

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte

Modalités d'utilisation, notamment hors-AMM, de certains médicaments :

- anesthésiques locaux par voie périmédullaire, parentérale et topique ;
- fentanyl, sufentanil ;
- kétamine ;
- MEOPA ;
- méthadone ;
- midazolam ;
- morphine par voie périmédullaire et intracérébroventriculaire ;
- propofol

ARGUMENTAIRE

GROUPE DE TRAVAIL

Michèle-Hélène SALAMAGNE, anesthésiste-réanimateur, présidente du groupe de travail, Paris
Nathalie MICHENOT, médecin de soins palliatifs, chargée de projet, Paris
Muriel UZZAN, Afssaps

Luc ALAVOINE, directeur du réseau OCEANE, Montreuil
Nadine ATTAL, neurologue, Boulogne
Anne-Marie CALLENS, Afssaps
Bernard CALVINO, neurophysiologiste, Paris
Marie-Anne COURNE, Afssaps
Sophie DE LA MARANDAIS, pharmacien, Paris
Catherine DEGUINES, Afssaps
Stéphane DONNADIEU anesthésiste-réanimateur, représentant la SFAR, Paris
Nathalie DUMARCET, Afssaps
Lucie HACPILLE, médecin de soins palliatifs, Rouen
Diane HALLE, Afssaps

Francine HIRSZOWSKI, médecin généraliste, Paris
Patrick JAVEL, cadre infirmier du réseau Respa vie, Nantes
Ivan KRAKOWSKI, oncologue, représentant la FNCLCC (centre de lutte contre le cancer), Vandoeuvre Les Nancy
Agnès LANGLADE[†], anesthésiste-réanimateur, Paris
Guillemette LAVAL, médecin de soins palliatifs, Grenoble, représentante la SFAP
Véronique LAVERGNE, Afssaps
Cédric PAINDAVOINE, HAS
Philippe POULAIN, anesthésiste-réanimateur, Toulouse
Luc RIBEAUCOUP, gériatre, Paris
Anne RICHARD, anesthésiste-réanimateur, St-Etienne, représentante de la SFAP
Nathalie RICHARD, Afssaps
Sylvie ROSTAING, anesthésiste-réanimateur, Paris, représentant la SFETD
Caroline VIGNEAU, pharmacologue, Nantes

GROUPE DE LECTURE

Régis AUBRY, responsable du département douleur soins palliatifs, Besançon
Elisabeth BALLADUR, HAD, Paris
Michel BENAMOU, unité de soins palliatifs, Paris
Véronique BLANCHET, centre d'évaluation et de traitement de la douleur, Paris
Louis BRASSEUR, anesthésie-réanimation, Paris
Jean BRUXELLE, SEFTD, anesthésie-réanimation, Paris
Benoit BURUCOA, équipe mobile de soins palliatifs, Pessac
Gérard CUNIN, anesthésie-réanimation, Paris
Thierry DELORME, anesthésie-réanimation, Paris
Bernard DEVALOIS, unité de Soins Palliatifs, Paris
Edouard FERRAND, anesthésie-réanimation, Paris
Philippe HUBAULT, équipe mobile de soins palliatifs, Angers
Jean-Michel LASSAUNIÈRE, centre de soins palliatifs, Paris
Claude TOULOUSE, unité de soins palliatifs, Bordeaux
Marc MAGNET, soins et santé, Lyon
Michel MALLARET, CRPV, Grenoble

Donatien MALLET, unité de soins palliatifs, Luynes
Thierry MARMET, unité de soins palliatifs, Toulouse
Nadine MEMRAN, consultation douleur, Mougins
François NATALI, pneumologie, Brest
Jean-Michel PELLAT, anesthésie-réanimation, Grenoble
Isabelle POINDRON, unité de soins palliatifs, Paris
Sylvain POURCHET, unité de soins palliatifs, Paris
Aline ROY- MOREAU, consultation douleur, Bressuire
Sébastien SALAS, oncologie médicale, Marseille
Anna SIMON, unité d'évaluation et de traitement de la douleur, équipe Mobile de Soins Palliatifs, Strasbourg
Noëlle VESCOVALI, responsable du Pallium, Trappes
Marcel-Louis VIALARD, unité de soins palliatifs, Paris
Daniel VITTECOQ, maladies infectieuses et tropicales, Paris
Sabine VOISIN- SALTIEL, DISSPO, Paris
Chantal VIROT, unité mobile de soins palliatifs, Nevers
Bernard WARY, unité de soins palliatifs, Metz

COMITE DE VALIDATION

Caulin Charles, Président, thérapeute, Paris
Bergmann Jean-François, Vice-Président, thérapeute, Paris
Vittecoq Daniel, infectiologue, Paris, Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché
Bouvenot Gilles, thérapeute, Marseille, Président de la Commission de la Transparence
Merle Louis, Pharmacologue, Limoges, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Jolliet Pascale, pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité

Ambrosi Pierre, thérapeute - cardiologue, Marseille
Ballereau Françoise, pharmacien, Nantes

Bannwarth Bernard, thérapeute, Bordeaux
Debrix Isabelle, pharmacien, Paris
Dessi Frédéric, neurologue, Bobigny
Gerson Michel, endocrinologue, Le Havre
Girard Laurence, gériatre, Paris
Goichot Bernard, interniste, Strasbourg
Larrumbe Jean-Pierre, généraliste, Velaux
Lièvre, Michel, méthodologiste, Lyon
Manceron Véronique, interniste, Colombes
Montagne Olivier, thérapeute - cardiologue, Créteil
Riché Christian, pharmacologue, Brest
Santana Pascale, généraliste, Paris
Teboul Patrick, généraliste - urgentiste, Paris
Wong Olivier, généraliste, Paris

SOMMAIRE

1	ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PERIMEDULLAIRE.....	7
1.1	Pharmacologie.....	7
1.2	Pharmacocinétique et modalités d'administration.....	7
1.3	Utilisation des en soins palliatifs.....	8
1.3.1	Dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché.....	8
1.3.2	Douleur rebelle.....	8
2	ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PARENTERALE.....	17
2.1	Pharmacologie.....	17
2.2	Pharmacocinétique et modalités d'administration.....	17
2.3	Utilisation des anesthésiques locaux par voie parentérale en soins palliatifs.....	17
2.3.1	Douleurs rebelles.....	17
3	ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE TOPIQUE.....	25
3.1	Pharmacologie.....	25
3.2	Pharmacocinétique et modalités d'administration.....	25
3.3	Utilisation en soins palliatifs.....	25
4	FENTANYL, SUFENTANIL.....	28
4.1	Pharmacologie.....	28
4.2	Pharmacocinétique et modalités d'administration.....	28
4.3	Utilisation en soins palliatifs.....	29
4.3.1	Douleurs rebelles.....	29
5	KETAMINE.....	34
5.1	Pharmacologie.....	34
5.2	Pharmacocinétique et modalités d'administration.....	35
5.3	Utilisation en soins palliatifs.....	36
5.3.1	Douleur rebelle.....	36
5.3.2	Antalgie pour la réalisation de soins douloureux.....	37
5.3.3	Conseils et précautions d'utilisation.....	38
5.3.4	Conseils et précautions d'utilisation.....	40
6	MEOPA.....	53
6.1	Pharmacologie.....	53
6.2	Pharmacocinétique.....	53
6.3	Utilisation en soins palliatifs.....	54
6.3.1	Antalgie pour la réalisation de soins douloureux.....	54
6.3.2	Accès douloureux hors soins.....	54
6.3.3	Conseils et précautions d'utilisation.....	55
7	METHADONE.....	59
7.1	Pharmacologie.....	59
7.2	Pharmacocinétique et métabolisme.....	59
7.3	Utilisation en soins palliatifs.....	60
8	MIDAZOLAM.....	68
8.1	Pharmacologie.....	68
8.2	Pharmacocinétique et modalités d'administration.....	68
8.3	Utilisation en soins palliatifs.....	69
8.3.1	Antalgie pour la réalisation de soins douloureux.....	69
8.3.2	Sédation en phase terminale.....	69
8.3.3	Conseils et précautions d'utilisation.....	70
9	MORPHINE PAR VOIES Périmedullaire et intracérébroventriculaire.....	78
9.1	Pharmacologie.....	78
9.2	Pharmacocinétique et modalités d'administration.....	78
9.3	Cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché.....	79
9.4	Utilisation en soins palliatifs.....	80
9.4.1	Conseils et précautions d'utilisation.....	81
9.4.2	<i>Surveillance</i>	82
10	PROPOFOL.....	97
10.1	Pharmacologie.....	97
10.2	Pharmacocinétique et modalités d'administration.....	97
10.3	Utilisation en soins palliatifs.....	97
10.3.1	Sédation en phase terminale.....	97
10.3.2	Anesthésie pour la réalisation de soins douloureux.....	98
10.3.3	Conseils et précautions d'utilisation.....	98
ANNEXE 1	104
TECHNIQUE DE L'ADMINISTRATION DES ANTALGIQUES PAR VOIES PERIMEDULLAIRES OU INTRACEREBROVENTRICULAIRE		
ANNEXE 2	105
SPECIFICITES DE LA METHADONE		
ANNEXE 3	109
LES OPIOIDES PEUVENT ENTRAINER UNE PHARMACODEPENDANCE		
ANNEXE 4	110
DENOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES - NOMS COMMERCIAUX – FORMES ET DOSAGES - DISPONIBILITES		
ANNEXE 5	116
LECTURE COMMENTEE DE LA LOI RELATIVE AUX DROITS DES MALADES ET A LA FIN DE VIE		
ANNEXE 6	121
CONSEIL D'UTILISATION DE LA PCA		
ANNEXE 7	126
CIRCULAIRE DU 25 MARS 2008 RELATIVE A L'ORGANISATION DES SOINS PALLIATIFS		

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés.

Le groupe de travail de l'AFSSAPS a regroupé des experts de compétence (anesthésie-réanimation, gériatrie, neurophysiciens, médecins de soins palliatifs, pharmacologue, neurologue, oncologue, pharmaciens, cadre infirmier et médecine générale), de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'AFSSAPS. Avec l'aide d'une chargée de projet, les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe.

Plusieurs sociétés savantes et diverses associations de formation des médecins ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation : SFAR, SFAP, SFETD, FNLCC, AFSSOS, FFMG.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline*, *Embase*, *Pascal* et *Cochrane*, avec l'aide et le soutien du centre François Xavier Bagnoud du Centre National en Soins Palliatifs (CNDP). Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise à partir de 1998.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants : douleur, (cancer), soins palliatifs, adultes, kétamine, morphine, MEOPA, protoxyde d'azote, fentanyl IV, sufentanyl, midazolam, propofol, méthadone.

Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 278 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par la HAS (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau infra). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'AFSSAPS.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES/HAS

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 : Etudes cas-témoin Niveau 4 : Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Abréviations :

AFSSAPS : Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
 AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
 AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
 AVC : Accident Vasculaire Cérébral
 CO₂ : Dioxyde de Carbone
 DHOS : Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
 EAPC : Association européenne des soins palliatifs
 EEG : Electro-encéphalogramme
 EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
 EVA : Echelle visuelle analogique
 FDA : Food Drug Administration
 HAD : Hospitalisation à Domicile
 HAS : Haute Autorité de Santé
 IV : Intraveineux

IT : Intrathécal
 LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
 LSD : Diéthylamide de l'Acide Lysergique
 MEO : Morphine Equivalent Orale
 NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
 NO₂ : protoxyde d'azote
 ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
 PCA : Patient Controlled Analgesia
 PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique
 PO : Per Os
 QT : Temps de systole ventriculaire SC : Sous-Cutané
 SaO₂ : Saturation en Oxygène
 SFAP et EAPC
 SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquisée
 SOR : Standards, Options : Recommandations

INTRODUCTION

L'Afssaps a été sollicité par la DHOS pour élaborer des recommandations permettant d'encadrer l'utilisation en ville de médicaments réservés à l'usage hospitalier, dans la prise en charge de la douleur en soins palliatifs chez l'adulte. En effet certains anesthésiques et morphino-mimétiques réservés à l'usage hospitalier sont actuellement disponibles à titre dérogatoire pour une utilisation en ville dans le cadre de la rétrocession hospitalière, c'est-à-dire par le biais de la délivrance du produit par la pharmacie hospitalière. Dans la prise en charge de la douleur en soins palliatifs, il s'agit principalement d'utilisation en dehors des indications de l'AMM. Pour que ce dispositif de rétrocession perdure, la DHOS a demandé un cadre précis d'utilisation pour l'utilisation au domicile.

Un groupe de travail a été constitué sous la présidence de Mme Salamagne pour réaliser ces recommandations qui s'inscrivent dans la suite de celles réalisées en 2002 («SOINS PALLIATIFS: spécificité d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques»). Elles concernent les patients en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable qui présentent des douleurs. Il peut s'agir de douleurs rebelles, lorsque les patients ne sont pas soulagés de façon satisfaisante ou lorsque les effets indésirables limitent l'utilisation des produits. Dans ces cas, il faut rappeler que :

- la douleur, dite rebelle, s'associe souvent secondairement à une souffrance psychique (contexte de maladie létale, parcours de malade marqué par des douleurs, angoisse, dépression...). Cette souffrance générée est à analyser et parfois à traiter par une approche médicamenteuse ;
- la douleur dite rebelle est parfois la manifestation ou l'expression d'une souffrance psychique, qui ne se dit pas en mots ou en significations aisément accessibles. Dans ce cadre, les médicaments peuvent être un des outils du prendre soin, mais ne constituent pas la seule modalité ;
- la douleur rebelle est parfois réfractaire aux diverses thérapeutiques, médicamenteuses ou autres.

Ainsi si leur utilisation est souhaitable, une prudence est à observer compte tenu de leur efficacité éventuellement limitée. Il ne s'agirait pas de construire une relation axée sur la perspective d'un soulagement par des médicaments, qui se révèlent, *in fine*, peu efficaces.

Il convient de rappeler que la place d'un examen clinique conduit de façon systématique et rigoureuse dans le cadre d'une démarche étiologique précise est le garant de la qualité du traitement proposé.

La liste des médicaments et des techniques abordés dans ces recommandations n'est pas exhaustive. Le choix s'est fait en fonction d'une utilisation en dehors du cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et en raison d'un accès limité au produit non disponible en officine de ville. Il s'agit des anesthésiques locaux par voie périmédullaire, parentérale et topique, du fentanyl et du sufentanil, de la kétamine, du MEOPA, de la méthadone, du midazolam, de la morphine par voie périmédullaire et intracérébroventriculaire, et du propofol. Ils seront présentés dans ce document suivant l'ordre alphabétique.

Ce texte identifie des situations hors-AMM acceptables dans le cadre des douleurs en situation palliative avancée et les modalités d'utilisation de certains médicaments à visée antalgique. Ainsi, ces recommandations ont pour objectif d'apporter des informations à l'ensemble des prescripteurs qui utilisent ces médicaments, que ce soit à l'hôpital ou à domicile où un partenariat entre les acteurs de soins s'avère nécessaire. Elles visent en particulier à encadrer l'utilisation de certains médicaments réservés à l'usage hospitalier ou de prescription restreinte, pouvant d'ores et déjà être rétrocédés à titre dérogatoire par les pharmacies hospitalières, en vue d'une utilisation hors établissements de santé, en vertu de la décision du 20 décembre 2004 relative à la vente au public de certaines spécialités pharmaceutiques et certains aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et à leur prise en charge par l'assurance maladie. A cet égard, une modification de cette décision est envisagée, en lien avec le Ministère de la santé et des sports, afin d'y mentionner expressément les dites recommandations.

Par ailleurs, la spécificité d'évaluation du rapport bénéfice-risque dans le cadre des soins palliatifs doit être soulignée. En effet, le bénéfice immédiat est prioritaire, le risque est pris en compte mais passe au second plan sauf s'il va à l'encontre de l'effet recherché. Concernant l'utilisation de traitement permettant de soulager la souffrance, le principe où l'effet positif est prioritaire est clairement posé dans la loi relative aux droits des malades et à la fin de vie du 22 avril 2005. Une lecture commentée de la loi relative aux droits des malades et à la fin de vie est disponible en annexe 5.

Les recommandations formulées dans ce document s'appuient essentiellement sur une pratique faisant référence non seulement en France mais dans l'ensemble des pays où les soins palliatifs sont développés, les niveaux de preuve étant le plus souvent insuffisants voire inexistant.

Chaque situation étant singulière et exceptionnelle, il est difficile d'établir une stratégie thérapeutique ; celle-ci restera à établir lorsque les pratiques seront validées soit par des essais cliniques, soit par des suivis observationnels d'efficacité et de tolérance. Compte tenu de l'insuffisance des données de la littérature et en l'absence de référentiels, il serait souhaitable qu'un observatoire national soit mis en place en plus de la surveillance réglementaire et de la déclaration des effets indésirables aux centres régionaux de pharmacovigilance.

Les recommandations portent sur l'indication retenue, les modalités d'utilisation et les principaux éléments de surveillance, et il convient de se reporter au résumé des caractéristiques du produit, notamment en termes de contre-indications, mises en garde et effets indésirables.

1 ANESTHÉSQUES LOCAUX PAR VOIE PERIMÉDULLAIRE

(D'après JM PELLAT [1])

Les produits disponibles se trouvent dans l'annexe 4.

Concernant la technique d'administration des anesthésiques locaux par voie périmédullaire, il convient de se référer à l'annexe 1.

1.1 PHARMACOLOGIE

Les anesthésiques locaux, qui sont des inhibiteurs non sélectifs des canaux sodiques, ont des propriétés analgésiques dans les douleurs neuropathiques.

Ils bloquent la conduction nerveuse de façon réversible. Ce blocage dépend du diamètre, de la longueur des fibres nerveuses et de leur degré de myélinisation. Les fibres C douloureuses sont amyéliniques et sont bloquées avant les fibres de la sensibilité tactile expliquant l'effet analgésique sans anesthésie.

Ils peuvent provoquer un bloc sympathique responsable d'hypotonie et d'hypotension orthostatique.

1.2 PHARMACOCINÉTIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

L'action des anesthésiques locaux sur les fibres nerveuses varie en fonction de leurs caractéristiques. Plus la quantité de myéline et le diamètre de la fibre augmentent, plus la concentration nécessaire d'anesthésique local requise pour bloquer les canaux sodiques est importante.

Ainsi, les fibres les plus grosses et les plus abondamment myélinisées, comme celle de la motricité, sont bloquées exclusivement par des concentrations d'anesthésiques locaux relativement fortes contrairement aux fibres sympathiques (fines et non myélinisées) qui nécessitent les concentrations les plus faibles.

L'obtention d'une analgésie isolée sans bloc moteur est ainsi rendue possible par l'utilisation de faibles doses d'anesthésiques locaux. En revanche un bloc analgésique est systématiquement associé à un bloc sympathique et aux effets hémodynamiques induits.

Voie intrathécale

L'action antalgique d'un bolus d'anesthésique local dans l'espace intrathécal est liée à sa diffusion à l'ensemble des racines nerveuses présentes en regard de l'espace de ponction. L'analgésie sous-jacente à l'injection ainsi obtenue, est associée à des effets hémodynamiques marqués en raison du bloc sympathique, ce qui rend cette technique périlleuse et non réalisable en dehors d'un cadre anesthésique.

Voie péridurale

L'action antalgique d'un bolus d'anesthésique local par voie péridurale est liée à sa diffusion sur les racines nerveuses émergentes sus et sous-jacentes à l'injection. L'analgésie obtenue est suspendue à plusieurs métamères contigus à celui du niveau de l'injection. Contrairement aux bolus par voie intrathécale, la réponse hémodynamique par voie périmédullaire est moins marquée et permet l'utilisation de cette technique dans le cadre des soins palliatifs.

1.3 UTILISATION DES EN SOINS PALLIATIFS

1.3.1 Dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché

L'utilisation des anesthésiques locaux est sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie locorégionale. L'équipement et les médicaments nécessaires à la surveillance et à la réanimation d'urgence doivent être immédiatement disponibles.

La bupivacaïne est indiquée en perfusion péridurale lombaire continue dans le traitement des douleurs néoplasiques, à la concentration de 0,25%. La posologie est de 12,5 à 18,5 mg/h (soit 5 à 7,5 ml/h) sans dépasser la dose maximale de 400 mg par 24 heures.

La chirocaïne est indiquée dans la douleur aiguë post-opératoire, en perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus à la concentration de 1,25 et 2,5 mg/ml. A titre indicatif les doses sont pour une administration péridurale de 12,5 à 18,75 mg/h (5 à 15 ml/h) en perfusion continue pour les douleurs post-opératoires.

La ropivacaïne est indiquée dans la douleur aiguë post-opératoire, en perfusion péridurale continue ou en administration intermittente en bolus, à la concentration de 2 mg/ml. A titre indicatif les doses sont pour une administration péridurale lombaire ou thoracique de 12 à 28 mg/h (6 à 14 ml/h) en perfusion continue pour les douleurs post-opératoires.

1.3.2 Douleur rebelle

Trois études randomisées ont évalué l'intérêt de la bupivacaïne et de la ropivacaïne en intrathécal :

- Smith en 2005 [2], chez 200 patients atteints de cancer en phase terminale, montre l'intérêt d'une analgésie périmédullaire (morphine intrathécale + bupivacaïne si nécessaire) dans des douleurs rebelles.
- Dahm en 2000 [3], chez 21 patients présentant des douleurs rebelles d'origine cancéreuse pour la plupart, montre l'absence de différence entre bupivacaïne et ropivacaïne en termes d'efficacité et de tolérance et la nécessité de doses significativement plus élevées de ropivacaïne pour un même effet.
- Van Dongen en 1999 [4], chez 20 patients atteints de cancer présentant des douleurs rebelles ou intolérants à la morphine, montre une amélioration de la douleur chez les patients en échec de la morphine intrathécale et pour lesquels de la bupivacaïne a été ajoutée.

Cinq études prospectives non contrôlées ont porté sur 275 patients atteints de cancer présentant des douleurs rebelles non soulagées par opioïdes ou intolérants aux opioïdes [5,6,7,8,9] et ayant reçu des anesthésiques locaux par voie intrathécale. Il s'agit principalement de bupivacaïne (seuls 9 patients ont reçu de la lévobupivacaïne) en association avec de la morphine dans des ratios variables.

- Sjoberg [8, 9] au terme de deux études évaluant les ratios morphine : bupivacaïne de 1 :1 à 1 :10 conclut à la supériorité du ratio 1 :10 pour les raisons suivantes : efficacité, moindres doses de morphine intrathécale permettant une meilleure tolérance, volumes moindres que le ratio 1 :1 et activité antimicrobienne des fortes concentrations de bupivacaïne.

- Nitescu [6] conclut dans son étude portant sur 200 patients ayant reçu des antalgiques par voie intrathécale (dont 146 de la bupivacaïne), à une tolérance acceptable lors de l'administration à long terme (de 1 à 575 jours, médiane : 33 jours).

Plusieurs études rétrospectives et études de cas portent sur plus de 200 patients, atteints de cancer à un stade avancé, ayant reçu principalement de la bupivacaïne par voie épidurale ou intrathécale. La bupivacaïne est l'anesthésique le plus souvent utilisé en raison de sa longue durée d'action.

Au vu de ces études, la possibilité de réduire les doses d'opioïdes en cas d'administration concomitante d'anesthésiques locaux témoigne d'un effet synergique.

Recommandations d'utilisation des anesthésiques locaux par voie périmédullaire en soins palliatifs

Les anesthésiques locaux par voie périmédullaire sont recommandés en cas de douleurs rebelles aux morphiniques utilisés seuls par voie périmédullaire et/ou en cas d'intolérance aux morphiniques (Grade B).

Les anesthésiques locaux peuvent être administrés par voie périurale en association ou non avec les morphiniques. En cas d'administration intrathécale, la ropivacaïne 5 mg/ml peut être utilisée (Accord professionnel).

A titre indicatif, la ropivacaïne pourra être initiée par voie intrathécale à la dose de 12 à 25 mg/ 24h à débit continu, cette dose est à adapter en fonction de l'efficacité et de la tolérance (Accord professionnel).

Les anesthésiques locaux par voie périmédullaire doivent être initiés par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et formée à ces techniques. Après 72 h à une dose stable, le traitement peut être poursuivi à domicile le traitement peut être poursuivi à domicile aux conditions suivantes :

- collaboration avec le médecin traitant éventuellement dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins palliatifs,
- formation du médecin traitant et du personnel infirmier,
- protocolisation des actes réalisés et de la conduite à tenir en cas d'urgence,
- nécessité d'un suivi régulier en lien étroit avec l'équipe qui a initié le traitement,
- information donnée aux patients.

Surveillance

Il est recommandé d'assurer une surveillance régulière afin de détecter l'éventuelle apparition d'un bloc moteur (risque de chute) et/ou d'un blocage sympathique (hypotension, rétention d'urine) devant conduire à l'arrêt des anesthésiques locaux, afin d'éviter un risque de bradycardie et d'arrêt cardio-respiratoire.

ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PERIMEDULLAIRE EN SOINS PALLIATIFS

1) Etudes contrôlées randomisées

ANESTHESIQUES LOCAUX SEULS

Références	Population	Méthodologie	Résultats	Commentaires
Dahm – 2000 [3] Comparison of 0.5% intrathecal bupivacaine with 0.5% intrathecal ropivacaine in the treatment of refractory cancer and non cancer pain conditions : results from a prospective, cross over, double-blind, randomised study	21 patients présentant des douleurs rebelles cancéreuses (15) ou non (6)	Etude randomisée, en cross-over, contrôlée en double aveugle Voie intrathécale en perfusion continue pendant 7 jours de l'un puis de l'autre des traitements sans période de wash-out : - bupivacaïne 5 mg/ml - ropivacaïne 5 mg/ml le débit initial de perfusion est de 0,2 ml/h avec des bolus de 0,2 ml, puis adaptation du débit et des bolus pour obtenir un soulagement des douleurs	9 patients sont sortis d'étude (2 pb de cathéter, 5 demandes du patient, 1 coma, 1 décès) Résultats pour 12 patients restant : - nécessité de doses significativement plus élevées de ropivacaïne pour un même effet - pas de différence concernant la consommation d'opioïdes par voie parentérale - pas de différence d'effets indésirables	Les auteurs concluent à l'absence de différence entre bupivacaïne et ropivacaïne mais ils soulignent que la toxicité neurologique potentielle de la ropivacaïne à long terme, compte tenu de ses effets vasoconstricteurs, ne peut être exclue

ANESTHESIQUES LOCAUX ET MORPHINE

Références	Population	Méthodologie	Résultats	Commentaires
Smith – 2005 [2] An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical treatment (CMM)	200 patients atteints de cancer avec une espérance de vie > 3 mois douleur (EVA>5) malgré plus de 200mg / j de morphine	Etude randomisée, contrôlée CMM : 99 patients CMM + IDDS : 101 patients Evaluation à 4 et 12 semaines : - succès : réduction de plus de 20% de la douleur - effets indésirables - dans le groupe IDDS : possibilité d'ajout de bupivacaïne par voie intrathécale si morphine insuffisante - dans le groupe CMM : si échec possibilité de changer de groupe et de recevoir un traitement intrathécal	A S4 : - succès : 88,5% groupe IDDS versus 71,4% groupe CMM (p=0,02) - tolérance significativement meilleure dans le groupe IDDS A S12 : pas de différence d'efficacité entre les deux groupes, mais persistance d'une meilleure tolérance de l'IDDS. Médiane de survie 101 j après IDDS - groupe CMM+IDDS : 28 patients sont suffisamment soulagés par le traitement médical et non pas eu besoin de traitement intrathécal - groupe CMM : 30 patients changent de groupe pour inefficacité et reçoivent un ttt intrathécal. Ils sont améliorés : diminution des douleurs mesurées par EVA de 27% et amélioration de la tolérance. Médiane de survie 103 j après IDDS	Les auteurs concluent à l'intérêt d'une analgésie périmédullaire qui se révèle efficace notamment dans les douleurs réfractaires au traitement médical optimisé
Van Dongen RTM – 1999 [4]	20 patients	Etude prospective randomisée	- Efficacité antalgique avec traitement intrathécal	

<p>Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients</p>	<p>atteints de cancer</p> <p>douleurs mixtes rebelles pour 16 patients, intolérance aux morphiniques pour 4 patients</p>	<p>Voie intrathécale en perfusion continue :</p> <ul style="list-style-type: none"> - morphine 0,5 à 1 mg/ml soit 1,2 à 7,2 mg/j - morphine 0,5 à 1 mg/ml + bupivacaïne 2,25 à 3 mg/ml soit 5 à 21,6 mg/j <p>jusqu'au décès : en moyenne 85 jours (51 à 191 j) pour le groupe morphine seul et 58 jours (22 à 154 j) pour le groupe morphine + bupivacaïne</p> <p>la dose initiale IT correspondait à la dose journalière orale de morphine divisée par 60. La morphine était diminuée de 50% par jour puis arrêtée si possible après 3 jours</p>	<p>seul : 2/9 patients du groupe morphine et 5/11 du groupe morphine+bupivacaïne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Echec : 5 patients dans le groupe morphine => l'ajout de bupivacaïne permet une amélioration du contrôle de la douleur L'association de bupivacaïne permet une réduction des doses de morphine par rapport au groupe morphine seul - Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> . diminution du tonus musculaire des membres inférieurs chez 2 patients sous bupivacaïne 	
--	--	---	--	--

2) Etudes non contrôlées

ANESTHESIQUES LOCAUX ET MORPHINE

Références	Population	Méthodologie	Résultats	Commentaires
<p>Mercadante – 2005 [5]</p> <p>Alternative treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain</p>	<p>12 patients atteints de cancer</p> <p>douleur non soulagée par opioïdes oral ou IV</p>	<p>Etude prospective non contrôlée</p> <p>Association morphine et lévobupivacaïne à un débit de 2 à 3 ml/h +/- clonidine</p> <ul style="list-style-type: none"> - dose de morphine ratio IT/PO de 1:100 ; doses de 1 à 80 mg/j - dose de lévobupivacaïne de 12,5 à 50 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les patients sont améliorés Pour 9 patients en échec de morphine IV lors des accès douloureux: bolus de 1,5 mg en moyenne de lévobupivacaïne IT (correspondant à la dose horaire de lévobupivacaïne dont la dose moyenne journalière est de 36 mg/j) - Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> . 1 cas de diminution du tonus musculaire des membres inférieurs et dysurie résolutif après diminution de lévobupivacaïne . cathéter sus-pubien pour 1 patient 	
<p>Baker – 2004 [10]</p> <p>Evolving spinal analgesia practice in palliative care</p>	<p>de 1987 à 2002, 76 patients atteints de cancer en unité de soins palliatifs ayant reçu une analgésie périmédullaire</p>	<p>Etude rétrospective</p> <p>diamorphine + bupivacaïne : ratio 1 : 5</p> <p>dose médiane de bupivacaïne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - initiale 12,5 mg/j - finale 30 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> - 67% des patients sont améliorés réduction des opioïdes pour la plupart - Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> . hypotension sévère : n=7 . diminution du tonus musculaire : n=27 . perte de la sensibilité : n=27 . infections : n=7 . méningite : n=2 dont 1 décès 	
<p>Burton – 2004 [11]</p>	<p>octobre 2000 à janvier 2003, 79 patients atteints</p>	<p>Etude rétrospective</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction des douleurs sans différence entre les groupes IT et épidural 	<p>Les auteurs proposent un arbre décisionnel en</p>

Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain	de cancer avec des douleurs traitées par voie périmédullaire pour 2% des patients vus en consultation	- voie intrathécale : 56 patients dont 12 associations opioïdes + bupivacaïne - voie épidurale : 23 patients dont 20 associations opioïdes + bupivacaïne Evaluation à 8 semaines de la consommation orale d'opioïdes	- Diminution des besoins en opioïdes oraux sans différence entre IT et épidural - Effets indésirables : . 2 abcès épiduraux (cathéters épiduraux tunnelisés site percutané et pompe externe) . 1 méningite bactérienne (cathéter tunnelisé et pompe externe)	posant l'indication de l'abord intrathécal ou épidural et de la chambre implantable en fonction de l'espérance de vie
Wagemans – 1997 [12] Neurohistopathological findings after continuous intrathecal administration of morphine or a morphine bupivacaine mixture in cancer pain patients	10 patients atteints de cancer	Etude anatomopathologique Analyse post-mortem de 10 patients ayant reçu par perfusion intrathécale des doses cumulées de morphine de 22 à 3895 mg et de bupivacaine de 0 à 3250 mg patients témoins : n = 4 patients n'ayant pas reçu de traitement par voie intrathécale	Association morphine et bupivacaine : pas d'effets délétères histopathologiques médullaires	
Nitescu – 1995 [6] * Complications of intrathecal opioids and bupivacaine in the treatment of refractory cancer pain	décembre 1985 à janvier 1991, 200 patients atteints de cancer douleurs rebelles pour lesquelles est réalisée une analgésie intrathécale	Etude prospective non contrôlée Administration intrathécale : - morphine seule : 19 - buprénorphine seule : 3 - bupivacaine seule : 5 - morphine + bupivacaine : 141 - buprénorphine + bupivacaine : 25 - pethidine + bupivacaine : 1 - morphine/buprénorphine + bupivacaine : 5 - morphine/pethidine/fentanyl + bupivacaine : 1 injections intermittentes (51 patients) ou perfusion continue jusqu'au décès de 1 à 575 jours (médiane 33 jours)	- 187 patients IT jusqu'au décès 13 arrêts: 1 non douloureux avec traitement PO, 2 cathéters retirés accidentellement, 1 occlusion cathéter, 7 paresthésies / parésies, 1 déplacement du cathéter, 1 infection - Complications liées à la technique : . douleur lors des injections intermittentes 4,5% . obstruction cathéter 1%, déplacement cathéter 1,5%, cathéter ôté accidentellement 4% . lésion accidentelle médullaire 1,5% . céphalées post ponction 15,5% . lésion cutanée au site d'insertion 2% . fuite externe de LCR 3,5%, pseudoméningocèle 1,5% . infection cathéter 0,5%, méningite 0,5%	Les auteurs concluent à une tolérance acceptable lors de l'administration intrathécale à long terme. 1 seul cas de méningite et pas d'abcès.
Samuelsson – 1995 [13] * Outcomes of epidural morphine treatment in cancer pain : nine years of clinical experience	146 patients atteints de cancer douleur traitée par morphine par voie épidurale	Série consécutive de 1983 à 1991, étude rétrospective Morphine épidurale à la dose de 2 à 540 mg/j Pendant en moyenne 92 jours Anesthésiques en association avec morphine par voie épidurale chez 17 des 146 patients	Bons résultats pour 82% des patients Au début, arrêt pour échec dans les 10 jours : n = 25 Par la suite, arrêt pour : - échec : n = 27 patients - Pb liés au cathéter, infection... : n = 9 - complications liées au traitement : n = 5 - Effets indésirables : . nausées/vomissements: n=6 . sédations: n=3 . confusions: n=6 . prurit: n=1	

<p>Mercadante S – 1994 [7]</p> <p>Intrathecal morphine and bupivacaine in advanced cancer pain patients implanted at home</p>	<p>15 patients atteints de cancer</p> <p>douleurs non soulagées par opioïdes oraux/ parentéraux ou Pb d'intolérance</p>	<p>Etude prospective non contrôlée</p> <p>Administration intrathécale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Morphine 1 mg/ml titration sur 24 heures entre 1 à 3 mg - ajout bupivacaine 12,5mg dans un volume de 5 ml/j - puis augmentation des doses de bupivacaine jusqu'à 25 mg/j avant d'augmenter morphine à des doses de 2 à 10mg <p>Traitement jusqu'au décès, pdt en moyenne 15,7 jours (8 à 25 jours)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Amélioration douleur (EVA<4) : n=13/15 - Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> . 1 arrêt : pb de fuite du cathéter non tunnelisé . diminution du tonus musculaire: n=2 	<p>Cathéter mis en place au domicile dans 13 cas sur 15 pour impossibilité ou refus d'hospitalisation</p>
<p>Sjoberg M – 1994 [8]</p> <p>Long-term intrathecal morphine and bupivacaine with refractory cancer pain Results from a morphine : bupivacaine dose regimen of 0.5 : 4.75 mg/ml</p>	<p>janvier 1989 à juin 1991, 53 patients consécutifs atteints de cancer avec des douleurs rebelles non soulagées par des opioïdes ne pouvant bénéficier d'épidurale ou de cordotomie</p>	<p>Etude prospective, non contrôlée</p> <p>Morphine+bupivacaine : ratio 1 : 10</p> <p>Administration intrathécale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dose unique de morphine 0,25 à 2 mg + bupivacaine 2,25 à 7,5 mg - puis perfusion continue avec débit de 3 à 4 ml/j de l'association morphine 0,5 mg/ml + bupivacaine 4,75 mg/ml - bolus possible avec initialement moins de 1,25 mg de bupivacaine <p>EVA/jours pendant 6 mois</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Après 1 semaine de traitement IT : 49 patients ont une EVA <2, et 4 patients ont des douleurs intermittentes à 3-4 - Réduction significative de la consommation PO d'opioïdes, d'antalgiques et de sédatifs - Dose médiane journalière IT de morphine 6 mg et de bupivacaine 50 mg - Effets indésirables attribués à la bupivacaine : <ul style="list-style-type: none"> . rétention urinaire : n=9 . paresthésies : n=11 . parésies : n=9 . hypotension orthostatique : n=1 	<p>Les auteurs concluent à l'intérêt de ce ratio et retiennent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - efficacité - moindres doses de morphine IT permettant une meilleure tolérance - des volumes moindres que le ratio 1:1 - activité antimicrobienne des fortes concentrations de bupivacaine

* inclus dans Ballantyne Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebro-ventricular opioids in patients with pain due to cancer (review) – Cochrane Database Syst Rev 2005 [14]
EVA : échelle visuelle analogique

ANESTHESIQUES LOCAUX ET MORPHINE

Références	Population	Méthodologie	Résultats
Van Dongen – 1993 [15] Long-term intrathecal infusion of morphine and morphine / bupivacaine mixtures in the treatment of cancer pain: a retrospective analysis of 51 cases	51 patients atteints de cancer avec des douleurs traitées par des opioïdes en intrathécale	Etude rétrospective 17/51 patients insuffisamment soulagés par des opioïdes en IT seuls reçoivent de la bupivacaine en plus, à une concentration de 1,5 à 3 mg/ml pendant 112 jours (21 à 377)	- 14 / 17 patients ont été soulagés avec une dose moyenne journalière de 31 mg de bupivacaine (10 à 100) - pas d'effet quand bupivacaine < 30 mg/j
Du Pen SL – 1992 [16] Chronic epidural bupivacaine–opioid infusion in intractable cancer pain	68 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par des opioïdes seuls par voie épidurale	Etude rétrospective Voie épidurale en perfusion continue : - morphine + bupivacaine 0,1 à 0,5% avec un débit de 4 à 18 ml/h pendant 60 à 120 jours	- 90% de succès - Effets indésirables : . hypoesthésie pour des concentrations > à 0,25% de bupivacaine avec un débit de 4 à 18ml/h soit 10 à 45 mg . déficit moteur pour des concentrations > à 0,35%
Hogan – 1991 [17] Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain	10 patients atteints de cancer avec des douleurs insuffisamment soulagées par la morphine en épidurale	Ajout de bupivacaine	Efficacité : n=6 - Pb techniques: n=2 - Parésies des extrémités limitent la réponse: n=2
Sjoberg M – 1991 [9] Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in refractory cancer pain. Results from the first series of 52 patients	52 patients atteints de cancer avec des douleurs rebelles	Etude prospective, non contrôlée Morphine+bupivacaine : ratio 1 : 1 Administration intrathécale : - perfusion continue morphine 1 mg/ml + bupivacaine 1 mg/ml volume intrathécal /24h = 1 à 114 ml	- Patients améliorés: n=44 - Patients insuffisamment soulagés: n=8 - Effets indésirables : . paresthésie : < 5% pour des doses de bupivacaine de 0,5 à 3 mg/h, 100% pour des doses > 3 mg/h . bloc moteur : n=3 . clonies : n=5 . rétention urinaire : n=10
Nitescu – 1990 [18] Epidural versus intrathecal morphine-bupivacaine : assessment of consecutive treatments in advanced cancer pain	25 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par opioïdes par voie générale ou intolérance aux opioïdes	Etude prospective non contrôlée 1 ^{ère} période : - voie péridurale : injections intermittentes 2 à 6 x/j pour un total de 1242 jours de traitement 2 ^{ème} période : - voie intrathécale : injections intermittentes 1 à 15 x/j débutées chez tous les patients et poursuivies pour 18, pour un total de 1130 jours de traitement. Les 7 autres patients reçoivent une perfusion continue pour un total de 815 jours de traitement	Traitement par voie intrathécale plus satisfaisant car nécessite des doses journalières et donc des volumes plus faibles permettant une meilleure gestion pour un retour à domicile

3) Cas rapportés

Afssaps - juin 2010

ANESTHESIQUES LOCAUX +/- MORPHINE

Références	Population	Méthodologie	Résultats	Commentaires
Pellat JM – 2007 [19] Analgésie spinale dans le traitement de la douleur cancéreuse : à propos d'un cas	Patient atteint de cancer de la prostate et des métastases osseuses avec une compression C6 => douleurs rebelles	Par voie périurale : Ropivacaïne 1 mg/ml PCA avec bolus de 5 ml et période réfractaire de 3h	Soulagement de l'ordre de 70% dès la première injection Ropivacaïne maintenue avec succès jusqu'au décès 6 semaines plus tard	
Terrier G – 2007 [20] Utilisation de l'anesthésie locorégionale dans un service d'accompagnement et de soins palliatifs	Patiente atteinte de cancer de l'utérus avec carcinome et métastases osseuses envahissant le plexus sacré => douleurs non soulagées par opioïdes	Par voie épidurale : Ropivacaïne 2 mg/ml au débit de 6ml/h pendant 2 semaines puis arrêt 1 mois plus tard à nouveau des douleurs rebelles au ttt antalgique => nouvelle périurale : ropivacaïne 7,5 mg/ml + sufentanil 5 µg/ml au débit de 1 ml/h avec bolus possible de 1ml ptd 14 jours	Contrôle de la douleur avec l'administration épidurale mais la patiente arrache le cathéter sans qu'il en soit mentionné la raison (inconfort, confusion...)	
Sen S – 2006 [21] Beneficial effect of low-dose ketamine addition to epidural administration of morphine-bupivacaine mixture for cancer pain in two cases	1) patient avec cancer colon et métastases osseuses => douleur neuropathique due à compression médullaire non soulagée par opioïdes, AINS, amitriptyline 2) patient atteint de cancer pulmonaire avec des métastases vertébrales => douleur neuropathique non soulagée par opioïde, AINS, amitriptyline	Par voie épidurale bolus 2 ml x 2/j de bupivacaine 1 mg/ml+ morphine 1 mg/ml + kétamine 1 mg/ml 1) augmentée à 3 mlx3/j puis 4 ml/3 heures 2) augmentée à 3 mlx3/j puis 3 ml/2 heures	1) contrôle des douleurs jusqu'au décès à 110 jours au domicile 2) contrôle des douleurs jusqu'au décès à 48 jours au domicile Pas d'effets indésirables	
Mercadante – 2003 [22] Local anesthetic switching for intrathecal tachyphylaxis in cancer patients with pain	1) patiente atteinte d'un cancer ORL avec des douleurs de métastases lombaires non soulagées par fortes doses d'opioïdes 2) patient atteint d'un cancer gastrique avec des douleurs abdominales non soulagées par voie épidurale de morphine+clonidine+ lévobupivacaine 3) patiente atteinte de cancer de l'utérus avec des douleurs lombaires non soulagées par les opioïdes	Par voie intrathécale avec une concentration ajustée pour obtenir un débit de 2 à 3 ml/h : 1) morphine 8 mg/j + bupivacaine 40 mg/j 2) morphine 50 mg/j+bupivacaine 50 mg/j 3) morphine 40 mg/j+bupivacaine 50 mg/j	1) contrôle des douleurs, puis après un mois recrudescence, des douleurs non soulagées par bupivacaine à 50 mg/j mais soulagées par lidocaïne 400 mg/j 2) amélioration puis diminution progressive de l'efficacité avec un contrôle de la douleur après substitution par lidocaïne 500 mg/j 3) amélioration partielle puis contrôle de la douleur après substitution par lidocaïne 500 mg/j. puis diminution de la lidocaïne à 400 mg/j pour diminution du tonus musculaire	Les cas présentés suggèrent que la substitution de la bupivacaine par la lidocaïne permet d'améliorer l'antalgie en cas d'hyperalgésie. Cependant les auteurs soulignent que la lidocaïne semble avoir une plus grande neurotoxicité que la bupivacaine en administration intrathécale
Exner HJ – 2003 [23]	Patiente atteinte de cancer colique	Voie périurale :	- Efficacité mais après 8 semaines	

Epidural analgesia at end of life: facing empirical contraindications	avec métastases osseuses et douleur du plexus sacré non soulagée par amitriptyline, gabapentine, AINS, opioïdes	Bupivacaïne 0,175%+clonidine 1,5 mg/l au débit de 10 ml/h avec bolus 5 ml pendant 8 semaines puis bupivacaïne 0,5%+ clonidine 2,1 mg/l+ morphine 1,6 g/l au débit de 10 ml/h	infection au niveau du cathéter ayant conduit à antibiothérapie probabiliste - Reprise du cathéter plus bas avec des doses plus élevées jusqu'au décès 4 semaines plus tard	
Tumber PS – 1998 [24] The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine	Patient atteint de cancer du sacrum Traitement par épidurale mais fibrose limitant l'efficacité	Voie intrathécale à un débit de 1,5 ml/h morphine 90 mg/j + bupivacaïne 93mg/j+ clonidine 1176 µg/J	Hyperalgésie et myoclonie : - arrêt de la morphine et poursuite IT aux mêmes doses de bupivacaïne+clonidine => contrôle de la douleur Atteinte motrice des membres inférieurs : - Diminution des doses de bupivacaïne 44 mg/j et de clonidine 545 µg/j - Reprise de faibles doses de morphine 9,6 mg/j IT=> contrôle de la douleur et reprise de la marche	
Harrison GR – 1999 [25] The use of epidural ropivacaine in high doses for the management of pain from invasive carcinoma of the cervix	Patiente atteinte d'un cancer ORL, douleur de métastases lombaires non soulagées par de fortes doses d'opioïdes, AINS et amitriptyline	Perfusion épidurale à un débit de 5 ml/h de diamorphine 20 mg dans 60 ml de bupivacaïne 0,125% Puis débit de 10 ml/h de diamorphine 20 mg dans 50 ml de bupivacaïne 0,2%, puis bupivacaïne 0,25%	- Disparition des douleurs mais apparition d'un bloc moteur - Régression du bloc moteur avec changement de bupivacaïne par ropivacaïne 0,25% Adaptation des doses de ropivacaïne et de diamorphine avec un soulagement des douleurs jusqu'au décès deux mois plus tard	
Hunt R – 1989 [26] Spinal bupivacaine for the pain of cancer	8 patients atteints de cancer avec des douleurs sévères : - 5 déafférentations - 3 métastases osseuses douloureuses non soulagées par des opioïdes périmédullaires	Bupivacaïne 0,5% : - débutée à une dose de 6 à 26 ml/j - augmentée en 3 jours à une dose de 8 à 36 ml/j	- Tendance à l'amélioration - Effets indésirables : . hypotensions orthostatiques: n=2 . diminutions du tonus musculaire des membres inférieurs: n=2	

2 ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PARENTERALE

La lidocaïne est disponible par voie injectable : Xylocaïne à 5 mg/ml (Cf annexe 4).

2.1 PHARMACOLOGIE

Les mécanismes de l'effet antalgique de la lidocaïne sont encore mal connus. Ce produit se comporte comme un bloqueur des canaux sodiques, et supprime de ce fait les décharges ectopiques enregistrées au sein d'un névrome [27]. Toutefois, les résultats expérimentaux obtenus chez l'animal et chez l'homme, plaident également en faveur d'une action centrale, peut-être par l'intermédiaire d'une fixation sur les récepteurs NMDA [28].

La lidocaïne présente par voie IV des :

- effets neurologiques centraux liés aux taux plasmatiques :
 - . pour des taux sériques supérieurs à 8 µg/ml (> 7 mg/kg) : crise convulsive généralisée ;
 - . pour des taux sériques entre 4 et 8 µg/ml : manifestations préconvulsives (céphalées, sensation de chaud et froid, engourdissement des lèvres et de la langue, goût métallique, hallucinations visuelles et auditives, somnolence, absence, convulsion, empâtement de la parole, nystagmus (balancement des yeux de gauche à droite), fasciculation lèvres et langue, myoclonies des extrémités, exagération des réflexes monosynaptique, pas d'anomalie critique à l'EEG.
- effets cardiovasculaires :
 - . bradycardie sinusale pour des taux supérieurs à 5 µg/ml ;
 - . à fortes concentrations : vasodilatation ;
 - . à faible concentration : effet inotrope positif.

Une injection IV n'entraîne pas de modification hémodynamique notable à faibles doses. Pour une dose de plus de 4 mg/kg, on observe une dépression cardiovasculaire qui devient significative et dangereuse pour des doses supérieures à 8 mg/kg. En cas d'insuffisance cardiaque, le seuil d'apparition des manifestations toxiques diminue.

2.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

La lidocaïne administrée par voie IV suit un modèle à 3 compartiments ($\frac{1}{2}$ vie initiale inférieure à 30 min et $\frac{1}{2}$ vie d'élimination de 1 à 2 heures). Sa fixation protéique est de 66%. La lidocaïne par voie SC est très mal résorbée. Son métabolisme est hépatique et son élimination urinaire sous forme inactive (3% d'élimination urinaire sous forme inchangée).

2.3 UTILISATION DES ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PARENTERALE EN SOINS PALLIATIFS

2.3.1 Douleurs rebelles

En dehors de pathologies cancéreuses

Dix-sept études randomisées contrôlées contre placebo, portant sur 313 patients, ont évalué l'efficacité de la lidocaïne IV sur les douleurs neuropathiques en dehors du cancer.

Quinze études sont favorables :

- treize études, portant sur 259 patients, ont confirmé l'efficacité significative de la lidocaïne intraveineuse sur la douleur spontanée et l'allodynie, dans la douleur neuropathique du diabète, de l'algie post-zostérienne, et d'autres lésions nerveuses périphériques [29,30,31,32,33,34,35,36,37,38, 39,40,41]. La lidocaïne s'est révélée efficace après administration d'au moins 5 mg/kg en perfusion IV de 30 minutes à 6 heures. Il faut souligner que l'étude réalisée par Viola [29] chez 15 patients présentant des douleurs neuropathiques périphériques trouve une persistance de l'effet antalgique de la lidocaïne 14 et 28 jours après la perfusion ;

- deux études dont une réalisée chez 18 patients en cross over et l'autre réalisée chez 8 patients en groupes parallèles, contre placebo, confirment l'efficacité de la lidocaïne intraveineuse sur des douleurs neuropathiques liées à une atteinte centrale [42,43].

