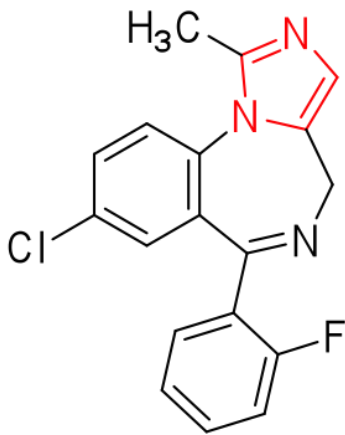


ANNEXE 1 : MIDAZOLAM

Le Midazolam est une imidazobenzodiazépine, commercialisée en Suisse sous le nom de : DORMICUM⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES



Le Midazolam contrairement aux benzodiazépines classiques, possède un **cycle imidazole** qui lui confère des propriétés basiques permettant lorsqu'il se trouve en milieu acide (pH < 4), la formation de sels hydrosolubles et la préparation de solutions injectables non irritantes localement car elles ne contiennent pas de solvant (propylèneglycol). A pH physiologique, le Midazolam est fortement liposoluble, il diffuse donc rapidement vers le SNC et son délai d'action est court.

MECANISME D'ACTION

Le Midazolam, exerce son activité en se liant au site des benzodiazépines du récepteur GABA_A. Le récepteur GABA_A est un complexe protéique macromoléculaire activé par le neurotransmetteur GABA et comprenant plusieurs sous-unités formant ensemble un canal ionique sélectif pour le chlore^(Fig 1)

Lors de la liaison du Midazolam, un changement de conformation s'opère au niveau du récepteur GABA_A. Il s'en suit une augmentation de l'affinité de la liaison de GABA au récepteur et par conséquent une élévation de la fréquence d'ouverture des canaux chlore entraînant une hyperpolarisation de la membrane cellulaire et une diminution de l'excitabilité neuronale.

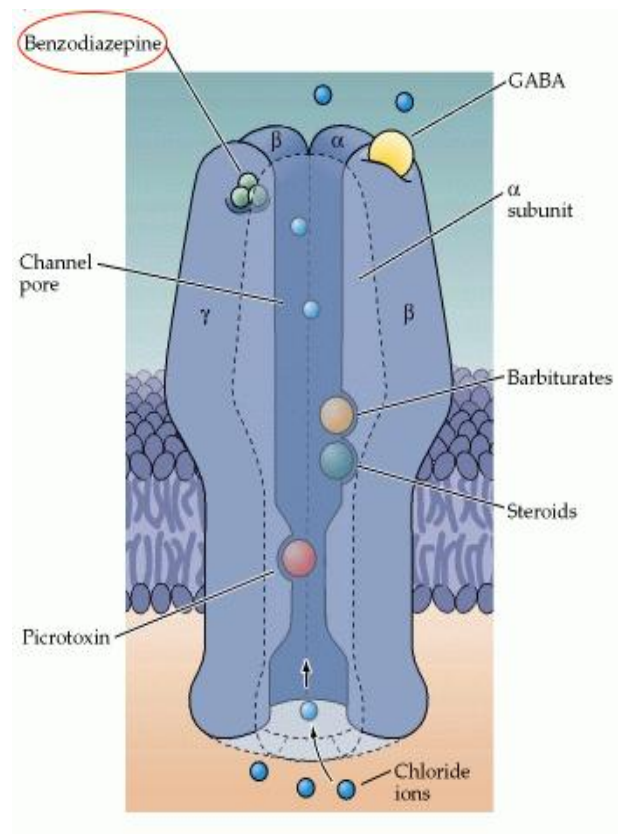


Fig 1 : Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, et al. GABA and Glycine Receptors. 2001

PHARMACOCINETIQUE

Absorption

Le Midazolam est rapidement absorbé après son administration intramusculaire ou rectale, avec une concentration plasmatique maximale atteinte autour de trente minutes. La biodisponibilité est supérieure à 90% pour la voie intramusculaire, elle atteint 50% pour la voie rectale et uniquement 30 à 50% lors de prise de comprimés, au vu de l'effet de premier passage important.

