = 6.5 jours), [Tableau 2].

Tableau 2 : Caractéristiques des patients décédés à l'UMP

	Avec SP		Sans SP		STUDENT T TEST	MANN- WHITNEY U	p
	Moyenne (ET)	Médiane	Moyenne (ET)	Médiane			
AGE (Années)	62.33 (± 11.64)	63.00	69.18 (± 13.71)	71.00	- 3.047		.003
DUREE DE SEJOUR À L'UMP (Jours)	14.52 (±11.29)	11.00	9.99 (±11.34)	6.50		2082.50	.000

SEDATION PALLIATIVE

Les indications à initier une sédation étaient le plus souvent la dyspnée (28.3 %, n = 13/46) et le délirium (28.3 %, n = 13/46) suivi de la souffrance existentielle (21.7 %, n = 10/46) puis de la douleur (8.7 %, n = 4/46). Dans quelques cas (6.5 %, n = 3/46), il y avait deux indications à initier la SP, sans que nous ne puissions déterminer si l'une ou l'autre avait joué un plus grand rôle dans la décision de débiter une SP. Enfin les dossiers d'un petit nombre de patients (6.5%, n = 3/46), étaient dépourvus d'informations concernant la nature de l'indication à la SP.

Plus de la moitié des patients (63%, n = 29/46) ont reçu une sédation continue d'une durée moyenne de 28.59 heures (médiane = 13.57 heures), sans réveil jusqu'à leur décès. Alors que 37 % d'entre eux (n = 17/46) ont bénéficié d'une sédation intermittente comprenant un ou plusieurs réveils avec un nombre moyen de 2.14 épisodes de sédation (médiane = 2 épisodes).

Le Midazolam a été utilisé comme seul sédatif pour induire une SP dans la grande majorité des cas (97.8 %, n = 45). Il existe cependant une exception : pour l'un des patients, du Midazolam ainsi que de la Lévomépromazine ont dû être administrés.

Nous avons également calculé la posologie moyenne du Midazolam administré sur vingt-quatre heures en ne tenant compte uniquement des patients ayant effectivement été sous SP plus de vingt-quatre heures. Celle-ci atteignait une moyenne de 2.25 mg/h (médiane = 1.7 mg/h) [Tableau 3].

Tableau 3 : Caractéristiques de la sédation

		SP				
		n = 46	%	Moyenne (ET)	Médiane	Min/Max
INDICATION A LA SP	Dyspnée	13	28.3			
	Délirium	13	28.3			
	Souffrance Existentielle	10	21.7			
	Douleur	4	8.7			
	Dyspnée + Délirium	3	6.5			
	Non Documenté	3	6.5			
TYPE DE SP	Continue	29	63.0			
	Intermittente	17	37.0			
DUREE DE LA SP CONTINUE	Heures			28.59 (±58.25)	13.57	1 - 312
SP INTERMITTENTE	Nombres d'épisodes			2.14 (±0.36)	2.00	1 - 3
SEDATIF(S) UTILISE(S)	Midazolam	45	97.8			
	Midazolam + Autre	1	2.2			
POSOLOGIE MIDAZOLAM SUR 24H	mg / 24heures			2.25 (±1.59)	1.70	0.7 - 5.3

ALIMENTATION ET HYDRATATION PARENTERALE

A l'aide du logiciel de prescription médicamenteuse, nous avons recherché dans quelle mesure la décision d'initier une SP modifiait ou non la prescription d'alimentation ou d'hydratation parentérale.

La présence ou l'absence d'une hydratation et d'une alimentation parentérale était documenté pour quarante-cinq des patients. Cependant, nous accusons d'une donnée manquante car, l'un des dossiers ne stipulait pas si le patient en question avait reçu ou non, une alimentation ou hydratation parentérale durant son séjour à l'UMP.