Deux études ne mettent pas en évidence d'efficacité de la lidocaïne. Il s'agit d'une étude portant sur 10 patients présentant une atteinte médullaire et d'une étude portant sur 12 patients présentant des douleurs neuropathiques périphériques réalisées en cross-over contre placebo, évaluant l'intérêt de la lidocaïne 2,5 mg/kg en perfusion IV de 40 minutes.

Dans le cadre du cancer

Deux études randomisées, réalisées chacune chez 10 patients, en cross-over contre placebo, ont évalué l'efficacité de la lidocaïne 5 mg/kg en perfusion IV sur des douleurs neuropathiques cancéreuses [44,45]. Il n'a pas été observé de différence entre lidocaïne et placebo.

Une étude randomisée en cross-over contre placebo portant sur 50 patients montre une réduction significative de la douleur sous lidocaïne (2 mg/kg IV bolus suivis d'une perfusion sur 1 heure de 2 mg/kg). Seul un patient a dû arrêter la perfusion de lidocaïne devant la survenue d'acouphènes, de somnolence et d'engourdissement des lèvres [46].

Sept cas rapportés dans quatre publications [47,48,49,50] montrent l'intérêt de la lidocaïne IV à des doses variables adaptées à l'efficacité clinique, à la tolérance et aux concentrations plasmatiques.

Dans le cadre des soins palliatifs

Une étude rétrospective, effectuée chez 82 patients admis en soins palliatifs, semble en faveur de l'utilisation de la lidocaïne en cas de douleurs rebelles aux opioïdes [51].

Une étude prospective non contrôlée portant sur 30 patients atteints de sclérose en plaques, montre une efficacité de la lidocaïne IV sur les syndromes douloureux paroxystiques [52].

Recommandations d'utilisation des anesthésiques locaux par voie parentérale en soins palliatifs

La lidocaïne par voie IV peut être utilisée à l'hôpital en dernière intention dans les douleurs rebelles après échec des traitements opioïdes et adjuvants adaptés (antidépresseurs, anticonvulsivants, kétamine) (Accord professionnel).

Un avis cardiologique préalable est recommandé (Accord professionnel).

La lidocaïne IV peut être instaurée à la dose de 5 mg/kg/j en perfusion IV continue sur 24 heures. La dose maximale est de 8 mg/kg/j (Accord professionnel).

Surveillance

Il est recommandé de surveiller l'apparition d'un goût métallique dans la bouche, d'engourdissement des lèvres et de la langue, de sensation de chaud et froid, et de céphalées qui sont des signes précurseurs de toxicité et qui doivent conduire à l'arrêt de la lidocaïne IV.

Le risque est l'apparition de complications :

- . neurologique : crise convulsive généralisée,
- . cardiaque : bradycardie sinusale pouvant conduire à un arrêt cardiaque, une agitation. En cas d'insuffisance cardiaque, le seuil d'apparition des manifestations toxiques diminue.

ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PARENTERALE EN SOINS PALLIATIFS

DOULEURS NEUROPATHIQUES NON CANCEREUSES

Etudes prospectives, contrôlées

Références	Population	Méthode	Résultats
Viola V – 2006 [29] Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lidocaine	15 patients avec des douleurs neuropathiques diabétiques	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 4 semaines Perfusion IV sur 4 heures : - lidocaïne 5 mg/kg - lidocaïne 7,5 mg/kg - placebo	- Diminution significative de la douleur sous lidocaïne persistant 14 et 28 jours après la perfusion influence du traitement précédent : $p < 0.05$ (lidocaïne 5 mg/kg) et $p < 0.01$ (lidocaïne 7.5 mg/kg).
Finnerup NB – 2005 [30] Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomised controlled trial	24 patients avec des douleurs neuropathiques liées à une atteinte médullaire	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out Perfusion IV sur 30 minutes : - lidocaïne 5 mg/kg - placebo	- Diminution significative de la douleur spontanée sous lidocaïne par rapport au placebo : $p < 0.01$ - Diminution des dysesthésies à l'effleurement mais pas d'amélioration concernant l'allodynie au froid et l'hyperalgie au pique-touche
Attal N – 2004 [31] Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response	24 patients avec des douleurs neuropathiques périphériques	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 2 semaines Perfusion IV sur 30 minutes : - lidocaïne 5 mg/kg - sérum physiologique EVA pendant les 6 h suivantes	Sur 22 patients évaluable : - Diminution significative de la douleur 30 mn après la perfusion de lidocaïne et pdt toute la durée de l'étude - Diminution de l'allodynie et de l'hyperalgésie au toucher mais pas de diminution de l'allodynie et de l'hyperalgie à la stimulation thermique - Effets indésirables 16 patients sous lidocaïne contre 5 sous placebo : étourdissement, engourdissement
Kvarnstrom A – 2004 [53] The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury	10 patients avec des douleurs neuropathiques liées à une atteinte médullaire	Etude randomisée en cross over, contre placebo, wash-out = 4 jours Perfusion IV : - kétamine 0,4 mg/kg - lidocaïne 2,5 mg/kg (1 mg/kg sur 10 mn puis 1,5 mg/kg sur 30 mn) - placebo = sérum physiologique EVA pendant 150 minutes + cinétique	- Efficacité : 5/10 kétamine, 1/10 lidocaïne, 0/10 placebo - Effets indésirables : 9/10 kétamine, 5/10 lidocaïne et 0/10 placebo - Pas d'arrêt pour effets indésirables - Pas de différence entre lidocaïne et placebo
Kvarnstrom A – 2003 [54] The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain	12 patients avec des douleurs neuropathiques périphériques (chirurgie, compression, trauma..)	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 1 semaine Perfusion IV : - kétamine 0,4 mg/kg - lidocaïne 2,5 mg/kg (1 mg/kg sur 10mn puis 1,5 mg/kg sur 30mn)	- Efficacité : 7/12 kétamine, 4/12 lidocaïne, 2/12 placebo - Pas de corrélation entre l'effet de la lidocaïne et la concentration plasmatique - Plus d'effets indésirables sous lidocaïne (29 effets rapportés), sous kétamine tous les patients ont présenté une somnolence - Pas d'arrêt pour effets indésirables

		- placebo = sérum physiologique EVA pendant 150 minutes + cinétique	- Pas de différence entre lidocaïne et placebo
Wu CL – 2002 [32] Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial	32 patients avec des douleurs neuropathiques post amputation	Etude randomisée en cross over, contre placebo, wash-out = 24 heures - lidocaïne IV 1 mg/kg bolus + 4 mg/kg perfusion - morphine IV 0,5 mg/kg bolus + 0,02 mg/kg perfusion - placebo = diphenhydramine IV 10 mg bolus + 40 mg perfusion	31 patients évaluables : - Diminution significative de la douleur au niveau du moignon sous lidocaïne par rapport au placebo : $p < 0.01$ - Pas de diminution significative de la douleur du membre fantôme par rapport au placebo - Effets indésirables : pas de différence du score de sédation entre les groupes
Attal N – 2000 [42] Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study	18 patients avec des douleurs neuropathiques liées à atteinte médullaire ou AVC	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 3 semaines Perfusion IV sur 30 minutes : - lidocaïne 5 mg/kg - placebo = sérum physiologique EVA pendant les 6 h suivantes	Sur 16 patients évaluables : - Diminution significative de la douleur spontanée sous lidocaïne les premières 45 mn après la perfusion - Pas d'effet sur la stimulation thermotactile - Effets indésirables 11 patients sous lidocaïne contre 5 sous placebo, sous lidocaïne : 1 arrêt pour étourdissement, 2 diminutions pour dysarthrie
Backonja MM – 2000 [33] Pain relief from lidocaine at three different doses: a randomized controlled trial	32 patients avec des douleurs neuropathiques périphériques	Etude randomisée en parallèle, contre placebo Perfusion IV sur 6 heures : - lidocaïne 1 mg/kg/h - lidocaïne 3 mg/kg/h - lidocaïne 5 mg/kg/h - placebo = sérum physiologique + 4 heures d'observation	31 patients évaluables : - Pas de différence lidocaïne 1 et 3 mg/kg et placebo sur l'intensité de la douleur - Diminution significative de la douleur sous lidocaïne 5 mg/kg à la 5 ^{ème} heure ($p < 0.05$) après le début de la perfusion et jusqu'à la fin de l'étude (=10h, $p = 0.009$) - Effets indésirables : 21/23 lidocaïne, placebo 6/7
Wallace MS- 2000 [34] Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II	16 patients avec des douleurs neuropathiques	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 1 semaine - lidocaïne IV pour atteindre 1 ; 1,5 ; 2 et 3 $\mu\text{g/ml}$ - diphenhydramine IV 70 – 80 mg	- Diminution significative de la douleur provoquée au froid dans la zone allodynique sous lidocaïne, mais pas d'effet sur la douleur spontanée ou provoquée par le chaud - Effets indésirables : plus d'étourdissements sous lidocaïne que sous placebo
Medrik-Goldberg T – 1999 [35] Intravenous lidocaine, amantadine, and placebo in the treatment of sciatica : a double-blind, randomized, controlled study	30 patients avec douleurs neuropathiques (sciatique)	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 2 à 7 jours Perfusion IV sur 2 heures : - lidocaïne 5 mg/kg - amantadine 2,5 mg/kg - placebo = sérum physiologique	- Diminution significative de la douleur sous lidocaïne par rapport à amantadine et placebo à 30 ($p < 0.05$), 120 et 180 mn ($p < 0.01$) - Effets indésirables : 37 sous lidocaïne contre 3 sous placebo
Baranowski AP- 1999 [36]	24 patients avec des douleurs neuropathiques	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 1 semaine	- Pas de différence entre lidocaïne et placebo sur l'intensité de la douleur

A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia	post herpès	Perfusion IV sur 2 heures : - lidocaïne 1 mg/kg - lidocaïne 5 mg/kg - placebo = sérum physiologique	- Réduction de la zone d'allodynie sous lidocaïne - Effets indésirables : 2/24 paresthésies sous lidocaïne 5 mg/kg
Galer BS – 1996 [37] Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexilitine: a prospective study	9 patients avec des douleurs neuropathiques périphériques	Etude randomisée en cross over, wash-out = 1 semaine - lidocaïne 5 mg/kg IV sur 45 min - lidocaïne 2 mg/kg IV sur 45 min - mexiletine 300 à 1200 mg /jour	- Diminution de la douleur significative sous lidocaïne - Effets indésirables : 1/9 faiblesse sous lidocaïne
Wallace MS – 1996 [38] Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury	11 patients avec des douleurs neuropathiques périphériques	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 1 semaine - lidocaïne IV pour atteindre 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 et 2,5 µg/ml - placebo = sérum physiologique	- Diminution significative de la douleur par rapport au placebo sous lidocaïne à des concentrations >1,5 µg/ml entre 35 à 50 mn de perfusion (p < 0.05) - Réduction significative de la zone allodynique (p < 0.05) - Effets indésirables : 6 étourdissements et 1 nausée sous lidocaïne, 1 étourdissement sous placebo
Marchettini P – 1992 [39] Lidocaine test in neuralgia	10 patients avec douleurs neuropathiques périphériques (pour 7 post chirurgie)	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out Perfusion IV sur 1 minute : - lidocaïne 1,5 mg/kg - placebo = sérum physiologique EVA pendant les 6 h suivantes	- Diminution de la douleur 15 mn après le traitement, mais à 35 mn pas de différence entre lidocaïne et placebo - Disparition de l'allodynie chez 6/6 patients - Effets indésirables : étourdissement 4/10 patients sous lidocaïne - Pas d'arrêt pour effets indésirables
Backonja M – 1992 [43] Response of central pain syndromes to intravenous lidocaine	8 patients avec douleurs neuropathiques centrales (6AVC, 2 atteintes médullaires)	Etude prospective en simple aveugle - placebo : sérum physiologique puis 20 min plus tard : - lidocaïne IV 1 mg/kg en 2 à 3 min et observation du patient pendant les 30 min suivantes	1 répondeur partiel au placebo 7 répondeurs à la lidocaïne IV, le soulagement de la douleur s'est maintenu pendant 8 à 20 semaines pour 3 patients
Rowbotham MC – 1991 [40] Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of post herpetic neuralgia	19 patients avec douleurs neuropathiques post herpès depuis plus de 3 mois	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 48 heures Perfusion IV: - lidocaïne 5 mg/kg - morphine - placebo = sérum physiologique	- Diminution de la douleur significative sous lidocaïne et morphine par rapport au placebo sans différence entre lidocaïne et morphine - Arrêt : 1/19 sous lidocaïne
Kastrup J – 1987 [41] Intravenous lidocaine infusion - a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy?	15 patients avec douleurs neuropathiques diabétiques	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 5 semaines Perfusion IV sur 30mn: - lidocaïne 5 mg/kg - placebo = sérum physiologique	- Diminution de la douleur significative sous lidocaïne par rapport au placebo - Répondeurs : 11/15 lidocaïne vs 4/15 placebo - Pas d'effets indésirables rapportés

DOULEURS CANCEREUSES

Etude contrôlées

Références	Population	Méthode	Résultats
Bruera E – 1992 [44] A randomized double-blind controlled trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer patients	10 patients avec des douleurs neuropathiques cancéreuses	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 48 h Perfusion IV: - lidocaïne 5 mg/kg - placebo = sérum physiologique	- Pas de différence entre lidocaïne et placebo - Pas de modification de la douleur avant et après traitement - Pas d'effet indésirable rapporté
Ellemann K – 1989 [45] Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients	10 patients avec des douleurs neuropathiques cancéreuses	Etude randomisée en cross-over, contre placebo, wash-out = 1 semaine Perfusion IV: - lidocaïne 5 mg/kg - placebo = sérum physiologique	- Pas de différence entre lidocaïne et placebo pour réduire l'allodynie - Effets indésirables : 1 somnolence sous lidocaïne
Sharma S – 2009[46] A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients	50 patients avec douleurs cancéreuses rebelles	Etude randomisée en cross over contre placebo, wash-out = 2 semaines lidocaïne IV 4 mg/kg : 2 mg/kg bolus puis 2 mg/kg sur 1 heure Placebo	Baisse significative de l'intensité de la douleur et des antalgiques requis sous lidocaïne versus placebo Début d'antalgie après en moyenne 40+/-16,28 minutes et pendant 9,34+/-2,58 jours Effets indésirables : pas de différence significative Un arrêt sous lidocaïne pour accouphènes, somnolence et engourdissement péribuccal

Etudes non contrôlées

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
Tei Y- 2005 [47] Lidocaine intoxication at very small doses in terminally ill cancer patients	1) patiente atteinte d'un adénocarcinome primitif inconnu avec des douleurs neuropathiques des membres inférieurs par compression médullaire 2) patiente atteinte d'un cancer ovarien avec des douleurs neuropathiques du membre inférieur gauche par compression pelvienne	Etude de cas 1) lidocaïne perfusion IV : 300 mg/j 2) lidocaïne perfusion IV : 200mg/j	1) Contrôle de la douleur sous lidocaïne, mais apparition d'une somnolence sévère 1 semaine plus tard attribuée à un surdosage (8,4 µg/ml) => arrêt de la lidocaïne et reprise d'une dose de 100 mg/j => disparition de la somnolence et maintien du contrôle des douleurs jusqu'au décès à 28 jours 2) Amélioration modérée de la douleur sous lidocaïne, puis apparition d'une somnolence sévère 1 semaine plus tard attribuée à un surdosage en lidocaïne (8,4 µg/ml) => arrêt de la lidocaïne avec disparition de la somnolence sans recrudescence des douleurs	Ces deux cas de toxicité associée à des concentrations excessives de lidocaïne malgré de faibles doses administrées doivent conduire à des précautions d'utilisation chez les patients cancéreux à un stade terminal

Ferrini R- 2004 [48] How to initiate and monitor infusional lidocaine for severe and/or neuropathic pain	1 patiente atteinte de cancer avec des douleurs neuropathiques liées à une compression médullaire rebelle à la morphine 50mg/h, gabapentine, baclofène, amitriptyline, clonidine, clonazépam	Etude de cas Lidocaïne 100 mg (1,5 mg/kg) en perfusion IV de 20 minutes puis 100 mg/h	Diminution rapide des douleurs Bon contrôle des douleurs jusqu'au décès (7 mois) à une posologie de 10 à 15 mg/h avec des bolus si nécessaire de 25 mg	
Thomas J – 2004 [51] Intravenous lidocaine relieves severe pain: results of an inpatient hospice chart review	82 patients admis en soins palliatifs ont reçu de la lidocaïne pour des douleurs	Etude rétrospective Lidocaïne bolus puis perfusion continue	61 patients évaluables : - concentration moyenne de lidocaïne = 5,1 mg/l +/- 2,9 - 50 patients sont très améliorés ; 5 sont partiellement améliorés et 6 n'ont pas de bénéfice - effets indésirables : 30% (principalement somnolence) avec arrêt de la lidocaïne pour 3%	D'après les auteurs : intérêt de la lidocaïne en cas de douleur réfractaire aux opioïdes. Pour ce sous-groupe de patients présentant des douleurs réfractaires aux opioïdes = 91% d'efficacité de la lidocaïne
Massey G – 2002 [49] Continuous lidocaine infusion for the relief of refractory malignant pain in a terminally ill pediatric cancer patient	1 patiente de 5 ans atteinte d'un rétinoblastome métastasé avec des douleurs rebelles aux opioïdes	Etude de cas Lidocaïne IV initialement titrée à 35 µg/kg par minute 4 jours plus tard sortie de l'hôpital avec perfusion IV de 50 µg/kg/min (3 mg/kg/h)	Soulagement de la douleur jusqu'au décès survenue 2 mois plus tard Augmentation la dernière semaine de vie de la lidocaïne à 63 µg/kg par minute	
Sakurai – 1999 [52] Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine	30 patients atteints de sclérose en plaques et souffrant de crises douloureuses	Etude prospective non contrôlée Lidocaïne IV : Dose de charge de 6 à 8,8 mg/kg/h administrée sur 30 min suivie d'une perfusion continue de 2 à 2,8 mg/kg/h Evaluation avec dosage cinétique	Efficacité de la lidocaïne sur les crises douloureuses paroxystiques à des concentrations de 2,4 µg/ml +/- 0,6	
Brose WG – 1991 [50] Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain	3 patients atteints de cancer avancé avec douleurs neuropathiques rebelles aux opioïdes par voie systémique et périmédullaire 1) 1 patient présentant un syndrome de Pancoast	Etude de cas Lidocaïne bolus IV puis perfusion SC à des doses variables pour obtenir une concentration plasmatique efficace entre 2 et 5µg/ml :	Amélioration de la douleur avec des concentrations plasmatiques de 2 à 5 µg/ml 1) soulagement jusqu'au décès à 45 jours 2) amélioration, 3 épisodes douloureux liés à des concentrations plasmatiques < 2 µg/ml ayant répondu à un ajustement des doses. Poursuite de la lidocaïne en association avec des opioïdes par voie	Efficacité corrélée aux concentrations plasmatiques

	<p>2) 1 patiente avec des douleurs de métastases osseuses</p> <p>3) 1 patient atteint d'un cancer colique et d'un envahissement du plexus lombaire</p>	<p>1) lidocaïne IV 4mg/kg sur 30 min puis lidocaïne SC 100 à 160 mg/h</p> <p>2) lidocaïne IV 4mg/kg sur 30 min puis lidocaïne SC 100 à 150 mg/h</p> <p>3) lidocaïne IV 4mg/kg sur 30 min puis lidocaïne SC 100 à 120 mg/h</p>	<p>spinale jusqu'au décès après 6 mois.</p> <p>3) amélioration et poursuite de la lidocaïne en association avec des opioïdes par voie spinale jusqu'au décès après 3 semaines.</p> <p>Pas d'effet indésirable rapporté</p>	
--	--	---	--	--

3 ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE TOPIQUE

Les produits abordés dans ce chapitre sont la lidocaïne en emplâtre présenté en patch de 10 cm x 14 cm contenant 700 mg de lidocaïne, et l'association lidocaïne + prilocaïne (EMLA®) (Cf annexe 4).

3.1 PHARMACOLOGIE

Cf Pharmacologie des anesthésiques périmédullaires et IV.

3.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

L'utilisation d'anesthésiques locaux en topique provoque un effet analgésique au niveau dermique grâce à la libération de la lidocaïne dans les couches épidermiques (zones adjacentes des récepteurs nociceptifs dermiques et des terminaisons nerveuses). La vitesse d'absorption dépend de la densité capillaire au niveau du site. Elle est maximale au niveau des muqueuses où l'absorption est immédiate et massive, donnant un taux plasmatique comparable à celui d'une injection intra-veineuse.

L'application de lidocaïne 5% sur une surface de 10 cm² (50 g), entraînent des pics plasmatiques correspondant environ à 1/10 de la posologie ayant un effet antiarythmique. Ces taux sont de 40 à 125 ng/ml donc inférieurs aux taux toxiques (6 µg/ml).

Le patch et la crème sont des mélanges en proportion égale de lidocaïne et de prilocaïne. L'absorption systémique est fonction de la dose, de la durée d'application et de l'épaisseur de la peau. Appliquée sur peau saine, l'absorption est faible et retardée : 3% pour la lidocaïne et 5% pour la prilocaïne après 3 heures d'application. Les taux sériques ainsi obtenus sont bas : une dose très élevée (60 g) appliquée durant 3 heures, donne des taux maximum à la 4^{ème} heure de 120 ng/ml pour la lidocaïne et de 67 ng/ml pour la prilocaïne.

Après application de 3 emplâtres de lidocaïne 12 heures par jour (doses maximales recommandées), 3 ± 2 % de la dose totale de lidocaïne est retrouvée au niveau plasmatique après administrations unique ou répétée.

3.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

Indications de la lidocaïne-prilocaïne crème (EMLA®)

Les indications de la crème selon l'AMM sont :

- Anesthésie par voie locale de la peau saine, par exemple:
 - . avant ponctions veineuses ou sous-cutanées,
 - . avant chirurgie cutanée superficielle, instrumentale ou par rayon laser.
- Anesthésie locale des ulcères de jambe exigeant une détersion mécanique longue et douloureuse, à la posologie de 1 à 2 g pour 10 cm² de surface sans dépasser la quantité maximale de 10 g.

En soins palliatifs, la crème EMLA peut être utile dans les situations suivantes :

- ponctions : veineuses, artérielles, lombaires, pleurales, exploratrices,
 - chirurgie cutanée superficielle,
 - pose de perfusion, pansements d'ulcères artériels ou veineux, pansements d'escarres [55].
- La pose de cathéters centraux, plus fréquemment réalisés en post-opératoire, est également une situation d'utilisation de la crème, même si une sédation est souvent associée.

La durée minimale d'application est de 1 heure et la durée maximale d'application de 4 heures. A la fin du délai d'application, l'anesthésie obtenue persiste 1 à 2 heures.

Les limites d'efficacité de la crème EMLA sont liées à la profondeur du geste ; une anesthésie locale classique est parfois nécessaire en complément. L'inconvénient, qui est le délai d'action peut être contourné par la programmation des gestes douloureux. Le « blanchiment » de la peau, quand il est présent, peut gêner l'opérateur ; il disparaît en 15 minutes après l'ablation de la crème.

La peau, recouverte de crème par un pansement occlusif, est anesthésiée après 60 à 90 minutes de contact, sur une profondeur de 3 à 5 mm. La durée de l'analgésie transcutanée est de 2 à 3 heures.

L'application d'un film alimentaire peut être proposée pour éviter la douleur liée au décollement du pansement occlusif. Lors de l'utilisation de patch ou de crème, il est indispensable d'attendre une heure avant de pratiquer le geste possiblement douloureux.

Une morphine à libération immédiate peut être prescrite une demi-heure à une heure avant le soin si besoin. Dans l'état actuel des pratiques, le recours au MEOPA peut être utile en complément et s'utilise déjà chez les patients en Hospitalisation A Domicile ou dans certains services, notamment en gériatrie.

Lidocaïne emplâtre (VERSATIS®)

Selon l'AMM, l'emplâtre est indiqué dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes. Il est efficace dans les allodynies.

Il est recommandé d'appliquer jusqu'à 3 compresses maximum pour couvrir la zone douloureuse, une fois par jour, pendant 12 heures.

La compresse ne devant pas être appliquée plus de 12 heures, il est nécessaire de respecter un intervalle de 12 heures avant l'application de la compresse suivante. La compresse doit être appliquée sur une peau saine, les poils de la zone affectée doivent être coupés avec des ciseaux (ne pas raser).

Recommandations d'utilisation des anesthésiques locaux par voie topique en soins palliatifs

La crème lidocaïne-prilocaine peut être utilisée pour l'analgésie de plaies ulcérées et dans les douleurs cutanées liées à des nodules de perméation ou des métastases cutanées nécrosées. Le schéma thérapeutique n'est pas défini et est à adapter à la réponse clinique (Accord professionnel). A titre indicatif, dans les ulcères de jambe exigeant une détersion longue et douloureuse, la posologie est de 1 à 2 g pour 10 cm² de surface sans dépasser la quantité maximale de 10 g.

La lidocaïne emplâtre est un produit à considérer en soins palliatifs compte tenu de son efficacité sur des douleurs neuropathiques focalisées (Accord professionnel). Il est important d'observer les délais et les doses conseillées dans l'AMM (au maximum 3 emplâtres 12 heures sur 24 heures), et de tenir compte d'un risque de résorption plus rapide et plus important en cas de lésion.

ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE TOPIQUE EN SOINS PALLIATIFS

DOULEURS CANCEREUSES

Références	Population	Méthode	Résultats
Meuse JJ – 2007 [56] Topical lidocaine in silver sulfadiazine cream on painful cancer or treatment related skin lesions	1) 1 patient atteint d'un cancer des testicules 2) 4 patientes atteintes d'un carcinome vulvaire	Etude de cas 1) lidocaïne 5% x 4/jour 2) lidocaïne 2% x 2/jour, pour 1 patiente lidocaïne 3% x 2/ jour	- Contrôle des douleurs autorisant la position assise et la reprise de la marche pour 4 patients - Echec pour 1 patiente recevant de la lidocaïne 3% et pour laquelle la radiothérapie a du être stoppée pour toxicité vulvaire
Wilhelm IR – 2005 [57] High doses of topically applied lidocaine in cancer patient	1 patient présentant un ostéosarcome avec des douleurs neuropathiques périphériques des membres inférieurs et du pelvis	Etude de cas 2 à 10 patchs soit 1400 à 7000 mg de lidocaïne en application topique pendant 23 mois	Soulagement sans effet indésirable systémique ou local
Joglekar D – 2002 [58] Use of lidocaine spray for pain relief and improved quality of life in terminally ill cancer patients	20 patients atteints de cancer dont 15 ORL	Spray de lidocaïne 100 mg dans 80 ml d'éthanol 3 à 35 jours	- Délai d'action rapide - Durée d'action courte - Soulagement des douleurs 19/20 - 1 arrêt pour allergie
Turhal N – 2000 [59] Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort	36 patients présentant une mucite sous chimiothérapie pour cancer digestif ou hématologique principalement	Etude prospective ouverte, non contrôlée Bains de bouche avec préparation dans 1L de sérum physiologique + : - 125 ml diphenhydramine (100 mg) - 1 amp de lidocaïne 2% (100 mg) - 2 amp bicarbonate 8,4%	31 patients évaluable : score évaluant le soulagement de la douleur en faveur d'une efficacité symptomatique
Stegman M – 1995 [60] Resolution of tumor pain with EMLA cream: a case report	1 patiente présentant un carcinome colorectal à un stade avancé avec des douleurs liées à la masse tumorale rectale protruse non soulagée par morphine 11 mg/h IV entraînant une somnolence	Etude de cas Toutes les 8 heures : - crème EMLA appliquée sur l'extériorisation de la tumeur avec pansement occlusif	Soulagement obtenu dans les 10 minutes suivant l'application, et jusqu'au décès 5 semaines plus tard Pas d'effet indésirable

4 FENTANYL, SUFENTANIL

Le fentanyl et le sufentanil sont disponibles en France sous forme de solution injectable par voie IV, en ampoules. Ils sont classés comme stupéfiants et réservés à l'usage hospitalier (Cf annexe 4).

4.1 PHARMACOLOGIE

Le fentanyl et le sufentanil sont des morphinomimétiques très puissants, agonistes totaux des récepteurs μ . Ils présentent un effet analgésique rapide et une courte durée d'action.

Molécules	Puissance antalgique
Morphine orale	1
Citrate de fentanyl injectable	100
Sufentanil injectable	700 à 1 000

Tous les effets liés à l'activation des récepteurs morphiniques sont immédiatement et complètement supprimés par l'utilisation d'un antagoniste pur (naloxone).

Les effets analgésiques sont corrélés aux concentrations plasmatiques en substance active. Les effets secondaires sont eux aussi dose-dépendants. Les effets sur le système nerveux central et les fonctions respiratoire et gastro-intestinale sont ceux des analgésiques morphiniques.

Les opioïdes peuvent entraîner une pharmacodépendance : Cf annexe 3.

Dès la suspicion d'utilisation en rapport avec un effet psychique positif (anxiolyse, recherche de bien-être...), il est recommandé au personnel soignant de mettre en place une évaluation psychologique.

En cas d'abus ou de dépendance avéré, il est recommandé au personnel soignant de se rapprocher d'un service d'addictologie.

4.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Le fentanyl en bolus IV est un médicament très lipophile, caractérisé par un délai d'action rapide (30 sec), une courte durée d'action (20 à 30 minutes), un métabolisme hépatique et une élimination rénale. Environ 80 à 85 % du fentanyl se lie aux protéines plasmatiques. Le fentanyl est métabolisé en plusieurs métabolites pharmacologiquement inactifs, notamment en norfentanyl essentiellement sous l'effet du CYP3A4. Après administration intraveineuse de fentanyl, environ 75 % de la dose administrée est excrétée dans les urines dans les 72 heures, essentiellement sous forme de métabolites inactifs. Seuls 10 % sont excrétés sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose est excrétée dans les selles, essentiellement sous forme de métabolites inactifs.

L'insuffisance hépatique ou rénale risque d'entraîner une augmentation des concentrations sériques.

Le sufentanil bolus IV est caractérisé par un délai d'action rapide et une très courte durée d'action. Le foie et l'intestin grêle sont les principaux sites de biotransformation. Environ 80 % de la dose administrée est éliminée dans les 24 heures suivant l'administration, seulement 2 % est éliminée sous forme inchangée.

La demi-vie terminale peut être allongée chez les sujets âgés de plus de 65 ans, les insuffisants hépatiques et les patients obèses pesant plus de 30 % du poids idéal normalisé.

Le relargage à partir du tissu adipeux est plus important avec le fentanyl qu'avec le sufentanil.

L'administration de sufentanil par voie SC est également possible avec une biodisponibilité équivalente et est bien tolérée [61].

4.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

4.3.1 Douleurs rebelles

Les données de la littérature concernent le fentanyl et le sufentanil dans le cadre du cancer.

L'intérêt du fentanyl ou du sufentanil IV et SC a été rapporté lors d'études rétrospectives et d'études de cas, chez 53 patients sous fentanyl et 50 patients sous sufentanil. Les raisons de l'instauration d'un traitement IV ou SC par fentanyl ou sufentanil étaient : intolérance à un traitement morphinique, douleurs non contrôlées, insuffisance rénale. Le sufentanil est utilisé préférentiellement en raison de problème du volume trop important de fentanyl permettant une PCA. L'administration de fentanyl ou de sufentanil s'est révélée favorable sans effets indésirables majeurs.

Trois études prospectives non contrôlées ont été trouvées :

. Soares [62] a évalué un protocole de titration du fentanyl IV dans le cadre de l'urgence en cas de douleur sévère non contrôlée par de la morphine chez 18 patients. Quatre bolus de fentanyl IV étaient administrés toutes les 5 min (1^{er} bolus : 10% de la dose de morphine IV/24h, 2^{ème} bolus : même dose si nécessaire 5 min plus tard, 3^{ème} bolus : 50% de la dose de morphine IV/24h, 4^{ème} bolus : à cette même dose, en cas d'échec : arrêt). La douleur a été contrôlée pour tous les patients pour des doses de fentanyl de 60 à 525 µg, sans effet indésirable sévère.

. Morita [63] a évalué l'intérêt de la substitution de morphine en raison de l'apparition d'un syndrome confusionnel par du fentanyl (pour 11 patients par voie IV et pour 9 par voie transdermique), et montre une amélioration significative des troubles cognitifs et des douleurs dès le 3^{ème} jour. Pour deux patients, la douleur a été mal soulagée et pour l'un des deux une confusion a persisté.

. Ruggiero [64] a montré chez 18 enfants l'efficacité et la bonne tolérance de l'introduction de fentanyl IV par PCA à la dose initiale de 1 µg/kg/h après bolus de 1 µg/kg.

Recommandations d'utilisation du fentanyl et du sufentanil en soins palliatifs

Le fentanyl et le sufentanil sont des opioïdes présentant un effet analgésique rapide et une courte durée d'action.

Le sufentanil et le fentanyl par voie parentérale (IV ou SC) peuvent être utilisés dans les douleurs réfractaires, en cas d'échec ou d'intolérance à la morphine et à l'oxycodone par voie parentérale (Grade C).

Le sufentanil est plus puissant que le fentanyl. L'équianalgie sufentanil/fentanyl est d'environ 10/1. 60 mg de morphine orale par jour est équianalgique à 600 µg de fentanyl ou 60 µg de sufentanil injectable par jour en perfusion continue IV ou SC (Accord professionnel).

De plus l'existence d'un relargage du fentanyl à partir du tissu adipeux fait préférer l'usage de sufentanil (Accord professionnel).

Le fentanyl et le sufentanil ayant une élimination rénale faible de principe actif, ils peuvent être utilisés dans l'insuffisance rénale (Accord professionnel).

Lors de l'administration par PCA (« Patient Control Analgesia » : technique de traitement de la douleur aiguë surtout post-opératoire au cours de la quelle le patient, relié à une pompe, s'administre lui-même ses antalgiques à la demande.) par voie IV ou SC : on débute par des bolus équivalent à 1 fois la dose horaire avec période réfractaire de 10 minutes en IV et de 15 à 20 minutes en SC. En cas d'efficacité insuffisante, la dose du bolus sera augmentée et la dose de base réévaluée (Accord professionnel).

Le traitement par fentanyl ou sufentanil doit être initié par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et formée à leur utilisation. Après stabilisation, le

traitement peut être poursuivi à domicile avec la pose d'une PCA aux conditions suivantes :

- collaboration avec le médecin traitant éventuellement dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins palliatifs,
- formation du médecin traitant et du personnel infirmier (rappelons qu'il est nécessaire d'utiliser une tubulure anti-reflux),
- protocolisation des actes réalisés et de la conduite à tenir en cas d'urgence,
- nécessité d'un suivi régulier en lien étroit avec l'équipe qui a initié le traitement,
- information donnée aux patients.

Surveillance

Il est recommandé de surveiller la vigilance et mesurer la fréquence respiratoire en raison du risque de dépression respiratoire comme pour tous les opioïdes.

FENTANYL EN SOINS PALLIATIFS

Etudes prospectives, non contrôlées

Références	Population	Méthodologie	Résultats
Soares LG – 2003 [62] Intravenous fentanyl for cancer pain: a “fast titration” protocol for the emergency room	18 patients atteints de cancer avec des douleurs sévères (EVA > 7) depuis au moins 2 semaines sous morphine	Etude prospective non contrôlée Fentanyl IV bolus = 10% de la dose de morphine IV/24h 5mn après : EVA>4 bolus à la même dose 5mn après : EVA>4 bolus avec fentanyl 50% de la dose morphine 5mn après : EVA>4 bolus à la dose augmentée 5mn après : EVA>4 arrêt=échec Si EVA < 4 arrêt protocole et décision de changement d'opioïdes, kétamine etc.... Si effets indésirables sévères : arrêt	- La dose de morphine par 24h à l'admission était en moyenne de 276mg PO (180 à 600mg) - Contrôle de la douleur pour tous les patients à la dose de fentanyl IV de 214µg en moyenne (60 à 525µg) - Pas d'effet indésirable sévère (légère somnolence chez 5 patients)
Morita T – 2005 [63] Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients : an open-label trial	21 patients consécutifs atteints de cancer présentant un syndrome confusionnel sous morphine	Etude prospective non contrôlée Substitution pour fentanyl : . Patch pour 9 patients . IV pour 11 patients (relais sur 3j) 1 patient sorti d'étude IV morphine 10 mg=fentanyl 150 µg	- Amélioration significative des troubles cognitifs et des douleurs dès le 3 ^{ème} jour - 2 échecs : . persistance de la confusion : n=1 . douleur non soulagée : n=2
Ruggiero A – 2007 [64] Safety and efficacy of fentanyl administered by patient controlled analgesia in children with cancer pain	18 enfants (6 à 15 ans) atteints de cancer (5 ostéo-sarcomes, 5 sarcomes d'Ewing, 3 rhabdomyo-sarcomes, 3 médulloblastomes, 1 neuroblastome, 1 tumeur de Wilms) avec des douleurs modérées à sévères	Etude prospective non contrôlée Pendant 48 heures : - fentanyl PCA IV 1 µg/kg/h après bolus de 1 µg/kg - dose médiane administrée 10,9 µg/kg (5,6 à 27 µg/kg) sur 48 h Evaluation /4h pendant 48 heures	- Bonne antalgie pour tous (amélioration significative dès la 4 ^{ème} heure : p < 0.001) - Réduction significative du pouls, de la fréquence respiratoire, de la TA et de l'oxymétrie (p < 0.01 à 0.001) - Effets indésirables : 17% prurit, 11% rash cutané et 11% nausées. Pas d'effets indésirables majeurs : bradycardie, arrêt respiratoire

Etudes rétrospectives, séries de cas

Références	Population	Méthodologie	Résultats	Commentaires
White C – 2008 [65] Subcutaneous sufentanil for palliative care patients in a hospital setting	48 patients atteints de cancer reçoivent sufentanil après rotation d'autres opioïdes car Pb de volume, toxicité, insuffisance rénale, ou douleur non contrôlée	Etude rétrospective sur 3 ans sufentanil SC : . dose médiane initiale 95 µg/24h (15 à 600 µg/24h); . dose médiane finale 130 µg/24h (15 à 700 µg/24h)	- 42% ont reçu sufentanil jusqu'au décès pour les 39 patients restés hospitalisés - La durée médiane de sufentanil IV est de 4j (1 à 14j)	Les auteurs utilisent le sufentanil en cas de rotation d'opioïdes en particulier en cas d'insuffisance rénale ou d'occlusion digestive
Walker PW – 2008 [66] Managing high dose sufentanil in a suffering patient	1 patiente présentant Hodgkin, avec des douleurs de la masse pelvienne non contrôlées sous hydromorphone IV, switch pour sufentanil + patch fentanyl	Cas rapporté Augmentation des doses sufentanil PCA IV : 100 µg/h + bolus 50 µg/10 mn fentanyl patch : 250 µg/h	- Troubles cognitifs résolutifs après le remplacement de sufentanil + fentanyl patch par méthadone - Bon contrôle de la douleur et retour à domicile avec méthadone 30 mg/8h + 10 mg si besoin	relai sur 3 jours avec réduction des doses de sufentanil/ fentanyl par tiers et introduction de méthadone : 50 mg/8h à J1, 100 mg/8h à J2 puis 150 mg/8h à J3 (1/3 de la dose ciblée chaque jour)
Kornick CA – 2003 [67] A safe and effective method for converting patients from transdermal to intravenous fentanyl for the treatment of acute cancer-related pain	9 patients atteints de cancer présentant douleur > 8 à l'échelle verbale numérique	Série de cas - fentanyl IV : switch de la voie transdermique aux mêmes doses avec des bolus de 50 à 100 % du débit de la perfusion continue (soit 50 à 100 µg toutes les 15 à 20 mn pour un débit de 100 µg/heure) - Ajustement quotidien de la perf IV	- Pour tous : amélioration de la douleur au repos (< 4) dans les 5 jours. - Amélioration également aux mouvements : n = 6 - Pas d'effet indésirable sérieux	Conversion ratio 1:1 possible en cas de douleurs cancéreuses non contrôlées
Berger JM – 2000 [68] Ketamine-fentanyl-midazolam infusion for the control of symptoms in terminal life care	9 patients atteints de cancer à un stade terminal douleur non soulagée par opioïdes	Etude rétrospective Perfusion continue IV : kétamine 2 mg/ml + fentanyl 5 µg/ml + midazolam 0,1mg/ml Administrée à un taux de 0,1 à 0,2 ml/kg/h soit 0,2 à 0,4 mg/kg/h de kétamine	Amélioration non quantifiée sans effets indésirables	Présence du médecin si la perfusion doit être administrée à un débit supérieur à 0,5 ml/kg/h correspondant à 1mg/kg/h de kétamine

Anderson R – 2000 [69] Continuous infusion sufentanil for malignant pain : a case report	1 patient présentant un cancer du pancréas, avec douleur épigastrique contrôlée par de fortes doses d'hydromorphone 100mg/h switch pour sufentanil pour réduire les volumes et permettre PCA à domicile	Cas rapporté sufentanil IV : Instauration prudente de sufentanil (< 50% de la dose équivalente), soit 50 µg/h + 25 µg bolus/15mn Puis titration rapide à 140 µg/h	Bon équilibre de la douleur pendant 2 semaines avec sufentanil 140 µg/h En raison de Pb d'approvisionnement arrêt sufentanil et bloc coeliac + morphine (200 mg/8h + bolus de 60 à 120 mg)	Ratios utilisés pour la conversion : . hydromorphone à morphine 3,5 :1 ; . morphine à fentanyl 100 :1 ; . fentanyl à sufentanil 10 :1
Watanabe S – 1998 [70] Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain: a retrospective study	22 patients atteints de cancer avec des douleurs non contrôlées sous patch de fentanyl : n = 5 et effets indésirables aux autres opioïdes : n = 17	Etude rétrospective Fentanyl perfusion SC : Switch aux mêmes doses pour fentanyl patch et SC, et ratio pour morphine : fentanyl de 50 à 100:1 Pendant 2 à 32 jours	- Switch fentanyl patch pour SC: 3 succès/5 - Switch opioïdes pour fentanyl SC en raison d'effets indésirables: n = 10 stabilisations : n = 17 - Pas de toxicité locale	
Lenz KL – 1998 [71] Continuous fentanyl infusion : use in severe cancer pain	1 patiente présentant un cancer du pancréas avec des douleurs contrôlées sous morphine IV 6613mg/j	Cas rapporté Compte tenu d'un problème de disponibilité des opioïdes à l'hôpital switch pour hydromorphone 70 mg/h IV puis switch pour fentanyl 500 µg/h IV titré jusqu'à 4250 µg/h	Bon contrôle de la douleur avec 4250µg /h de fentanyl jusqu'au décès survenu 2 jours plus tard	
Mercadante S – 1997 [72] Subcutaneous fentanyl infusion in a patient with bowel obstruction and renal failure	1 patiente présentant un cancer de l'utérus avec occlusion digestive et insuffisance rénale non soulagée par codéine (180mg/j) et paracétamol (3g/j)	Cas rapporté Fentanyl bolus 25 µg puis perfusion SC de 25 µg/h (avec concentration de 25 µg/ml) Si besoin bolus de fentanyl 12,5 µg jusqu'au décès 3 jours plus tard	Antalgie satisfaisante sans sédation ni confusion	
Paix A – 1995 [73] Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management	11 patients atteints de cancer nécessitant un arrêt de la morphine SC en raison d'effets indésirables (6 nausée, 5 confusion, 1 dépression respiratoire)	Etude rétrospective fentanyl SC : dose initiale 100 à 1000 µg/24h pendant 3 à 70 jours	- Antalgie : . meilleure : n=4, . inchangée : n=6 ; . 1 patient non soulagé par morphine ou fentanyl ayant nécessité un traitement épidural - Régression des effets indésirables - 2 switchs pour sufentanil SC car volume trop important	Les auteurs recommandent une conversion prudente de 150-200µg fentanyl pour 10mg de morphine (ratio fenta : morphine était 68:1) Ratio sufenta : fenta = 24:1 et 16:1

5 KETAMINE

La kétamine est disponible en France sous forme de solution injectable en ampoules (Cf annexe 4).

A l'exception de leurs préparations injectables, la kétamine et ses sels, sont inscrits sur la liste des stupéfiants (Arrêté du 8 août 1997). Les préparations injectables sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses et réservées à l'usage hospitalier. Elles sont également soumises aux dispositions de l'article R. 5132-80 du Code de la santé publique (arrêté du 3 septembre 2003). Ainsi, le stockage de ces médicaments dans des armoires ou locaux fermés à clés et la déclaration de vol aux autorités de police, à l'Afssaps et à l'Inspection régionale de la pharmacie sont obligatoires.

5.1 PHARMACOLOGIE

La kétamine est un agent anesthésique à forte dose et un antalgique à faible dose.

La kétamine est un agent anesthésique général qui procure, aux doses préconisées en anesthésie (en moyenne de 2 mg/kg IV ou de 10 mg/kg IM), une anesthésie dite dissociative [74], c'est-à-dire une perte de conscience, une amnésie et une antalgie. Le patient est dans un état proche de la catalepsie, sans communication avec le monde extérieur, gardant les yeux ouverts et animés parfois d'un nystagmus lent. Il y a conservation du réflexe cornéen et photomoteur. On note une hypertonie musculaire d'importance variable ; des mouvements anormaux sont possibles et sans rapport avec d'éventuels stimuli nociceptifs. Cet état dissociatif d'anesthésie s'accompagne d'une amnésie et d'une antalgie intense. La kétamine possède également des propriétés antalgiques à des doses subanesthésiques [75].

Les phénomènes psychodysléptiques dits « de phase de réveil » se traduisent par des perturbations des sensations visuelles et auditives, de l'humeur, de l'image corporelle, une sensation de flotter parfois de décorporation ou de dépersonnalisation, des rêves éveillés et des hallucinations. Les facteurs qui favorisent ces phénomènes seraient l'âge, le sexe féminin, la mémorisation fréquente des rêves, une personnalité pathologique et surtout les conditions du réveil (calme ou non, stimuli visuels, auditifs et olfactifs), la concentration plasmatique de kétamine (600 à 1 100 ng.mL⁻¹ lors de la reprise de conscience après une anesthésie). Les effets hallucinogènes, LSD-like, sont linéairement corrélés aux concentrations plasmatiques, en tout cas aux concentrations entre 50 et 200 ng.mL⁻¹ [76]. Les posologies élevées ou la simple administration IV trop rapide de doses même faibles provoquent régulièrement un délire aigu en l'absence d'adjuvant adapté. Des flash-back plusieurs semaines après l'anesthésie ont même été rapportés [77].

L'administration de la kétamine entraîne une stimulation du système cardiovasculaire marquée par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque [74].

La kétamine produit une importante stimulation ventilatoire avec une SaO₂ stable et un maintien, voire une augmentation de la ventilation minute [78]. Elle induit une augmentation des résistances artérielles pulmonaires et de la pression artérielle pulmonaire. Elle préserve la tonicité des muscles et des réflexes pharyngolaryngés et protège partiellement le poumon du syndrome d'inhalation [79]. Elle exerce un effet bronchodilatateur (comparable à celui des halogénés) et prévient le bronchospasme expérimental. Elle induit une hypersécrétion des glandes salivaires et bronchiques.

La kétamine maintient voire augmente très discrètement le tonus musculaire squelettique.

La kétamine est le seul hypnotique injectable qui augmente la pression intraoculaire [80].

La kétamine est un antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Les récepteurs NMDA sont des récepteurs au glutamate inactif en situation physiologique. C'est cet effet de la kétamine qui semble être au cœur des propriétés les plus spécifiques : effets amnésiants, psychosensoriels, et antalgie [81]. Le glutamate est l'acide aminé neurotransmetteur le plus répandu, en particulier au niveau des structures corticales et sous-corticales. Sous l'action d'une activation répétée des fibres nociceptives, on observe une amplification de la réponse pour la même stimulation. Cette amplification de l'activation des neurones nociceptifs spinaux est appelée sensibilisation centrale.

Ainsi, en bloquant l'activation du récepteur NMDA, la kétamine diminue clairement ces effets de sensibilisation centrale secondaire à la sommation des stimuli [80] et limite l'apparition d'une potentialisation à long terme et d'une sensibilisation des neurones concernés.

Les récepteurs NMDA semblent jouer un rôle dans les phénomènes de tolérance aux opioïdes [82]. Il y aurait une interaction entre les récepteurs NMDA et les récepteurs opioïdes qui expliquerait l'effet « antihyperalgésique » de la kétamine [81]. La kétamine contrebalance l'hyperalgésie liée à l'administration d'opioïdes [83].

La kétamine peut être particulièrement utile pour soulager la douleur et/ou obtenir une sédation en soins palliatifs : lors d'échec aux opioïdes (douleur mal soulagée ou effets indésirables limitant l'augmentation des doses), lors d'hyperalgésie ou de douleurs neuropathiques, ou lors d'une tolérance aux opioïdes se manifestant par une augmentation rapide des doses sans amélioration ou avec amélioration très transitoire de l'antalgie [84].

5.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

La kétamine administrée par voie IV a une courte durée d'action. Elle est très liposoluble et faiblement liée aux protéines plasmatiques. Après injection IV, la kétamine est distribuée principalement aux organes richement vascularisés (la concentration intracérébrale augmente très rapidement) puis elle est redistribuée dans le tissu adipeux. La demi-vie de distribution (7 à 11 min) régit l'effet anesthésique, tandis que la demi-vie d'élimination (1 à 2 h) régit les phénomènes tardifs comme les hallucinations au réveil.

Tableau 1 : Propriétés pharmacocinétiques de la kétamine [85]

	Voie orale	Voie IV	Voie IM
Biodisponibilité	20%	100%	93%
Pic plasmatique	30 min	10 à 60 sec	2 à 5 min
Métabolisme	Hépatique Transformation en norkétamine Induction enzymatique après administration répétée		
Délai d'action	30 min	1 min	15 min
Demi-vie d'élimination	2 à 3 h		
Durée d'action	6 à 12 h	5 à 10 min	15 à 25 min
Elimination	rénale +++ et fécale		

Il n'existe pas de donnée pharmacocinétique concernant la voie sous-cutanée.

