

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2016

N° 114

THÈSE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etudes Spécialisées en Médecine Générale

par

Anna Alaoui Abdellaoui

née le 30/07/1985 à Nantes

et

Thomas Higel

né le 04/03/1988 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2016

IMPACT DES DIRECTIVES ANTICIPEES

DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ADULTES EN FIN DE VIE :

REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

Président du jury : Professeur Julien Nizard

Directeurs de thèse : Docteur Céline Bouton

Docteur Jean-Pascal Fournier

Membres du jury : Professeur Patricia Lemarchand

Docteur Aurélie Lepeintre

*« La vie de l'Homme dépend de sa volonté ;
sans volonté, elle serait abandonnée au hasard. »*

Kǒng Fūzǐ dit Confucius, env. 500 avant Jésus Christ

Remerciements communs aux deux doctorants

A Monsieur le Professeur Julien Nizard, vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance la plus sincère.

A Madame le Docteur Céline Bouton et Monsieur le Docteur Jean-Pascal Fournier, pour nous avoir encadrés en duo, pour nos entretiens originaux à la fac sans wifi ni téléphone (non, non, pas d'euphémisme), pour vos remarques pertinentes qui ont permis d'affiner notre travail, et ce jusqu'au bout du bout (merci la SNCF), pour votre bonne humeur et humour constants malgré nos sollicitations répétées et notre Dropbox® « mal rangée » qui s'actualise trop vite (13h18). Pour tout ça, et malgré la censure, nous vous sommes reconnaissants et vous disons : « Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements » (restons sérieux, c'est une thèse de médecine !).

A Madame le Professeur Patricia Lemarchand, vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail par votre présence dans ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Madame le Docteur Aurélie Lepeintre, vous qui avez l'expérience du terrain dans le domaine des soins palliatifs, vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Kevin, pour ton aide précieuse dans la compréhension des subtilités des statistiques.

A M. Alexandre Boutet, de la Bibliothèque Inter Universitaire de Paris Descartes, pour son aide dans la transposition de notre équation de recherche.

A tous les auteurs avec qui nous avons échangé tout au long de ce travail, et particulièrement Prof. Wilkinson, Prof. Dobbins et Mme Pennec.

Aux équipes de Cochrane pour leurs conseils méthodologiques essentiels à la réalisation de cette revue.

A nos relecteurs, Maman, Papa, Maman n°2, Emilie, Dominique, Estelle, Isa, Marika.

A Skype®, qui de Nantes à Leipzig ne nous a quasiment jamais lâchés !

Remerciements d'Anna

Merci,

A mes chers Parents, vous m'avez donnée de si belles valeurs qui me guident chaque jour ; vous êtes des personnes formidables. Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes choix. Maman, merci pour tous ces soirs à me faire réviser sans relâche depuis toutes ces années. Papa, merci de tout ce que tu m'as appris, de cette folie que tu m'as transmise.

A mon frère adoré Mehdi, ma moitié, tu me rends heureuse depuis toujours. Fière de tout ce que tu as accompli. A suivre encore et encore...

A ma grande petite sœur Kenza, tu égayes ma vie de nos fous rires « zixiptionels », notre grain de folie, quoi ! A toi le chemin maintenant, de belles années t'attendent donc fonce !

A notre petit frère Karim, notre petit ange, tu es parti trop tôt, tu me manques tant tous les jours, tu m'as offert un regard différent sur la Vie, tu es l'Etoile qui veille sur nous.

A ma très belle-sœur Emilie, pour ton soutien, tous ces bons moments depuis plus de dix ans, nos discussions riches et pour tout ce que tu as apporté à notre famille.

A mon Sacha chéri, tu remplis nos vies de joie, de rires et de jeux, merci pour ça *Maurice* !

A ton petit frère encore bien au chaud. L'équipe de foot se forme...

A ma Mamy que j'aime tant, tu me suis depuis le tout début, quand je m'exilais chez toi pour réviser au printemps, de bons souvenirs et d'autres à venir encore.

A Nanou, ma grande sœur d'adoption, merci pour nos grandes discussions, tes conseils bienveillants, nos fous rires depuis toutes ces années.

A ma famille du Maroc et d'ici, à la **Omar Family** autour de **Sophie**, à **Mohsine** et **Leïla**, aux **Soko**, à **Said** et sa **Maman** pour leur accueil à Tours lors de notre concours de l'internat.

A mes filleuls Terence, Nathaël qui sont dans mon cœur, et **Elaura, Ismaël** tout pareil !

A ma Jeanne, ma grande Amie, je suis heureuse de cette belle amitié qui nous lie depuis toutes ces années et de notre association future. Entre Winneuses de Mölkky® !

A Aude, ma super Coupine, tant de bons moments passés ensemble, et tant d'autres à venir avec la Crevette et son Papa en cours de formation !

A Laure-Angélie, ma folle Amie des 400 coups, des imprévus, des trips fous fous fous, de Nantes, à Lille, en passant par Prague ou Audenge ! Je t'adore !

A Marika, ma Coloc' adorée, trop peu de lignes ici, tu sais déjà tout ! Vive le camembert, notre Jojo, les matchs de tennis manqués, le chien-mouton, ta vieille 205, Downton Abbey, ce dernier tonus mémorable à Saint-Nazaire, les « 1 » qui s'empilent, le jardinage à Préfailles, la honte de ce fou rire au théâtre en plein air, les lumières sur le balcon, le week-end voile, tant de souvenirs tous magiques parce qu'avec toi et ton pouvoir d'embellir la Vie !

A Marie-B, ma Cop's, merci de ton soutien continu, de toutes ces belles parenthèses dans le quotidien, dans les bons moments comme les moins bons. Le plus beau reste à venir...

A Claire, pour nos moments de partage, tes lumières sur la vie en général, notre chemin parallèle de caméléons de la société, tes propositions culturelles enrichissantes.

A Julie, pour ton soutien, nos moments privilégiés, nos échanges riches sur tout !

A Lucie, ma chère binôme de P1, puis ma binôme de soirée au M. pendant toutes ces années !

Aux huîtres : la Marinette pour les plaisirs simples d'une Epicerie le dimanche soir, Annaboule pour ton sang chaud, Marie Urbanus, ta folie douce et ton accent « belche », la Sokette, ton rock acrobatique à tes 30 ans ! Elise, notre long débat sur les directives anticipées autour d'un martini à l'appart il y a 1 an ! et Audrey pour tes méthodes radicales post-rupture (même si t'es pas sur Facebook ;)).

A Caro, Martin et le petit Louis, pour votre bonne humeur constante, petits soleils !

A mes amis de folie : Mar(t)ine ma princesse, Chrystal pour ton écoute, Céline dit Commandant Dodo pour tes initiatives à nous bouger, Babos pour la Mariah que tu es au fond, Maria, -la vraie- pour la chaleur méditerranéenne qui nous rassemble, mon Lolo pour cette belle et folle amitié, Sylvain, pour tes avis tranchés sur les enfants, Caroline, pour ta joie de vivre communicative (et Paul qui participe aux soirées) ! Vivement les prochaines vacances !!!

A toute la bande de St-Armel, Elise, John, Guillaume, Maud et Hélène, vous êtes tops !

A tous mes supers amis de l'internat, Marion Couscous, Arthur, (& la petite Lou si mignôôône), Charly, Noémie, (& Arthur), Romain, Capucine, Pierre, Clothilde (& Isaure toute jeune recrue), Julien, Géraldine (et le futur baby), Caro, Guillaume (et Paul), Stéphane, Amélie pour tous les bons moments passés ensemble et pour les futurs !

A mes copines de l'externat, Elo's, Chacha, Carine, Aurélie, toujours plaisir à vous revoir !

A Caroline et Cynthia, mes Beaum-Beaum Girls préférées, quelle rencontre avec vous !

A Corinne, pour tout ce que tu m'as appris en médecine générale, autour d'un merveilleux ou d'un macaron de Clermont-Ferrand, Merci !

A Dominique, c'est toi, avec Corinne qui m'avez (re)donnée le goût de la médecine générale. Grâce à vous, je suis plus sereine et prête pour mon installation future, Merci pour tout !

A Isabelle, merci pour ton soutien et nos échanges tous les jeudis à Montaignu !

Aux équipes de la Croix-Rouge de Beaumanoir et du Confluent auprès desquelles j'ai tellement appris après mon internat ! Un p'tit clin d'œil à **Uriell, Karine, Claire, Solène, Jacques et Eliane** ! Quelle aventure !

A mes maîtres de stage il y a 3 ans déjà, **Dr Chauvel, Anne et Dr Dematteo** pour m'avoir ouverte les portes de vos cabinets, et m'avoir guidée dans mes premiers pas de médecin généraliste.

A toutes les équipes soignantes des services où je suis passée pendant mon externat et mon internat, et particulièrement au **Dr Bénédicte PHILIBERT** à La Roche sur Yon et à **Aïcha** aux Sables d'Olonne.

Aux patients, toujours fidèles au poste qui peuvent dans une même journée m'émouvoir, m'agacer, me faire rire, me stresser, ou pleurer mais qui dans tous les cas me passionnent !

A Thomas, pour cette thèse à quatre mains que tu as rendue beaucoup plus enrichissante et sympathique à réaliser ! Pour ton indulgence face à mes « boulettes » répétées... Si on m'avait dit en D4, que ma thèse consisterait en 28 lectures critiques d'articles, je ne l'aurais pas cru, vraiment ! **A Thuy, ta femme et Paul, ton fils** pour leur patience pendant ces longues heures passées sur Skype® !

Remerciements de Thomas

Merci

A mes parents, pour cette éducation parfaite que vous m'avez offerte.

A mes frères et sœurs, pour cette grande fratrie unie que l'on forme, tous ces moments de joies que l'on a partagés et qui nous attendent encore.

A Tata et Parrain, pour votre porte toujours ouverte et votre exemple de courage.

A mes cousins, oncles et tantes, de Normandie et de Lorraine, pour ces vacances et ces week-end familiaux formidables.

A ma marraine, à ma mémé, que je n'oublie pas.

A mes amis de la Cout', du Loq', de la fac, d'Erasmus, pour votre amitié sincère qui dure, qui dure.

Merci

A tous ceux qui ont accompagné ma scolarité et mes études, en particulier Bruno Sunyach.

Au Professeur Lemarchand, un second merci personnel pour m'avoir guidé dans le monde de la recherche, de la P2 jusqu'à l'évaluation de cette thèse. J'espère que la qualité de ce travail vous satisfera !

A Anna, pour avoir rendu ces longues heures de travail agréables par ta bonne humeur continue, et pour avoir corrigé sans relâche mes énormes fautes de français !

Merci

A mon épouse, pour tes sourires, ton attention, ta joie, ta présence, ta douceur, ton soutien, ta patience. Pour tout l'amour que tu me donnes.

A mon fils, dont les premiers mois de vie sont passés si vite. Ça y est, papa a fini de travailler, on va pouvoir jouer ensemble !

Et Merci à Toi, qui m'a conduit sur ce chemin, et continue à me guider chaque jour.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION	10
Définition – Législation : la loi française actuelle.....	10
Enjeu principal des directives anticipées : le respect de l'autonomie du patient.....	10
Usage des directives anticipées : quatre situations identifiées	11
Controverse sur l'effet des directives anticipées	12
Terminologie	12
Objectif.....	13
MATERIEL ET METHODE	14
Critères d'inclusion et d'exclusion.....	14
Identification de la littérature	16
Extraction des données	17
Evaluation du risque de biais	18
Analyse statistique des données	18
RESULTATS	19
Sélection des articles.....	19
Caractéristiques des études	20
Résultats et risque de biais	24
Résultats selon l'origine géographique.....	31
DISCUSSION.....	34
Résultats principaux	34
Forces et limites	34
Interprétation des résultats	35
BIBLIOGRAPHIE	39
ANNEXES	44
Annexe 1 : Etudes exclues en raison d'une définition imprécise des directives anticipées	44
Annexe 2 : Equations de recherche pour chaque base de données.....	45
Annexe 3 : <i>ROBINS-I tool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions)</i>	47
Annexe 4 : Critères d'exclusion des études classés « Autres »	49

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1 : Situations cliniques au cours desquelles les directives anticipées sont utiles et problématiques rencontrées	11
Tableau 2 : Termes français et anglo-saxons désignant différents types de documents se rapportant aux décisions anticipées.....	13
Tableau 3 : Caractéristiques des études.....	21
Tableau 4 : Résultats et risque de biais pour le critère de jugement « lieu de décès ».....	26
Tableau 5 : Résultats et risque de biais pour le critère de jugement « hospitalisation / prise en charge en Unité de Soins Intensifs »	27
Tableau 6 : Résultats et risque de biais pour les critères de jugement « mesures de maintien des fonctions vitales »	28
Tableau 7 : Résultats et risque de biais pour le critère de jugement « limitation de soins, prise en charge globale ».....	29
Tableau 8 : Risque de biais (à l'aide du <i>ROBINS-I tool</i>)	30
Tableau 9a : Présentation générale des critères de jugement et résultats principaux (études européennes)	31
Tableau 9b : Présentation générale des critères de jugement et résultats principaux (études américaines, canadienne et australienne)	33
Tableau 10 : Direction des biais	37

Figures

Figure 1 : Etapes de l'inclusion des études pour le critère « présence ou rédaction d'une directive anticipée »	15
Figure 2 : Etapes de la sélection des articles	19
Figure 3 : Exemple de calcul du nombre de sujets nécessaires	36

LISTE DES ABREVIATIONS

AD : *Advance Directives*

ACP : *Advance Care Planning*

AMV : analyse multivariée

CDJ : critère de jugement

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DA : Directives Anticipées

DNH : *Do-Not-Hospitalize*

DNI : *Do-Not-Intubate*

DNR : *Do-Not-Resuscitate*

(D)POAHC : *(Durable) Power of Attorney for Health Care* (procuration (durable) pour les soins de santé)

G/JPE : Gastrostomie/Jéjunostomie Percutanée Endoscopique

HRS : *Health and Retirement Study*

IV : intraveineuse

LATA : Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives

LW : *Living Wills*

min. : minimum

ns : non significatif

OPEPS : Office Parlementaire d’Evaluation des Politiques de Santé

OR : *Odds Ratio*

PEC : prise en charge

POLST/MOLST : *Physician/Medical Orders for Life-Sustaining Treatment*

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

RCP : Réanimation Cardio-Pulmonaire

ROBINS-I : *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*

USA : *United States of America*

USI : Unité de Soins Intensifs

INTRODUCTION

Définition – Législation : la loi française actuelle

Les directives anticipées (DA) sont des documents écrits permettant, selon la définition légale française, à « toute personne majeure d'exprimer sa volonté, pour le cas où elle serait un jour en incapacité de le faire ». Elles sont « rédigées par la personne et traitent de ses souhaits relatifs à sa fin de vie, en rapport avec les conditions de la poursuite, la limitation, l'arrêt ou le refus de traitements ou d'actes médicaux »¹.