Distribution

En raison de sa liposolubilité, le volume de distribution (Vd) du Midazolam est élevé. Après administration intraveineuse, il est de 07-1.5 l/kg au steady-state. Il diffuse rapidement dans les tissus adipeux, le Vd du Midazolam est plus important chez les femmes et les personnes obèses, ce qui peut entraîner une demi-vie du médicament augmentée. Le Midazolam est lié à 96-98% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Métabolisme

Le Midazolam est éliminé par biotransformation principalement. Il est dans un premier temps hydroxylé dans les microsomes hépatiques par les CYP3A4 (l'oxydation par le foie du cycle imidazole présent sur le Midazolam est plus rapide que celle du groupe méthylène des autres benzodiazépines). Le principal métabolite formé est l' α -hydroxymidazolam dont la forme hydroxylée non conjuguée possède également une activité pharmacologique, bien que celle-ci contribue de façon moindre à l'action de la substance principale. Les métabolites sont dans un deuxième temps éliminés par glucuroconjugaison.

L'extraction hépatique du Midazolam correspond à 50% du flux sanguin hépatique.

Elimination

La clairance plasmatique du Midazolam est de l'ordre de 300-500ml/min. La demi-vie d'élimination varie entre une heure trente et trois heures chez le sujet sain, celle de l' α -hydroxymidazolam est inférieure à une heure. Moins d'un pourcent de la dose de Midazolam administrée est éliminée dans l'urine sous forme inchangée. 60-80% de la dose de départ est excrétée au niveau rénal sous forme d' α -hydroxy-midazolam glucuroconjugée. L'élimination du Midazolam est retardée chez les personnes âgées, les obèses, les nouveaux-nés (immaturité enzymatique) et lors de prise concomitante de médicaments inhibant l'activité du CYP450.

PHARMACODYNAMIQUE

Effets cérébraux

- Propriétés anxiolytiques, sédatives et anticonvulsantes myorelaxantes et amnésiantes (effets dépendant directement de la dose administrée).
- Pas d'effet antalgique.

- Réactions paradoxales possibles : agitation, agressivité, idée délirantes, hallucinations.
- De manière dose-dépendante, le Midazolam diminue le métabolisme cérébral oxydatif (CMRO₂ : cerebral metabolic rate of oxygene) ce qui conduit également à une diminution du débit sanguin cérébral et modérément de la pression intracrânienne.

Effets respiratoires

- Le Midazolam peut induire une dépression respiratoire d'origine centrale par diminution du volume courant et de la réponse ventilatoire au CO₂. Elle n'est pas réversible par l'administration de naloxone.
- Des épisodes d'apnées respiratoires ont été observés lors d'administration de Midazolam. Leur survenue est corrélée avec la vitesse d'administration ainsi que la dose injectée.

Effets cardiovasculaires

- Le Midazolam entraîne une diminution de la pression artérielle par veinodilatation, diminution des résistances vasculaires systémiques, de la contractilité myocardique et du débit cardiaque.

POSOLOGIE POUR LA SEDATION

Une ampoule de 1 ml contient 5 mg de midazolam (= 1mg/0.2ml). Celle-ci est diluée dans du NaCl 0.9% pour atteindre une concentration de 1mg/ml dans le but de faciliter la titration et limiter les risques d'erreur. Cette préparation est stable durant 24 heures et compatible avec les opiacés, l'halopéridol ou encore l'ondansétron ou la kétamine, elle ne l'est pas avec les stéroïdes.