Une minorité de patients bénéficiaient d'une alimentation parentérale avant l'introduction de la SP (8.7%, n = 4/46), celle-ci n'a été suspendue chez aucun des patients au cours des vingt-quatre premières heures de sédation.

Certains patients (56.5%, n = 26) recevaient une hydratation parentérale avant l'initiation de la SP. Parfois, elle a été mise en place durant l'épisode de SP (19.5%, n = 9). Dans quelques cas seulement (6.5%, n = 3/46), l'hydratation intraveineuse a été retirée au cours des vingt-quatre premières heures suivant l'initiation de la SP.

La voie d'administration de l'hydratation était toujours intraveineuse, aucun des patients ne la recevait par voie sous-cutanée. Toutefois, comme mentionné précédemment, un des dossiers ne contenait pas cette information [Tableau 4].

Tableau 4 : Sédation, Alimentation et Hydratation

		SP	
		n = 46	%
ALIMENTATION PARENTERALE DEBUTEE AVANT L'INITIATION DE LA SP	Non	41	89.1
	Oui	4	8.7
	Non Documenté	1	2.2
ALIMENTATION PARENTERALE DEBUTEE DURANT LA SP	Non	45	97.8
	Oui	0	0
	Non Documenté	1	2.2
ARRET DE L'ALIMENTATION PARENTERALE AU COURS DES 24 PREMIERES HEURES DE SP	Non	45	97.8
	Oui	0	0
	Non Documenté	1	2.2
HYDRATATION IV OU SC DEBUTEE AVANT L'INITIATION DE LA SP	Non	19	41.3
	Oui	26	56.5
	Non documenté	1	2.2
HYDRATATION IV OU SC DEBUTEE DURANT LA SP	Non	36	78.3
	Oui	9	19.5
	Non documenté	1	2.2
ARRET DE L'HYDRATATION IV OU SC AU COURS DES 24 PREMIERES HEURES DE SP	Non	42	91.3
	Oui	3	6.5
	Non documenté	1	2.2
TYPE D'HYDRATATION	Intraveineuse	35	76.1
	Sous-Cutanée	0	0
	Non documenté	1	2.2

SURVEILLANCE DE LA SEDATION PALLIATIVE

Dans cette étude, nous n'avons pas cherché à recenser la valeur le score de Rudkin pour chacun des patients, mais seulement à savoir s'il était documenté ou non dans les dossiers médico-infirmiers : le jour de l'initiation de la SP ainsi que le jour du décès.

Les résultats de cette analyse montrent que le score de Rudkin le jour de l'initiation de la SP, était documenté dans 30.4 % des dossiers (n = 14/46). L'évaluation de celui-ci le jour du décès était rarement présente, puisque 19.6 % des dossiers (n = 9/46) seulement contenaient cette information.

Certaines notes médico-infirmières n'avaient pas encore été numérisées dans le dossier informatique au moment de l'étude c'est pourquoi 8.7% (n = 4/46) des données sont manquantes. De plus, la SP a parfois été interrompue avant le jour du décès, il n'était par conséquent pas pertinent de rechercher le score du Rudkin. Cette situation concerne 6.5% des patients (n = 3/46) de l'étude [Tableau 5].

Tableau 5 : Surveillance de la sédation, Rudkin

			SP	
			n = 46	%
DOCUMENTATION DU SCORE DE RUDKIN	<i>Le jour de l'initiation de la SP</i>	Non	28	60.9
		Oui	14	30.4
		Donnée manquante (dossier Archimède non numérisé)	4	8.7
	<i>Le jour du décès</i>	Non	30	65.2
		Oui	9	19.6
		Donnée manquante (dossier Archimède non numérisé)	4	8.7
		Donnée non pertinente (SP arrêtée avant le jour du décès)	3	6.5

DISCUSSION

PREVALENCE

A l'UMP, entre 2011 et 2014, la proportion des patients ayant bénéficié d'une SP atteint pratiquement un quart de tous les patients décédés (24.73%, n = 46/186). Il est laborieux d'établir une comparaison de cette proportion avec les données de la littérature pour plusieurs raisons :