La kétamine est métabolisée essentiellement par le foie. Parmi ses métabolites, la norkétamine (N-déméthylation) possède un tiers à un cinquième de la puissance anesthésique de la kétamine et a montré des propriétés antalgiques [86,87]. La norkétamine qui a une demi-vie beaucoup plus longue (supérieure à 5 heures) que la kétamine, peut contribuer aux effets prolongés de celle-ci. Ainsi au cours d'administrations prolongées, la relation concentration/effet de la kétamine peut être modifiée. La norkétamine apparaît dans le sang 2 à 3 minutes après l'administration intraveineuse et atteint un pic en 30 minutes environ. La norkétamine est ensuite hydroxylée puis glucuroconjuguée par le foie. Ces fonctions n'étant pas saturables, l'utilisation de la kétamine est possible en cas d'insuffisance hépatique modérée. La voie orale pourrait donc être intéressante en partie, en raison de la production plus élevée de norkétamine, dont la durée d'action est prolongée [86].

La kétamine rejoint rapidement son site d'action et a un grand volume de distribution, avec un métabolisme intense. Sa plus importante particularité est l'existence d'un métabolite actif à fort potentiel d'accumulation, qui peut modifier la relation concentration/effet de la kétamine au cours d'une administration prolongée ou répétée. Tout cela, ajouté à l'absence de moyen de monitoring simple des effets de la kétamine chez le sujet inconscient (absence de modification de l'index bispectral et des potentiels évoqués auditifs), rend difficile la réalisation d'une titration lors de perfusions continues.

On observe une induction enzymatique après administration répétée de kétamine. Toutefois, l'existence d'une tachyphylaxie ne s'explique pas seulement par l'induction enzymatique, mais aussi par un phénomène d'accoutumance. Cette tachyphylaxie peut survenir après seulement deux injections de kétamine, si elles sont peu espacées dans le temps.

La kétamine est stable à température ambiante pendant au moins 4 jours [88,89], et compatible physico-chimiquement avec la morphine, l'halopéridol, le métoclopramide, le midazolam, la dexaméthasone, le fentanyl, le propofol, une solution de chlorure de sodium 0,9 % ou de glucose 5 %; elle est incompatible avec les barbituriques, le diazépam, le bicarbonate de sodium [90].

5.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

[91,85, 92]

5.3.1 Douleur rebelle

La voie orale pourrait être intéressante, en partie en raison de la production de norkétamine (la concentration de norkétamine après administration par voie orale est trois à cinq fois plus élevée qu'après administration par voie parentérale). La voie orale serait mieux tolérée, certains patients ont décrit des gastralgies, améliorées par un traitement approprié. De nombreuses études proposent une administration par voie sous-cutanée continue avec comme effet indésirable, la possible survenue d'un nodule au site d'injection.

La kétamine est fréquemment utilisée, dans le cadre des soins palliatifs, comme antalgique chez les patients ayant une réponse partielle ou nulle à un traitement antalgique correctement conduit et entraînant des effets indésirables importants.

Dans le cadre d'une thèse de médecine générale, une enquête conduite en 2003 auprès de la totalité des médecins responsables des unités françaises de soins palliatifs, montre que la kétamine est un médicament connu comme antalgique, et qu'elle n'est pas utilisée comme agent sédatif [93].

Dans les études publiées, la kétamine a été utilisée pour traiter des douleurs cancéreuses intenses rebelles aux opioïdes ; pour ces patients les opioïdes sont très souvent associés à des co-antalgiques. L'autre situation clinique fréquemment rencontrée pour justifier de l'utilisation de la kétamine est l'apparition, sous traitement morphinique, d'effets indésirables intolérables non soulagés par les traitements correcteurs, ce qui entraîne une limitation de l'augmentation des doses de morphiniques et par conséquent un soulagement insuffisant.

Deux études ont été réalisées à visée préventive :

. Nottcut en 1994 [94], a utilisé la kétamine pour lutter contre une recrudescence des douleurs cancéreuses occasionnées par le transport de 5 patients cancéreux de leur domicile à l'hôpital, à des doses proches de celles utilisées en anesthésie ;

. Poindron en 2007 [85, 110] a utilisé la kétamine lors de soins douloureux.

Trois études cliniques contrôlées ont été menées dans le cadre de douleurs cancéreuses rebelles aux traitements habituels : Yang 1996 [95] pour la voie intrathécale, Lauretti 1999 [96] pour la voie orale, Mercadante 2000 [97] pour la voie IV.

Données de la littérature par voie parentérale et orale

Une étude randomisée en cross-over a été réalisée chez 10 patients présentant des douleurs cancéreuses non soulagées par la morphine [97]. L'effet d'un bolus de kétamine 0,25 et 0,5 mg/kg IV a été évalué versus placebo (sérum physiologique IV). L'adjonction de kétamine au traitement morphinique antérieur a entraîné une réduction de la douleur de plus de 50%, la dose de 0,5 mg/kg apparaissant plus efficace que la dose de 0,25 mg/kg à 180 minutes. Quatre patients ont présenté des hallucinations contrôlées par l'administration de diazépam. Les auteurs recommandent l'utilisation de 0,5 mg /kg IV en bolus suivi d'une adaptation avec l'ajout de diazépam en cas d'effets indésirables.

Une étude randomisée en ouvert a évalué sur 30 jours, chez 60 patients présentant des douleurs cancéreuses traités par amitriptyline et morphine, le bénéfice de l'adjonction de trinitrine, dipyrone ou kétamine orale (0,5 mg/kg x 2 par jour) comparé à un groupe contrôle qui ne comprenait que de la morphine [96]. L'ajout de kétamine a permis la réduction des doses de morphine avec un bon contrôle de la douleur. Il y a eu un épisode d'hallucination résolutif avec la diminution de la dose de kétamine à 0,25 mg/kg x 2 par jour.

Sept études prospectives non contrôlées ont été réalisées et portent sur 149 patients présentant des douleurs cancéreuses rebelles. Une étude montre un effet bénéfique rapide de la voie sublinguale (dans les 5 minutes). Les essais sont en faveur d'une efficacité avec des schémas posologiques très variables :

- . par voie IV : bolus de 5 à 10 mg, puis perfusion de 50 à 200 mg/j titrée jusqu'à 1000 mg/j ;
- . par voie SC : perfusion initiale de 1,5 mg/kg/j ou de 100mg/j titrée jusqu'à 700 mg/j ;
- . par voie orale : bolus de 25 mg si douleur ou 0,5 mg/kg x 3 par jour.

Trente-quatre études rétrospectives ou analyses de cas ont été publiées de 1990 à 2007 et portent sur 137 patients présentant des douleurs rebelles principalement dues au cancer. Si l'on en fait une synthèse globale, les schémas posologiques ont été très variables :

- . pour les injections IV uniques (décrites la plupart du temps sur 30 min) : 0,1 à 0,5 mg/kg
- . pour les perfusions IV ou SC continue : de 60 à 720 mg/j, ou de 0,04 à 0,05 mg/kg/h, ou de 2 à 30 mg/h, ou de 1 à 12 mg/kg/j ;
- . des auteurs utilisent de très fortes doses pour des cas isolés : 100 à 200 mg/h perfusion IV [98], 3200 mg/j perfusion SC [99] ;
- . en l'absence de voie IV, la voie sous-cutanée est proposée aux mêmes doses [100].

Un essai est actuellement en cours (Rostaing - PHRC National 2005 – Début d'étude 2007), pour évaluer si la kétamine par voie intraveineuse continue, à faibles doses antalgiques, pendant 4 jours, associée au traitement morphinique déjà instauré, soulage mieux la douleur cancéreuse rebelle que le traitement morphinique sans kétamine.

Des auteurs soulèvent le risque d'hépatotoxicité de la voie orale en raison d'un effet de premier passage hépatique important [101].

Données de la littérature par voie périmédullaire

Deux études randomisées ont été réalisées [95,102] chez des patients atteints de cancer à un stade avancé et présentant des douleurs non soulagées par les opioïdes. Une étude a porté sur l'administration intrathécale (20 patients) et une étude sur l'administration péridurale (48 patients). La coadministration de kétamine réduit la dose de morphine requise pour contrôler la douleur.

Trois publications [103,104,105] de description de cas semblent également en faveur d'un contrôle de la douleur avec l'ajout de kétamine.

Dans sa revue de 1999, Schmid [106] affirme qu'il est peu vraisemblable que la kétamine utilisée seule en injection péridurale ait un effet antalgique suffisant.

La toxicité neurologique de la kétamine semble relever essentiellement des conservateurs associés, toutefois l'absence de toxicité de la molécule, même sans conservateur, n'est pas totalement établie [107].

5.3.2 Antalgie pour la réalisation de soins douloureux

En 2002, des experts de l'Association Européenne des Soins Palliatifs (EAPC), dans leur conférence de consensus sur les accès douloureux (breakthrough pain) rapportent l'utilisation de la kétamine dans les douleurs liées aux soins [108]. Cette utilisation de la kétamine, en prémédication des soins douloureux, est également indiquée dans l'Oxford Handbook of Palliative Care [109], à la dose de 0.5 mg/kg en injection IV lente associée à du midazolam.

Un essai pilote a été réalisé [110] et semble en faveur d'une association kétamine-midazolam après échec de l'association morphine-midazolam pour des soins douloureux.

5.3.3 Conseils et précautions d'utilisation

Les effets indésirables observés sont globalement les mêmes dans l'ensemble de la littérature sur la kétamine à dose antalgique, avec une incidence de l'ordre de 30%. Dans la plupart des études réalisées chez les patients cancéreux, les patients recevaient un traitement préventif par benzodiazépines ou neuroleptiques limitant ainsi la survenue des effets psychodysléptiques. Les effets indésirables retrouvés par ordre de fréquence décroissante sont :

- . la somnolence, qui semble disparaître après quelques jours (phénomène de tolérance [111],
- . les effets psychodysléptiques (dont l'hallucination), qui semble dépendant de la dose [97] ; ces effets pouvant être recherchés par certains patients, la survenue d'un abus ou d'une dépendance est à surveiller (Cf annexe 3),
- . les réactions cutanées au niveau des sites d'injection sous-cutanée [112].

Les effets indésirables sont dépendants de la dose, de la durée d'administration et des traitements associés (opioïde et benzodiazépine).

Les plus fréquents sont :

- . troubles psychodysléptiques : l'incidence des hallucinations varie de 5 à 30%. Ces effets sont négligeables lorsque la posologie est inférieure à 0,15 mg/kg/h [106],
- . dépression respiratoire par potentialisation des effets des opioïdes.

Les autres effets indésirables survenant pour des doses élevées sont :

- . HTA,
- . hypertension intracrânienne,
- . hypertonie musculaire modérée,
- . hypertension oculaire,
- . hypersialorrhée, hypersécrétion bronchique,
- . hépatotoxicité après administration de fortes doses par voie orale.

L'utilisation de la kétamine dans le cadre de l'anesthésie (AMM) est contre-indiquée dans les cas suivants :

- . hypersensibilité,
- . porphyrie.

L'utilisation de la kétamine dans le cadre de l'anesthésie (AMM) est déconseillée dans les cas suivants :

- . hypertension artérielle,
- . antécédents d'accident vasculaire cérébral,
- . insuffisance cardiaque sévère.

Concernant l'utilisation aux doses antalgiques dans le cadre des soins palliatifs, le rapport bénéfice-risque doit être évalué au cas par cas.

Recommandations d'utilisation de la kétamine en soins palliatifs

La kétamine est un agent anesthésique à forte dose et un antalgique à faible dose.

Douleur rebelle

La kétamine peut être utilisée dans les douleurs réfractaires mixtes en association à un traitement opioïde lorsque celui-ci est insuffisant ou mal toléré (l'ajout de kétamine permettant de réduire les doses d'opioïdes) (Grade C).

- Voie intraveineuse

Il est préconisé de débiter à une posologie faible à visée antalgique, en initiant le traitement à la posologie de 0,5 mg/kg/j en perfusion IV continue (Grade C). Cette perfusion IV continue sera adaptée toutes les 24 heures par paliers de 0,25 mg/kg/j (Accord professionnel).

Dans le cadre des douleurs rebelles, le traitement par kétamine doit être initié par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou de soins palliatifs et formée à son utilisation. Après stabilisation, le traitement peut être poursuivi à domicile avec la pose d'une PCA aux conditions suivantes :

- collaboration avec le médecin traitant éventuellement dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins palliatifs,
- formation du médecin traitant et du personnel infirmier,
- protocolisation des actes réalisés et de la conduite à tenir en cas d'urgence,
- nécessité d'un suivi régulier en lien étroit avec l'équipe qui a initié le traitement,
- information donnée aux patients.

La kétamine peut être administrée de façon discontinue en raison d'un possible effet rémanant.

Surveillance

Une surveillance horaire pendant 2 heures à chaque changement de posologie puis toutes les 4 heures devra être réalisée, afin de détecter une efficacité (la survenue d'un effet antalgique pouvant survenir au bout de 2 heures) ou une intolérance à la kétamine et/ou aux opioïdes (recherche d'effets psychodysléptiques, somnolence, surveillance de la tension artérielle et mesure de la fréquence respiratoire).

Si l'antalgie obtenue est satisfaisante, les doses d'opioïdes peuvent être diminuées.

Devant la survenue de somnolence et de diminution de la fréquence respiratoire, les doses opioïdes devront être adaptées.

Devant la survenue d'effets psychodysléptiques (perturbations des sensations visuelles, auditives, de l'humeur) et en cas d'efficacité de la kétamine, une association avec des benzodiazépines peut être envisagée.

La kétamine devra être arrêtée en cas de persistance des effets indésirables malgré les réductions des doses d'opioïdes ou l'instauration de traitements correcteurs concernant l'effet psychodysléptique.

- Voie sous cutanée

En l'absence d'accès IV, la voie SC pourra être utilisée aux mêmes doses (Accord professionnel).

- Voie orale

La forme galénique orale n'existe pas, et il n'existe pas suffisamment de données pour recommander une posologie type. Néanmoins, dans ce cadre les ampoules IV ont été utilisées par voie orale à des doses journalières équivalentes à la dose parentérale ayant conduit à un soulagement, en 3 à 4 administrations régulières (les ampoules IV sont à diluer dans un verre d'eau). On ne peut exclure un risque d'hépatotoxicité lié à un effet de premier passage hépatique important.

▪ Voie périmédullaire

Les voies intrathécale et périurale ne sont pas recommandées (Accord professionnel).

Antalgie pour la réalisation de soins douloureux

L'utilisation de la kétamine pour les soins douloureux peut être envisagée après échec des thérapeutiques habituelles (opioïdes, MEOPA), et si une anesthésie générale dans un bloc opératoire ne peut être organisée (Accord professionnel).

Dans le cadre de la réalisation de soins douloureux, la kétamine peut être administrée à l'hôpital après avis d'un anesthésiste-réanimateur. Ceci ne peut s'envisager que dans un contexte adapté de surveillance hémodynamique et oxymétrique, avec un matériel de réanimation à disposition. Il s'agit de réaliser une anesthésie au lit du patient : les doses utilisées se rapprochent des doses anesthésiques. Il n'est pas possible d'établir des recommandations de doses pour cette utilisation qui reste une pratique d'exception. Pendant l'administration de kétamine et pendant l'heure qui suit, le patient doit être dans une atmosphère calme, avec le moins possible de stimulations visuelles et auditives (pas de lumières vives ni de bruits).

A titre indicatif, la posologie de kétamine proposée en association au midazolam, 15 à 20 minutes avant les soins : kétamine 0,5 à 1 mg/kg, 25 mg par 25 mg en IV lente de 2 minutes et midazolam 0,01 à 0,05 mg/kg en IV lente de 2 minutes (Accord professionnel).

5.3.4 Conseils et précautions d'utilisation

Il est recommandé de veiller à la présentation de la kétamine, en raison de l'existence de différents dosages et concentrations : ampoule de 5 ml = 50 ou 250 mg.

Les effets indésirables sont dépendants de la dose, de la durée d'administration et des traitements associés (opioïde et benzodiazépine).

Les plus fréquents sont :

- troubles psychodysléptiques : l'incidence des hallucinations varie de 5 à 30%. Ces effets sont négligeables lorsque la posologie est inférieure à 0,15 mg/kg/h,
- dépression respiratoire par potentialisation des effets des opioïdes.

Les autres effets indésirables survenant pour des doses élevées sont :

- hypertension artérielle,
- hypertension intracrânienne,
- hypertonie musculaire modérée,
- hypertension oculaire,
- hypersialorrhée, hypersécrétion bronchique,
- hépatotoxicité après administration de fortes doses par voie orale.

KETAMINE EN SOINS PALLIATIFS

DOULEURS REBELLES – VOIES IV, SC, PO

Etudes prospectives, randomisées, contrôlées

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
<p>Mercadante S– 2000 [97]</p> <p>Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, cross over, double-dose study</p>	<p>10 patients atteints de cancer avec des douleurs neuropathiques non soulagées par la morphine</p>	<p>Etude prospective randomisée en double-aveugle, en cross-over</p> <p>Administration d'une dose unique en 30 min de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sérum physiologique IV (placebo) - ou kétamine 0,25 mg/kg IV - ou kétamine 0,5 mg/kg IV <p>Wash-out de 2 jours</p> <p>Evaluation avant l'injection T0, à T30 min, T60 min et T180 min</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La kétamine a réduit l'intensité de la douleur de plus de 50% en association avec de la morphine (PO, SC ou IV) avec un effet maximal 30 à 60 min après le bolus IV et l'efficacité persiste à 180 min - Efficacité à 180 min : 0,5 mg/kg > 0,25 mg/kg <p>EVA à T0 T30 min et T180 min :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 0,5 mg/kg: de 5,9 à 0,2 puis 1,8 - groupe 0,25 mg/kg : de 6,6 à 1,4 puis 3,8 <ul style="list-style-type: none"> - 2 patients n'ont eu qu'un bénéfice transitoire à 30 min avant la reprise des douleurs : compression médullaire, syndrome de Pancoast - Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> . hallucinations 4 patients après 0,5 mg/kg dont 3 patients également après 0,25 mg/kg, épisode résolutif sous diazépam 1 mg . somnolence et confusion : augmentation significative dans les groupes traités / placebo 	<p>Les auteurs recommandent la dose de 0,5 mg/kg IV bolus qui présente une efficacité supérieure et devrait être suivie d'une titration pour la poursuite de l'administration</p> <p>Ajout de diazépam en cas d'hallucinations</p>
<p>Lauretti GR – 1999 [96]</p> <p>Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management</p>	<p>60 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par tramadol ou anti-inflammatoire</p>	<p>Etude prospective, ouverte, randomisée en 4 groupes</p> <p>Amitriptyline 50 mg + morphine jusqu'à un maximum de 90 mg/j+ randomisation pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - morphine 10 mgx2/j (groupe contrôle) - ou 5 mg trinitrine patch/j - ou dipyronne 500 mg PO x 4/j - ou kétamine PO 0,5 mg/kg x 2/j <p>Evaluation à J1, J5, J10, J15, J20 et J30 de l'EVA et de la consommation de morphine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de différence entre les groupes concernant les EVA - Réduction des doses de morphine dans le groupe kétamine par rapport au groupe contrôle pendant toute la durée de l'étude. - Dans le groupe kétamine : 1 épisode d'hallucination résolutif avec la diminution des doses à 0,25 mg/kg x 2 par jour 	

Etudes prospectives, non contrôlées

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
Mercadante S – 2005 [5] Alternatives treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain	12 patients atteints de cancer douloureux non soulagés par morphine (ratio IT/PO = 1/100)+ bupivacaine 12,5 à 50mg/j) intrathécale 2 à 3 ml/h titration +/- clonidine si composante neurogène	Etude prospective, ouverte, non contrôlée - bolus IT de bupivacaine : n=9 - kétamine 25 mg en sublingual : n=3	- douze épisodes douloureux traités par kétamine sublinguale : n=3 Avec contrôle de la douleur dans les 5 minutes 1 sensation de rêve éveillé agréable pour un patient	Rapidité de l'effet après administration sublinguale
Jackson K – 2005 [113] Subanesthetic ketamine for cancer pain: by insisting on level I/II evidence, do we risk throwing the baby out with the bath water?	43 patients atteints de cancer avec des douleurs mixtes	Etude prospective, ouverte, non contrôlée	- Efficacité : 51% - Effets indésirables : . hallucinations : n=14	Modalités de traitement non précisées
Good P – 2005 [114] Prospective audit of short-term concurrent ketamine, opioid and antiinflammatory (triple-agent) therapy for episodes of acute on chronic pain	17/18 patients atteints de cancer en service de soins palliatifs avec une douleur nociceptive et/ou neuropathique non contrôlée	Etude prospective, ouverte, non contrôlée kétamine 100 mg/j puis 100 mg/j à 700 mg/j (médiane 200 mg/j) en perfusion continue SC+ morphine + anti-inflammatoires pendant 3 à 17 jours (médiane 5j)	- Efficacité 12 patients / 18 (réduction de la douleur de plus de 50% et réduction des doses de morphine de plus de 50%) - Effets indésirables : . somnolence : n=2 . confusion : n=1 . Arrêt : 1 patient présentant confusion et hallucinations sans efficacité à une dose de 500 mg/j de kétamine	Pas d'utilisation d'antipsychotique ni de sédatif
Lossignol DA- 2005 [115] Successful use of ketamine for intractable cancer	12 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par morphine perfusion	Etude prospective, ouverte, non contrôlée kétamine 5 à 10 mg bolus puis en perfusion IV continue + morphine	- Efficacité du bolus dans les 5 min dans tous les cas - La perfusion a permis de diminuer les doses de morphine nécessaires de 50%	En général le ratio kétamine / morphine reste le même jusqu'au décès La prise de benzodiazépine n'est pas mentionnée

pain	IV 200 à 1200mg / jour	- Dose initiale de perfusion IV par jour : kétamine 50 à 200 mg + morphine 100 à 600 mg - Dose finale de perfusion IV par jour : kétamine 200 à 1000 mg + morphine 300 à 4000 mg - Durée du traitement : 7 à 350 jours jusqu'au décès (médiane 58 j)	- Effets indésirables : . vertiges (4/12) . déconnection (12/12) . pas d'hallucination décrite seulement brèves sensations au moment du bolus	
Kannan TR- 2002 [111] Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients	9 patients atteints de cancer avec des douleurs neuropathiques non soulagées par la morphine, l'amitriptyline, le valproate de sodium	Etude prospective ouverte non contrôlée kétamine 0,5 mg/kg x 3 /j PO pendant 2 mois	- Amélioration pour 7/9 patients - Effets indésirables : . nausée : n=4 . anorexie : n=2 . sédation : n=8 s'améliorant après 2 semaines : n = 5 mais arrêt de l'étude pour 2 patients . sensation d'irréalité : n=1	Peu d'effet psychodysléptique malgré l'absence de benzodiazépine prescrite, attribuable à l'administration PO et aux faibles doses
Jackson K- 2001 [116] « Burst » ketamine for refractory cancer pain : an open-label audit of 39 patients	39 patients atteints de cancer avec des douleurs mixtes rebelles	Etude prospective, ouverte, non contrôlée Kétamine débutée à 100 mg/jour en perfusion SC continue, puis titration de 300 à 500 mg/j pendant 3 à 5 jours	- Efficacité : 67% des patients (réduction de plus de 50% de l'intensité de la douleur + réduction de plus de 50% des doses d'opioïdes) . 300mg/j : n=9 . 500mg/j : n=14 - Effets indésirables : n=12 (sensations désagréables, hallucinations, vertiges, malaises) dont 3 hallucinations	
Lossignol 1999 [117] Ketamine and morphine in cancer pain	15 patients atteints de cancer avec des douleurs cancéreuses rebelles	Etude prospective non contrôlée : Morphine + kétamine 1,5 mg/kg/j en perfusion pendant plus de 6 mois : n = 5 (avec augmentation de posologie liée à l'évolution du cancer)	Amélioration EVA de 7/10 à 2/10 Soulagement de tous les patients : 10 / 15 retournent à domicile avec une perfusion de kétamine (pompe portable)	

Etudes rétrospectives, études de cas

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
Okon T – 2007 [118] Ketamine : an introduction for the pain and palliative medicine physician	1 patient atteint d'ulcères cutanés en service de soins palliatifs avec des douleurs neuropathiques non soulagées par opioïdes, gabapentine et corticoïde	Étude de cas kétamine 20mg x 3 par jour puis 15 mg x 3 / j et 15 mg x 2 / j pendant 6 mois	- Amélioration - Réduction des doses de méthadone - Somnolence ayant nécessité la réduction des doses de kétamine	Proposition des auteurs : Débuter kétamine à 0,5 mg/kg en 4 à 6 heures + lorazépam 1 mg et ou halopéridol - si amélioration kétamine 1,5 mg/kg/j pendant 48 h puis passage SC en 3 injections par jour