Depuis février 2016, elles sont contraignantes, c'est-à-dire qu'elles « s'imposent au médecin [...] sauf en cas d'urgence vitale [...] et lorsque les DA apparaissent manifestement inappropriées ou non conformes à la situation médicale ». « Dans ces cas, la décision de ne pas appliquer les DA est prise à l'issue d'une procédure collégiale, inscrite dans le dossier médical, la personne de confiance ou à défaut, la famille ou les proches en sont informés »¹.

Enjeu principal des directives anticipées : le respect de l'autonomie du patient

Parmi les quatre principes fondamentaux de la bioéthique, figure l'autonomie du patient, qui reflète sa liberté². Cette autonomie englobe les choix du patient relatifs à sa fin de vie. La majorité des patients souhaite mourir à la maison³. Or actuellement en France, environ 60% des personnes décèdent à l'hôpital^{4,5}. Parmi elles, 40% y ont passé leur dernier mois de vie⁴. Par ailleurs, la surmédicalisation de la fin de vie peut aller à l'encontre de ce principe. En France, 12% des décès ont lieu en unité de soins intensifs⁵. De même, dans l'étude américaine *SUPPORT* (*Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment*) portant sur plus de 9 000 patients, 46% des patients ont été traités par ventilation mécanique au cours des trois derniers jours de vie⁶. Enfin, la question de la prise en charge nutritionnelle artificielle de la personne démente est très discutée^{7,8}. Les DA ont ainsi été développées pour renforcer l'autonomie du patient en fin de vie.

Usage des directives anticipées : quatre situations identifiées

Les DA ne sont pas applicables à toutes les situations cliniques. Trois critères sont indispensables :

- 1- Le patient est en « fin de vie »
- 2- Le patient n'est pas capable d'exprimer sa volonté
- 3- L'arrêt ou l'abstention des soins est susceptible d'entraîner le décès du patient.

A la lecture de la littérature, quatre situations cliniques ont été identifiées : 1- la fin de vie des patients polymorbides ; 2- les épisodes aigus graves de patients âgés non dépendants ; 3- la dépendance alimentaire des patients atteints de démence ; 4- les patients en état végétatif chronique. Ces situations sont détaillées dans le tableau 1. Chacune entraîne une problématique spécifique dans la prise de décision médicale, à laquelle les DA doivent pouvoir apporter une aide.

Tableau 1 : Situations cliniques au cours desquelles les DA sont utiles et problématiques rencontrées

Etat de santé initial	Situation(s) clinique(s)	Problématique(s)
Patient âgé, non dépendant, non dément Patient atteint de maladie grave (cancer, SLA, ...)	État de choc Traumatisme sévère	Soins intensifs Chirurgie lourde
Patient polymorbide en institution et/ou en phase terminale d'une maladie grave	Infection Décompensation organique Déshydratation	Hospitalisation PEC curative ou palliative
Patient atteint de démence sévère	Difficultés d'alimentation	Hydratation / nutrition artificielle
Patient jeune, en bonne santé	Etat végétatif chronique	Maintien au long cours de mesures intensives Hydratation / nutrition artificielle

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique ; PEC : prise en charge.

La prévalence de ces situations est très variable. En France environ 900 000 personnes souffrent de la maladie d'Alzheimer (données estimées pour 2014 par l'OPEPS)⁹ et 1 500 patients sont en état végétatif chronique ou pauci-relationnel (données de 2002)¹⁰. En considérant ces quatre situations, Silveira estime que sur 3 746 décès de patients de plus de 60 ans aux Etats-Unis, 42,5% des patients ont nécessité une décision médicale. Parmi eux, 70% étaient dans l'incapacité d'exprimer leur choix, soit un total de 30% de patients pour lesquels une DA aurait été utile¹¹. Une étude française portant sur 1 175 décès d'un service de soins intensifs retrouve des résultats similaires¹². Au total, les DA seraient donc utiles dans 30% des situations de fin de vie.

Controverse sur l'effet des directives anticipées

Les patients et leur famille ont un avis favorable sur les DA et pensent qu'ils peuvent faciliter la prise de décision du médecin^{13,14}. De même, la majorité des médecins est convaincue de l'utilité des DA dans le processus décisionnel¹⁵. Dans deux études, française et allemande, la présence de DA aurait influencé la décision prise par les médecins dans plus de 70% des cas^{16,17}.

Malgré ces opinions favorables sur les DA de part et d'autre du binôme médecin-patient, leur influence réelle suscite de nombreux débats^{18,19}. En 2004, Fagerlin et Schneider publient un commentaire détaillé sur « l'échec des DA », dont le cinquième point est l'absence d'effet dans la prise en charge du patient²⁰. Selon Teno *et al.*, cette inefficacité n'est pas due au non-respect des directives par les médecins, mais résulterait d'une interaction complexe entre plusieurs facteurs, notamment : le contenu des DA est vague et difficile à appliquer dans les situations cliniques courantes ; les DA ne sont prises en compte qu'une fois une limite franchie au-delà de laquelle le patient est considéré comme « *absolutely hopelessly ill* » ou « *actively dying* ». Dans ce cas, la présence de DA ne peut plus modifier l'objectif des soins²¹.

Terminologie

Le terme français de directives anticipées (DA) est un document écrit relatif aux souhaits du patient. Il est issu de la traduction littérale du terme anglo-saxon *advance directives*. Or ces deux termes n'ont pas la même signification. Le terme *advance directive* est défini, selon la loi américaine, comme un document combiné regroupant à la fois les souhaits du patient pour sa fin de vie et la désignation d'une personne de confiance²². De surcroît, cette définition n'est pas reprise uniformément dans la littérature. Les documents nommés *advance directives* peuvent également se rapporter à une DA voire à des documents signés par des tiers. D'autres termes tels que *living wills (LW)* ou *medical directives* se rattachent tantôt à une DA, tantôt à un autre document. Un aperçu non exhaustif des termes relatifs aux décisions anticipées est présenté dans le tableau 2.

Ce travail porte sur les DA, telles que définies dans la loi française. En cas de confusion possible, les termes originaux des articles seront utilisés.

Tableau 2 : Termes français et anglo-saxons désignant différents types de documents se rapportant aux décisions anticipées.

Document	Termes français	Termes anglo-saxons
Relatif aux souhaits du patient pour sa fin de vie, rédigé par le patient	Directive anticipée	<i>. Living will</i> <i>. Advance directive</i> <i>. “medical”-(restriction)-directive</i>
Désignant une personne de confiance	Désignation d’une personne de confiance	Documents Combinés <i>. Advance directive</i> <i>. Advance medical directive</i> <i>. Advance health care directive</i> <i>. POAHC / DPOAHC</i>
Relatif à la PEC du patient en fin de vie, rédigé par un tiers	(n’existe pas en France)	<i>. Health care proxy</i> <i>. POAHC / DPOAHC</i>
Relatif à la PEC du patient en fin de vie, rédigé par un médecin	LATA (en milieu hospitalier)	<i>. Advance directive</i> <i>. Living will</i> <i>. “medical”-(restriction)-directive</i>
		<i>. “medical”-order (DNR, DNI, DNH)</i> <i>. POLST/MOLST</i> <i>. “medical”-(restriction)-directive</i>

Cases vertes : documents inclus dans cette étude ; **Termes en gras** : terminologie la plus utilisée ;

Documents combinés : documents associant les souhaits du patient et la désignation d’une personne de confiance ;

“Medical”-(restriction)-directive : englobe de nombreux termes comme *feeding-tube restriction directive* ou *hospitalisation directive*.

PEC : prise en charge ; LATA : Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives ; DNR: *Do-Not-Resuscitate* ; DNI : *Do-Not-Intubate* ;

DNH : *Do-Not-Hospitalize* ; POLST/MOLST: *Physician/Medical Orders for Life-Sustaining Treatment* ; (D)POAHC : *(Durable) Power of Attorney for Health Care*.

Objectif

Les études évaluant l’impact des DA sont contradictoires et n’ont, à notre connaissance, jamais fait l’objet d’analyse critique. L’objectif de ce travail a donc été d’évaluer l’impact des DA dans la prise en charge des patients adultes en fin de vie, en réalisant une synthèse de la littérature.

MATERIEL ET METHODE

Cette étude est une revue systématique de la littérature réalisée suivant le guide PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)²³. Le protocole de l'étude a été enregistré sur PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Review*) le 10 mai 2016 (n° CRD42016037859)²⁴.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Type d'étude

Toutes les études interventionnelles ont été incluses, à l'exception des études avec cas fictifs (*vignette study*). En raison de difficultés méthodologiques et de considérations éthiques, très peu d'études interventionnelles étaient attendues. Les études observationnelles analytiques ont donc également été incluses.

Population

Les enfants/adolescents et les patients atteints de troubles psychiatriques possèdent des DA spécifiques et ont donc été exclus. Toutes les autres études, portant sur les adultes sans limite d'âge, ont été incluses.

Intervention / exposition

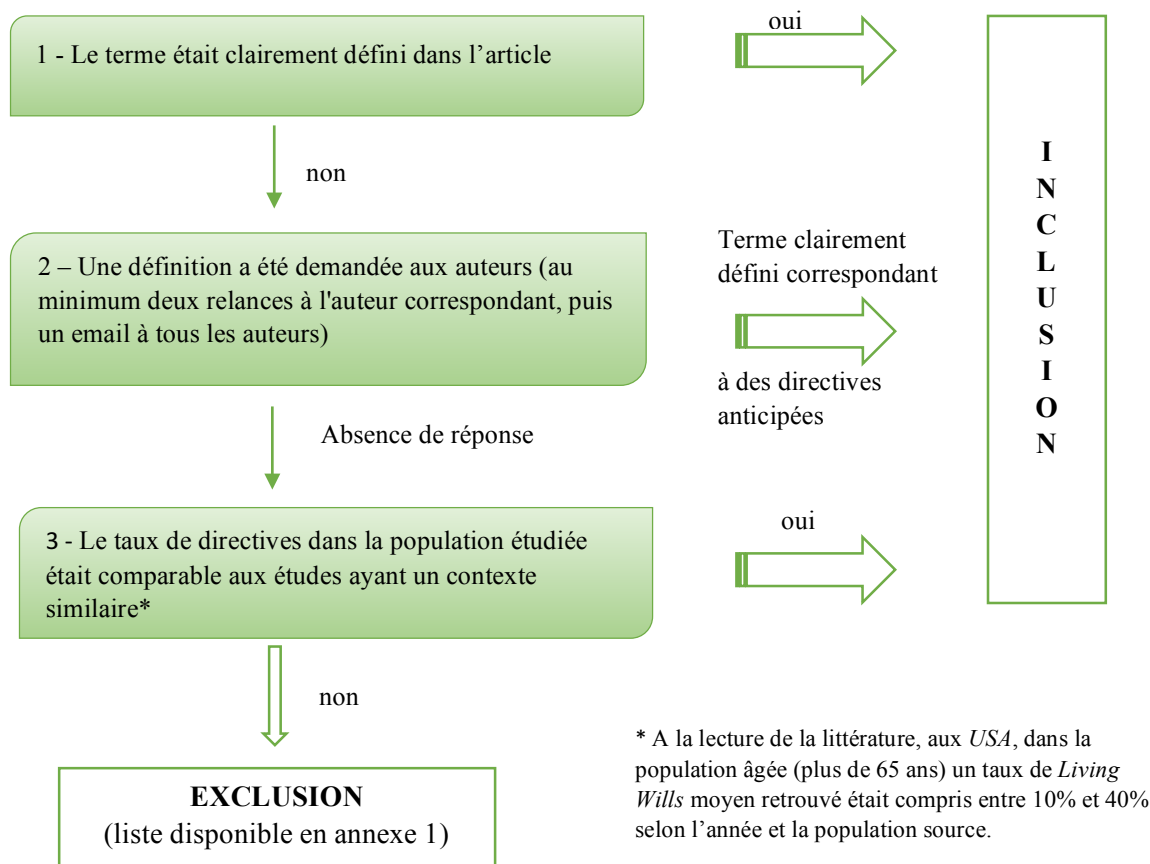
L'intervention choisie correspondait à la présence ou à la rédaction de DA, telles que définies dans l'introduction. Cela excluait les autres types de directives écrites (désignation d'une personne de confiance, *medical orders*, directives écrites par des tiers) et les directives orales. En raison de l'hétérogénéité des termes relatifs aux DA (tableau 2), trois étapes ont pu être nécessaires pour l'inclusion (figure 1).

Les articles dont les DA mentionnaient l'euthanasie ou le suicide assisté ont été exclus pour raisons éthiques.

Comparaison

Le groupe contrôle était constitué des patients sans DA, d'autres types de directives médicales pouvant être présentes.

Figure 1 : Etapes de l'inclusion des études pour le critère « présence ou rédaction d'une directive anticipée »



Critères de jugement

Les critères de jugement en lien avec le principe d'autonomie du patient ont été recherchés. Après analyse de la littérature, les critères suivants ont été inclus :

- Lieu de décès
- Hospitalisation ; prise en charge en Unité de Soins Intensifs
- Trois mesures de maintien des fonctions vitales : réanimation cardio-pulmonaire, ventilation artificielle (prise en charge ventilatoire), nutrition ou hydratation artificielle (prise en charge nutritionnelle)
- Décision d'abstention ou d'interruption thérapeutique ; objectif ciblé de soins (par exemple : « tous les soins possibles », « soins limités », « soins de confort »)

La dialyse est parfois considérée comme une mesure de maintien des fonctions vitales¹⁹. Cependant, ce traitement ne rentre pas exclusivement dans le cadre de la fin de vie, il n'a donc pas été inclus.

Critères spatio-temporels

Aucun filtre portant sur la date, le lieu ou la langue de publication n'a été utilisé. Seules les études publiées en anglais, allemand, français et espagnol ont été incluses. Les articles potentiels publiés dans d'autres langues ont été identifiés.