La définition de la SP, le type de SP étudiées et l'environnement de sélection des patients diffèrent énormément dans les études publiées. De plus, il n'existe que peu d'études traitant de la pratique de la SP et de sa prévalence dans une unité spécialisée en soins palliatifs. En revanche deux études se sont attelées à analyser le nombre de patients ayant bénéficié d'une SP avant leur décès dans la population générale. *Miccinesi et al.*⁽¹⁹⁾ ont recherché à partir d'échantillons aléatoires de certificats de décès de personnes âgées d'au moins une année, la prévalence de la SP dans six pays européens à savoir la Belgique, l'Italie, la Suède, le Danemark, les Pays-Bas et enfin la Suisse. Les résultats de cette étude montrent que 4.8 % des patients décédés en Suisse suite à un événement non traumatique auraient bénéficié d'une sédation profonde et continue jusqu'au décès. Ce taux est de 8.5% en Italie, 8.2% en Belgique, 3.2% en Suède et 2.5% au Danemark.

Seale⁽²⁰⁾ a conduit une étude de nature similaire au Royaume-Uni, non pas en se basant sur les certificats de décès mais en contactant un certain nombre de médecins, toutes spécialités confondues et en leur demandant de décrire quelles étaient les conditions de décès de leur dernier patient décédé au cours de l'année écoulée. Cette étude a montré qu'une grande proportion des patients recevait une SP profonde jusqu'au décès. Au total,

18.7% des médecins interrogés ont reporté avoir eu recours à la SP pour soulager leur dernier patient décédé.

Le taux de SP observé à l'UMP diffère drastiquement de celui avancé par l'étude de *Miccinesi et al.* (24.73% vs. 4.8%). Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients hospitalisés à l'UMP sont des patients sélectionnés dont la prise en charge particulièrement complexe et aigue, n'est plus possible à domicile ou dans un autre service de l'hôpital. Il s'agit par conséquent de situations lourdes et il est compréhensible que la prévalence de la sédation soit majorée à l'intérieur de telles structures hospitalières. La prévalence de la SP démontrée par *Seale* paraît plus proche de nos valeurs. Ceci peut s'expliquer par le fait que malgré le choix aléatoires des médecins interrogés, les répondants avaient plus particulièrement accompagné des patients atteints d'un cancer ou en phase terminale de leur maladie. Il existe donc un biais de sélection et il est probable que cette étude surestime la prévalence de la SP au sein de tous les décès de la population du Royaume-Uni.

De plus, le pourcentage de SP calculé dans notre étude fait référence à n'importe quel type de sédation, qu'elle soit continue ou intermittente. Ce n'est pas le cas des deux études mentionnées puisqu'elles ne prennent en compte uniquement la sédation profonde et continue.

Parmi les études menées dans des centres spécialisés (hospices, unités de soins palliatifs), la prévalence de la SP s'approche de celle de l'UMP ou la surpasse. Ainsi, dans un hospice israélien il a été documenté que 21.2 % des patients hospitalisés recevaient une sédation qu'elle soit continue ou intermittente (*Azoulay et al., 2015*)⁽²¹⁾. Une étude Sud-africaine a montré que la proportion de patients bénéficiant d'une SP (continue ou intermittente) dans un hospice de Cap Town, atteignait 30% (*Fainsinger et al., 1998*)⁽²²⁾. Enfin, aux Pays-Bas, une étude conduite sur des patients atteints d'un cancer dans une unité aigue de soins palliatifs a montré qu'une sédation palliative continue avait été introduite chez 43 % des patients décédés (*Rietjens et al., 2008*)⁽²³⁾. Ces études ont toutes les trois été menées dans des milieux de soins palliatifs à des degrés de spécialisation variables (hospice versus unité de soins palliatifs). Par conséquent, les patients y étant hospitalisés diffèrent de ceux de l'UMP. Le troisième article cité analyse effectivement la prévalence de la SP dans une unité spécialisée en soins palliatifs mais uniquement prend en compte des patients atteints de cancer, ce qui n'est pas le cas de notre étude.