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
Fitzgibbon EJ – 2005 [119] Parenteral ketamine as an analgesic adjuvant for severe pain : development and retrospective audit of a protocol for a palliative care unit	15 patients au stade terminal (dont 15 atteints de cancer) avec des douleurs neuropathiques non soulagées par opioïdes et des adjuvants	Étude rétrospective Dose initiale de perfusion IV par jour : - kétamine 40 à 90 mg + morphine 330 à 5750 mg Dose finale de perfusion IV par jour : - kétamine 50 à 768 mg + morphine 180 à 4000 mg Administration concomitante d'halopéridol ou de benzodiazépine Durée du traitement : 4 heures à 120 jours	- Réduction du score de la douleur d'au moins 4/10 pour 15 des 16 patients - Efficacité et bonne tolérance pour 11 des 16 patients - Réduction des doses de morphine à l'instauration de la kétamine de 25% - Effets indésirables : . somnolence réversible dans les 5 jours : n=7 . hallucinations : n=3 . agitation : n=1 . arrêt pour hallucination et pour somnolence: n=2	- si échec 2mg/kg en 12 heures - titration : 50 à 100% par 24h Les auteurs recommandent de diminuer les doses de début de la kétamine à 25 – 50 mg/j au lieu de 50-100 mg/j pour améliorer la tolérance
Kotlinska-Lemieszek A – 2004 [100] Subanesthetic ketamine: an essential adjuvant for intractable cancer pain	1) 1 patiente présentant un cancer de l'utérus douleur neuropathique non soulagée par fentanyl + morphine 2) 1 patient présentant un sarcome du fémur douleur fracture L1 et compression non soulagée par morphine, amitriptyline, diclofenac et clonazepam	Étude de cas 1) kétamine titrée de 70 mg à 105 mg/j SC jusqu'au décès 50 jours plus tard 2) doses titrées jusqu'à kétamine 255 mg/j + morphine 1030 mg/j SC jusqu'au décès 4 mois plus tard	Douleurs soulagées jusqu'au décès	Les auteurs proposent : - dose test de kétamine 2,5 à 5 mg IV ou SC ou 20 mg PO - ajout de midazolam 1mg IV si hallucinations - puis 0,6 à 0,8 mg/kg/j PO ou SC + midazolam - titration en augmentant kétamine de 25 à 30% - réduction des doses de morphine si possible - interdoses 1/10 or 1/6 de la dose totale PO ou SC/j - midazolam ou halopéridol si confusion ou hallucination
Benitez-Rosario MA- 2003 [120] A retrospective comparison of the dose ratio between subcutaneous and oral	1) 1 patient atteint de cancer douleur osseuse et neuropathique non soulagée par opioïdes, amitriptyline, gabapentine 2) 1 patient atteint d'un glioblastome avec des	Étude de cas 1) kétamine SC 0,1 à 0,15 mg/kg/h + midazolam 5 mg/j; puis kétamine PO 25 à 100 mg x 3 / j Jusqu'au décès : 3 semaines 2) kétamine SC 0,1 mg/kg/h + diazepam 5 mg/j;	Efficacité	Les auteurs suggèrent un ratio kétamine SC/PO de 1/1

ketamine	douleurs neuropathiques non soulagées par la morphine, amitriptyline, gabapentine, corticoïde 3) 1 patient atteint de SLA avec des douleurs neuropathiques non soulagées par la morphine, l'amitriptyline, la gabapentine 4) 1 patient atteint de cancer avec des douleurs neuropathiques non soulagées par les opioïdes, corticoïdes et gabapentine	puis kétamine PO 25 à 75mg x 3 / j pendant 5 semaines 3) kétamine SC 0,1 mg/kg/h + halopéridol 2, 5 mg/j; puis kétamine PO 25 à 50 mg x 3 / j pendant 1 mois 4) kétamine SC 0,1 à 0,2 mg/kg/h + diazépam 5 mg/j; puis kétamine PO 50 à 125 mg x 3 / j jusqu'au décès : 4 semaines		
Prommer E – 2003 [121] Ketamine to control pain	1 patient atteint de cancer avec des douleurs neuropathiques	Étude de cas kétamine 0,5 mg/kg sur 30 min IV puis kétamine 2mg/h à 8 mg/h + midazolam 1 mg/h	Amélioration	
Fitzgibbon EJ – 2002 [122] Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes : a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine	1) 1 patient atteint d'une gangrène à la jambe (artériopathie et neuropathie diabétique) et des douleurs non soulagées par les opioïdes et la gabapentine 2) 1 patient schizophrène atteint d'un cancer pulmonaire avec des métastases cérébrales et des douleurs non soulagées par les opioïdes et la gabapentine	Étude de cas 1) kétamine 50mg à 200mg/j perfusion SC + lorazépam 1mg + opioïde puis kétamine 10 mg à 20mg x 3 /j PO jusqu'au décès 10 semaines 2) test kétamine bolus 15mg SC efficace sans effet indésirable => kétamine 40 à 400 mg/j perfusion SC + midazolam 20 mg + opioïde puis kétamine 50 à 75 mg x 3 /j PO jusqu'au décès 4 mois	Contrôle de la douleur avec l'ajout de kétamine à un traitement par les opioïdes	- durée de traitement jusqu'à 4 mois - bonne tolérance (pas de confusion ni d'hallucination) avec kétamine débutée à faible dose (40 à 60mg/j) et administration concomitante de benzodiazépine - conversion initiale de la dose PO de kétamine 30 à 40% de la dose IV
McQueen HJ – 2002 [123] Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain	1 patient atteint d'un cancer testiculaire avec des douleurs mixtes : composante neuropathique (douleurs des M. inf liées à un syndrome de la queue de cheval – Métastase L3 avec épидурite)	Étude de cas hydromorphone + gabapentine + amitriptyline + corticoïdes + kétamine bolus IV: 5 mg, puis 10 mg, puis 5 mg / 5 min Puis kétamine perf IV de 5 mg/h 2h plus tard jusqu'à un maximum de 23 mg/h 16 j de kétamine au total	Soulagement partiel par les bolus Puis soulagement complet pendant quelques périodes, sous perf : de 10/10 à 0/10 (Echelle Numérique) J11 : troubles mnésiques. Somnolence signalée par moments (à 15 mg/h) nécessitant une diminution des doses à 5 mg/h à J16	
Lloyd-Williams M – 2000 [99] Ketamine for cancer pain	1 patient présentant un neurofibrosarcome avec des douleurs non soulagées par des opioïdes, anticonvulsivants,	Étude de cas kétamine 50 à 100 mg PO toutes les 4 heures avec bolus SC	Pas d'efficacité de la kétamine PO puis efficacité avec kétamine SC 300mg/j titrée jusqu'à 1,8 g/j puis 3,2 g/j	Le site de perfusion SC a été maintenu grâce à de la crème d'hydrocortisone

	AINS	Puis perfusion continue SC de 1,8 à 3,2 g par 24h	Diazépam pour contrôler les hallucinations	
Tarumi Y – 2000 [124] High dose ketamine in the management of cancer-related neuropathic pain	1 patiente atteinte d'un cancer du rectum avec des douleurs mixtes incomplètement soulagées par la morphine, la lidocaïne et les corticoïdes	Étude de cas Ajout de kétamine 50 mg en perfusion IV de 30 min puis augmentée progressivement jusqu'à 600 mg / jour jusqu'au décès (environ 3 mois)	Complète cessation de la douleur	
Berger JM – 2000 [125] Ketamine-fentanyl-midazolam infusion for the control of symptoms in terminal life care	9 patients atteints de cancer à un stade terminal avec des douleurs non soulagées par des opioïdes	Étude rétrospective Perfusion continue IV : kétamine 2 mg/ml + fentanyl 5 µg/ml + midazolam 0,1 mg/ml Administré à un taux de 0,1 à 0,2 ml/kg/h soit 0,2 à 0,4 mg/kg/h de kétamine	Amélioration non quantifiée sans effet indésirable	Présence du médecin si la perfusion doit être administrée à un débit supérieur à 0,5 ml/kg/h correspondant à 1mg/kg/h de kétamine
Tesson H – 2000 [126] Utilisation de la kétamine par voie injectable avec relais par voie orale - observation à partir d'un cas de douleur rebelle	1 patient atteint d'un cancer du larynx avec des douleurs mixtes avec composante neuropathique rebelle, par envahissement du plexus brachial par une masse axillaire	Étude de cas Morphine+ amitriptyline+ clonidine+ corticoïde + kétamine 0,15 mg/kg/h en perfusion IV continue augmentée à 0,25 mg/kg/h à J3, puis relais PO traitement PO pendant 5 semaines jusqu'au décès	- Bon soulagement - Réduction des doses de morphine de 50% - Pas d'effet indésirable	Patient équilibré à domicile avec forme orale 5 semaines jusqu'au décès
Fine P- 1999 [127] Low dose ketamine in the management of opioid non-responsive terminal cancer pain	1) 1 fille de 15 ans atteinte d'un cancer neuroectodermique 2) 1 patient atteint d'un cancer colorectal	Étude de cas kétamine bolus 0,1 à 0,2 mg/kg puis titration avec une dose maximale de 1 mg/min + hydromorphone	- Efficacité : complète = cessation de la douleur - Réduction des opioïdes de 50% à l'initiation du traitement puis arrêt Décès après deux jours	Les auteurs proposent : - kétamine bolus 0,1 à 0,2 mg/kg ou 0,5 mg/kg SC ou IM - après 15min pour la voie IV et 30 à 45 min pour la voie SC ou IM dose x 2 si effet insuffisant - diminution initiale des opioïdes de 50% puis toutes les 6 à 12 heures si possible - si hypersécrétions -> antisécrétoires (scopolamine) - si hallucinations -> benzodiazépines ou halopéridol
Bell 1999 [128] Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance	1) 1 patient atteint d'un cancer de la prostate avec des douleurs de métastases osseuses non soulagées par morphine + paracétamol + corticoïdes 2) 1 patient atteint d'une tumeur neuro-ectodermique avec des	Étude de cas kétamine SC 1mg/kg/j sans bolus initial	1) + 2) Complète cessation de la douleur dès le lendemain et réduction des doses de morphine Sédation améliorée avec réduction des doses d'opioïde 3) Diminution de la douleur, somnolence et arrêt de la	

	<p>douleurs de métastases osseuses non soulagées par la morphine, l'amitriptyline et le paracétamol + RX</p> <p>3) 1 patient atteint d'un cancer pulmonaire, de douleurs de métastases osseuses non soulagées par morphine+fentanyl patch + paracétamol</p>		<p>kétamine pour douleur et induration au site d'injection SC</p>	
<p>Edmonds PM- 1998 [112]</p> <p>The NMDA receptor complex, excitatory neurotransmitters and pain</p>	<p>10 patients atteints de cancer douleurs neuropathiques rebelles</p>	<p>Etude rétrospective</p> <p>Kétamine 50 mg bolus puis 10 à 15 mg/h en perfusion SC continue</p> <p>=> dose médiane 300 mg/j (de 240 à 480 mg/j) pendant une durée médiane de 8,5 jours (1 à 40 jours)</p>	<p>- Efficacité pour 5 des 10 patients</p> <p>- Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> . somnolence 50% . hallucinations 30% . réactions cutanées 20% 	
<p>Broadley KE- 1996 [129]</p> <p>Ketamine injection used orally</p>	<p>1) 1 patient SIDA douleur neuropathie périphérique insuffisamment soulagée par amitriptyline, carbamazépine, morphine, flécaïne</p> <p>1) 1 patient atteint de gliome avec des douleurs neuropathiques non soulagées par des anticonvulsivants, la flécaïne, les antidépresseurs</p>	<p>Étude de cas</p> <p>1) kétamine SC débutée à une dose d'environ 0,16mg/kg/h (240 mg/j) augmentée à 0,2 mg/kg/h (300mg/j)</p> <p>2) kétamine PO 0,3 mg/kg (25 mg) x 3 / j titrée jusqu'à 1,4 mg/kg (100 mg) x 4 / j</p>	<p>- Efficacité</p> <p>Concernant le cas 1) :</p> <p>Inflammation au site d'injection -></p> <ul style="list-style-type: none"> - passage PO 50 mgx3 /j et perf SC divisée par deux puis arrêtée après 24h - adaptation des doses PO à 200 mg x 4/j (13 mg/kg/24h) 	<p>Les effets indésirables ne sont pas mentionnés</p>
<p>Fallon MT- 1996 [75]</p> <p>La place de la kétamine dans le traitement de la douleur</p>	<p>6 patients atteints de cancer et 1 patient atteint de granulomatose de Wegener avec des douleurs neuropathiques</p>	<p>Étude de cas</p> <p>kétamine 100 mg /j en perfusion SC continue</p> <p>Puis kétamine 200 à 500 mg/jour</p>	<p>- Efficacité pour 3 des 7 patients avec réduction des doses de morphine</p> <p>- Efficacité partielle pour les 4 autres</p>	<p>La durée de traitement et les effets indésirables ne sont pas évoqués</p>
<p>Clarck JL 1995– [98]</p> <p>Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose</p>	<p>1 patient atteint d'un carcinome épidermoïde du sinus maxillaire avec métastases osseuses crâniennes et cervicales avec des douleurs sévères de la face</p>	<p>Étude de cas</p> <p>kétamine 50 mg IV bolus + midazolam efficace pendant 30 min</p> <p>puis 100 mg/h avec persistance de la morphine 330 mg/h</p>	<p>- Contrôle de la douleur avec une somnolence, quelques moments d'éveil et de communication sans confusion</p>	

ketamine in an opioid-tolerant patient	sous fentanyl patch puis morphine IV et épidurale	à J13 augmentation à 200 mg/h de kétamine et 1 g/h de morphine	- décès à J13	
Mercadante – 1995 [130] Long-term ketamine subcutaneous continuous infusion in neuropathic cancer pain	1 patient atteint de cancer avec des douleurs neuropathiques non soulagées par les opioïdes et l'administration intrathécale de morphine + bupivacaïne	Étude de cas kétamine 150 mg/j (2 mg/kg) en perfusion continue SC jusqu'à 450 mg/j Pendant 13 mois	- Efficacité - Réduction des doses de morphine PO Effets indésirables : Vomissements contrôlés par halopéridol 5mg/j	Après administration SC de 240 mg, la concentration plasmatique de kétamine est de 240ng/ml, après administration de 240 mg SC de 396 ng/ml et après 300mg de 528 ng/ml
Luczack J – 1992 [131] The role of ketamine, an NMDA receptor antagonist in the management of pain	32 patients atteints de cancer avec des douleurs mixtes	Étude rétrospective Kétamine 50 mg/j en perfusion SC continue jusqu'à un maximum de 700mg/j	Efficacité pour 24 des 32 patients	
Ogawa S – 1994 [132] Intravenous microdrip infusion of ketamine in subanaesthetic doses for intractable terminal cancer pain	15 patients atteints de cancer en phase terminale avec une douleur rebelle	Étude rétrospective kétamine 42 à 480 mg/j en perfusion continue IV + dropéridol pendant 1 à 48 jours (18 jours en moyenne)	- Réduction des doses de morphine - 2 arrêts pour effets psychodysléptiques - Pas d'effet indésirable de type respiratoire ou hémodynamique	Arrêt de la kétamine chez 2 patients pour effets psychomimétiques
Twycross R – 1994 [133] Pain relief in advanced cancer	1 patient atteint de cancer avec des douleurs neuropathiques non soulagées par des opioïdes, des corticoïdes, des antidépresseurs	Étude de cas kétamine initiée à la dose de 300 mg/j en perfusion SC puis diminution de la kétamine à la posologie de 50 mg/j	Efficacité antalgique	
Notcutt W – 1994 [94] Transporting patients with overwhelming pain	5 patients avec des douleurs cancéreuses liées à des métastases osseuses	Étude de cas A domicile avant transport vers l'hôpital : kétamine bolus 100 à 125 mg + diazépam 2,5 mg A l'arrivée à l'hôpital : kétamine bolus 25 à 50 mg + 2,5 mg diazépam	Pas de douleur Quelques effets psychomimétiques signalés mais patients endormis à ces doses	Doses pour sédation en prévention de recrudescence des douleurs lors du transport des patients du domicile à l'hôpital
Ventura GJ – 1993 [134] Intravenous ketamine HCL for treatment of intractable neuropathic cancer pain		Kétamine + fentanyl	Complète cessation de la douleur	

Sosnowski M – 1993 [135] Reversibility of opioid intensive pain	7 patients atteints de cancer avec des douleurs rebelles	Etude rétrospective kétamine 2,5 mg IV bolus puis environ 110 mg/j en perfusion continue IV pour 6 patients pendant 13 jours en moyenne	Efficacité du bolus pour 6 des 7 patients ayant conduit à la poursuite du traitement en IV continue Antalgie qualifiée d'excellente pendant 13 jours Pas d'effet indésirable	
Ward J – 2003 [136] Angina pain precipitated by a continuous subcutaneous infusion of ketamine	1 patient atteint de cancer avec des douleurs rebelles	Étude de cas kétamine 100 mg/j à 150mg/j en perfusion continue SC	- Amélioration - Réduction des doses de diamorphine - Après 15 jours : angor ayant nécessité l'arrêt de la kétamine	Episode de douleur angineuse imputé à la kétamine
Laird D – 1993 [137] Paradoxical pain	1 patient atteint de cancer sein avec extension cutanée et douleur non soulagée par la morphine	Etude de cas kétamine 300 à 720 mg/j en perfusion continue SC	- Efficacité - Réduction des doses de morphine de 10 à 1 g/jour	
Luczak J – 1992 [131] The use of ketamine in the palliative care	26 patients en phase palliative d'un cancer	Etude rétrospective Kétamine + diazépam ou halopéridol pour prévenir les effets indésirables	Bon soulagement chez tous les patients	Les doses de kétamine ne sont pas fournies
Oshima F – 1990 [138] Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain	18 patients atteints de cancer avec des douleurs mixtes rebelles	Etude rétrospective kétamine 10 mg bolus puis 10 mg/h en perfusion continue SC Titration : augmentation de la kétamine jusqu'à 15 mg/heure => kétamine 60 à 360 mg/j SC - kétamine seule pendant 10 à 48j pour 4 patients - kétamine à long terme 147j et 202j pour 2 patients	Efficacité pour 13 des 18 patients 2 hypersécrétions salivaires, 2 insomnies et 6 réactions au site d'injection	
Kanamaru T – 1990 [139] Ketamine infusion for control of pain in patients with advanced cancer	12 patients atteints de cancer avec des douleurs rebelles	Etude rétrospective : kétamine 3 à 20 mg/h IV +/- 10 à 20 mg de dropéridol IV pendant 6 heures à 48 jours	- Efficacité EVA en moyenne de 8,3 avant le traitement diminuée à 1 sous kétamine - Effets indésirables : 5 somnolences et 1 légère désorientation	

DOULEURS REBELLES – VOIES PERIMEDULLAIRES

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
Benrath J – 2005 [103] Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain	1 patient atteint d'un carcinome urétral avec métastase osseuse lombaire et des douleurs neuropathiques non soulagées par la morphine et bupivacaine en intrathécal, amitriptyline et anticonvulsivants	Étude de cas Ajout kétamine 7,5mg/j en intrathécal associé à la morphine, bupivacaine et clonidine en intrathécal Puis kétamine variant jusqu'à 50mg/j jusqu'au décès (92 jours)	- Efficacité sans effet indésirable La kétamine a permis la réduction des doses de morphine de plus de 50% et de clonidine ainsi que l'arrêt de la bupivacaine	- Après administration intrathécale de 22,5 mg, la concentration plasmatique de kétamine à 2 semaines est de 146mg/ml puis 41 mg/ml à S3 ; 56 mg/ml à S6 ; et 41 mg/ml à S7
Lauretti GR – 1999 [102] Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy	48 patients atteints de cancer à un stade avancé avec des douleurs traitées par amitriptyline 50mg le soir + épidurale de morphine 2mg x 2 par jour et ayant une EVA \geq 4	Etude randomisée en double aveugle contre placebo Après l'injection épidurale de morphine du matin, 2ml épidural de l'un des traitements suivants : - placebo = morphine 2 mg - kétamine 0,2 mg/kg - néostigmine 100 μ g - midazolam 500 μ g	- Augmentation de la durée moyenne d'antalgie satisfaisante (EVA $<$ 4) dans les groupe kétamine et néostigmine par rapport au groupe contrôle : plus de 20 jours versus 10 jours - Réduction de la consommation épidurale de morphine (qui pouvait être augmentée chaque jour) uniquement dans le groupe kétamine par rapport au groupe contrôle - Effets indésirables : . 1 patient a présenté des hallucinations dans le groupe kétamine après 28 jours de traitement et la posologie de kétamine a été divisée par 2	
Yang CY – 1996 [95] Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain	20 patients atteints de cancer à un stade avancé avec des douleurs traitées par des opioïdes	Etude prospective randomisée en double aveugle en cross-over :Administration intrathécale deux fois par jour : - morphine 0,05mg - morphine 0,05mg + kétamine 1mg titration de la morphine IT et interdoses de morphine 5mg IM pour que EVA \leq 3 Pas de wash-out : quand 48h d'antalgie efficace changement de groupe	- La co-administration de kétamine réduit significativement la quantité de morphine nécessaire pour contrôler la douleur - Le dernier jour de chaque période : la dose de morphine IT nécessaire était de 0,38 mg pour le groupe morphine seule et de 0,17mg pour le groupe kétamine - Effets indésirables : . fréquence semblable entre les deux groupes (prurit, rétention d'urine, constipation, nausée, hallucination)	
Muller A – 1996 [104] Douleurs cancéreuses: effet bénéfique de	1) 1 patient atteint d'une tumeur de Grawitz avec des douleurs mixtes non soulagées par la morphine + lidocaïne+ clonidine	Étude de cas : 1) et 2) ajout IT de kétamine 10 mg/j jusqu'au décès (5 semaines et 55j)	- Efficacité jusqu'au décès cas 1) et 2) : tolérance ayant nécessité l'augmentation des doses de morphine	

l'adjonction de kétamine au mélange morphine-clonidine-lidocaïne administré par voie intrathécale	intrathécale 2) 1 patient atteint d'un cancer de l'uretère avec des douleurs mixtes non soulagées par la morphine + lidocaïne+ clonidine intrathécale 3) 1 patiente atteinte d'un cancer pancréas avec des douleurs mixtes non soulagées par la buprénorphine 4) 1 patient atteint d'un cancer du pancréas avec des douleurs mixtes non soulagées par la morphine, corticoïde, paracétamol	3) et 4) administration IT d'emblée de morphine + lidocaïne + clonidine + kétamine 10 mg/j jusqu'au décès (35 et 47 jours)	- Effets indésirables .cas 2) : Somnolence et cauchemars les 3 premiers jours de l'administration résolutif par la suite	
Garry AC – 1996 [105] A difficult pain problem: use of intrathecal ketamine		kétamine + diamorphine	- Complète cessation de la douleur - Arrêt pour troubles cognitifs	

DOULEURS REBELLES – BAINS DE BOUCHE

Étude de cas

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
Slatkin NE – 2003 [140] Topical ketamine in the treatment of mucositis pain	1 patient atteint d'un cancer de la langue avec des douleurs non soulagées par des opioïdes, clonazépam	Étude de cas kétamine en application locale : 20mg (=0,2 ml de kétamine 100 mg/ml) + 5 ml de salive artificielle en bains de bouche pendant 1 min	- Diminution de la douleur dans les minutes qui suivent pendant au moins 3 heures -Pas d'effet indésirable -Diminution des doses de fentanyl	- Difficile de savoir si l'effet est local ou systémique via une absorption à travers la muqueuse buccale - Rapidité d'action en faveur d'un effet topique

ACCES DOULOUREUX – VOIE INTRANASALE

Etudes prospective, randomisée, contrôlée

Références	Population	Méthode	Résultats
Carr DB – 2004 [141] Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with	22 patients présentant au moins 2 accès douloureux par jour malgré un traitement antalgique bien conduit dont : . 13 lombalgies	Etude randomisée en cross-over réalisée en double aveugle contre placebo Spray nasal au début d'un accès douloureux de kétamine ou de placebo puis wash-out de	- Amélioration significative après spray de kétamine comparée au placebo avec une disparition de la douleur dans les 10 minutes et un effet persistant 60 minutes - Effets indésirables :

chronic pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study	. 4 fibromyalgies . 4 cancers	48 h et à nouveau spray nasal au début d'un accès douloureux	. 1 irritation nasale . 2 élévations transitoires de la pression artérielle
---	----------------------------------	--	--

SOINS DOULOUREUX – VOIES IV, SC

Etude prospective

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
Poindron – 2008 [110] Pratique de la sédation-analgésie par kétamine lors des soins douloureux en unité de soins palliatifs	5 patients atteints de cancer en unité de soins palliatifs non soulagés par la morphine (0,1 à 0,15mg/kg SC ou IV ou 10% de la dose quotidienne) -midazolam (2 à 5 mg SC ou IV) en prévention des douleurs induites	kétamine 0,5 à 1 mg/kg – midazolam 0,04 à 1 mg/kg 15 à 20 min avant les soins : par voie SC ou IV lente (pour la kétamine 25 mg par 25 mg en IVL en 2 min et pour le midazolam en IVL lente en 2 min) jusqu'au décès 12 h à 9 jours Surveillance fréquence respiratoire, fréquence cardiaque et saturation en oxygène	La sédation obtenue a permis une mobilisation et des soins confortables sans sédation prolongée Pour 2 patients il a été nécessaire de renouveler l'administration pour des soins de longue durée 1 patient décédé 12 h après 2 patients décédés 2 j 1 patient décédé 5 j 1 patient décédé à 9 j	Compte tenu de l'efficacité et de la bonne tolérance un essai prospectif sur un plus grand nombre de patient devrait être conduit

6 MEOPA

Le MEOPA (mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène) est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et est réservé à l'usage professionnel (Cf annexe 4).

6.1 PHARMACOLOGIE

[142,143]

Le MEOPA se présente sous forme de gaz incolore et inodore administré par inhalation au masque.

L'effet majeur observé avec le MEOPA est un effet antalgique. L'utilisation du protoxyde d'azote à la concentration de 50% ne rentre pas dans le cadre de l'anesthésie car cette concentration est insuffisante pour induire une anesthésie générale. Avec le MEOPA, le patient reste vigilant, il n'y a pas de dépression respiratoire, ni d'altération hémodynamique et les réflexes laryngés sont conservés.