Identification de la littérature

Cinq bases de données bibliographiques ont été interrogées en avril 2016 :

- Medline (via Pubmed)
- Embase
- Science citation index (Web of Science)
- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
- ClinicalTrials

L'équation de recherche a été réalisée en anglais et combinait les termes relatifs aux directives anticipées avec les termes relatifs aux critères de jugement. L'équation pour Pubmed était la suivante :

1. (Advance directive adherence [MeSH] OR advance directives [MeSH] OR living wills [MeSH] OR right to die [MeSH]) OR (advance directive* OR advanced directive* OR living will* OR "advance health care directives" OR advance medical direct* OR advanced medical direct* OR advance healthcare directive* OR advanced health care directive* OR advanced healthcare directive*)
2. ("Place of care" OR "place of death" OR hospitalization OR "patient admission" OR "hospital admission" OR intensive care unit* OR ICU OR IUC)
3. ("Life-sustaining treatment" OR end of life care* OR Life-sustaining therap* OR treatment limitation* OR palliative care* OR palliative treatment* OR "palliative therapy")
4. (Resuscitation [MeSH] OR "resuscitation" OR CPR OR "heart massage")
5. (airway management [MeSH] OR "airway management" OR "mechanical breathing" OR "artificial respiration" OR mechanical ventilation* OR invasive ventilation* OR non-invasive ventilation* OR Intubation OR tracheostomy)
6. (feeding method [MeSH] OR "feeding method" OR "artificial nutrition" OR "artificial hydration" OR "artificial feeding" OR "tube feeding" OR "parenteral nutrition")
7. 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6
8. 1 AND 7

Cette équation a été adaptée pour les autres bases de données (annexe 2).

Tous les résumés ont été lus par deux auteurs (AA et TH) indépendamment à l'aide d'Abstrackr^{®25}. Si le résumé était jugé pertinent, le texte intégral était analysé et les données manquantes étaient demandées aux auteurs. Le deuxième auteur (TH) maîtrisait l'allemand écrit et oral. Les désaccords ont été résolus par discussion avec un troisième auteur (CB ou JPF) si nécessaire.

Les références bibliographiques des articles sélectionnés ont également été analysées pour identifier d'autres publications répondant aux critères de sélection.

Extraction des données

Pour chaque étude incluse, une grille de lecture prédéterminée a été utilisée et les données suivantes ont été extraites :

- Titre de l'étude, premier auteur, année de publication, journal
- Type d'étude
- Lieu et date de réalisation
- Population cible
- Nombre de participants, taux de DA
- Type d'intervention / exposition
- Type et contenu des DA
- Mode de recueil des données
- Critères de jugement et résultats
- Critères de qualité pour l'évaluation du risque des biais

En raison de l'importance des facteurs socio-culturels dans la fin de vie, les études ont été regroupées selon leur origine géographique.

Evaluation du risque de biais

Le risque de biais a été évalué pour chaque critère de jugement selon les recommandations du *Cochrane Bias Methods Group* à l'aide du *ROBINS-I tool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions)*, version août 2016²⁶. Il comporte 34 questions réparties en 7 domaines de biais (annexe 3) :

- Confusion
- Sélection des participants dans l'étude
- Mesure de l'intervention
- Eloignement de l'intervention prévue
- Données manquantes
- Mesure des critères de jugement
- Sélection dans le report des résultats

Chaque domaine comporte 4 niveaux de biais : faible (étude équivalente à un essai randomisé contrôlé de qualité), modéré, élevé et critique. Le biais le plus important parmi les 7 domaines détermine le biais global.

Analyse statistique des données

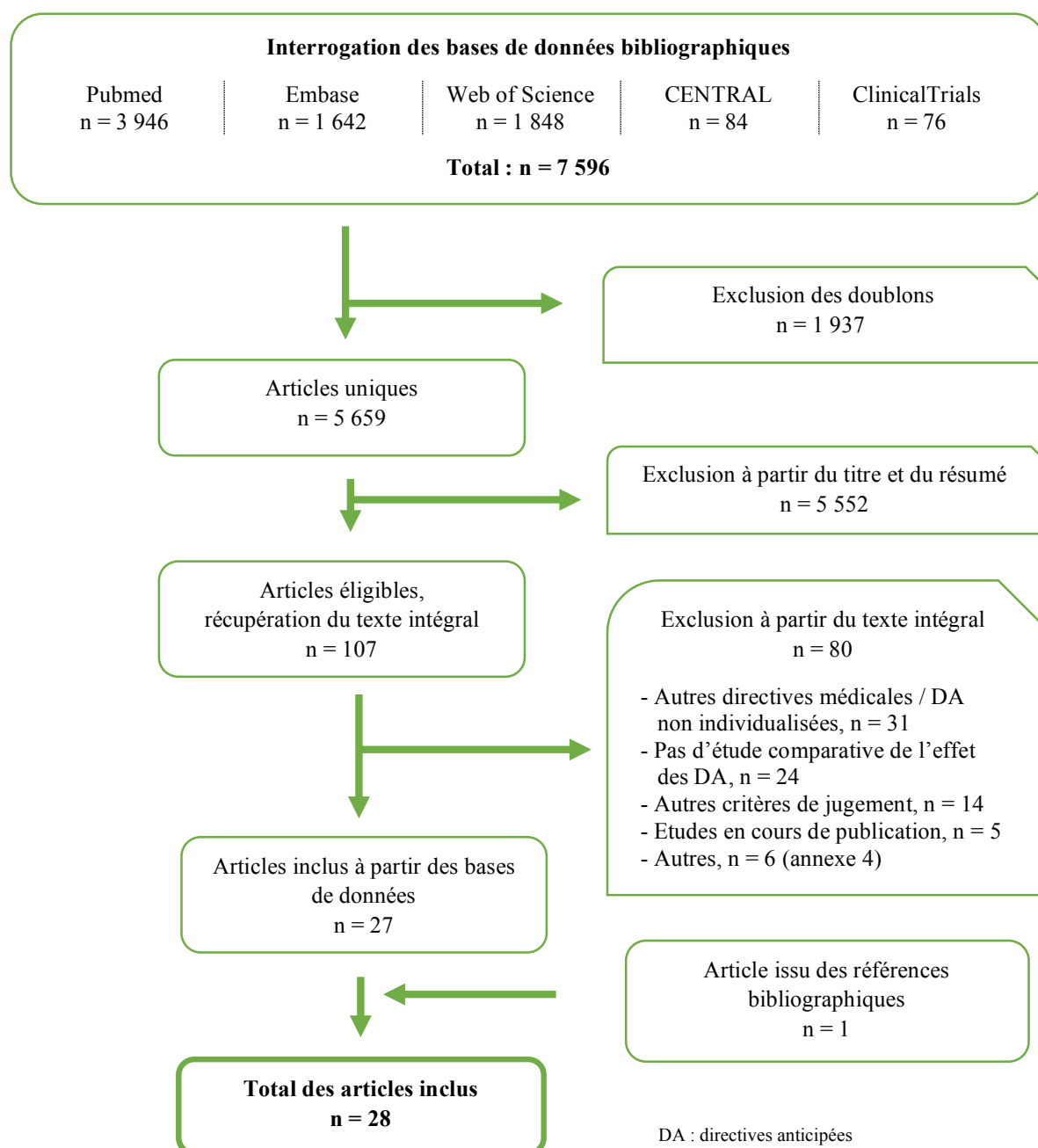
En raison de l'hétérogénéité et de la faible qualité des études, aucune méta-analyse n'a pu être réalisée.

RESULTATS

Sélection des articles

L'équation de recherche a permis l'identification de 7 596 articles. Vingt-huit articles ont été inclus. Les différentes étapes de sélection sont présentées dans la figure 2.

Figure 2 : Etapes de la sélection des articles



Caractéristiques des études

Vingt-deux études de cohortes rétrospectives, 4 études de cohortes prospectives et 2 études de cohortes appariées ont été incluses. Aucune étude interventionnelle n'a été identifiée. Toutes les études ont été publiées en anglais ou en allemand (aucun article publié dans une autre langue n'était éligible). Les principales caractéristiques des études sont présentées dans le tableau 3.

Sept études ont été menées en Europe, 19 aux *USA*, 1 au Canada et 1 en Australie. Dix-neuf études ont été réalisées en post-mortem. La population incluse dans les études était comprise entre 36 et 186 835 individus, dont 12 études avec plus de 1000 patients. La population source était issue principalement de maisons de retraites (8 études), d'unités de soins intensifs (6 études) et de la population générale (8 études, dont 5 utilisant la base de données de l'*Health and Retirement Study*²⁷). L'étude la plus ancienne s'intéressait aux décès survenus en 1986, la plus récente a réalisé un suivi de patients jusqu'en 2013.

Le recueil des données a été effectué via le dossier médical du patient, le certificat de décès et/ou en questionnant la famille ou le personnel soignant. Le groupe exposé était donc défini soit par la présence d'une DA dans le dossier médical, soit par la rédaction d'une DA selon les informations recueillies auprès des proches ou des soignants. Le contenu des DA était rarement précisé. Houttekier *et al.*²⁸ et Cohen-Mansfield *et al.*²⁹ ont étudié les DA « ne pas hospitaliser ». Bischoff *et al.*³⁰ ont observé séparément les DA selon les souhaits exprimés par le patient (« *comfort care* », « *some limits* » ou « *all care possible* »). Quatre études américaines ont clairement exclu les DA dans lesquelles le patient exprime le souhait de recevoir tous les traitements possibles (DA « *all care possible* »).

Tableau 3 : Caractéristiques des études (1/3)

1er auteur, année de publication	Type d'étude Lieu et date de réalisation	Population source	Echantillon N ^a (n ^b %)	Type et contenu des directives anticipées	Modes de recueil des données
ETUDES EUROPEENNES					
De Gendt 2013³¹	Cohorte rétrospective Belgique, 2006	Patients de 318 maisons de retraite, †	1 240 (5%)	<i>Advance directives</i> (7 types d'instructions écrites)	Questionnaires post-mortem remplis par une infirmière
Gágyor 2016³²	Cohorte rétrospective Allemagne, 2011	Patients de 30 médecins généralistes, > 18 ans, exclusion des décès par accident, intoxication ou suicide, †	451 (27%)	<i>Patientenverfügung</i>	Entretiens post-mortem avec le médecin traitant (avec dossier médical)
Hartog 2014³³	Cohorte appariée rétrospective Allemagne, 2010-2011	Patients PEC dans 4 USI (médicale, neurologique et chirurgicales) d'un CHU, †	530 (12%) 64/128 ^c	<i>Patientenverfügung</i>	Dossiers médicaux papiers et informatiques
Houttekier 2014²⁸	Cohorte rétrospective Belgique, 2010	Patients de 69 maisons de retraite, atteints de démence, †	198 (11%)	<i>"Do-Not-Hospitalize written AD"</i>	Questionnaires post-mortem remplis par une infirmière (avec dossier médical)
Karppinen 2014³⁴	Cohorte prospective Finlande, 2000-2010 (suivi de 10 ans)	Patients vivant à domicile (monocentrique), 75 à 95 ans, athérosclérotiques, †	207 (14,5%)	<i>"a signed consent, in which a person, who becomes unable to communicate as a consequence of a serious and incurable disease, gives permission in advance to forgo artificial life-sustaining treatments"</i>	Dossiers médicaux, examens cliniques, questionnaires postaux, évaluation par une infirmière chargée de recherche (caractéristiques du patient, DA) et certificats de décès (CDJ)
Riessen 2013³⁵	Cohorte rétrospective Allemagne, 2009-2010	Patients PEC dans une USI médicale, chirurgicale, neurologique d'un CHU, †	658 (12%)	<i>Patientenverfügung</i>	Dossiers médicaux informatiques
Van Oorschot 2004³⁶	Cohorte rétrospective Allemagne, 2002-2004	Patients atteints d'un cancer avec PEC palliative (monocentrique), †	72 (36%)	<i>Patientenverfügung</i>	Questionnaires post-mortem remplis par un proche
ETUDES AMERICAINES (USA)					
Ahronheim 2001³⁷	Cohorte rétrospective Neuf Etats 1994	Patients en maisons de retraite certifiées <i>Medicare</i> ou <i>Medicaid</i> , > 65 ans, atteints de troubles cognitifs très sévères avec perte de l'autonomie alimentaire	57 029 (9%)	<i>LW</i>	Dossiers médicaux informatiques
Bischoff 2013³⁰	Cohorte rétrospective USA, 1993-2007	Patients de la cohorte <i>HRS</i> , > 65 ans, †	4 394 (44%)	<i>Advance directive</i> ("written instructions about the treatment or care he wanted to receive during the final days of his life"). Contenu : 92% <i>comfort care</i> ; 5% <i>some limits</i> ; 3% <i>all care possible</i>	Entretiens post-mortem avec un proche (DA) et données <i>Medicare</i> (CDJ)
Cohen-Mansfield 2006²⁹	Cohorte prospective USA, (date de réalisation inconnue)	Patients d'une maison de retraite, "who could not make their own decisions"	52 (12%)	<i>Do-not-hospitalize</i>	Questionnaires remplis par un médecin

^a : nombre de participants de l'étude ; ^b : nombre de patients avec DA ; ^c : appariement patients avec DA / sans DA ; † : patients décédés ; *LW* : *Living Wills* ; *Patientenverfügung* : directives anticipées allemandes ; *AD* : *Advance Directives* ; DA : Directives Anticipées ; USI : Unité de Soins Intensifs ; CHU : Centre Hospitalier Universitaire ; PEC : pris en charge ; CDJ : critère de jugement.

HRS : *Health and Retirement Study* (étude de cohorte longitudinale, représentative des adultes américains de plus de 50 ans). *Medicare/Medicaid* : assurances de santé gérées par l'Etat américain.