Quoiqu'il en soit, toutes ces études montrent que malgré le fait que la SP soit un sujet controversé dans la littérature actuelle, puisque sa pratique amène à de nombreuses considérations éthiques ; sa prévalence n'est en aucun cas négligeable dans des unités

spécialisées telles que l'UMP ou même à plus grande échelle lorsque l'on considère tous les cas de décès au sein d'une population donnée.

PROFIL DU PATIENT SEDATE

Les patients décédés à l'UMP et ayant bénéficié d'une SP entre 2011 et 2014, étaient en majorité des hommes, atteints d'un cancer, métastatique la plus part du temps. Ils étaient généralement admis à l'UMP depuis un autre service du CHUV et pour la gestion de leurs symptômes physiques. Ces caractéristiques ne sont pas propres aux patients sédatisés, elles conviennent à tous les patients décédés à l'UMP. Certains paramètres cependant différencient les deux groupes : les patients ayant reçu une sédation étaient **plus jeunes** et la **durée de leur hospitalisation** depuis l'admission à l'UMP jusqu'au décès était **plus longue** que celle des patients n'ayant pas reçu de SP. De plus, la **présence de métastases** chez les patients souffrant d'un cancer était **plus importante** dans le groupe de patients sédatisés.

Suivant les études, une proportion plus importante de femmes est tantôt retrouvée chez les patients ayant bénéficié d'une sédation⁽¹⁷⁾⁽²³⁾, alors que c'est le sexe masculin qui est le plus représenté dans d'autres⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾. Quoiqu'il en soit, les deux groupes (SP vs. Sans SP) semblent être homogène en regard du sexe puisqu'aucune différence significative n'est observée aussi bien dans notre étude que dans les études citées ci-dessus.

Dans la littérature, peu importe le type de centre considéré, le diagnostic principal des patients ayant reçu une SP est le plus souvent une maladie oncologique avancée, dans la majorité des cas métastatique également⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽¹⁷⁾.

A l'UMP, les patients ayant bénéficié d'une SP étaient significativement plus jeunes, ce constat corrobore plusieurs autres études⁽¹⁷⁾⁽²²⁾⁽²³⁾. Ce résultat amène à un certain questionnement : les patients jeunes hospitalisés dans une unité de soins palliatifs souffrent-ils de maladies plus agressives nécessitant plus souvent l'introduction d'une SP pour soulager leurs symptômes ? L'âge influence-t-il le caractère intolérable de la souffrance, en tout cas de la part des professionnels ? Les patients jeunes expérimentent-ils une détresse psychologique plus intense ? Bien évidemment, ces considérations ne sont qu'hypothèses, le design de cette étude ne permettant pas d'interprétations précises de ce résultat.

La durée de séjour à l'UMP depuis l'admission jusqu'au décès est plus longue pour les patients ayant bénéficié d'une sédation. Certaines études concluent au même résultat⁽²²⁾ alors que d'autres ne trouvent pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la durée de séjour⁽⁹⁾⁽¹⁷⁾. Il semblerait donc que la sédation palliative n'accélère pas le décès des patients. La durée de séjour est le seul paramètre dont nous disposions pour évaluer celle-ci. Néanmoins, ces résultats sont purement descriptifs, ils ne sont pas

totallement représentatifs de la survie et nous ne pouvons donc que supposer que la SP n'abrège pas la vie. Pour des raisons méthodologiques et surtout éthiques, il ne serait pas envisageable de mener des études randomisées contrôlées prospectives ayant pour objectif de comparer la survie de patients bénéficiant d'une SP avec ceux qui n'en auraient pas bénéficié⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

En conclusion, mise à part peut être pour ce qui en est de la durée de séjour, il semblerait que le profil du patient ayant reçu une sédation à l'UMP diffère peu des descriptions retrouvées dans la littérature.