Les effets analgésiques du protoxyde d'azote sont dose-dépendants. Une fraction inspirée de 25% serait équivalente à une dose de 15 mg de morphine par voie intramusculaire [144]. Les mécanismes impliqués semblent complexes et controversés. Néanmoins, l'implication de la voie opioïde est établie par l'antagonisation partielle des effets du protoxyde d'azote par la naloxone [145]. Des interactions ont été établies avec les substances qui agissent sur les récepteurs opiacés, mais aussi les adrénorécepteurs alpha-1-alpha-2, les récepteurs à la dopamine, les récepteurs aux benzodiazépines et plus récemment les récepteurs NMDA [146].

Sur le plan cérébral, le protoxyde d'azote augmente la pression intracrânienne du fait de la vasodilatation cérébrale qu'il induit. Au niveau cortical, toutes les perceptions sont diminuées (toucher, température, douleur, audition, olfaction). Outre l'effet hilarant bien connu, une amnésie et des effets dysléptiques avec euphorie sont possibles. Les fonctions sous-corticales restent préservées, avec en particulier le réflexe laryngé [147].

Le protoxyde d'azote a un effet inotrope négatif direct dose-dépendant compensé par un effet stimulateur du système nerveux orthosympathique [148], mais il existe une grande variabilité inter-individuelle.

Le protoxyde d'azote en inhibant la vitamine B12 est susceptible d'induire une toxicité hématologique (anémie mégalo-blastique [149]) et des myéloneuropathies en cas d'expositions prolongées.

6.2 PHARMACOCINETIQUE

L'absorption comme l'élimination du protoxyde d'azote par voie pulmonaire est très rapide, en raison de sa faible solubilité dans le sang et les tissus. Ainsi son absorption et l'élévation de sa pression partielle alvéolaire et tissulaire (cérébrale) sont très rapides, l'équilibration de la concentration alvéolaire avec celle des organes richement vascularisés dont fait partie le cerveau se fait seulement en 2 à 3 minutes. Cette propriété explique la rapidité de son effet antalgique et la rapidité du retour à l'état initial à l'arrêt de l'inhalation.

La très forte diffusibilité du protoxyde d'azote dans les espaces aériens explique certaines de ses contre-indications. En effet, le protoxyde d'azote pénètre dans les cavités aériennes closes beaucoup plus rapidement que l'azote n'en sort. Ce phénomène aboutit en fonction de la compliance des voies aériennes à une augmentation de volume ou de pression de celles-ci [150].

Son métabolisme par le tube digestif et par le foie est négligeable. L'élimination se fait sous forme inchangée, par voie pulmonaire.

6.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

La mise à disposition du protoxyde d'azote en dehors des établissements de santé est accompagnée d'un plan de gestion des risques (PGR) national. Il repose sur les mesures suivantes de gestion et de minimisation des risques :

- la réalisation d'une surveillance renforcée de pharmacovigilance et de pharmacodépendance : il est ainsi rappeler aux professionnels de santé la nécessité de notifier les effets indésirables, les cas d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné et de mésusage lié à l'utilisation du MEOPA. Tout médecin peut prescrire le MEOPA mais son administration doit être faite dans des locaux adaptés, par un personnel médical ou paramédical spécifiquement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées ;
- la sécurisation et la traçabilité de la distribution et de la récupération, avec notamment la vérification à la commande de la qualité et de la formation du demandeur ;
- la sécurisation de l'utilisation : volume des bouteilles limité à 5 L ;
- la mise à disposition d'un document d'information destiné aux patients (en cas de stockage à domicile).

6.3.1 Antalgie pour la réalisation de soins douloureux

Données de l'autorisation de mise sur le marché

Le MEOPA est indiqué dans (AMM) :

- l'analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux,
- l'analgésie des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant, notamment ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansement de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations et ponction veineuse chez l'enfant.

Avant la réalisation d'acte douloureux, le masque doit être maintenu pendant une durée d'induction de 3 minutes. Pendant ce délai, un contact verbal est maintenu avec le patient. Pendant l'administration, la surveillance est essentiellement clinique : le patient doit être détendu, respirer normalement et répondre aux ordres simples : en cas d'apparition d'une sédation importante avec perte du contact verbal, le masque sera retiré jusqu'à la reprise du contact. Le résumé des caractéristiques du produit stipule que la durée d'inhalation du mélange ne doit pas dépasser 60 minutes en continu et qu'en cas de répétition elle ne doit pas dépasser 15 jours.

La préférence est donnée à l'auto-administration. Afin d'obtenir la totale coopération du patient, il est nécessaire de lui expliquer le but et l'effet du traitement, ainsi que son mode d'administration.

Données de la littérature

Une étude rétrospective fait part d'une utilisation prolongée sans effet indésirable, en particulier hématologique [151]. Ainsi, dans le cadre des soins palliatifs, une utilisation répétée au delà de 15 jours peut être envisagée.

6.3.2 Accès douloureux hors soins

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation du MEOPA pour traiter des épisodes douloureux chez des patients atteints de cancer. La seule étude contrôlée [152] montre une tendance en faveur du MEOPA sans différence significative, probablement en raison du faible effectif (7 patients en cross over).

Sur les deux autres études prospectives non contrôlées, une est en faveur du MEOPA [153] et l'autre ne montre pas de bénéfice à l'utilisation du MEOPA [154].

Enfin, une étude de cas semble en faveur du MEOPA, notamment en cas de douleurs insuffisamment soulagées par les opioïdes [155].

6.3.3 Conseils et précautions d'utilisation

Des cas de diminution de la fertilité ont été rapportés chez le personnel médical ou paramédical lors d'exposition répétées et dans des locaux mal ventilés : les locaux où une utilisation fréquente est effectuée doivent donc disposer d'une aération correcte ou d'un système de ventilation permettant de maintenir la concentration de protoxyde d'azote dans l'air ambiant à un niveau minimum.

A défaut de matériel spécifique d'évacuation des gaz, une aération régulière des locaux et l'utilisation d'une bouteille mobile permettant des administrations au lit du patient ou dans des locaux différents représentent deux mesures simples qui permettent de contrôler les problèmes liés à l'exposition professionnelle au N₂O. En cas d'administrations prolongées dans un lieu fixe, un système d'évacuation des gaz à l'extérieur doit être néanmoins mis en place.

Le mélange doit être stocké et administré à une température supérieure à 0°C ; à une température inférieure, il peut apparaître une séparation des deux gaz exposant au risque d'hypoxie. Par conséquent, les bouteilles doivent être stockées **en position horizontale durant 48 heures au moins avant leur utilisation, à des températures comprises entre 10 et 30°C**, dans une zone tampon à l'intérieur de la pharmacie et/ou dans le service utilisateur.

Avant l'utilisation, il convient de lire l'étiquette de la bouteille de gaz pour vérifier la nature du gaz contenu, afin d'éviter notamment un risque de confusion avec une bouteille d'oxygène médical.

Lors de l'utilisation, la bouteille doit être solidement arrimée en position verticale dans un emplacement permettant de la protéger des risques de chocs, des sources de chaleur ou d'ignition, et des matières combustibles.

Les recommandations concernant les modalités d'utilisation de la bouteille, du robinet et du manodétendeur doivent être soigneusement respectées ; elles figurent sur la notice jointe à chaque bouteille et sur son étiquetage.

En cas de phénomène anormal ou de dysfonctionnement à l'ouverture de la bouteille ou lors de son utilisation, la bouteille ne doit pas être utilisée. La bouteille devra être retournée chez le fournisseur en signalant le défaut de fonctionnement.

Chez les patients prenant des médicaments dépresseurs du système nerveux central, principalement les morphiniques et les benzodiazépines, le risque de somnolence, de désaturation, de vomissements et de chute tensionnelle est accru, nécessitant une surveillance renforcée.

En cas d'administration répétée et prolongée, il est recommandé de supplémenter le patient en vitamine B12.

Une administration prolongée et/ou répétée peut entraîner la survenue d'abus ou de dépendance (Cf annexe 3).

Réglementation

Tout médecin formé peut prescrire l'utilisation de ce mélange. L'administration doit être faite dans des locaux adaptés, par un personnel paramédical spécifiquement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées.

Recommandations d'utilisation du MEOPA en soins palliatifs

Le MEOPA est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et est réservé à l'usage professionnel.

Le MEOPA se présente sous forme de gaz incolore et inodore administré par inhalation au masque.

La mise à disposition de ce médicament en dehors des établissements de santé rend possible l'utilisation en ville. Cette mise à disposition s'est accompagnée d'un plan de gestion des risques (PGR) national commun.

Réalisation de soins douloureux

Dans le cadre des soins palliatifs, l'utilisation du MEOPA se fait selon les modalités précisées dans l'AMM. L'analgésie des actes de courte durée chez l'adulte en soins palliatifs comporte les soins d'escarres, de plaies mais aussi les toilettes avec mobilisation douloureuse, notamment en cas de localisations métastatiques osseuses et tout autre soin douloureux (pose sonde nasogastrique..). Cependant alors que l'AMM précise qu'en cas d'administration répétée celle-ci ne devra pas dépasser 15 jours, l'utilisation pourra s'envisager au delà en fonction de l'efficacité observée et de l'état du patient (Grade C).

Le MEOPA n'est pas adapté dans la gestion des accès douloureux hors soins (Accord professionnel).

Conseils et précautions d'utilisation

Le MEOPA ne doit pas être utilisé à visée anxiolytique ni à la demande répétée des patients (Accord professionnel). Un mésusage dans ce contexte peut donner lieu à la survenue d'abus et de dépendance.

A défaut de matériel spécifique d'évacuation des gaz, une aération régulière des locaux et l'utilisation d'une bouteille mobile permettant des administrations au lit du patient ou dans des locaux différents représentent deux mesures simples qui permettent de contrôler les problèmes liés à l'exposition professionnelle au N₂O. En cas d'administrations prolongées dans un lieu fixe, un système d'évacuation des gaz à l'extérieur doit être néanmoins mis en place.

MEOPA EN SOINS PALLIATIFS

ACCES DOULOUREUX / DOULEURS REBELLES

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
Parlow JL – 2005 [152] Self-administered nitrous oxide for the management of incident pain in terminally ill patients : a blinded case series	7 patients atteints de cancer à un stade terminal présentant des épisodes douloureux sous un traitement opioïde stable depuis plus de 7j	Etude randomisée en double aveugle contre placebo, réalisée en cross over N2O/O2 versus air/O2 pdt 24h Pas de wash-out Auto-inhalation à débiter 5 mln avant ce qui provoque un épisode douloureux (soins, mobilisation, ..) pdt < 20 minutes	5 patients sur 7 ont moins de douleur dans le groupe NO2/O2 mais pas de différence significative entre les groupes	Une étude sur plus de patients est nécessaire pour avoir des données statistiquement valides
Enting RH – 2002 [154] Nitrous oxide is not beneficial for breakthrough cancer pain	10 patients atteints de cancer métastatique avec des épisodes douloureux insuffisamment soulagés par interdose d'opioïde	Etude prospective, non contrôlée N2O lors d'épisodes douloureux pour 5 patients en prévention d'actes douloureux pour les 5 autres	- En prévention : seule 1 patiente a présenté une efficacité partielle mais elle n'a pas voulu renouveler car somnolence et dyspnée - En cas d'épisodes douloureux : 2 patients ont présenté une amélioration de la douleur de 50% et 1 patient de 75%	Cette étude n'est pas en faveur d'un intérêt du MEOPA dans les douleurs cancéreuses
Keating HJ – 1996 [156] Patient-controlled analgesia with nitrous oxide in cancer pain	6 patients atteints de cancer à un stade avancé avec des métastases osseuses et des douleurs non soulagées par les opioïdes	Etude prospective, non contrôlée N2O lors d'épisodes douloureux	- Amélioration significative de la douleur pendant 30 min à 2 heures - Effets indésirables : . vertiges, sécheresse buccale : n=4 - nausée et céphalée : n=1 - anxiété : n=1	
Fosburg MT – 1983 [155] Nitrous oxide analgesia for refractory pain in terminally ill	1) 1 patiente de 17 ans atteinte d'un sarcome avec des douleurs rebelles à des doses de 750 mg/h de morphine 2) 1 patient de 19 ans atteint d'une leucémie avec des douleurs rebelles à des bolus de 150 mg de morphine 3) 1 patiente de 9 ans atteinte d'un lymphome avec des douleurs sévères et une dyspnée insuffisamment soulagées par la morphine 4) 1 patiente de 14 ans avec sarcome d'Ewing, refuse opioïde IV 5) 1 patient de 16 ans atteint de lymphome hodgkinien, détresse respiratoire	Etude de cas 1) N2O à la concentration de 60% 2) N2O à la concentration de 50% 3) N2O à la concentration de 50%, augmenté à 70% 4 jours plus tard 4) N2O 5) N2O	1) Disparition des douleurs avec utilisation continue jusqu'au décès 10 jours plus tard 2) Soulagement, décès après 96 heures 3) Amélioration initiale des douleurs et de la dyspnée nécessitant après 4 jours une augmentation de la concentration de N2O, décès paisible 4) Décès paisible 70 heures plus tard 5) Décès 60 heures après avec une modeste amélioration ? en association avec morphine et diazépam	

UTILISATION AU LONG COURS

Références	Population	Méthode	Résultats
<p>Lauvin R – 2007 [151]</p> <p>Expérience d'un établissement de soins de suite dans l'usage du MEOPA pour la prévention des douleurs provoquées par des soins répétés chez un même patient</p>	<p>2 ans d'utilisation dans un service de SSR :</p> <ul style="list-style-type: none"> . suites compliquées de chirurgies digestives, fistules . plaies périnéales, escarres sacrées et talons, moignon d'amputation 	<p>Etude rétrospective</p> <p>34 patients qui ont reçu 34 séances :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 à 124 séances par patient pendant 37 à 115 jours - temps cumulé d'exposition de 8 à 64 h par patient 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité sans épuisement de l'effet - Pas d'effet indésirable ? notamment hématologique

TOLERANCE

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
<p>Onody P – 2006 [157]</p> <p>Safety of inhalation of a 50% nitrous oxide/oxygen premix</p>	<p>Suivi dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation avant obtention de l'AMM de juin 1998 à janvier 2002</p>	<p>- Etude prospective</p> <p>Evaluation de la tolérance</p> <p>35828 données analysées (82% en pédiatrie),</p>	<p>4,4% d'effets indésirables dont troubles digestifs (45,5%) principalement nausées, vomissements ; troubles SNC (40,7%) principalement agitation, euphorie.</p> <p>27 effets indésirables sévères ont été rapportés chez 23 patients, dont 1 cas d'arrêt cardiaque et 1 cas de désaturation</p>	<p>Augmentation des effets indésirables en cas d'association avec anxiolytiques</p>

7 METHADONE

La méthadone est disponible en France sous forme de gélules et de sirop de chlorhydrate de méthadone (Cf annexe 4).

La méthadone est inscrite sur la liste des stupéfiants et est réservée en France au traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique (AMM). La forme gélule est réservée aux patients traités par la forme sirop depuis au moins un an.

La méthadone présente de nombreuses interactions médicamenteuses (cf RCP).

7.1 PHARMACOLOGIE

La méthadone est un opioïde synthétique, agoniste des récepteurs mu, delta et kappa et antagoniste des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate, récepteur au glutamate). Elle a été découverte en Allemagne durant la seconde guerre mondiale, et son efficacité antalgique a été décrite sur un plan international quelques années plus tard [158]. Elle peut donc donner tous les effets des opioïdes : antalgie, dépression respiratoire, dépendance physique et psychique, constipation, et tous les autres effets indésirables parmi lesquels les plus fréquents sont : myosis, nausées et vomissements, hallucinations, hypotension, anorexie, xérostomie, transpiration, prurit, rétention urinaire, tremblements et soubresauts, syndrome de manque à l'arrêt inopiné...

Par son action antagoniste sur les récepteurs NMDA, elle diminue la sensibilisation centrale secondaire à la somation des stimuli nociceptifs lors de l'activité neuronale répétée ; cela est en faveur d'une action ciblée supplémentaire sur les douleurs de mécanisme de type neuropathique.

Ce n'est que dans les années 60 que la méthadone a été utilisée tout d'abord dans le traitement de la douleur, puis dans la substitution des patients opioïdo-dépendants. Elle est prescrite dans de nombreux pays non seulement pour la substitution, mais surtout pour le traitement de la douleur due au cancer et dans les douleurs complexes en dehors du cancer. Son intérêt est une longue durée d'action et de bons résultats obtenus chez des patients antérieurement traités par de fortes doses d'autres opioïdes souvent mal tolérés.

7.2 PHARMACOCINETIQUE ET METABOLISME

La méthadone est utilisée comme un antalgique opioïde fort, avec comme avantage une longue demi-vie d'élimination, des métabolites dépourvus d'activité significative, une forte lipophilie. Sa structure chimique est proche de celle du propoxyphène et le médicament commercialisé est un mélange racémique de D- et de L-méthadone (la D-méthadone, commercialisée en Allemagne, a des propriétés antalgiques moindres que la L-méthadone, mais a en plus des propriétés antitussives) [159].

La pharmacocinétique de la méthadone est caractérisée par ses variations intra et interindividuelles.

. Après administration orale, elle est retrouvée dans le plasma en 15 à 45 min [160]. Le pic plasmatique est obtenu entre 2.5 et 4 heures [161]. Cette absorption intestinale quasi complète est modifiée par la perfusion et la mobilité intestinales ainsi que par le pH [162]. La baisse de la motilité intestinale et l'acidité du pH augmentent son absorption (notons par ailleurs que la méthadone diminue la motilité intestinale). De plus, il faut également prendre en compte son relargage par les graisses, la méthadone étant très lipophile. Ces phénomènes doivent conduire à une surveillance accrue des patients pour l'équilibration des doses de méthadone.

. Le volume de distribution est en moyenne de 4 L/Kg ce qui témoigne de sa large diffusion tissulaire [163]. La méthadone s'accumule dans les tissus et est ensuite lentement relarguée dans le plasma depuis le réservoir tissulaire, ce qui explique sa longue demi-vie d'élimination (15 à 60 h avec une médiane à 22 h). La fraction libre est voisine de 15% mais varie en fonction des patients [164]. Elle se lie surtout à l'alpha 1 glycoprotéine acide, et en moindre quantité à l'albumine et aux globulines. Chez

le patient cancéreux, la fraction liée à l'alpha 1 glycoprotéine est importante, ce qui réduit d'autant la concentration plasmatique de la méthadone active, libre [165].

. La méthadone est principalement métabolisée dans le foie par mono- et di-N-déméthylation, puis se transforme spontanément en une structure cyclique, d'une part en EDDP (2-éthylidène-1,5-diméthyle-3,3-diphénylpyrrolidine) métabolite primaire de la méthadone, et d'autre part en EMDP (2-éthyle-5-méthyle-3,3-diphénylpyrrolidine) métabolite secondaire. La méthadone est également métabolisée par hydroxylation en méthadol, suivie d'une N-déméthylation en norméthadol. La méthadone, l'EDDP et l'EMDP subissent aussi une hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison. Les métabolites majeurs de la méthadone sont inactifs et excrétés par voie fécale ; seule une petite quantité est secrétée par les urines.

. Sa biodisponibilité est située entre 70 et 80%, mais peut varier de 35 à 100 % [161], variation probablement en rapport avec l'activité du CYP P450 unité 3A3/4, qui semble être le plus impliqué dans la dégradation de la méthadone [166,167]. D'importantes interactions se produisent lors de l'utilisation concomitante de médicaments inhibiteurs ou activateurs du cytochrome P 450 (Cf annexe 2). Les médicaments activant cet enzyme augmentent l'inactivation de la méthadone, ce qui peut avoir une grande importance lorsque le médicament est utilisé comme antalgique en médecine palliative [168].

. Contrairement à la morphine qui, après métabolisme hépatique produit des métabolites actifs et toxiques qui s'accumulent en cas d'administration chronique, de déshydratation, d'hypercalcémie ou d'insuffisance rénale, la méthadone peut être prescrite dans l'insuffisance rénale (pas de contre-indication chez le dialysé rénal) [169].

. Son principal handicap est lié à la difficulté à prévoir l'évolution des concentrations ; ceci rend la titration complexe, nécessitant habitude et expertise pour minimiser les risques de surdosage lors du relargage par les graisses de la méthadone stockée dans les tissus adipeux. Cela rend donc plus compliquée la détermination des doses équianalgiques entre la méthadone et les autres opioïdes, lorsque l'on doit passer de l'un à l'autre médicament.

7.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

Les premières publications effectuées avaient rapporté des effets toxiques avec dépression respiratoire et diminution de l'espérance de vie des personnes âgées par rapport aux malades traités par un mélange cocaïne-héroïne [170,171]. Puis, la meilleure connaissance de son maniement et de sa pharmacocinétique par des praticiens aguerris, ainsi que la production d'études de bonne qualité a progressivement convaincu la communauté des soins palliatifs puis celle de la douleur, à envisager le traitement de certains types de douleurs par la méthadone. Enfin, le fait que la méthadone n'ait pas de métabolites actifs contrairement à la morphine, dont la morphine 3G, 6G et la normorphine, responsables de neurotoxicité induite, incite à pratiquer une rotation des opioïdes au bénéfice de la méthadone chez les patients qui tolèrent mal le traitement [172].

Une revue de la littérature a été réalisée en 2007 par Nicholson (tableau 2) [173].

Neuf études ont été sélectionnées : six en double aveugle et deux en cross-over comportant 392 patients évalués. L'efficacité et la tolérance semblent similaires entre morphine et méthadone mais il n'y a pas eu de méta-analyse possible. Mercadante en 2008 [174] a réalisé une étude comparant morphine, méthadone et fentanyl transdermique, chez 108 patients présentant des douleurs cancéreuses. L'efficacité semble similaire mais la méthadone a requis des adaptations de doses plus fréquentes, témoignant de la difficulté de l'ajustement des doses.

L'annexe 2 rapporte entre autre la mise en garde récente de la FDA qui recommande la méthadone en première intention à une dose de 30 mg maximum par jour.

Recommandations d'utilisation de la méthadone en soins palliatifs

La méthadone est un opioïde et suit les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants. La prescription de la méthadone est limitée à 14 jours et sa délivrance à 7 jours.

Douleur rebelle

Dans le cadre de douleurs rebelles, la méthadone peut être envisagée après une évaluation effectuée par une équipe spécialisée (soins palliatifs ou douleur). La méthadone ne doit être prescrite qu'en dernier recours après rotation des opioïdes et traitement adjuvant bien conduits (Grade C).

La méthadone n'ayant pas de métabolites actifs, elle peut être utilisée chez le patient insuffisant rénal et le dialysé chronique.

La forme sirop sera prescrite en première intention et la forme gélule sera réservée à des situations d'exception (notamment doses élevées qui nécessiteraient des volumes trop importants à absorber, intolérance).

Il n'existe pas de consensus concernant les protocoles de conversion d'un traitement opioïde vers la méthadone pour traiter la douleur due au cancer. Actuellement, deux protocoles principalement utilisés en France sont présentées en annexe 4 : l'un avec autocontrôle de la dose par le patient lui-même sans utilisation concomitante de l'opioïde utilisé antérieurement ; l'autre à dose fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur.

Le maniement, notamment la titration, de cet opioïde est complexe.

Le traitement par méthadone doit être initié par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et formée à son utilisation. Après stabilisation, le traitement peut être poursuivi à domicile aux conditions suivantes :

- collaboration avec le médecin traitant éventuellement dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins palliatifs,
- formation du médecin traitant et du personnel infirmier,
- protocolisation des actes réalisés et de la conduite à tenir en cas d'urgence,
- nécessité d'un suivi régulier en lien étroit avec l'équipe qui a initié le traitement,
- information donnée aux patients.

Le traitement pourra être renouvelé par un médecin généraliste dans le cadre d'une rétrocession hospitalière.

En cas de nécessité, le passage de la méthadone aux autres opioïdes est possible avec un ratio de conversion de 1/1 de la dose des 24 heures pour passer à la morphine IV ou SC.

Comme pour la morphine, il n'existe pas de doses maximales avec la méthadone. Seule l'apparition d'effets indésirables conduit à cesser l'augmentation des doses.

Surveillance

Pendant la première semaine une évaluation de la douleur et des effets indésirables (sommolence et fréquence respiratoire) devra être réalisée tous les jours. Il faudra également réaliser une surveillance cardiovasculaire (pouls, tension artérielle, ECG).

La surveillance et l'évaluation des patients pendant la première semaine sont primordiales. En effet, lors de l'administration de méthadone l'état d'équilibre est obtenu tardivement avec en particulier un risque de relargage des tissus entre le 4^{ème} et le 6^{ème} jour d'où une vigilance accrue pendant cette période.

Si les effets indésirables sont trop importants (sommolence en particulier), la dose doit être réduite de 50%.

Conseils et précautions d'utilisation

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe ont été rapportés au cours de traitements par la méthadone, principalement pour des posologies supérieures à 120 mg/j. La

méthadone doit donc être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG, pour les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, une hypokaliémie, ou une association à des médicaments connus pour allonger le QT.

La méthadone entraîne les mêmes effets que tous les opioïdes, mais également des risques cardiovasculaires (flush facial, bradycardie, palpitation, hypotension artérielle symptomatique, rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe).

Il est nécessaire d'informer l'entourage du risque lié à l'utilisation de la méthadone. Il est recommandé d'être extrêmement vigilant, notamment vis-à-vis des enfants car une dose de 1mg/kg peut être létale chez toute personne non dépendante aux opioïdes.

Les flacons de sirop disposent d'un bouchon de sécurité rendant leur ouverture plus difficile par les enfants ». Les gélules sont conditionnées dans des blisters sécurisés.