Tableau 3 : Caractéristiques des études (2/3)

<i>ETUDES AMERICAINES (USA) – suite</i>					
1er auteur, année de publication	Type d'étude Date et lieu de réalisation	Population source	Echantillon N^a (n^b %)	Type et contenu des directives anticipées	Modes de recueil des données
Degenholtz 2004 ³⁸	Cohorte rétrospective USA, 1993-1995	Patients de la cohorte <i>HRS</i> , > 70 ans, décès soudains exclus, †	539 (40%)	<i>LW</i>	Entretiens post-mortem avec un proche
Dobbins 2007 ³⁹	Cohorte rétrospective Tennessee, 2002	Patients PEC dans un hôpital non universitaire, > 65 ans, †	160 (27%)	<i>LW</i>	Dossiers médicaux informatiques
Fried 1997 ⁴⁰	Cohorte rétrospective USA, 1991-1993	Patients de 103 maisons de retraite (filiales privées de centres de santé), > 65 ans, résidents à long terme (min. 12 mois sans hospitalisation dans les 6 premiers mois)	3 782 (21,5%)	<i>LW</i>	Dossiers médicaux informatiques
Gessert 2000 ⁴¹	Cohorte rétrospective Kansas, 1994-1998	Patients en maisons de retraite certifiées <i>Medicare</i> ou <i>Medicaid</i> , > 65 ans, atteints de troubles cognitifs très sévères avec perte de l'autonomie alimentaire	4 997 (26%)	<i>LW</i>	Dossiers médicaux informatiques
Gilbert 2015 ⁴²	Cohorte rétrospective New York, 2008-2012	Anciens combattants avec cancer hépatocellulaire PEC par une équipe de soins palliatifs, †	39 (44%)	<i>Advance directive</i> (forme combinée)	Dossiers médicaux
Goodmann 1998 ⁴³	Cohorte appariée prospective New Jersey, 1992-1995	Patients PEC dans une USI médico-chirurgicale d'un CHU, > 65 ans	401 (5%) 19/28 ^c	<i>LW</i>	Dossiers médicaux
	1992-1997 (suivi 1 à 5 ans)	Suivi post-USI	14/22 ^c	<i>LW</i>	Entretiens téléphoniques avec le médecin traitant
Halpern 2011 ⁴⁴	Cohorte rétrospective New-York, 2006-2008	Patients PEC dans une USI d'un centre oncologique	1 121 (16%)	<i>LW</i> ou forme combinée <i>LW-DPOAHC</i> ; exclusion des DA " <i>all care possible</i> "	Dossiers médicaux informatiques
Hanson 1996 ⁴⁵	Cohorte rétrospective USA, 1986	Patients > 25 ans, exclusion des décès post-traumatiques et périnataux, †	13 883 (10%)	<i>LW</i> (" <i>Did the person ever sign a paper stating NOT to use life-sustaining equipment or procedures if the person was definitely dying? This paper is sometimes called a living will.</i> ")	Certificats de décès et questionnaires remplis par les établissements de soins (CDJ) et questionnaires remplis par la famille (caractéristiques du patient, DA)
Hanson 1999 ⁴⁶	Cohorte rétrospective Caroline du Nord, 1994-1995	Patients > 65 ans, porteurs d'une maladie chronique, décès en CHU exclus, †	165 (44%)	<i>LW</i>	Certificats de décès et entretiens physiques avec le médecin traitant (CDJ), entretiens avec la famille (caractéristiques du patient, DA)

^a : nombre de participants de l'étude ; ^b : nombre de patients avec DA ; ^c : appariement patients avec DA / sans DA ; † : patients décédés ; *LW* : *Living Wills* ; *AD* : *Advance Directives* ; *DPOAHC* : *Durable Power of Attorney for Health Care* ; DA : Directives Anticipées ; USI : Unité de Soins Intensifs ; CHU : Centre Hospitalier Universitaire ; PEC : pris en charge ; CDJ : critère de jugement ; min. : minimum. *HRS* : *Health and Retirement Study* (étude de cohorte longitudinale, représentative des adultes américains de plus de 50 ans). *Medicare/Medicaid* : assurances de santé gérées par l'Etat américain.

Tableau 3 : Caractéristiques des études (3/3)

1er auteur, année de publication	Type d'étude Date et lieu de réalisation	Population source	Echantillon N ^a (n ^b %)	Type et contenu des directives anticipées	Modes de recueil des données
ETUDES AMERICAINES (USA) – suite					
Jacobson 1996 ⁴⁷	Cohorte rétrospective Utah, 1992	Patients > 18 ans, décès par suicide exclus, 70% de mormons, †	1 144 (48%)	<i>LW</i>	Certificat de décès (lieu de décès) et entretiens téléphoniques post-mortem avec un proche (DA, autres CDJ)
Levy 2012 ⁴⁸	Cohorte rétrospective USA, 2005-2007	Anciens combattants en maison de retraite, †	7 408 (32%)	<i>LW</i>	Dossiers médicaux informatiques
Mitchell 2003 ⁴⁹	Cohorte rétrospective USA, 1999	Patients de 15 135 maisons de retraite certifiées <i>Medicare</i> ou <i>Medicaid</i> , atteints de troubles cognitifs très sévères avec perte de l'autonomie alimentaire	186 835 (17%)	<i>LW</i>	Dossiers médicaux informatiques
Nicholas 2011 ⁵⁰	Cohorte rétrospective USA, 1998-2007	Patients de la cohorte <i>HRS</i> , > 65 ans, PEC par <i>Medicare</i> , †	3 302 (39%)	<i>Treatment-limiting AD</i> ("written instructions about the treatment or care he wanted to receive during the final days of his life" ; exclusion des DA "all care possible")	Entretiens post-mortem avec un proche (DA) et données <i>Medicare</i> (CDJ)
Nicholas 2014 ⁵¹	Cohorte rétrospective USA, 1998-2007	Patients de la cohorte <i>HRS</i> , > 65 ans, PEC par <i>Medicare</i> , †	3 876 (36% [§])	"written advance directive in the form of a living will that expressed a desire to limit care in certain situations"	Entretiens post-mortem avec un proche (DA) et données <i>Medicare</i> (CDJ)
Silveira 2010 ¹¹	Cohorte rétrospective USA, 2000-2006	Patients de la cohorte <i>HRS</i> , > 60 ans, "who need decision making and lacked decision making capacity", †	999 (46%)	<i>LW</i> seul (6,7%) ou <i>LW</i> + <i>DPOAHC</i> (37,8%)	Entretiens post-mortem avec un proche
Watch 2005 ⁵²	Cohorte rétrospective Nouveau Mexique, 2001-2003	Patients PEC dans une USI (chirurgicale post-traumatique), > 55 ans, †	66 (23%)	<i>formal advance directive</i>	Dossiers médicaux
ETUDES CANADIENNE ET AUSTRALIENNE					
Heyland 2015 ⁵³	Cohorte prospective Canada, 2009-2013 (suivi en USI jusqu'à sortie ou décès)	Patients PEC dans 22 USI (min. 24h), > 80 ans	610 (49%)	<i>LW or advance directive which stated preferred medical care</i>	Dossiers médicaux (CDJ), entretiens avec la famille (DA)
Kaambwa 2015 ⁵⁴	Cohorte prospective Australie, 2008-2009 (suivi 1 an)	Patients suivis après sortie de soins de suite (monocentrique), > 65 ans	228 (15%)	<i>Good Palliative Care Plan</i>	Entretiens téléphoniques avec les patients et dossiers médicaux

^a : nombre de participants de l'étude ; ^b : nombre de patients avec DA ; † : patients décédés ; [§] : pour le groupe « patients avec démence sévère » ; *LW* : *Living Wills* ; *AD* : *Advance Directives* ; *DPOAHC* : *Durable Power of Attorney for Health Care* ; DA : Directives Anticipées ; USI : Unité de Soins Intensifs ; PEC : pris en charge ; CDJ : critère de jugement ; min. : minimum.
HRS : *Health and Retirement Study* (étude de cohorte longitudinale, représentative des adultes américains de plus de 50 ans). *Medicare/Medicaid* : assurances de santé gérées par l'Etat américain.

Résultats et risque de biais

Quatorze études ont étudié le lieu de décès, 8 études le taux d'hospitalisation, 13 études l'utilisation de mesures de maintien des fonctions vitales et 12 études les prises en charge globales de limitation des soins. Les résultats et leur risque de biais sont présentés pour chaque critère de jugement dans les tableaux 4 à 7.

Le risque de biais est développé dans le tableau 8. Les deux principaux biais retrouvés étaient un biais de confusion et un biais de mesure de l'intervention. Un risque élevé de biais de confusion était présent dans 24 études. A la lecture de la littérature, les principales variables de confusion potentielles étaient l'âge, le sexe, l'état de santé, la situation familiale et le lieu de vie, auxquels s'ajoutaient l'ethnie, le type d'assurance santé et le niveau social aux *USA*. Dans 12 études, il n'a été réalisé aucune analyse multivariée. Dans 7 études, une analyse multivariée a été réalisée mais des facteurs de confusion majeurs n'ont pas été pris en compte. Enfin dans 5 études, les DA faisaient partie d'un ensemble de facteurs prédictifs analysés initialement en analyse bivariée ; en l'absence d'association significative, les DA n'étaient pas incluses dans l'analyse multivariée. Un risque élevé de biais de mesure de l'intervention était présent dans 12 études, secondairement à deux insuffisances méthodologiques : soit le type de document présenté comme une DA n'a pas été suffisamment bien défini lors du recueil des données, et des documents signés par des tiers ont pu être inclus ; soit le recueil des données était effectué via un entretien avec les proches plusieurs mois après le décès, entraînant un biais de rappel. Au total, toutes les études étaient à haut risque de biais sauf 2 études, jugées à risque modéré.

La première étude à risque modéré de biais était une étude de cohorte rétrospective réalisée par Mitchell *et al.*⁴⁹ en 2003. Les données concernaient 186 835 personnes atteintes de troubles cognitifs très sévères avec perte de l'autonomie alimentaire, résidant en maisons de retraite certifiées *Medicare* ou *Medicaid* aux *USA* en 1999. Parmi ces résidents, 17% avaient rédigé un *LW*. Le taux de nutrition par sonde atteignait 22% dans ce groupe, comparé à 36% dans le groupe sans *LW* ($OR_{\text{ajusté}} = 0,76 [0,74-0,78]$).

La deuxième étude à risque modéré de biais était une étude de cohorte appariée rétrospective allemande, publiée par Hartog *et al.*³³ en 2014. Dans quatre Unités de Soins Intensifs (une médicale, une neurologique et deux chirurgicales) d'un centre hospitalier universitaire, 64 patients possédant des DA et décédés en 2010-2011 ont été appariés à l'aide d'un score de propension réalisé par régression logistique à 128 patients sans DA. Sur les quatre critères de jugement analysés, seul le taux de réanimation cardio-pulmonaire était significativement plus faible dans le groupe DA (9,4% vs. 22,8% ; $p=0,029$). L'utilisation de

ventilation mécanique était plus faible dans le groupe DA, sans être significative (79,7% vs. 89,7% ; $p=0,074$). A contrario, la décision d'abstention thérapeutique était plus élevée, sans être significative, dans le groupe sans DA (45,3% vs. 58,6% ; $p=0,092$). La décision d'interruption thérapeutique était similaire entre les 2 groupes (46,9% vs. 46,9% ; $p=1$).

Tableau 4 : Résultats et risque de biais pour le critère de jugement « lieu de décès »

Critères de jugement		Résultats (groupe DA vs. contrôle)		Risque de biais global et principaux biais
ETUDES EUROPEENNES				
De Gendt 2013 ³¹	Décès en maison de retraite	90% vs. 79,6%	p=0,21	élevé (confusion, co-intervention, mesure de l'intervention)
	Décès à l'hôpital	10% vs. 20,4%		
Gágyor 2016 ³²	Décès à domicile / en maison de retraite	55% vs. 51,1%	OR = 1,2 (0,8-1,8)	élevé (confusion, sélection des participants)
	Décès à l'hôpital / en soins palliatifs	45% vs. 48,9%		
Karppinen 2014 ³⁴	Décès à domicile	16,7% vs. 5,6% ; p=0,031		élevé (biais de confusion)
	Décès en maison de retraite	6,7% vs. 14,7% (absence d'analyses statistiques)		
	Décès à l'hôpital	76,7% vs. 76,8% ; p=0,87		
	Décès en hospice	0% vs. 2,8% ; p=0,87		
Van Oorschot 2004 ³⁶	Lieu de décès correspondant aux souhaits	p=0,029 (données brutes indisponibles)		élevé (confusion, sélection des participants, mesure de l'intervention, données manquantes, mesure des résultats)
ETUDES AMERICAINES (USA)				
Bischoff 2013 ³⁰	Décès à l'hôpital	(données brutes indisponibles)		élevé (sélection des participants, mesure de l'intervention)
	AD only vs. no ACP	OR = 0,86 (0,73–1,01)		
	AD comfort care vs. no ACP	OR = 0,78 (0,71–0,86)		
	AD some limits vs. no ACP	OR = 0,80 (0,61–1,06)		
	All care possible vs. no ACP	OR = 0,82 (0,59–1,13)		
Degenholtz 2004 ³⁸	Décès à l'hôpital	(données brutes indisponibles)		élevé (mesure de l'intervention)
	Patient vivant à domicile	OR = 0,57 (0,35-0,94)		
	Patient vivant en maison de retraite	OR = 0,08 (0,04-0,17)		
Gilbert 2015 ⁴²	Décès à l'hôpital	7% vs. 42,9%	p=0,01	élevé (biais de confusion, données manquantes, report des résultats)
	Décès en maison de retraite / domicile	64,3% vs. 47,6%		
Hanson 1996 ⁴⁵	Décès à l'hôpital (soins de courte durée)	57% vs. 51% ; p<0,01		élevé (confusion, mesure de l'intervention)
Jacobson 1996 ⁴⁷	Décès à l'hôpital	29,6% vs. 36,3%	p<0,05	élevé (confusion, mesure de l'intervention)
	Décès en maison de retraite	31,3% vs. 27,3%		
	Décès à domicile	39,1% vs. 36,4%		
Levy 2012 ⁴⁸	Décès à l'hôpital	12,6% vs. 13,8%	p=0,16	élevé (biais de confusion)
	Décès en maison de retraite	87,4% vs. 86,2%		
Nicholas 2011 ⁵⁰	Décès à l'hôpital selon le taux de dépenses régionales dans la PEC de la fin de vie			élevé (confusion, sélection des participants, mesure de l'intervention)
	Toutes régions	37% vs. 43% ; p<0,001		
	Dépenses faibles	35% vs. 39% ; p=0,41		
	Dépenses moyennes	37% vs. 42% ; p=0,04		
	Dépenses élevées	38% vs. 47% ; p=0,003		
Nicholas 2014 ⁵¹	Décès à l'hôpital			élevé (sélection des participants, mesure de l'intervention)
	Patient vivant à domicile			
	Pas de démence	35,8% vs. 35,2% (ns)		
	Démence modérée	27,5% vs. 32,7% (ns)		
	Démence sévère	13,9% vs. 31,8% ; p<0,001		
	Patient vivant en maison de retraite			
	Pas de démence	17,9% vs. 27,2% ; p<0,01		
	Démence modérée	19,3% vs. 23,8% (ns)		
	Démence sévère	14,6% vs. 20,6% ; p<0,05		
Silveira 2010 ¹¹	Décès à l'hôpital	38,8% vs. 50,4% ; OR = 0,71 (0,47–1,07)		élevé (confusion, mesure de l'intervention)
ETUDE AUSTRALIENNE				
Kaambwa 2015 ⁵⁴	Décès à l'hôpital	60% vs. 59%	(absence d'analyses statistiques)	élevé (confusion, sélection des participants)
	Décès en maison de retraite	40% vs. 34%		
	Décès à domicile	0% vs. 7%		

AD : Advance Directives ; ACP : Advance Care Planning ; OR : Odds Ratio ; PEC : prise en charge ; ns : non significatif (sans précision).