PARAMETRES DE LA SEDATION

Par ordre de fréquence, les indications à initier une SP à l'UMP sont dans une même proportion la dyspnée et le délirium suivi directement par la souffrance existentielle. Ce résultat est particulièrement intéressant puisque rappelons-le, la souffrance existentielle comme seule indication à la SP fait l'objet d'un vaste débat dans la littérature. Par ailleurs, une étude très similaire à la nôtre puisqu'elle analyse la pratique de la SP dans une unité de soins palliatifs durant sept années, démontre que « *l'anxiété et la détresse psychologique* » sont les premières indications à la SP suivi ensuite de la dyspnée et du délirium.

Il est également intéressant de constater que les patients sont le plus souvent référés à l'UMP dans le but soulager une symptomatologie physique. Les admissions pour la gestion de crises psychosociales ne surviennent que très rarement. Il est donc surprenant d'observer que la souffrance existentielle arrive en troisième position des indications les plus fréquentes à la SP alors qu'au départ, le motif d'admission à l'UMP était le plus souvent la gestion de symptômes physiques. La détresse psychologique des patients est-elle donc sous-estimée en tant que motif d'admission à l'UMP, ou est-ce le fait que les patients développent une souffrance existentielle plus intense au cours de leur hospitalisation ? Plusieurs hypothèses peuvent en tout cas être formulées.

La SP a le plus souvent été administrée de façon continue en moyenne durant 28.6 heures avec une médiane de 13.6 heures. Ces valeurs relativement éloignées l'une de l'autre s'expliquent par la présence de valeurs extrêmes allant de 1 heure pour la durée minimale de sédation à 312 heures pour le maximum. Dans la littérature la durée moyenne de SP varie de 19 heures (min/max : 1-125h)⁽²³⁾ à 62.8 heures (min/max 2 – 264h)⁽¹⁷⁾.

Dans une moindre mesure, certains patients ont bénéficié d'une SP intermittente. Le nombre moyen d'épisodes de SP était de deux. Ce chiffre ne peut être comparé avec les données de la littérature car elle se concentre en général uniquement sur l'analyse des paramètres de la SP continue.

Sédatifs utilisés

La molécule sédatrice employée pour réaliser chacune des SP, a été le Midazolam. La dose moyenne administrée à l'UMP était de 2.25 mg/h. Cette valeur reflète les recommandations de plusieurs panels d'experts concernant la posologie du Midazolam dans le cadre de la SP. En effet, *Cherny et al.*⁽¹⁾ préconisent l'administration d'une dose moyenne comprise entre 1 et 20 mg/h. Dans l'article de *De Graeff and Dean*⁽²⁾ la dose de maintenance moyenne souhaitée oscille entre 0.9 et 2.9 mg/h. D'autres études proposent également des valeurs comparables : 0.7 à 3.5 mg/h (*Schuman et al., 2005*⁽²⁶⁾) et 0.2 à 5 mg/h (*Morita et al., 2005*⁽²⁷⁾).

Pour l'un des patients inclus dans notre étude, pour lequel l'indication à la SP était le délirium et qui souffrait d'une agitation sévère, le Midazolam a été utilisé conjointement avec un neuroleptique : la Levopromazine. L'association de ces deux molécules est décrite et admise dans la littérature pour ce genre de cas⁽²⁾.

A l'UMP, les opiacés tels que la Morphine n'ont jamais été utilisés pour induire une sédation. Ceci correspond aux guidelines internationales qui préconisent l'utilisation d'une benzodiazépine, de préférence le Midazolam et de proscrire les dérivés morphiniques. Les opiacés ne devraient pas être employés comme sédatifs car la diminution de l'état de conscience intervient lors d'administration de doses potentiellement toxiques. Ainsi, le risque de dépression respiratoire et d'accélérer le décès devient important⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾. De plus, certains effets secondaires consécutifs à l'usage de fortes doses d'opiacés à savoir le délirium et l'agitation, ne sont pas souhaitables car ils pourraient être confondus avec des symptômes réfractaires⁽²⁹⁾.