Sédation programmée

La voie d'administration est intraveineuse ou sous-cutanée indifféremment. A l'UMP on distingue deux phases pour la SP : **1) l'induction** : des bolus de midazolam de 0.5 mg ivd sont répétés chaque 2-3 min afin d'obtenir une sédation de profondeur 4 sur l'échelle de Rudkin et **2) la maintenance de la SP** : une fois l'étape 1 atteinte, une perfusion continue de Midazolam est administrée et la sédation se prolonge à la dose d'entretien. La dose d'entretien correspond à 50% de la dose d'induction totale par heure. Si cela s'avère insuffisant 1mg/h de plus est ajouté.

Sédation en urgence

Dans les situations d'urgences, la voie intraveineuse est préférée si elle est disponible. L'induction se fait par un bolus de 2.5mg à 5mg de Midazolam. Le degré de sédation souhaité (Rudkin 4) devrait être atteint après 5 minutes pour passer à la dose d'entretien. Si ce n'est pas le cas, le bolus est répété à la même dose⁽³⁷⁾.

ANTAGONISTE

Le Flumazénil (ANEXATE) est un antagoniste compétitif d'affinité élevée pour le récepteur aux benzodiazépines du complexe GABA_A, il est utilisé comme antidote en cas de surdosage aux benzodiazépines pour contrer leurs effets dépresseurs centraux. Il agit rapidement avec un délai d'action moyen de 90 secondes. Sa demi-vie d'élimination est inférieure à celle du Midazolam (entre 40 et 80 minutes), ce pourquoi le Flumazénil doit être administré de façon itérative ou en perfusion continue pour éviter la réapparition des symptômes de surdosage après l'arrêt de l'antagoniste⁽³⁸⁾.

ANNEXE 2 : CRITERES D'ADMISSION A L'UMP

Critères d'admission pour l'unité de médecine palliative (UMP) du CHUV

- L'unité de médecine palliative (UMP) accueille des personnes atteintes d'une maladie évolutive avancée limitant l'espérance de vie et nécessitant un traitement palliatif spécialisé. Aucune maladie n'est exclue.
- Les patients sont principalement admis pour des raisons médicales (gestion de crises symptomatiques) et pour des raisons psychosociales et/ou spirituelles (crise psychosociale/spirituelle).
- Un-e patient-e peut être admis-e à l'UMP lorsque toutes les ressources du service accueillant ont été mobilisées, y compris l'intervention de l'équipe mobile de soins palliatifs intra-hospitalière.
- Les patients (ou leur représentant thérapeutique) consentent à leur admission dans l'UMP. Ils sont informés que les traitements curatifs ou les mesures de réanimation ne sont généralement plus envisagés. Des soins de confort seront privilégiés.
- Avant leur entrée à l'UMP, les patients et leurs proches sont informés que le séjour hospitalier est limité dans le temps. L'objectif est l'amélioration ou la stabilisation des symptômes en vue d'un retour à domicile ou d'un transfert dans un autre établissement.
- Chaque demande d'admission du CHUV vers l'unité doit faire l'objet d'une consultation par l'équipe mobile intra-hospitalière. Il en va de même pour les patients séjournant aux urgences. (cf « Réception de la demande d'admission et décision d'admission »).
- L'UMP n'accueille généralement que des patients adultes.
- Les demandes d'admission se font du lundi au vendredi, de 8h30 à 17h auprès du bip consultant de l'équipe mobile intra-hospitalière (66299).

ANNEXE 3 : FORMULAIRE DE RECOLTE DES DONNEES

ID patient : _____

Age : _____

Sexe : F M

Provenance : Urgence CHUV Services CHUV
 Domicile EMS Autre : _____

Date d'entrée à l'UMP : ____/____/____

Date du décès : ____/____/____

Diagnostic principal oncologique :

Sein Poumon GI Génito-urinaire ORL
 Hemato Neuro Autre : _____

Métastases :

Oui Non

Si oui :

Foie SNC Poumons Os
 Carcinose péritonéale Autre : _____

ID patient : _____

Motif d'admission :

- Gestion de symptômes physiques
- Crise psychosociale / Familiale
- Mixte

Indication à la sédation palliative :