Tableau 5 : Résultats et risque de biais pour le critère de jugement « hospitalisation / prise en charge en Unité de Soins Intensifs »

Critères de jugement		Résultats (groupe DA vs. contrôle)	Risque de biais global et principaux biais
ETUDES EUROPEENNES			
De Gendt 2013³¹	Transfert(s) à l'hôpital dans les 3 derniers mois de vie		élevé (confusion, co-intervention, mesure de l'intervention)
	Aucun transfert	55% vs. 57%	
	1 ou plusieurs transferts	46% vs. 43% p=0,173	
Houttekier 2014²⁸	Hospitalisation dans le dernier mois de vie	27,3% vs. 19,0% ; p=0,36	élevé (confusion)
ETUDES AMERICAINES (USA)			
Bischoff 2013³⁰	Hospitalisation dans le dernier mois de vie	(données brutes indisponibles)	élevé (sélection des participants, mesure de l'intervention)
	<i>AD only vs. no ACP</i>	OR = 0,92 (0,78-1,09)	
	<i>AD comfort care vs. no ACP</i>	OR = 0,97 (0,91-1,04)	
	<i>AD some limits vs. no ACP</i>	OR = 0,88 (0,66-1,17)	
	<i>All care possible vs. no ACP</i>	OR = 1,19 (0,98-1,45)	
	Admission en USI dans le dernier mois de vie		
	<i>AD only vs. no ACP</i>	OR = 0,81 (0,55-1,18)	
	<i>AD comfort care vs. no ACP</i>	OR = 0,86 (0,74-1,01)	
	<i>AD some limits vs. no ACP</i>	OR = 0,72 (0,43-1,21)	
	<i>All care possible vs. no ACP</i>	OR = 1,10 (0,72-1,69)	
Cohen-Mansfield 2006²⁹	Hospitalisation	17% vs. 67% ; p=0,043	élevé (confusion, sélection des participants, mesure de l'intervention et report des résultats)
Fried 1997⁴⁰	Hospitalisation sans décès entre le 7e et le 12e mois	23% vs. 25% ; p=0,271	élevé (confusion)
Goodman 1998⁴³	Hospitalisation post-USI (suivi de 1 à 5 ans)	100% vs. 27% ; p=0,03	élevé (confusion)
Nicholas 2011⁵⁰	Hospitalisation dans les 6 derniers mois de vie	71% vs. 73% ; p=0,25	élevé (confusion, sélection des participants, mesure de l'intervention)
Nicholas 2014⁵¹	PEC en USI		élevé (sélection des participants, mesure de l'intervention)
	Patients vivant à domicile		
	Pas de démence	28,2% vs. 26,2% (ns)	
	Démence modérée	20,5% vs. 21,9% (ns)	
	Démence sévère	10,2% vs. 19,6% ; p<0,01	
	Patients vivant en maison de retraite		
	Pas de démence	17,9% vs. 19,9% (ns)	
	Démence modérée	14,7% vs. 16,8% (ns)	
	Démence sévère	7,1% vs. 10,8% (ns)	

AD : Advance Directives ; ACP : Advance Care Planning ; OR : Odds Ratio ; USI : Unité de Soins Intensifs ; ns : non significatif (sans précision) ; PEC : prise en charge.

Tableau 6 : Résultats et risque de biais pour les critères de jugement « mesures de maintien des fonctions vitales »

Critères de jugement		Résultats (groupe DA vs. contrôle)	Risque de biais global et principaux biais
ETUDES EUROPEENNES			
Hartog 2014 ³³	RCP	9,4% vs. 22,8% ; p=0,029	modéré (confusion, données manquantes)
	Ventilation mécanique	79,7% vs. 89,7% ; p=0,074	
Karppinen 2014 ³⁴	RCP	10,0% vs. 8,5% ; p=0,78	élevé (confusion)
ETUDES AMERICAINES (USA)			
Ahronheim 2001 ³⁷	Nutrition par sonde	p<0,001 (données brutes indisponibles)	élevé (confusion)
Dobbins 2007 ³⁹	RCP	0% vs 10,3% (ns)	élevé (confusion)
	Ventilation mécanique	13,9% vs 25,6% (ns)	
	Nutrition artificielle	13,9% vs 22,2% (ns)	
Gessert 2000 ⁴¹	Nutrition par sonde ou parentérale depuis au moins 7 jours	9,3% vs. 12,5% ; OR = 0,77 (0,61-0,99)	élevé (confusion)
Goodman 1998 ⁴³	RCP	40% vs. 50% (absence d'analyses statistiques)	élevé (confusion)
Halpern 2011 ⁴⁴	RCP	2,8% vs. 6,0% (ns)	élevé (confusion)
	Ventilation mécanique	61,9% vs. 57,6% (ns)	
	Intubation	34,1% vs. 32,9% (ns)	
	Trachéostomie	13,6% vs. 13,5% (ns)	
	GPE/JPE	2,0% vs. 3,3% (ns)	
Hanson 1996 ⁴⁵	RCP	OR = 0,55 (0,53-0,57)	élevé (confusion, mesure de l'intervention)
	Support ventilatoire	OR = 0,53 (0,47-0,59) (données brutes indisponibles)	
Jacobson 1996 ⁴⁷	Ventilation mécanique	Non significatif (absence de données chiffrées)	élevé (confusion, mesure de l'intervention, report des résultats)
Mitchell 2003 ⁴⁹	Nutrition par sonde	22% vs. 36% ; OR = 0,76 (0,74-0,78)	modéré (confusion, mesure de l'intervention)
Nicholas 2011 ⁵⁰	Utilisation de soins intensifs (intubation et ventilation mécanique, trachéostomie, RCP, hémodialyse, nutrition artificielle) selon le taux de dépenses régionales dans la PEC de la fin de vie		élevé (confusion, sélection des participants, mesure de l'intervention)
	Toutes régions	34% vs. 39% ; p=0,002	
	Dépenses faibles	29% vs. 28% ; p=0,74	
	Dépenses moyennes	36% vs. 37% ; p=0,72	
	Dépenses élevées	39% vs. 44% ; p=0,11	
Nicholas 2014 ⁵¹	Utilisation de soins intensifs (intubation et ventilation mécanique, trachéostomie, RCP, hémodialyse, nutrition artificielle) Patients vivant à domicile		élevé (sélection des participants, mesure de l'intervention)
	Pas de démence	18,2% vs. 18,8% (ns)	
	Démence modérée	17,3% vs. 17,2% (ns)	
	Démence sévère	10,6% vs. 19,8% (ns)	
	Patients vivant en maison de retraite		
	Pas de démence	11,6% vs. 16,5% (ns)	
	Démence modérée	10,6% vs. 14,2% (ns)	
	Démence sévère	9,8% vs. 11,6% (ns)	
ETUDE CANADIENNE			
Heyland 2015 ⁵³	Ventilation non-invasive	16% vs. 19% ; p=0,33	élevé (confusion, mesure de l'intervention)
	Ventilation invasive	68% vs. 75% ; p=0,05	

RCP : Réanimation Cardio-Respiratoire ; OR : Odds Ratio ; GPE/JPE : gastrostomie/jéjunostomie ; PEC : prise en charge ; ns : non significatif (sans précision).

Tableau 7 : Résultats et risque de biais pour le critère de jugement « limitation de soins , prise en charge globale »

Critères de jugement		Résultats (groupe DA vs. contrôle)	Risque de biais global et principaux biais
ETUDES EUROPEENNES			
Hartog 2014 ³³	Abstention thérapeutique	45,3% vs. 58,6% ; p=0,092	modéré (confusion, données manquantes)
	Interruption thérapeutique	46,9% vs. 46,9% ; p=1	
Karppinen 2014 ³⁴	Soins intensifs (PEC en USI)	6,7% vs. 4,0%	p=0,85 élevé (confusion)
	Soins curatifs (traitement symptomatique ou invasif, antibiothérapie IV, chirurgie)	50% vs. 51,4%	
	Soins palliatifs (soins de confort pour éviter l'hospitalisation)	30% vs. 33,9%	
Riessen 2013 ³⁵	Thérapeutiques actives maximales	5% vs. 21%	(absence d'analyses statistiques) élevé (confusion)
	Soins de confort exclusifs	18% vs. 6%	
	Abstention thérapeutique	40% vs. 36%	
	Interruption thérapeutique	37% vs. 37%	
ETUDES AMERICAINES			
Degenholtz 2004 ³⁸	Soins de maintien des fonctions vitales	5% vs. 30% ; p<0,001	élevé (confusion, mesure de l'intervention, mesure du critère de jugement)
	Abstention thérapeutique	65% vs. 29% ; p<0,001	
	"Efforts pour garder le patient confortable et non douloureux"	94% vs. 86% ; p=0,0051	
Dobbins 2007 ³⁹	Plan de soins de confort	60,4% vs 51,3% (ns)	élevé (confusion)
Goodman 1998 ⁴³	Abstention thérapeutique	0% vs. 0%	(absence d'analyses statistiques) élevé (confusion)
	Interruption thérapeutique	60% vs. 40%	
Halpern 2011 ⁴⁴	Abstention thérapeutique	5,7% vs. 5,0% (ns)	élevé (confusion)
	Interruption thérapeutique	9,1% vs. 7,7% (ns)	
Hanson 1999 ⁴⁶	Score de pec selon l'intensité du traitement (RCP 7, pec ventilatoire 6, soins intensifs 5, pec nutritionnelle invasive 4, soins actifs 3, abstention thérapeutique 2, non-hospitalisation 1, soins de confort exclusifs 0)	2,2 vs. 3,1 ; p<0,01	élevé (confusion, sélection des participants, mesure de l'intervention, mesure du critère de jugement)
Jacobson 1996 ⁴⁷	Retrait d'une sonde d'alimentation	56,4% vs. 32,8% ; p<0,05	élevé (confusion, mesure de l'intervention, report des résultats)
	Arrêt d'une ventilation mécanique	Non significatif (pas de donnée chiffrée)	
Silveira 2010 ¹¹	Tous les soins possibles	8,1% vs. 27,7% ; OR = 0,33 (0,19 - 0,56)	élevé (confusion, mesure de l'intervention, mesure du critère de jugement)
	Limitation des soins	80,6% vs. 66% ; OR = 1,79 (1,28-2,50)	
	Soins de confort	96,8% vs. 91,3% ; OR = 2.59 (1,06-6,31)	
Watch 2005 ⁵²	Interruption thérapeutique	73,3% vs. 49,1% ; p=0,09	élevé (confusion, mesure de l'intervention)
ETUDE CANADIENNE			
Heyland 2015 ⁵³	Ventilation assistée		élevé (confusion, mesure de l'intervention)
	Abstention à l'admission	7% vs. 4% ; p=0,10	
	Abstention après l'admission	10% vs. 13% ; p=0,24	
	Interruption après l'admission	6% vs. 12% ; p=0,05	
	RCP		
	Abstention à l'admission	20% vs. 16% ; p=0,15	
	Abstention après l'admission	19% vs. 29% ; p=0,02	

USI : Unité de Soins Intensifs ; IV : intraveineuse ; OR : Odds Ratio ; PEC : prise en charge ; RCP : Réanimation Cardio-Pulmonaire.

Tableau 8 : Risque de biais (à l'aide du *ROBINS-I tool*)

Etudes	Biais global	Type de biais							Critères méthodologiques responsables des principaux biais
		Confusion	Sélection des participants	Mesure de l'intervention	Eloignement de l'intervention prévue	Données manquantes	Mesure des critères de jugement	Sélection dans le report des résultats	
ETUDES EUROPEENNES									
De Gendt 2013 ³¹	●	●	●	●	●	●	●	●	AMV non réalisée pour les DA* ; patients volontaires ; PEC palliative
Gágyor 2016 ³²	●	●	●	●	●	●	●	●	AMV non réalisée pour les DA* ; patients volontaires
Hartog 2014 ³³	●	●	●	●	●	●	●	●	facteurs de confusion ; 10% de données manquantes sur l'exposition
Houttekier 2014 ²⁸	●	●	●	●	●	●	●	●	AMV non réalisée pour les DA*
Karppinen 2014 ³⁴	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV
Riessen 2013 ³⁵	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV
Van Oorschot 2004 ³⁶	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV ; réponse volontaire ; biais de rappel ; 14% de données manquantes sur les DA ; CDJ subjectifs
ETUDES AMERICAINES (USA)									
Ahronheim 2001 ³⁷	●	●	●	●	●	●	●	●	AMV incomplète
Bischoff 2013 ³⁰	●	●	●	●	●	●	●	●	DA mal définies, biais de rappel ; sous-groupes sur critères subjectifs ; patients sans PEC dans le dernier mois de vie exclus
Cohen-Mansfield 2006 ²⁹	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV ; sélection des patients et groupes comparés arbitraires ; analyse statistique entre sous-groupes
Degenholtz 2004 ³⁸	●	●	●	●	●	●	●	●	AMV non réalisée pour les DA* ; DA mal définies, biais de rappel ; CDJ subjectifs demandés à la famille
Dobbins 2007 ³⁹	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV
Fried 1997 ⁴⁰	●	●	●	●	●	●	●	●	AMV non réalisée pour les DA*
Gessert 2000 ⁴¹	●	●	●	●	●	●	●	●	AMV incomplète
Gilbert 2015 ⁴²	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV ; 21% de données manquantes sur le CDJ ; multiples analyses
Goodman 1998 ⁴³	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV
Halpern 2011 ⁴⁴	●	●	●	●	●	●	●	●	AMV incomplète
Hanson 1996 ⁴⁵	●	●	●	●	●	●	●	●	AMV incomplète ; biais de rappel
Hanson 1999 ⁴⁶	●	●	●	●	●	●	●	●	AMV incomplète ; médecins volontaires ; biais de rappel ; mesure des résultats subjective
Jacobson 1996 ⁴⁷	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV ; biais de rappel ;multiples CDJ
Levy 2012 ⁴⁸	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV
Mitchell 2003 ⁴⁹	●	●	●	●	●	●	●	●	facteur de confusion ; DA mal définies
Nicholas 2011 ⁵⁰	●	●	●	●	●	●	●	●	Absence d'AMV ou AMV incomplète ; DA mal définies, biais de rappel ; patients non PEC dans les 6 derniers mois de vie exclus
Nicholas 2014 ⁵¹	●	●	●	●	●	●	●	●	DA mal définies, biais de rappel ; patients non PEC dans les 6 derniers mois de vie exclus
Silveira 2010 ¹¹	●	●	●	●	●	●	●	●	AMV incomplète ; DA mal définies, biais de rappel ; CDJ subjectifs demandés à la famille
Watch 2005 ⁵²	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV ; DA mal définies
ETUDES CANADIENNE ET AUSTRALIENNE									
Heyland 2015 ⁵³	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV ; DA mal définies
Kaambwa 2015 ⁵⁴	●	●	●	●	●	●	●	●	absence d'AMV ; PEC palliative

Risque de biais : ● élevé ; ● modéré ; ● faible ; ● Absence d'information ; ● Biais différents selon le CDJ

AMV : analyse multivariée ; CDJ : critère de jugement ; DA : directives anticipées ; PEC : prise en charge.