La littérature montre que cette recommandation est généralement suivie lorsque la SP est prescrite par un expert en soins palliatifs, ce qui n'est pas toujours le cas lorsqu'un médecin d'une autre spécialité se charge d'initier la SP⁽²⁰⁾⁽³⁾. Cela confirme que la pratique complexe de la SP, devrait être confiée de préférence à des équipes expérimentées en soins palliatifs⁽³⁰⁾.

Alimentation et hydratation

La tendance observée à l'UMP est de maintenir l'alimentation ou l'hydratation artificielle lorsque celles-ci ont été mises en place avant l'introduction de la SP. Nous pouvons émettre l'hypothèse que la SP n'a pas été utilisée avec l'intention d'accélérer la mort puisqu'elle ne coïncide de règle pas avec l'arrêt d'une hydratation parentérale.

D'un autre côté, nous constatons également qu'un apport parentéral n'a été introduit que dans de rares cas après que la SP a débuté. Ceci peut se justifier par le fait que la mise en place d'une alimentation ou d'une hydratation parentérale est un acte invasif pouvant rendre

le patient inconfortable en lui causant par exemple des douleurs, œdèmes, une augmentation des sécrétions bronchiques, une incontinence⁽¹¹⁾.

Il n'existe aucune directive précise dans la littérature bien que nombreuses guidelines mentionnent que la décision d'introduire une SP devrait s'opérer indépendamment de celle de prescrire ou de suspendre une alimentation et une hydratation parentérale⁽¹⁾⁽²⁾. Cette question devrait toujours être évaluée au cas par cas dans le but de trouver une solution qui permette au patient d'être le plus confortable possible. Elle devrait également être discutée avec les familles. En effet, la privation de nourriture et boisson peut être extrêmement mal vécue, notamment au niveau de la symbolique (« mourir de faim et de soif »), par l'entourage d'un patient bénéficiant d'une SP⁽³¹⁾.

Surveillance de la SP

Pour la surveillance de la SP, l'échelle de Rudkin est mentionnée dans la littérature pour apprécier la profondeur de la sédation⁽³²⁾⁽³³⁾. Il est conseillé d'en déterminer le score lors d'une SP et ce plusieurs fois par jour. Dans notre étude, bien qu'en ne recherchant uniquement si le score de Rudkin avait été documenté durant les vingt-quatre premières heures de SP ainsi que le jour du décès, nous constatons que les dossiers médico-infirmiers ne contiennent souvent pas cette information. La recherche de littérature sur le sujet n'a pas permis d'identifier d'articles se penchant sur le recensement du score de Rudkin dans les dossiers. Nous ne pouvons donc pas connaître la prévalence de sa documentation dans d'autres centres.

Quoi qu'il en soit, le monitoring de la profondeur de la SP consiste en un gage de qualité de la bonne pratique clinique de celle-ci. En effet, plusieurs études reconnaissent l'importance d'évaluer les effets de la SP, le degré de conscience des patients en bénéficiant⁽¹⁾⁽²⁾⁽²⁸⁾ et d'en garder une trace écrite⁽³⁴⁾. Par conséquent, le score de Rudkin devrait à l'avenir figurer de façon constante dans les dossiers des patients de l'UMP.

LIMITATIONS DE L'ETUDE

Cette étude fait la rétrospective de trois ans de pratique de la SP à l'UMP. Durant cette période 46 patients en ont bénéficié, ce qui ne représente qu'un mince collectif. Par conséquent, certaines variables démographiques tels que le type de cancer ou le diagnostique non oncologique n'ont pu être comparées statistiquement avec les données du groupe n'ayant pas reçu de SP car ces catégories ne contenaient qu'un très faible nombre de patients. De ce fait, cette étude manque de puissance et dans le but de pouvoir un jour établir si les tendances que nous observons sont bien statistiquement significative, il faudrait réunir un collectif de patients plus important, peut être en prolongeant l'étude sur une plus longue période.