- Dyspnée
- Etat confusionnel aigu
- Douleur
- Nausée/vomissement
- Souffrance existentielle
- Autre : _____

Type de sédation palliative :

- Continue
- Intermittente

Si continue :

Durée totale de la sédation : _____

Si intermittente :

Nombre d'épisodes de sédation : _____

ID patient : _____

Documentation de la profondeur de la sédation palliative selon l'échelle modifiée de Rudkin :

Durant les 24 premières heures de sédation :

Oui Non

Le jour du décès :

Oui Non

Sédatif :

Midazolam Autres : _____

Si sédation continue :

Posologie midazolam moyenne par **24 heures** : _____

Sédation continue inférieure à 24 heures :

Oui Non

Alimentation :

Alimentation parentérale mise en route avant la sédation palliative :

Oui Non

Alimentation parentérale mise en route durant la sédation palliative :

Oui Non

Arrêt de l'alimentation parentérale durant les premières 24 heures de sédation palliative :

Oui Non

ID patient : _____

Hydratation :

Hydratation IV / SC mise en route avant la sédation palliative :

Oui Non

Si oui :

IV SC

Hydratation IV / SC mise en route pendant la sédation palliative :

Oui Non

Si oui :

IV SC

Arrêt de l'hydratation durant les premières 24 heures de sédation palliative :

Oui Non

ANNEXE 4 : SURVEILLANCE DE LA SP

Dans le but d'éviter quelconques effets secondaires de la sédation et d'en évaluer sa profondeur, il est proposé de vérifier : le pouls, la tension artérielle, la saturation ainsi que de calculer le score de Rudkin après quinze minutes suivant l'initiation de la SP. Puis, ces contrôles sont à répéter à chaque augmentation de la dose de Midazolam et finalement toutes les deux heures⁽³⁷⁾.

ECHELLE MODIFIEE DE RUDKIN

L'échelle modifiée de Rudkin est un outil clinique utilisé pour évaluer la profondeur de la sédation, elle comprend cinq stades. Elle a pour objectif de quantifier l'état de vigilance du patient et ainsi de pouvoir modifier la posologie du sédatif administré en conséquence, pour obtenir le soulagement du symptôme réfractaire.

Ainsi, l'appréciation du score de Rudkin devrait être répétée quotidiennement pour évaluer le degré d'apaisement du patient. Le stade 4 selon l'échelle modifiée de Rudkin est souhaitable lors du épisode sédation palliative.

1	PATIENT COMPLETEMENT EVEILLE
2	PATIENT SOMNOLENT
3	PATIENT AVEC LES YEUX FERMES MAIS REPOUNDANT A UNE STIMULATION VERBALE
4	PATIENT AVEC LES YEUX FERMES MAIS REPOUNDANT A UNE STIMULATION TACTILE LEGERE
5	PATIENT AVEC LES YEUX FERMES ET NE REPOUNDANT PAS A UNE STIMULATION TACTILE LEGERE