*AMV non réalisée pour les DA : une analyse multivariée a été réalisée dans l'étude, mais le facteur prédictif "DA" n'a pas été intégré dans la régression logistique, l'analyse bivariée ne montrant pas de différence significative.

Résultats selon l'origine géographique

Les résultats selon l'origine géographique de la population source ont été synthétisés dans les tableaux 9a et 9b et classés selon les six critères de jugement de la revue. Certaines études ont réalisé des analyses sur de nombreux sous-critères de jugement, tel que présentés dans les tableaux 4 à 7. Dans un souci de clarté, les analyses retrouvant une variation similaire (direction et force statistique) dans la prise en charge des patients avec et sans DA ont été regroupées et considérées comme un résultat unique. Par exemple, dans l'étude de Silveira *et al.*¹¹, les analyses respectives des trois objectifs de prise en charge globale (tous les soins possibles, limitation des soins et soins de confort) retrouvaient une diminution significative de la médicalisation des soins et ont donc été présentés comme un résultat unique ici. De même, 3 études^{30,50,51} ont réalisé des analyses sur des sous-populations et seuls les résultats principaux de ces études ont été présentés.

Sur les 7 études européennes, six analyses retrouvaient une diminution de la médicalisation dans le groupe DA, dont deux étaient statistiquement significatives. Cinq analyses retrouvaient une augmentation de la médicalisation (aucune significative). Trois analyses retrouvaient une prise en charge similaire (tableau 9a).

Tableau 9a : Présentation générale des critères de jugement et résultats principaux (études européennes)

	Lieu de décès *	Hospitalisation PEC en USI	Mesures de maintien des fonctions vitales			Limitation des soins, PEC globale
			RCP	PEC ventilatoire	PEC nutritionnelle	
ETUDES EUROPEENNES						
De Gendt 2013 ³¹	↘	↗	-	-	-	-
Gágyor 2016 ³²	↘	-	-	-	-	-
Hartog 2014 ³³	-	-	↘	↘	-	{ ↗ ↖ ↔
Houttekier 2014 ²⁸	-	↗	-	-	-	
Karppinen 2014 ³⁴	↔	-	↗	-	-	↗
Riessen 2013 ³⁵	-	-	-	-	-	{ ↘ ↖ ↔
Van Oorschot 2004 ³⁶	↘	-	-	-	-	

↘ : PEC significativement moins médicalisée pour le groupe DA (p<0,05)

↗ : PEC significativement plus médicalisée pour le groupe DA (p<0,05)

↖ : PEC moins médicalisée pour le groupe DA (p>0,05 ou absence d'analyses statistiques)

↗ : PEC plus médicalisée pour le groupe DA (p>0,05 ou absence d'analyses statistiques)

↔ : résultats similaires (<1% de différences dans les données brutes)

* Pour le lieu de décès, une PEC plus médicalisée correspond à un taux de décès à l'hôpital plus élevé ou un taux de décès à domicile ou en maison de retraite moins élevé.

USI : Unité de Soins Intensifs ; RCP : Réanimation Cardio-Pulmonaire ; PEC : prise en charge.

{ multiples sous-critères de jugement avec différents résultats

Dans les études américaines, dix-huit résultats montraient une prise en charge significativement moins médicalisée pour le groupe DA et deux une prise en charge plus médicalisée. Vingt-deux résultats n'étaient pas significatifs, dont dix-huit tendaient vers une prise en charge moins médicalisée pour le groupe DA et un vers une prise en charge plus médicalisée ; 3 résultats non significatifs n'étaient pas chiffrés (tableau 9b).

Dans les études canadienne et australienne, les 5 résultats étaient hétérogènes (tableau 9b).

Tableau 9b : Présentation générale des critères de jugement et résultats principaux (études américaines, canadienne et australienne)

	Lieu de décès *	Hospitalisation PEC en USI	Mesures de maintien des fonctions vitales			Limitation des soins, PEC globale
			RCP	PEC ventilatoire	PEC nutritionnelle	
ETUDES AMERICAINES (USA)						
Ahronheim 2001 ^{37 †}	-	-	-	-	↘	-
Bischoff 2013 ^{30 ‡}	{ ↘ ↘ ↘	↘	-	-	-	-
Cohen-Mansfield 2006 ²⁹		-	↘	-	-	-
Degenholtz 2004 ^{38 ‡}	↘	-	-	-	-	↘
Dobbins 2007 ³⁹	-	-	↘	↘	↘	↘
Fried 1997 ⁴⁰	-	↘	-	-	-	-
Gessert 2000 ^{41 †}	-	-	-	-	↘	-
Gilbert 2015 ⁴²	↘	-	-	-	-	-
Goodmann 1998 ⁴³	-	↗	↘	-	-	↘
Halpern 2011 ⁴⁴	-	-	↘	↗	↘	↘
Hanson 1996 ⁴⁵	↗	-	↘	↘	-	-
Hanson 1999 ⁴⁶	-	-	-	-	-	↘
Jacobson 1996 ⁴⁷	↘	-	-	X	X	{ ↘ X
Levy 2012 ⁴⁸	↘	-	-	-	-	
Mitchell 2003 ^{49 †}	-	-	-	-	↘	-
Nicholas 2011 ^{50 ‡}	↘	↘	# #			-
Nicholas 2014 ^{51 ‡}	↘	{ ↘ ↘				-
Silveira 2010 ^{11 ‡}	↘		-	-	-	-
Watch 2005 ⁵²	-	-	-	-	-	↘
ETUDES CANADIENNE, AUSTRALIENNE						
Heyland 2015 ⁵³	-	-	-	{ ↘ ↘	-	{ ↗ ↘
Kaambwa 2015 ⁵⁴	↔	-	-		-	

↘ : PEC significativement moins médicalisée pour le groupe DA ($p < 0,05$)

↗ : PEC significativement plus médicalisée pour le groupe DA ($p < 0,05$)

↘ : PEC moins médicalisée pour le groupe DA ($p > 0,05$ ou absence d'analyses statistiques)

↗ : PEC plus médicalisée pour le groupe DA ($p > 0,05$ ou absence d'analyses statistiques)

↔ : résultats similaires (<1% de différences dans les données brutes)

* Pour le lieu de décès, une PEC plus médicalisée correspond à un taux de décès à l'hôpital plus élevé ou un taux de décès à domicile ou en maison de retraite moins élevé.

† : ces 3 études utilisent la même base de données de résidents en maisons de retraite (3 périodes différentes).

‡ : ces 5 études utilisent la base de données nationale de l'*Health and Retirement Study* (populations sources en partie communes).

USI : Unité de Soins Intensifs ; RCP : Réanimation Cardio-Pulmonaire ; PEC : prise en charge.

{ multiples sous-critères de jugement
avec différents résultats

: résultat englobant les 3 critères

x : résultats non significatifs sans données
chiffrees disponibles

DISCUSSION

Résultats principaux

L'impact des DA dans la prise en charge des patients adultes en fin de vie est difficilement évaluable au regard des données actuelles de la littérature. La qualité méthodologique des 28 études incluses était insuffisante pour offrir des résultats fiables. La présence de DA semble entraîner une moindre médicalisation de la fin de vie aux *USA*. Cette tendance ne se retrouve pas en Europe et est à prendre avec précaution en raison des nombreux biais présents.

Forces et limites

D'un point de vue méthodologique, ce travail a été réalisé rigoureusement en suivant le protocole *PRISMA* pour le cadre de l'étude, puis en employant les outils du *ROBINS-I* pour l'analyse des biais. L'absence de limitation spatio-temporelle a permis de prétendre à une exhaustivité de la recherche. Une vision globale de la prise en charge des patients a été rendue possible grâce à l'étude des principales mesures de la fin de vie. L'analyse indépendante de deux auteurs (AA et TH) et la présence de deux superviseurs (CB et JPF), en cas de désaccord, a permis de minimiser les erreurs d'analyse. A notre connaissance, il s'agit de la première étude ciblée sur les DA qui prend en compte la problématique de la terminologie.

Comme pour toute revue de la littérature, un biais de publication n'a pu être évité. Les difficultés liées à la terminologie ont rendu la recherche ardue. Par exemple, il a été découvert en cours de rédaction que les *Durable Power of Attorney for Health Care (DPOAHC)* du Wisconsin aux *USA* contenaient également des *Living Wills* (documents combinés)⁵⁵. Ce type de documents étaient donc éligibles dans cette étude. Or le terme *DPOAHC* ne faisait pas partie de l'équation de recherche, et les études utilisant ce terme dans leur résumé ont été exclues sans lecture du texte intégral. De plus, nous n'avons pas obtenu de réponse d'une dizaine d'auteurs ne définissant pas correctement leur terme relatif aux DA, et l'inclusion ou l'exclusion d'études a pu être subjective (annexe 1). D'autres auteurs, comme Vandervoort *et al.*, ont signalé avoir fait une analyse secondaire sur les DA mais n'avoir pas gardé les données en raison de l'absence de résultats significatifs⁵⁶. De même, certains auteurs n'ont pas publié tous leurs résultats. Par exemple, Hanson *et al.* n'ont reporté que les résultats significatifs sur la réanimation cardio-pulmonaire et la ventilation, alors que « les mesures de maintien des fonctions vitales » étaient analysées au vu de leur méthodologie⁴⁵. Enfin,

l'analyse de la littérature grise s'est limitée à une recherche sur ClinicalTrials. Cependant, l'équation de recherche a été large donnant plus de 7 500 résultats et un seul article a été trouvé lors de la recherche bibliographique secondaire¹¹. Il paraît donc très peu probable qu'une étude pertinente ait été omise.

La principale limite de notre étude repose sur la sélection non exhaustive des critères de jugement mesurant la qualité de la fin de vie. Seuls les critères liés à l'autonomie du patient ont été sélectionnés. Les DA ont également un grand rôle à jouer dans d'autres domaines tels que le retentissement psychologique et émotionnel pour le patient et sa famille face aux situations de fin de vie ^{58,59}. Plusieurs études ont montré une diminution des peurs et de l'anxiété générées par ces situations en présence de DA^{60,61}. Il n'existe pas à notre connaissance de revue systématique de la littérature sur ce sujet précis.

Par ailleurs, le terme DA englobe aussi les documents dans lesquels le patient exprime le souhait de recevoir tous les traitements possibles (« *all care possible* »). Bien que rares (3% dans l'étude de Bischoff *et al.*³⁰), l'analyse des directives « *all care possible* » avec les DA « restrictives » diminue artificiellement l'effet de ces dernières. Or les directives « *all care possible* » n'ont été clairement exclues de l'analyse que dans quatre études américaines et analysées séparément dans une seule. L'analyse précise de l'impact des DA aurait nécessité d'individualiser ces différentes formes, ce qui n'a pas été possible.

Interprétation des résultats

Les résultats présentés dans cette revue conduisent à deux hypothèses opposées : soit les DA ont un léger impact sur la prise en charge des patients en fin de vie, et les nombreux résultats non significatifs sont secondaires à un manque de puissance des études ; soit il n'existe pas d'impact, et les résultats (significatifs ou non) sont dus aux nombreux biais présents dans ces études.

Avec seulement 12 études portant sur plus de 1 000 patients, la faible puissance des études peut expliquer une part importante de résultats non significatifs. En effet, l'impact des DA est binaire pour chaque individu : prise en charge médicalisée ou non. L'impact mesuré dans les études ne témoigne pas d'un effet pour chaque patient mais reflète le taux de patients concernés par l'effet des DA. Or le nombre de patients concernés dans une population non ciblée est naturellement faible pour deux raisons. D'une part, les DA ne seraient utiles que dans 30% des situations de fin de vie (*cf.* introduction). D'autre part, un impact des DA est observé uniquement si le médecin modifie sa prise en charge en raison d'une DA. Cette

deuxième notion est difficile à chiffrer et dépend à la fois de la population source²⁹, du critère de jugement analysé et de la pratique propre à chaque médecin^{31,46}. Par exemple, dans le cas d'une patiente démente souffrant d'une pneumonie, la décision d'hospitalisation ne sera pas systématique, qu'il y ait ou non une DA, et dépendra en partie de l'expérience du médecin. Si l'on considère arbitrairement que les DA modifient cette prise en charge dans 50% des cas, un impact ne sera visible que dans la moitié des situations où les DA sont utiles, soit 15% des cas. Le nombre de sujets nécessaires peut ainsi être rapidement supérieur à 1 000 patients. Un exemple de calcul du nombre de sujets nécessaires est présenté dans la figure 3.

Figure 3 : Exemple de calcul du nombre de sujets nécessaires

Dans le cadre de l'hospitalisation de résidents en maison de retraite dans les trois derniers mois de vie

- Hospitalisation prévue dans le groupe contrôle : 50% (d'après De Gendt *et al.*³¹)
 - Hospitalisation prévue dans le groupe DA : 42,5% (15% de moins que le groupe contrôle)
 - Risque alpha = 5%, Puissance = 80%
- => Nombre de sujets nécessaires : 1 382 (691 par groupe)

La faible qualité méthodologique des études retrouvées peut s'expliquer par deux points. D'une part, la réalisation d'une étude interventionnelle, et *a fortiori* randomisée contrôlée, se heurte à des difficultés éthiques et matérielles évidentes, entre autres : sélection d'une population initiale sans DA (entraînant un biais de sélection), suivi sur plusieurs années nécessaire, simple et double aveugle impossibles. Ce sujet ne peut donc être analysé qu'à l'aide d'études observationnelles analytiques. D'autre part, pour la moitié des études, les DA n'étaient pas le sujet principal de la recherche, mais un facteur prédictif parmi d'autres ou une analyse secondaire. La méthodologie n'était alors pas adaptée, et l'analyse statistique multivariée n'était pas réalisée pour les DA. Cela explique le niveau élevé du risque de biais.

L'analyse un à un des sept biais montre cependant un net risque de surestimation de l'impact des DA (tableau 10).

- *Biais de confusion* : trois des huit principaux facteurs de confusion entraînaient de façon systématique à la fois une augmentation du taux de rédaction des DA et une prise en charge moins médicalisée de la fin de vie : l'âge élevé, le sexe féminin et l'ethnie blanche (aux USA). Quatre autres facteurs (la situation familiale et sociale, le lieu de vie et le type d'assurance santé) semblaient également avoir un impact similaire mais de façon moins évidente. Seul l'état de santé avait une influence variable : les patients atteints d'un cancer avaient rédigé plus de DA et avaient une prise en charge moins médicalisée alors que la présence d'une démence avait en général un effet inverse (moins de DA et prise en charge moins médicalisée)^{40,44,45,62-64}.