CONCLUSION

Cette étude permet de rendre compte de la pratique de la SP dans une unité spécialisée en soins palliatifs aigus d'un hôpital universitaire, ainsi que des caractéristiques des patients en ayant bénéficié. Il n'existe aucune étude Suisse et peu dans d'autres endroits du monde analysant de semblables paramètres. Nous manquons donc de comparatifs pour évaluer nos résultats et de ce fait, d'autres études se focalisant sur la pratique de la SP dans des unités spécialisées en soins palliatifs aigus sont souhaitables.

Malgré cela, l'observation rétrospective de 3 ans de pratique de la SP à l'UMP montre que celle-ci est administrée dans le cadre de situations de détresse intenses, réfractaires à tout autre traitement et de façon contrôlée dans le respect des recommandations internationales. Cette étude pourrait également avoir un impact clinique en regard de la surveillance de la SP. En effet, nous avons découvert que le score de Rudkin n'était que rarement documenté dans le dossier médico-infirmier du patient. Ce constat devrait permettre à l'UMP de mettre en place certaines stratégies telles que l'élaboration d'un document de surveillance lors de la SP, afin d'améliorer la qualité de sa pratique.

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je remercie le Dr. Michel Beauverd pour sa grande disponibilité et pour m'avoir guidé en tant que Co-tuteur tout au long de mon travail.

Je remercie également le Dr. Mathieu Bernard pour son aide précieuse lors de la réalisation de mes résultats statistiques.

Enfin, je tiens à remercier le Prof. Gian Domenico Borasio, principal tuteur de cette recherche ainsi que la Dre. Sophie Pautex, experte de ce mémoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. 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.
3. Rietjens J, van Delden J, Onwuteaka-Philipsen B, Buiting H, van der Maas P, van der Heide A. Continuous deep sedation for patients nearing death in the Netherlands: descriptive study. *BMJ.* 12 avr 2008;336(7648):810-3.
4. Billings JA, Block SD. Slow euthanasia. *J Palliat Care.* 1996;12(4):21-30.
5. Morita T, Hirai K, Akechi T, Uchitomi Y. Similarity and Difference Among Standard Medical Care, Palliative Sedation Therapy, and Euthanasia: A Multidimensional Scaling Analysis on Physicians' and the General Population's Opinions. *J Pain Symptom Manage.* avr 2003;25(4):357-62.
6. Cavanagh M. How should a Catholic hospice respond to patients who choose to voluntarily stop eating and drinking in order to hasten death? *Linacre Q.* août 2014;81(3):279-85.
7. Claessens P, Menten J, Schotsmans P, Broeckaert B. 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.
8. Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, Tamburini M, Cassileth BR, Roy DJ. Need they sleep before they die? *J Palliat Care* 1990; 6:3. *J Palliat Care.* 1990;6(3):7-11.
9. 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.* 1 juill 2009;20(7):1163-9.
10. 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.
11. Verkerk M, van Wijlick E, Legemaate J, de Graeff A. A National Guideline for Palliative Sedation in The Netherlands. *J Pain Symptom Manage.* déc 2007;34(6):666-70.
12. 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.
13. Morita T. Palliative sedation to relieve psycho-existential suffering of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* nov 2004;28(5):445-50.
14. Bruce A, Boston P. Relieving existential suffering through palliative sedation: discussion of an uneasy practice. *J Adv Nurs.* déc 2011;67(12):2732-40.
15. 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.* avr 2015;49(4):734-46.
16. 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.* 20 avr 2012;30(12):1378-83.
17. 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):1-2.
18. Luis Vitetta DK. Sedation and analgesia-prescribing patterns in terminally ill patients at the end of life. *Am J Hosp Amp Palliat Care.* 2005;22(6):465-73.
19. Miccinesi G, Rietjens JAC, Deliëns L, Paci E, Bosshard G, Nilstun T, et al. Continuous Deep Sedation: Physicians' Experiences in Six European Countries. *J Pain Symptom Manage.* févr 2006;31(2):122-9.
20. Seale C. Continuous Deep Sedation in Medical Practice: A Descriptive Study. *J Pain Symptom Manage.* janv 2010;39(1):44-53.
21. Azoulay D, Shahal-Gassner R, Yehezkel M, Eliyahu E, Weingert N, Ein-Mor E, et al. Palliative Sedation at the End of Life Patterns of Use in an Israeli Hospice. *Am J Hosp Palliat Med.* 20 févr 2015;1049909115572991.
22. Fainsinger RL, Landman W, Hoskings M, Bruera E. Sedation for Uncontrolled Symptoms in a South African Hospice. *J Pain Symptom Manage.* sept 1998;16(3):145-52.
23. Rietjens JAC, van Zuylén 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.