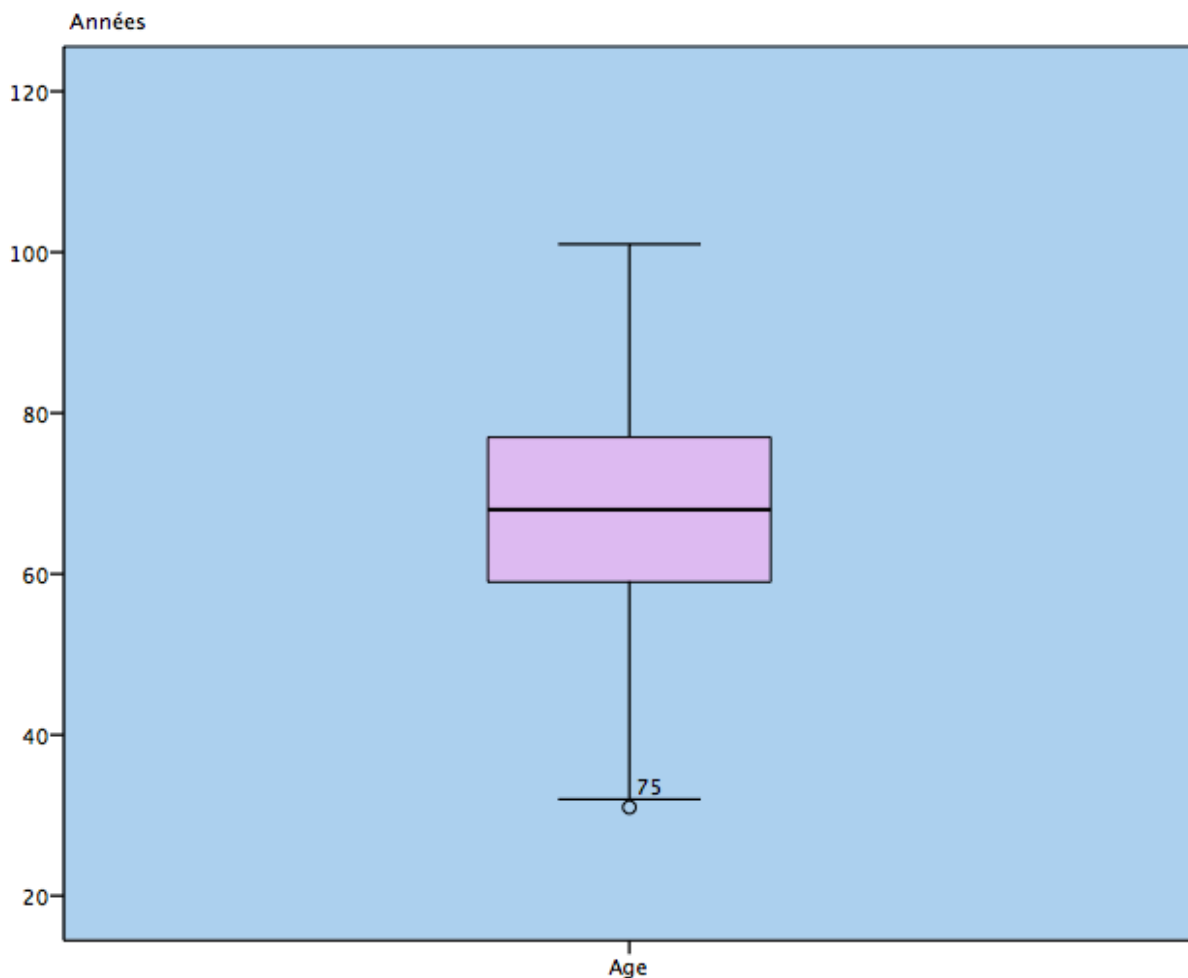
ANNEXE 5 : BOX-PLOT

Les représentations graphiques sous forme de boîte à moustache (Box Plot) permettent d'une part de se rendre compte du profil de la distribution d'une série de variables quantitative (normale ou non normale) et d'autre part, d'identifier les valeurs éloignées (O) et extrêmes (*) de cette même série.

La boîte elle-même, représente la portion de la distribution qui se situe entre les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles alors que la ligne horizontale au centre la boîte correspond à la médiane. Les lignes verticales à l'extérieur de la boîte, les moustaches, relient les valeurs les plus grandes et les plus petites qui ne sont pas encore considéré comme étant des valeurs éloignées ou extrêmes.

DISTRIBUTION DES AGE

La distribution des âges des patients décédés à l'UMP est une distribution normale. Elle est symétrique et ne compte qu'une seule valeur éloignée.



DISTRIBUTION DUREE DE SEJOUR

La distribution de la durée de séjour des patients décédés à l'UMP à l'inverse de celle des âges, est non normale. Elle est asymétrique (localisation excentrique de la médiane à l'intérieur de la boîte) et comporte plusieurs valeurs éloignées et extrêmes.