- *Biais de mesure de l'intervention* : un entretien post-mortem avec la famille, parfois jusqu'à 24 mois après le décès du patient³⁰, entraînait systématiquement un risque élevé de biais de mesure de l'intervention. Dans la majorité des cas, ces situations étaient couplées à une définition imparfaite des DA. Des documents signés par des tiers ou par le médecin ont pu être considérés comme des DA par la famille du défunt. Or ces documents, comme les *POLST (Physician Orders for Life-Sustaining Treatment)*, semblent avoir un impact plus important sur la prise en charge en fin de vie⁶⁵.

- *Biais de sélection des participants* : pour 3 études européennes, la sélection des participants était basée sur le volontariat du personnel soignant. Ceux investis dans la fin de vie et sensibilisés aux DA ont probablement été plus enclins à participer.

- *Biais de mesure des critères de jugement* : cette mesure était parfois subjective et demandée à la famille ou au personnel soignant en charge du patient. Les prises en charge en adéquation avec le contenu des DA ont pu être plus fréquemment rapportées.

- *Biais d'éloignement de l'intervention prévue* : 2 études ont clairement montré qu'une prise en charge par une équipe palliative augmentait le taux de rédaction de DA^{31,54}. L'effet observé sur la fin de vie était donc biaisé par cette co-intervention, que très rarement prise en compte dans les autres études.

- *Biais de sélection dans le report des résultats* : il surestimait aussi l'impact des DA, les auteurs privilégiant naturellement les résultats « intéressants ».

- *Biais du aux données manquantes* : la direction de ce dernier biais n'était pas déterminable.

Tableau 10 : Direction des biais

Direction du biais	Catégorie du biais	Biais
Surestime l'impact des DA	Confusion	Facteurs de confusion : âge, sexe, ethnie, situation sociale et familiale, lieu de vie, type d'assurance santé, présence d'un cancer
	Sélection de participants dans l'étude	Basée sur le volontariat du personnel soignant
	Mesure de l'intervention	Définition imparfaite des DA
	Eloignement de l'intervention prévue	Co-intervention : PEC palliative avant la rédaction d'une DA
	Mesure des critères de jugement	Critères subjectifs demandés à la famille
Direction non déterminable	Sélection dans le report des résultats	Auteurs privilégiant les résultats « intéressants »
	Sélection des participants	Patients décédés
	Mesure de l'intervention	Biais de rappel
	Données manquantes	-
Sous-estime l'impact des DA	Confusion	Facteur de confusion : présence d'une démence

DA : directives anticipées ; PEC : prise en charge.

Bien que la puissance ait pu être un facteur limitant dans la majorité des études, la tendance générale d'un impact des DA dans la prise en charge des patients aux *USA* en fin de vie est très discutable en raison du niveau et de la direction des biais. Les études européennes, pour lesquelles les facteurs de confusion ont moins de poids et où la terminologie ne pose pas d'ambiguïté, ne retrouvent pas cette tendance.

La comparaison entre études européennes et américaines doit rester prudente. La prise en charge de la fin de vie est très dépendante à la fois du système de santé de chaque pays, mais aussi du rapport qu'entretient la société avec la fin de vie. L'exemple le plus marquant est la question financière aux *USA*, qui peut rendre difficile l'accès aux soins pour tous, notamment en fin de vie^{29,39}.

De nouvelles études sur une population importante, prenant notamment en compte les principaux facteurs de confusion et s'appuyant sur la présence réelle des DA dans le dossier médical, sont donc nécessaires pour pouvoir porter des conclusions fermes sur l'impact des DA. Cet impact dépend par ailleurs de nombreux facteurs, qu'il serait intéressant d'analyser. Fagerlin et Schneider en développent cinq dans une revue narrative de la littérature en 2004²⁰ : un taux de rédaction élevé dans la population ; l'accès aux DA par le corps médical ; une projection fiable dans le futur et des choix stables ; la présence de documents et d'un langage permettant d'exprimer le désir des patients concernant leur fin de vie ; un contenu adapté aux situations médicales.

*« Maman disait toujours :
"La [fin de] vie c'est comme une boîte de chocolats,
on ne sait jamais sur quoi on va tomber". »*

(d'après Forrest Gump, 1994)

BIBLIOGRAPHIE

1. Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie. 2016-87 février, 2016.
2. Le Coz P. Les principes éthiques et les émotions dans la décision médicale. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 2009 Nov 1;12(6):383–90.
3. Gauthier G. Fin de vie à domicile et préférence pour un lieu de décès: revue de la littérature. *Exercer*. 2015;26(118):52;60.
4. Pennec S, Gaymu J, Monnier A, Riou F, Aubry R, Pontone S, et al. Le dernier mois de l'existence : les lieux de fin de vie et de décès en France. *Population*. 2013;68(4):585.
5. Lalande F, Veber O. La mort à l'hôpital. IGAS - Inspection Générale des Affaires Sociales; 2010 Jan p. 164.
6. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). The SUPPORT Principal Investigators. *JAMA*. 1995;274(20):1591–8.
7. Hébuterne X. Poser une gastrostomie percutanée endoscopique chez un sujet âgé : une décision parfois difficile. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2002 mai;26(5):439–42.
8. Abitbol V, Selinger-Leneman H, Gallais Y, Piette F, Bouchon J, Piera J, et al. Résultats de la gastrostomie percutanée endoscopique chez le sujet âgé. Etude prospective dans un hôpital gériatrique. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2002;26:448–53.
9. Gallez C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. OPEPS (Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé); 2005 juillet. Report No.: 2454.
10. Circulaire DHOS/02/DGS/SD5D/DGAS n° 2002-288 du 3 mai 2002 relative à la création d'unités de soins dédiées aux personnes en état végétatif chronique ou en état pauci-relationnel. *Bulletin Officiel* n°2002-20.
11. Silveira MJ, Kim SYH, Langa KM. Advance directives and outcomes of surrogate decision making before death. *N Engl J Med*. 2010 Apr 1;362(13):1211–8.
12. Ferrand E, Robert R, Ingrand P, Lemaire F, French LATAREA Group. Withholding and withdrawal of life support in intensive-care units in France: a prospective survey. French LATAREA Group. *Lancet Lond Engl*. 2001 Jan 6;357(9249):9–14.
13. Clements JM. Patient perceptions on the use of advance directives and life prolonging technology. *Am J Hosp Palliat Care*. 2009 Sep;26(4):270–6.
14. van Oorschot B, Schuler M, Simon A, Flentje M. Advance directives: prevalence and attitudes of cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2012 Nov;20(11):2729–36.
15. Velasco-Sanz TR, Rayón-Valpuesta E. Advance directives in intensive care: Health professional competences. *Med Intensiva Soc Espanola Med Intensiva Unidades Coronarias*. 2016 Apr;40(3):154–62.

16. Wiese CHR, Bartels UE, Ruppert DB, Graf BM, Hanekop GG. Prehospital emergency physicians' experiences with advance directives in Germany: a questionnaire-based multicenter study. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Feb;77(2):172–9.
17. Pennec S, Monier A, Pontone S, Aubry R. Les décisions médicales en fin de vie en France. *Population et sociétés.* 2012 Nov;
18. Sabatino CP. The Evolution of Health Care Advance Planning Law and Policy. *Milbank Q.* 2010 Jun;88(2):211–39.
19. Wilkinson A, Wenger N, Shugarman LR. Literature review on advance directives. US Department of Health and Human Services, Volume June; 2007 juin p. 89.
20. Fagerlin A, Schneider CE. Enough. The failure of the living will. *Hastings Cent Rep.* 2004 Apr;34(2):30–42.
21. Teno J, Stevens M, Spornak S, Lynn J. Role of written advance directives in decision making: insights from qualitative and quantitative data. *J Gen Intern Med.* 1998;13(7):439–46.
22. Patient Self Determination Act (PSDA), Omnibus Reconciliation Act of 1990; 1990. United States General Accounting Office Washington, D.C. 20548 and Health, Education, and Human Services Division; 1995 Aug. Report No.: B-257739.
23. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
24. Higél T, Alaoui A, Bouton C, Fournier J-P. Impact of living wills on end-of-life care: protocol for a systematic review of comparative studies. *PROSPERO* 2016:CRD42016037859
25. Byron C. Wallace, Kevin Small, Carla E. Brodley, Joseph Lau and Thomas A. Trikalinos. Deploying an interactive machine learning system in an evidence-based practice center: abstract. In *Proc. of the ACM International Health Informatics Symposium (IHI)*, p.819--824. 2012.
26. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JPT. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* (in press).
27. Juster FT, Suzman R. An Overview of the Health and Retirement Study. *J Hum Resour.* 1995;30:S7–56.
28. Houttekier D, Vandervoort A, Van den Block L, van der Steen JT, Vander Stichele R, Deliens L. Hospitalizations of nursing home residents with dementia in the last month of life: results from a nationwide survey. *Palliat Med.* 2014 Oct;28(9):1110–7.

29. Cohen-Mansfield J, Lipson S. To hospitalize or not to hospitalize? That is the question: an analysis of decision making in the nursing home. *Behav Med*. 2006;(32:2):64–70.
30. Bischoff KE, Sudore R, Miao Y, Boscardin WJ, Smith AK. Advance care planning and the quality of end-of-life care in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Feb;61(2):209–14.
31. De Gendt C, Bilsen J, Stichele RV, Deliens L. Advance care planning and dying in nursing homes in Flanders, Belgium: a nationwide survey. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Feb;45(2):223–34.
32. Gágyor I, Himmel W, Pierau A, Chenot J-F. Dying at home or in the hospital? An observational study in German general practice. *Eur J Gen Pract*. 2016;22(1):9–15.
33. Hartog CS, Peschel I, Schwarzkopf D, Curtis JR, Westermann I, Kabisch B, et al. Are written advance directives helpful to guide end-of-life therapy in the intensive care unit? A retrospective matched-cohort study. *J Crit Care*. 2014 Feb;29(1):128–33.
34. Karppinen H, Laakkonen M-L, Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkälä KH. Living wills and end-of-life care of older people suffering from cardiovascular diseases: A ten-year follow-up. *Eur Geriatr Med*. 2014 Feb 1;5(1):31–4.
35. Riessen R, Bantlin C, Wiesing U, Haap M. End-of life decisions in intensive care units. Influence of patient wishes on therapeutic decision making. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin*. 2013 Jun;108(5):412–8.
36. van Oorschot B. Patients as partners. Tumor patients and their participation in medical decisions. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2004;10(47):992–9.
37. Ahronheim JC, Mulvihill M, Sieger C, Park P, Fries BE. State practice variations in the use of tube feeding for nursing home residents with severe cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Feb;49(2):148–52.
38. Degenholtz HB, Rhee Y, Arnold RM. Brief communication: the relationship between having a living will and dying in place. *Ann Intern Med*. 2004 Jul 20;141(2):113–7.
39. Dobbins EH. End-of-life decisions: influence of advance directives on patient care. *J Gerontol Nurs*. 2007 Oct;33(10):50–6.
40. Fried TR, Mor V. Frailty and hospitalization of long-term stay nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 1997 Mar;45(3):265–9.
41. Gessert CE, Mosier MC, Brown EF, Frey B. Tube feeding in nursing home residents with severe and irreversible cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Dec;48(12):1593–600.
42. Gilbert A, Dubeansky D, Garrido M, Howe J, Chang V. Palliative Social Work Services for Hepatocellular Cancer Patients at a VA Medical Center (S717). *J Pain Symptom Manage*. 2015 Feb 1;49(2):415–6.
43. Goodman MD, Tarnoff M, Slotman GJ. Effect of advance directives on the management of elderly critically ill patients. *Crit Care Med*. 1998 Apr;26(4):701–4.

44. Halpern NA, Pastores SM, Chou JF, Chawla S, Thaler HT. Advance directives in an oncologic intensive care unit: a contemporary analysis of their frequency, type, and impact. *J Palliat Med*. 2011 Apr;14(4):483–9.
45. Hanson LC, Rodgman E. The use of living wills at the end of life. A national study. *Arch Intern Med*. 1996 May 13;156(9):1018–22.
46. Hanson LC, Earp JA, Garrett J, Menon M, Danis M. Community physicians who provide terminal care. *Arch Intern Med*. 1999 May 24;159(10):1133–8.
47. Jacobson JA, Kasworm E, Battin MP, Francis LP, Green D, Botkin J, et al. Advance directives in Utah. Information from death certificates and informants. *Arch Intern Med*. 1996 Sep 9;156(16):1862–8.
48. Levy C, Hutt E, Pointer L. Site of death among veterans living in Veterans Affairs nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Mar;13(3):199–201.
49. Mitchell SL, Teno JM, Roy J, Kabumoto G, Mor V. Clinical and organizational factors associated with feeding tube use among nursing home residents with advanced cognitive impairment. *JAMA*. 2003 Jul 2;290(1):73–80.
50. Nicholas LH, Langa KM, Iwashyna TJ, Weir DR. Regional variation in the association between advance directives and end-of-life Medicare expenditures. *JAMA*. 2011 Oct 5;306(13):1447–53.
51. Nicholas LH, Bynum JPW, Iwashyna TJ, Weir DR, Langa KM. Advance directives and nursing home stays associated with less aggressive end-of-life care for patients with severe dementia. *Health Aff Proj Hope*. 2014 Apr;33(4):667–74.
52. Watch LS, Saxton-Daniels S, Schermer CR. Who has life-sustaining therapy withdrawn after injury? *J Trauma*. 2005 Dec;59(6):1320-1326-1327.
53. Heyland D, Cook D, Bagshaw SM, Garland A, Stelfox HT, Mehta S, et al. The Very Elderly Admitted to ICU: A Quality Finish? *Crit Care Med*. 2015 Jul;43(7):1352–60.
54. Kaambwa B, Ratcliffe J, Bradley SL, Masters S, Davies O, Whitehead C, et al. Costs and advance directives at the end of life: a case of the “Coaching Older Adults and Carers to have their preferences Heard (COACH)” trial. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:545.
55. Hammes BJ, Rooney BL. Death and end-of-life planning in one midwestern community. *Arch Intern Med*. 1998 Feb 23;158(4):383–90.
56. Vandervoort A, van den Block L, van der Steen JT, Vander Stichele R, Bilsen J, Deliens L. Advance directives and physicians’ orders in nursing home residents with dementia in Flanders, Belgium: prevalence and associated outcomes. *Int Psychogeriatr IPA*. 2012 Jul;24(7):1133–43.
57. Silveira MJ, Kim SYH, Langa KM. Advance directives and outcomes of surrogate decision making before death. *N Engl J Med*. 2010 Apr 1;362(13):1211–8.
58. Glavan BJ, Engelberg RA, Downey L, Curtis JR. Using the medical record to evaluate the quality of end-of-life care in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1138–46.