24. Elsayem A, Iii EC, Boohene J, Munsell MF, Calderon B, Hung F, et al. Use of palliative sedation for intractable symptoms in the palliative care unit of a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer*. 1 janv 2009;17(1):53-9.
25. van der Heide A, Onwuteaka-Philipsen BD, Rurup ML, Buiting HM, van Delden JJM, Hanssen-de Wolf JE, et al. End-of-Life Practices in the Netherlands under the Euthanasia Act. *N Engl J Med*. 10 mai 2007;356(19):1957-65.
26. Schuman ZD, Abrahm JL. Implementing institutional change: an institutional case study of palliative sedation. *J Palliat Med*. juin 2005;8(3):666-76.
27. Morita T, Bito S, Kurihara Y, Uchitomi Y. Development of a clinical guideline for palliative sedation therapy using the Delphi method. *J Palliat Med*. août 2005;8(4):716-29.
28. Dean MM, Cellarius V, Henry B, Oneschuk D, Librach Canadian Society Of Palliative Care Physicians Taskforce SL. Framework for continuous palliative sedation therapy in Canada. *J Palliat Med*. août 2012;15(8):870-9.
29. 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.
30. Hasselaar JGJ, Reuzel RPB, Verhagen SCAHHVM, Graeff A de, Vissers KCP, Crul BJP. Improving Prescription in Palliative Sedation: Compliance With Dutch Guidelines. *Arch Intern Med*. 11 juin 2007;167(11):1166-71.
31. Kitzinger C, Kitzinger J. Withdrawing artificial nutrition and hydration from minimally conscious and vegetative patients: family perspectives. *J Med Ethics*. 2 janv 2015;41(2):157-60.
32. 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*. avr 2010;9(2):59-70.
33. Rudkin GE, Osborne GA, Finn BP, Jarvis DA, Vickers D. Intra-operative patient-controlled sedation. *Anaesthesia*. 1 mai 1992;47(5):376-81.
34. Legemaate J, Verkerk M, Wijlick E van, Graeff A de. Palliative Sedation in The Netherlands: Starting-points and Contents of a National Guideline. *Eur J Health Law*. 1 avr 2007;14(1):61-73.
35. Bolon M, Boulieu R, Flamens C, Paulus S, Bastien O. Sédation par le midazolam en réanimation : aspects pharmacologiques et pharmacocinétiques. *Ann Fr Anesth Réanimation*. juin 2002;21(6):478-92.
36. Jg R, Rj F, Hr V, Dj G. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*. mars 1985;62(3):310-24.
37. Moynier-Vantieghe, K, Beauverd, M. Sédation palliative : aspects cliniques pratiques - revmed. *Rev Médicale Suisse*. 2008;(145):462-6.
38. Amrein R, Hetzel W. Pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1990;92:6-15; discussion 47.