59. Kaspers PJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Deeg DJ, Pasman HRW. Decision-making capacity and communication about care of older people during their last three months of life. *BMC Palliat Care*. 2013;12:1.
60. Vandervoort A, Houttekier D, Vander Stichele R, van der Steen JT, Van den Block L. Quality of dying in nursing home residents dying with dementia: does advanced care planning matter? A nationwide postmortem study. *PloS One*. 2014;9(3):e91130.
61. Tilden VP, Tolle SW, Nelson CA, Fields J. Family decision-making to withdraw life-sustaining treatments from hospitalized patients. *Nurs Res*. 2001 Apr;50(2):105–15.
62. Tschirhart EC, Du Q, Kelley AS. Factors Influencing the Use of Intensive Procedures at the End of Life. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Nov;62(11):2088–94.
63. Grabowski DC. Predictors of nursing home hospitalization: a review of the literature. *Med Care Res Rev*. 2008 Feb;65(1):3–39.
64. Weitzen S, Teno JM, Fennell M, Mor V. Factors associated with site of death: a national study of where people die. *Med Care*. 2003 Feb;41(2):323–35.
65. Pedraza S, Culp S, Grey C, Falkenstine E, Moss A. Comparison of Patients' Practices and End-of-Life Outcomes with Use of Advance Directives and the Physician Orders for Scope of Treatment Program: Insights from a Statewide Registry. *Schedule With Abstracts* 359; 2015.

ANNEXES

Annexe 1 : Etudes exclues en raison d'une définition imprécise des directives anticipées

L'intervention choisie correspondait à la présence ou à la rédaction de DA, telles que définies dans l'introduction. Cela excluait les autres types de directives écrites (désignation d'une personne de confiance, *medical orders*, directives écrites par des tiers) et les directives orales. En raison de l'hétérogénéité des termes relatifs aux DA (tableau 2), trois étapes ont pu être nécessaires pour l'inclusion (figure 1).

Les études exclues à la suite de ces étapes étaient les suivantes :

Etudes	Termes utilisés dans les textes originaux	% de patients avec directives	Remarques
Kelley 2011 ¹	<i>"completion of an advance directive (living will, durable power of attorney for health care)."</i>	60%	HRS Absence de sous-groupe entre LW et DPOAHC
Tschirhart 2014 ²	<i>"A single variable extracted from the proxy interview after death was whether the subject had completed an advance directive."</i>	65%	HRS Taux de DA élevé faisant supposer la comptabilisation des LW et des DPOAHC
Jeurkar 2012 ³	<i>"presence of an advance directive"</i>	68,4%	Taux de DA élevé faisant supposer la comptabilisation des LW et des DPOAHC
Samala 2014 ⁴	<i>"presence of advance directives"</i>	57%	Taux de DA élevé faisant supposer la comptabilisation des LW et des DPOAHC

DA : directives anticipées ; AD : advance directives ; LW : living wills ; DPOAHC : durable power of attorney for health care ; HRS : Health and Retirement Study.

Références bibliographiques

1. Kelley AS, Ettner SL, Wenger NS, Sarkisian CA. Determinants of death in the hospital among older adults. J Am Geriatr Soc. 2011 Dec;59(12):2321–5.
2. Tschirhart EC, Du Q, Kelley AS. Factors Influencing the Use of Intensive Procedures at the End of Life. J Am Geriatr Soc. 2014 Nov;62(11):2088–94.
3. Jeurkar N, Farrington S, Craig TR, Slattery J, Harrold JK, Oldanie B, et al. Which hospice patients with cancer are able to die in the setting of their choice? Results of a retrospective cohort study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012 Aug 1;30(22):2783–7.
4. Samala R, Alvarez A, Gupta M, Rybicki L. Characteristics of patients referred to a community-based palliative care consultation service. J Pain Symptom Manage. :2016.

Annexe 2 : Equations de recherche pour chaque base de données

Pubmed

Cf. partie Matériel et Méthode

Embase

'living will'/exp OR 'right to die'/exp OR (advance AND directive* OR advanced AND directive* OR living AND will* OR 'advance health care directives' OR advance AND medical AND direct* OR advanced AND medical AND direct* OR advance AND healthcare AND directive* OR advanced AND health AND care AND directive* OR advanced AND healthcare AND directive*) AND ('place of care' OR 'place of death' OR hospitalization OR 'hospital admission' OR 'patient admission' OR intensive AND care AND unit* OR icu OR iuc OR ('life-sustaining treatment' OR end AND of AND life AND care* OR 'life sustaining' AND therap* OR treatment AND limitation* OR palliative AND care* OR palliative AND treatment*) OR 'palliative therapy' OR 'resuscitation'/exp OR resuscitation OR cpr OR 'heart massage' OR ('respiration control'/exp OR 'airway management' OR 'mechanical breathing' OR 'artificial respiration' OR mechanical AND ventilation* OR invasive AND ventilation* OR 'non invasive' AND ventilation*) OR intubation OR tracheostomy OR 'feeding'/exp OR 'feeding method' OR 'artificial nutrition' OR 'artificial hydration' OR 'artificial feeding' OR 'tube feeding' OR 'parenteral nutrition')

CENTRAL (Cochrane)

#1 MeSH descriptor: [Advance Directive Adherence] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Advance Directives] explode all trees
#3 MeSH descriptor: [Living Wills] explode all trees
#4 MeSH descriptor: [Right to Die] explode all trees
#5 "advance directive":ti,ab,kw
#6 "living will":ti,ab,kw
#7 "advance health care directives":ti,ab,kw
#8 "advanced healthcare directive":ti,ab,kw
#9 "advance medical directive":ti,ab,kw
#10 : #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
#11 "place of care":ti,ab,kw
#12 "place of death":ti,ab,kw
#13 "hospitalization":ti,ab,kw
#14 "patient admission":ti,ab,kw
#15 "hospital admission":ti,ab,kw
#16 "intensive care unit":ti,ab,kw
#17 IUC:ti,ab,kw
#18 ICU:ti,ab,kw
#19 : #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
#20 "life-sustaining treatment":ti,ab,kw
#21 "end of life care":ti,ab,kw
#22 "life sustaining therapy":ti,ab,kw
#23 "treatment limitation":ti,ab,kw
#24 "palliative care":ti,ab,kw
#25 "palliative treatment":ti,ab,kw
#26 "palliative therapy":ti,ab,kw
#27 : #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26

#28 MeSH descriptor: [Resuscitation] explode all trees
#29 "resuscitation":ti,ab,kw
#30 "CPR":ti,ab,kw
#31 "heart massage":ti,ab,kw
#32 : #28 or #29 or #30 or #31
#33 MeSH descriptor: [Airway Management] explode all trees
#34 "airway management":ti,ab,kw
#35 "mechanical breathing":ti,ab,kw
#36 "artificial respiration":ti,ab,kw
#37 "mechanical ventilation":ti,ab,kw
#38 "invasive ventilation":ti,ab,kw
#39 "non-invasive ventilation":ti,ab,kw
#40 "intubation":ti,ab,kw
#41 "tracheostomy":ti,ab,kw
#42 : #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41
#43 MeSH descriptor: [Feeding Methods] explode all trees
#44 "feeding method":ti,ab,kw
#45 "artificial nutrition":ti,ab,kw
#46 "artificial hydration":ti,ab,kw
#47 "artificial feeding":ti,ab,kw
#48 "tube feeding":ti,ab,kw
#49 "parenteral nutrition":ti,ab,kw
#50 : #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49
#51 : #19 or #27 or #32 or #42 or #50

#52 : #10 and #51

Web of Science

#1. TS = ((Advance\$ NEAR/2 directive\$) OR (living NEAR/0 will\$) OR “right to die”)

#2. TS = (("Place of care" OR "place of death" OR hospitali?ation OR "hospital admission" OR "patient admission" OR “intensive care unit*” OR ICU OR IUC) OR ("Life-sustaining treatment" OR “end of life care*” OR “Life-sustaining therap*” OR “treatment limitation*” OR “palliative care*” OR “palliative treatment*” OR "palliative therapy") OR (resuscitation OR CPR OR "heart massage") OR (“airway management” OR "mechanical breathing" OR "artificial respiration" OR “mechanical ventilation*” OR “invasive ventilation*” OR “non-invasive ventilation*” OR Intubation OR tracheostomy) OR (“feeding method” OR "Artificial nutrition" OR "artificial hydration" OR "artificial feeding" OR "tube feeding" OR "parenteral nutrition"))

#3. #1 AND #2

Clinicaltrials.gov

1. “Advance directive” OR “living wills”

2. "Place of care" OR "place of death" OR hospitalization OR "hospital admission" OR "patient admission" OR “intensive care unit” OR ICU OR IUC

3. "Life-sustaining treatment" OR “end of life care” OR “Life-sustaining therapy” OR “treatment limitation” OR “palliative care” OR “palliative treatment” OR "palliative therapy"

4. resuscitation OR CPR OR "heart massage"

5. “airway management” OR "mechanical breathing" OR "artificial respiration" OR “mechanical ventilation” OR “invasive ventilation” OR “non-invasive ventilation” OR Intubation OR tracheostomy

6. “feeding method” OR "Artificial nutrition" OR "artificial hydration" OR "artificial feeding" OR "tube feeding" OR "parenteral nutrition"

7. (1AND2) OR (1AND3) OR(1AND4) OR(1AND5) OR(1AND6)

1 - Bias due to confounding

1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?

If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signaling questions need be considered

If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:

1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?

If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6)

If Y/PY, proceed to question 1.3.

1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?

If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6)

If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)

Questions relating to baseline confounding only

1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding areas?

1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding areas that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?

1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?

Questions relating to baseline and time-varying confounding

1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that adjusted for all the important confounding areas and for time-varying confounding?

1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding areas that were adjusted for measured validly and reliably by the variables available in this study?

2 - Bias in selection of participants into the study

2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?

If N/PN to 2.1: go to 2.4

2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention

2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?

2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?

2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?

3 - Bias in measurement of interventions

3.1 Were intervention groups clearly defined?

3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?

3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?

4 - Bias due to departures from intended interventions

If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2

4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?

4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?

If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6

4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?

4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?

4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?

4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?

5 - Bias due to missing data

5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?

5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?

5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?

5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?

5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?

6 - Bias in measurement of outcomes

6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?

6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?

6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?

6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?

7 - Bias in selection of the reported result

Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...

7.1. ... multiple outcome measurements within the outcome domain?

7.2 ... multiple analyses of the intervention-outcome relationship?

7.3 ... different subgroups?

Annexe 4 : Critères d'exclusion des études classés « Autres »

Les critères d'exclusion des études sont développés dans la figure 2. Les critères d'exclusion classés « Autres » étaient les suivants :

- scénario fictif ou *vignette study* (1 article)
- absence d'étude des DA (1 article)
- absence de nécessité de soins de fin de vie dans le groupe DA (1 article)
- exclusion des DA « *comfort care* » (1 article)
- lieu de décès identique pour tous les patients (1 article)
- absence de groupe contrôle sans DA (1 article)

Vu, le Président du Jury,

Vu, les Directeurs de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

**Impact des Directives Anticipées dans la prise en charge des adultes en fin de vie :
revue systématique de la littérature**

Introduction. Les directives anticipées (DA) sont des documents écrits permettant à toute personne majeure d'exprimer sa volonté, dans le cas où elle serait un jour en incapacité de le faire. L'enjeu principal des DA est de préserver l'autonomie du patient dans ses décisions de fin de vie. L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'impact des DA dans la prise en charge des patients adultes en fin de vie.

Matériel et Méthode. Une revue systématique de la littérature a été menée en avril 2016 sur les bases de données bibliographiques Medline, Embase, Web of Science, ClinicalTrials et CENTRAL. Les études comparant des patients avec et sans DA et analysant les critères de jugement liés au principe d'autonomie du patient ont été incluses. Le risque de biais a été évalué à l'aide du *ROBINS-I tool*.

Résultats. 7 596 articles ont été identifiés. 28 études observationnelles ont été incluses. 7 études ont été menées en Europe, 19 aux *USA*, 1 au Canada et 1 en Australie. Le lieu de décès, le taux d'hospitalisation, l'utilisation de mesures de maintien des fonctions vitales et la limitation des soins ont été étudiés dans respectivement 14, 8, 13 et 12 études. Le risque de biais était élevé pour 26 études, modéré pour 2 études. 21 résultats montraient une prise en charge moins médicalisée pour les patients avec des DA, 3 une prise en charge plus médicalisée et 37 résultats n'étaient pas significatifs.

Discussion. L'impact des DA dans la prise en charge des patients adultes en fin de vie est difficilement évaluable. La qualité méthodologique des études réalisées était insuffisante pour offrir des résultats fiables. L'impact réel des DA semble cependant limité au vu du niveau et de la direction des biais. De futures études, avec une population importante, considérant les facteurs de confusion et s'appuyant sur la présence réelle des DA, sont nécessaires pour pouvoir porter des conclusions fermes sur l'impact des DA.

Mots clés : directives anticipées, soins de fin de vie, hospitalisation, réanimation cardio-pulmonaire, prise en charge des voies aériennes, nutrition artificielle, abstention thérapeutique, interruption thérapeutique, autonomie, revue systématique de la littérature.

ABSTRACT

Impact of Living Wills on adult patients' end-of-life care: a Systematic Literature Review

Introduction. According to French law, the *directives anticipées*, corresponding to Living Wills (LW), are written documents allowing any adult to express his/her willingness, in case where he/she would be incapable to do it. Their main issue is also to preserve patient's autonomy in his/her end-of-life decisions. The purpose of this work has been to assess impact of LW on adult patient's end-of-life care.

Material and Method. A Systematic literature review was performed in April 2016, using Medline, Embase, Web of Science, ClinicalTrials and CENTRAL databases. Studies comparing patients with and without LW and analysing outcomes related to patient's autonomy were included. Risk of bias was assessed with the ROBINS-I tool.

Results. 7 596 articles were identified. 28 observational studies were included. 7 studies were conducted in Europe, 19 in USA, 1 in Canada and 1 in Australia. Place of death, hospitalization, life-sustaining treatment and withdrawing or withholding treatment were examined in 14, 8, 13 et 12 studies respectively. Risk of bias was serious for 26 studies, moderate for 2 studies. 21 results showed a decrease of the medical care for patients with LW, 3 an increase and 37 results weren't significant.

Discussion. Impact of LW on adult patient's end-of-life care is difficult to assess. Methodological quality of included studies is insufficient to offer reliable results. Impact of LW seems limited in view of level and direction of biases. Further studies, with important population, considering main confounding factors and based on real presence of LW in medical records, are also necessary to bring strong conclusions on LW impact.

Keywords: living wills, advance directive adherence, terminal care, hospitalization, cardiopulmonary resuscitation, airway management, artificial feeding, withholding treatments, withdrawing treatments, aged, personal autonomy, systematic review.