METHADONE EN SOINS PALLIATIFS

DOULEURS CANCEREUSES

Etudes randomisées, contrôlées

Références	Population	Méthodologie	Résultats
Mercadante S – 2008 [174] Sustained- release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management	108 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par les opioïdes	Etude randomisée contrôlée Doses journalières : - morphine à libération prolongée PO 60 mg - méthadone PO 15 mg - fentanyl patch 25 µg évaluation/semaine, pendant 4 semaines	- 38 sorties d'études dont switch vers un autre opioïde : 4 méthadone, 5 morphine, 5 fentanyl - Pas de différence sur la douleur entre les groupes - La méthadone a requis le plus d'adaptation de doses (augmentation et diminution) suggérant un ajustement difficile des doses
Bruera E – 2004 * [175] Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study	103 patients ayant douleur cancéreuse n'ayant pas eu de trop fortes doses d'opioïdes 49 patients recevant méthadone et 54 de la morphine	Etude randomisée en double aveugle Sur 28 jours, comparaison de : - méthadone 7,5 mg X 2/j + 5 mg/4h si besoin - morphine 15 mgx2/j +5 mg/4h si besoin Evaluation des doses requises, quotidienne les 8 premiers jours puis 1 fois / semaine ayant conduit à des doses médianes à la fin de l'étude : - méthadone = 20 mg (de 7,5 à 55 mg) - morphine = 45 mg (de 15 à 150 mg)	66 patients ont complété l'étude : 29 sous méthadone et 37 sous morphine Amélioration de plus de 20% de la douleur : - méthadone : 24 patients (49%) - morphine : 30 patients (56%) Effets indésirables : - sédation : 6 méthadone - nausée/vomissements : méthadone n=3, morphine n=2 - myoclonies : méthadone n=2 - syndrome confusionnel : morphine n=1 - autres : méthadone n=9, morphine n= 14 (dont 1 décès dans chaque groupe)
Mercadante S– 1998* [176] Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced cancer patients followed up at home	40 patients atteints de cancer avec des douleurs nécessitant des opioïdes	Etude randomisée contrôlée 2 à 3 fois par jour : - méthadone PO 0,1% solution - morphine cp à libération prolongée pendant en moyenne : 47 jours pour la méthadone et 53 jours pour la morphine	EVA similaire entre les 2 groupes EVA>4 : 2/20 méthadone, 5/20 morphine Effets indésirables : - méthadone : nausées n=6, sueurs n=3, vertiges n=3, sécheresse buccale n=3, constipation n=6, confusion n=1 - morphine : nausées n=5, sueur n=1, vertiges n=8, sécheresse buccale n=8, constipation n=12, confusion n=1
Grochow – 1989* [177] Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomised, double blind study	23 patients atteints de cancer avec des douleurs rebelles aux opioïdes	Etude randomisée en double aveugle PCA : - morphine versus méthadone dose initiale = 1/8 de la dose d'opioïde/j, puis titration par palier de 50% selon l'efficacité et la	- dose journalière requise: morphine 128 mg (24 à 456), méthadone 344 mg (16 à 960) - amélioration de la douleur sans différence entre les groupes sur l'intensité de la douleur - effets indésirables :

		tolérance	. méthadone : 2/8 sédation, 1/8 nausées, 1/8 douleur au point d'injection, 1/8 diplopie . morphine : 6/10 sédation, 4/10 nausées
Gourlay – 1986* [178] A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer	18 patients avec des douleurs cancéreuses opioïdes arrêtés 8 heures avant l'étude	Etude randomisée contrôlée 1) dose unique IV : - méthadone - morphine doses selon poids, et les doses d'opioïdes avant l'étude 2) dose unique PO : - méthadone 48h plus tard - morphine 24h plus tard doses déterminées individuellement 3) suivi PO post étude : - méthadone = 30 mg puis 40 mg à 24 semaines - morphine = 50 mg puis 500 mg à 14 semaines	Sur les 9 patients du groupe méthadone : 7 patients équilibrés sous méthadone 5 à 20mg/24h, 1 patient sous 30 mg/24h et 1 patient sous 40mg/24h Effets indésirables après dose unique IV : - méthadone : vertiges 6 patients/9, vomissements 2/9 - morphine : sédation 9/9, vertiges 5/9, 3/9 vomissements Pas d'effet indésirable rapporté dans les phases ultérieures
Ventafridda – 1986* [179] A randomised study on oral morphine and methadone in the treatment of cancer pain	66 patients atteints de cancer avec douleurs nécessitant opioïdes	Etude randomisée contrôlée Par voie orale : - méthadone / 6h pendant 3 jours puis /8h - morphine/ 4h doses initiales : - méthadone : 8 à 28 mg - morphine : 4 à 24 mg	- Amélioration de la douleur dans les 2 groupes sans différence significative - Augmentation des doses requises pendant les 14 jours de suivi : . méthadone : doses stables à 18 mg . morphine : doses augmentées de 63% (de 73mg+/- 39 à 119 mg+/- 79 - Arrêt : . inefficacité : méthadone n=1, morphine n=1 . effets indésirables : méthadone n=2 . décès : méthadone n=5, morphine n=2 - Effets indésirables les plus fréquents : sécheresse buccale, somnolence, constipation, nausées
Ferrer-Brechner – 1984* [180] Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain	30 patients ayant douleur cancéreuse nécessitant opioïdes 50% étaient sous méthadone à l'inclusion	Etude double aveugle en cross-over, wash-out > 3h Selon les 4 séquences : Méthadone 2,5mg + placebo Méthadone 5mg + placebo Méthadone 2,5 mg + ibuprofène 600 mg Méthadone 5 mg + ibuprofène 600 mg Evaluation toutes les heures pendant 6h	Amélioration de la douleur avec l'association Méthadone + ibuprofène sur les douleurs osseuses par rapport aux douleurs viscérales Effets indésirables : n=28 - pas plus d'effets indésirables avec l'association
Twycross – 1977* [181] A comparison of diamorphine-with-cocaine and methadone	46 patients	Etude randomisée en double aveugle Par voie orale: - méthadone - diamorphine + cocaïne adaptation individuelle des doses jusqu'à un	Arrêt pour sédation ou détérioration rapide : - 2/20 méthadone - 1/26 diamorphine+cocaïne

		maximum de 20 mg pour la méthadone et de 40 mg pour la diamorpine	
Beaver – 1967* [182] A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone	43 patients avec des douleurs cancéreuses recevant des opioïdes 37 ont complété au moins une série	Etude double aveugle en cross-over, wash-out > 3h 4 doses uniques IM selon séquence : 1) morphine 8 mg - morphine 16 mg - méthadone 8 mg - méthadone 16 mg 2) morphine 16 mg - morphine 32 mg - méthadone 16 mg - méthadone 32 mg 3) morphine 8mg - morphine 16 mg - méthadone 12 mg - méthadone 24 mg 4) morphine 16 mg - morphine 32 mg - méthadone 24 mg - méthadone 48 mg => 92 comparaisons morphine/méthadone en cross over chez 37 patients 4 doses uniques IM / PO selon séquence : morphine 8 mg IM - méthadone 16 mg IM - méthadone 15 mg PO – methadone 30 mg PO => 33 comparaisons PO/IM en cross-over chez 21 patients	- Comparaison des séquences par voie IM : efficacité similaire méthadone par rapport à la morphine, voire légèrement supérieure - Comparaison de la séquence PO/ IM : efficacité plus faible de la méthadone PO avec une plus longue durée d'action - Effets indésirables : pas de plus grande sédation avec la méthadone
Matts – 1964*[183] Double blind trial of dextromoramide, methadone and pethidine in the treatment of severe pain	90 patients avec des douleurs sévères cancéreuses chez - 5/30 groupe dextromoramide - 6/30 groupe méthadone - 4/30 groupe péthidine	Etude randomisée en double-aveugle - dextromoramide 10 mg - méthadone 10 mg - péthidine 100 mg	- Amélioration des douleurs cancéreuses : . dextromoramide : 4/5 patients pendant 1 à 3 h . méthadone : 6/6 patients pendant 3 à 8 h . péthidine : 3/4 patients pendant 1 à 8 h - Effets indésirables sur les 90 patients : . dextromoramide : vertiges n=3, nausées n=2 . méthadone : vertiges n=3, vomissements n=2, sueurs n=2, dépression respiratoire n=2, hypoTA n=1 . péthidine : vertiges n=2, sueurs n=3, vomissement n=1, dépressions respiratoires n=2

* Source : Nicholson AB, Methadone for cancer pain (review), Cochrane Database of Systematic review 2007, Issue 4: Revue de la littérature qui a sélectionné 9 études randomisées, contrôlées, dont 6 en double aveugle, portant sur 459 patients inclus et 392 évaluables [173]

ROTATION D'UN AUTRE OPIOIDE VERS METHADONE

Etudes prospectives réalisées chez des patients atteints de cancer

Références	Nombre de patients par groupe	Traitement avant rotation	Raison pour rotation	Ratio défini PO morphine équivalent : méthadone	Dose morphine équivalent avant rotation (mg/j)	Dose méthadone après (mg/j)	Ratio calculé par les cliniciens morphine : méthadone	Ratio calculé par les auteurs de la revue
Auret K – 2006 [184]	13	Morphine	Inefficacité : n=8 Intolérance : n=3 Ineff + intolérance : n=2	6 :1	178 +/- 126	33,8 +/- 21,5	5,2 :1	
Mercadante S – 2005 [185]	4 < 180 mg EMO 20 > 180 mg EMO	Fentanyl patch	Inefficacité : n=4 Intolérance : n=4 Ineff + intolérance : n=14 Non précisé : n=2	5 :1	420	71 (IC95% :33-109)	5-6 :1	
Benitez-Rosario MA – 2004 [186]	17	Fentanyl patch	Inefficacité : n=7 Intolérance : n=2 Ineff + intolérance : n=8	5:1 EMO<400 10:1 EMO>400	300 (médiane) (200 - 550)	75 (médiane) (30 - 135)	4,9 :1 ou 5,9 :1	4 :1
Tse DM – 2003 [187]	27	Morphine	Inefficacité : n=22 Intolérance : n=5	12 :1	120 (médiane) (30 à 600)	20 (médiane) (5 à 90)	2-30 :1	6 :1
Mercadante S – 2003 [188]	6 < 180 mg EMO 4 > 300 mg EMO	Morphine	Inefficacité : n=2 Intolérance : n=2 Ineff + intolérance : n=6	5 :1	317 (IC95% :22-612)	49 (IC95% :24-75)		6,5 :1
Santiago-Palma J – 2001 [189]	18	Fentanyl IV	Ineff + intolérance : n=18	37,5 :1	3480 (médiane) (660 à 19483)	108 (médiane) (19 à 739)		33 :1
Mercadante S– 2001 [169]	1) 17 < 90 mg EMO 2) 30 90-300 mg EMO 3) 3 > 300 mg EMO	Morphine	Inefficacité : n=10 Intolérance : n=8 Ineff + intolérance : n=32	4 :1	–	1) 17 2) 28 3) 57		

Scholes CF – 1999 [190]	33	Divers	Inefficacité : n=26 Ineff + intolérance : n=7	10 :1	480 (médiane) (20 à 1200)	80 (médiane) (20 à 360)		6 :1
Mercadante S – 1999 [191]	1) 14 < 90 mg EMO 2) 10 > 90 mg EMO	Morphine	Ineff + intolérance : n=24	5 :1	1) 59 2) 224	1) 20 2) 33	1) 3 :1 2) 6,8 :1	
Hagen NA – 1999 [192]	12	Morphine Hydromorphone			2527 (288-9600)	483 (60-930)	5,2 :1	6,4 :1
Ripamonti C – 1998 [193]	1) 10 30-90 mg EMO 2) 20 90-300 mg EMO 3) 8 > 300 mg EMO	Morphine	Intolérance : n=10 Ineff + intolérance : n=6 Chgt voie d'admin : n=22	1) 4 :1 2) 6 :1 3) 8 :1	145 (médiane) (30 à 800)	21 (médiane) (9 à 60)	1) 3,7 :1 2) 7,8 :1 3) 12,3 :1	6,9 :1
Bruera E – 1995 [194]	1) 21 par voie orale 2) 16 par voie rectale	Hydromorphone	Inefficacité : n=37		1) 7080+/- 34000 2) 4360+/- 2660	1) 411+/- 399 2) 469+/-267	1) 16,7 :1 2) 6,7 :1	1) 17,2 :1 2) 9,3 :1
Säwe J – 1981 [195]	14	Oxycodone et autres				21,5 (10-40)		

MEO : MORPHINE EQUIVALENT ORALE

SOURCE: Weschules DJ [196]

8 MIDAZOLAM

Le midazolam appartient à la classe des benzodiazépines. Il est sur la liste I des substances vénéneuses et réservé à l'usage hospitalier (Cf annexe 4).

L'utilisation du midazolam dans l'anxiolyse a été traitée dans les recommandations de l'Afssaps : « Soins palliatifs : spécificité d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques (2002) » (http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/a7335ff84e05050e5dfccc7a164c885b.pdf)

8.1 PHARMACOLOGIE

Toutes les benzodiazépines possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques mais à des degrés divers. Elles sont : anxiolytique, anticonvulsivante, myorelaxante, sédatrice et hypnotique, et amnésiante.

Les effets respiratoires de toutes les benzodiazépines consistent en une dépression centrale par inhibition de la réponse ventilatoire au CO₂ et des muscles thoraco-abdominaux.

Les benzodiazépines sont très utilisées en soins palliatifs. Leurs propriétés anxiolytique, sédatrice, myorelaxante et antiépileptique rendent leurs indications larges : comitialité, agitation, angoisse, contracture musculaire, mais aussi dyspnée. Les benzodiazépines n'ayant pas d'effet antalgique propre leur utilisation sur la composante anxieuse associée à la douleur ou pour la sédation lors de soins douloureux, doit se faire en maintenant le traitement antalgique.

8.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Modalités d'administration

L'AMM recommande l'administration de midazolam par voie intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée.

. Par voie intramusculaire, l'absorption est irrégulière et plus lente, les benzodiazépines se fixant sur les protéines du muscle.

. L'administration se fait principalement par voie sous-cutanée ou intraveineuse. En cas de nécessité d'action rapide, la voie intramusculaire peut être utilisée en l'absence de voie intraveineuse.

L'administration continue évite les injections itératives en maintenant des taux sanguins constants.

L'administration de midazolam doit toujours se faire avec une adaptation individuelle par un ajustement posologique initial (titration), et une évaluation clinique régulière doit être réalisée. En cas d'escalade des doses (augmentation importante et/ou rapide des doses), il est nécessaire d'avoir l'avis d'un médecin expérimenté en soins palliatifs pour réévaluer la situation. Dans l'hypothèse d'un « phénomène de tolérance », une augmentation des doses ou un autre traitement pourraient être envisagés.

Les propriétés pharmacocinétiques du midazolam sont présentées au tableau 2 [197,198,199]

Tableau 2 : Propriétés pharmacocinétiques du midazolam

Biodisponibilité	Demi-vie plasmatique	Début d'action	Durée d'action
IM : 90% SC : 96% Rectal : 50% PO : 30 à 70% *	2 à 3 h diminuée à 1-1,5h chez l'enfant de 3 à 10 ans augmentée chez les sujets : âgé, insuffisant hépatique ou rénal	IV : 2 à 3 min IM : 5 min SC : 5 à 10 min Rectal, nasal, oral : 15 min	15min à plusieurs heures

* la forme orale n'est pas disponible en France

L'activité pharmacologique du midazolam est caractérisée par sa rapidité et sa courte durée d'action. C'est la première benzodiazépine injectable, hydrosoluble à demi-vie courte.

Une étude pharmacocinétique [200] évaluant les concentrations plasmatiques de midazolam administré par voie sous-cutanée en continu, a été réalisée chez 11 patients atteints de cancer à un stade avancé. Ils ont reçu une dose médiane de midazolam de 20 mg/jour (10 à 60 mg/j). Les concentrations plasmatiques à l'équilibre montrent une grande variabilité selon les individus : plus de 10 fois. Une variabilité similaire est connue avec l'administration intraveineuse. Cette grande variabilité des concentrations plasmatiques observées à l'équilibre montre bien la nécessité d'adapter les doses à la réponse clinique et d'initier le traitement par une titration individuelle.

Une étude ouverte randomisée en cross-over [199] a porté sur 18 volontaires sains et a évalué les paramètres pharmacocinétiques après administration unique de 0,1 mg/kg de midazolam par voie intraveineuse et sous-cutanée. La biodisponibilité du midazolam était de 96% suggérant que la voie sous-cutanée est pertinente.

Une étude de stabilité [201] sur 36 jours a démontré que le midazolam reste stable lorsqu'il est seul dans une seringue en propylène. En revanche, mélangé avec de la morphine ou du fentanyl le midazolam n'est pas stable au-delà de 4 jours [202,203].

8.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

8.3.1 Antalgie pour la réalisation de soins douloureux

Aucune donnée bibliographique pertinente n'est trouvée dans la littérature.

8.3.2 Sédation en phase terminale

La SFAP a élaboré des recommandations sur la sédation pour détresse en phase terminale, en 2002 révisées en 2004 [204]. On parle de phase terminale dans l'évolution naturelle d'une maladie quand le décès est imminent et inévitable. C'est une bascule dans l'évolution de la maladie annoncée par la défaillance des grandes fonctions vitales parfois provoquées par un épisode aigu (occlusion intestinale, infection, embolie pulmonaire...).

La définition de la sédation donnée par la SFAP en 2009 est la suivante [205] :

La sédation en phase terminale pour détresse est la recherche, par des moyens médicamenteux, d'une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience, dans le but de diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient, alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être proposés et/ou mis en œuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté par le patient.

Dans la pratique des soins palliatifs, les visées de la sédation peuvent être :

- une somnolence provoquée chez une personne qui reste éveillable à la parole ou tout autre stimulus simple ;
- une perte de conscience provoquée qui peut se décliner en :
 - coma provoqué transitoire (sédation intermittente),
 - coma provoqué non transitoire (sédation prolongée).

Les modalités pratiques de sédation par midazolam en phase terminale pour détresse sont détaillées dans les recommandations de la SFAP/HAS [205].

La pratique de la sédation contrôlée pour des patients en phase terminale peut faire partie des stratégies de soins palliatifs sous réserve que :

- la finalité de la décision est principalement le soulagement du patient, dont les symptômes sont réfractaires à un traitement symptomatique et à un accompagnement bien conduit. Le soulagement de l'entourage et/ou de l'équipe soignante doit faire l'objet de mesures spécifiques ;
- elle résulte d'une discussion interdisciplinaire et est l'objet de consignes écrites à la disposition de l'ensemble des soignants ;
- une information au patient et à l'entourage est fournie sur la technique, l'objectif visé et les risques.

Le consentement du patient, en accord avec la Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, doit être systématiquement recherché. Le consentement éclairé du patient ne peut cependant être systématiquement obtenu. Le recueillir suppose, en effet, pouvoir être assuré de la compréhension de l'information par le patient et de son aptitude à prendre une décision.

Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, aucune intervention ou investigation ne peut être réalisée, sauf urgence ou impossibilité, sans que la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6 (toute personne de confiance, majeure désignée par le patient : parent, proche, médecin traitant ...) ou la famille, ou à défaut, un de ses proches ait été consulté (Loi Léonetti); une réévaluation de chaque cas avec une réflexion éthique est systématiquement entreprise par l'équipe.

De nombreuses études rétrospectives présentées dans les tableaux suivants rapportent l'utilisation du midazolam pour sédation dans le cadre d'un syndrome réfractaire (agitation, angoisse, dyspnée et parfois douleur).

8.3.3 Conseils et précautions d'utilisation

Des cas d'hypoxie, bradypnée, apnée, arrêt respiratoire et/ou cardiaque ont été rapportés avec un risque majoré lors d'augmentation de la dose et pour la voie IV, en fonction de la rapidité de l'injection. Ces effets sont majorés lors d'association avec les morphiniques et les autres médicaments déprimeurs du système nerveux central. Ils ont été rapportés plus fréquemment chez les sujets âgés ou à risque, notamment l'insuffisant respiratoire et l'insuffisant cardiaque (AMM).

Tout traitement par benzodiazépines surtout s'il est prolongé, peut entraîner un état de dépendance physique et psychique, un effet de tolérance et un syndrome de sevrage à l'arrêt. Ce dernier est plus fréquent quand l'arrêt est brutal et peut comporter : anxiété, tremblement, insomnie, recrudescence des crises, état de mal épileptique.

La pharmacodépendance qui est le risque essentiel et fréquent, doit être négligée dans une situation palliative de fin de vie.

Chez certains sujets, les benzodiazépines peuvent provoquer des troubles du comportement :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars,
- agitation, nervosité, irritabilité, accès de colère, libération d'agressivité,
- idées délirantes, hallucinations, délire onirique, symptômes psychotiques, comportement inapproprié et autres troubles du comportement.

L'enfant et le sujet âgé y sont davantage exposés. L'apparition de réactions paradoxales impose l'arrêt du traitement (AMM).

Une amnésie antérograde est susceptible d'apparaître dans les heures qui suivent la prise. La possibilité d'actes automatiques amnésiques est également décrite (AMM).

Recommandations d'utilisation du midazolam en soins palliatifs

Réalisation de soins douloureux

Le midazolam peut être utilisé à l'occasion de soins douloureux, en complément d'un traitement antalgique, en raison de l'anxiolyse qu'il entraîne et de son effet amnésiant (Accord professionnel).

Le midazolam est utilisé en bolus initial par voie sous-cutanée : 0,01 à 0,05 mg/kg, en moyenne, à adapter en fonction du poids du patient, de l'état de dénutrition et de l'effet recherché. Le bolus peut être éventuellement répété en cas de besoin (Accord professionnel).

L'utilisation par voie intraveineuse est possible aux mêmes doses. L'utilisation par voie orale est également possible, par voie sublinguale avec le contenu de l'ampoule injectable aux mêmes doses (Accord professionnel).

Dans le cadre de la réalisation de soins douloureux, le traitement par midazolam doit être initié par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et formée à son utilisation. Après stabilisation, le traitement peut être poursuivi à domicile aux conditions suivantes :

- collaboration avec le médecin traitant éventuellement dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins palliatifs,
- formation du médecin traitant et du personnel infirmier,
- protocolisation des actes réalisés et de la conduite à tenir en cas d'urgence,
- nécessité d'un suivi régulier en lien étroit avec l'équipe qui a initié le traitement,
- information donnée aux patients.

Surveillance

En cas de survenue d'une dépression respiratoire profonde ou d'une apnée, le flumazénil (antagoniste des benzodiazépines) peut être utilisé en administration IV, IM ou SC avec une excellente tolérance locale, sachant qu'il peut toutefois favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions) (AMM).

Sédation en phase terminale

La sédation par midazolam en phase terminale a fait l'objet de recommandations élaborées par l'Afssaps en 2002 et la SFAP en 2009. Les principes généraux de la sédation en phase terminale pour les douleurs rebelles sont rappelés en annexe 2.

La pratique de la sédation en phase terminale pour détresse fait appel au midazolam en première intention compte tenu de son délai d'action rapide et sa courte durée d'action (demi-vie courte de 2 à 4 h) (Grade C). Le traitement antalgique devra être maintenu et adapté, le midazolam n'ayant aucune action antalgique.

Les doses sont variables et doivent toujours faire l'objet d'une adaptation individuelle. On fera une titration individuelle des doses nécessaires à l'induction et au maintien de la sédation en phase terminale.

Par voie intraveineuse ou sous-cutanée (choisie indifféremment), la titration est la suivante :

- midazolam à la concentration de 0,5 mg par ml,
- injecter 1 ml soit 0,5 mg toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à obtention d'un score de 4 à l'échelle de Rudkin*,
- noter le nombre de mg nécessaire à l'induction,
- deux possibilités : laisser le malade se réveiller et faire alors une nouvelle induction si nécessaire ou entretenir la sédation, jusqu'au moment du réveil, en prescrivant une dose horaire égale à 50% de la dose nécessaire à l'induction, en perfusion continue.

Dans le cadre de la sédation en phase terminale dans un contexte de symptômes réfractaires, le traitement par midazolam peut être initié au domicile par une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs. Dans cette situation, l'administration de midazolam à domicile nécessite les conditions suivantes :

- personnel référent, compétent en soins palliatifs prévenu et joignable,
- disponibilité du médicament ou accessibilité d'une pharmacie hospitalière autorisée à la

rétrocession de médicaments,

- disponibilité du médecin pour faire des visites régulières,
- possibilité d'un suivi infirmier régulier,
- possibilité de contacter un médecin ou un infirmier à tout moment,
- assentiment de l'entourage (famille, proches, auxiliaires de vie ...) et une présence continue pour que la sédation ait lieu à domicile.

Les consignes doivent être laissées par écrit au domicile du patient : protocolisation de l'administration et de la surveillance du traitement et conduite à tenir en cas d'urgence.

Surveillance

Une surveillance toutes les 15 minutes pendant la première heure puis au minimum 2 fois par jour devra être réalisée, afin d'évaluer l'efficacité (degré de soulagement du patient par une hétéroévaluation), la profondeur de la sédation (échelle de Rudkin) et de détecter la survenue d'effets indésirables ou de signes de surdosage notamment dépression respiratoire. La survenue d'une dépression respiratoire peut également être le signe d'un surdosage en opioïdes.

Conseils et précautions d'utilisation

Le midazolam reste stable au moins 1 mois lorsqu'il est seul dans une seringue en propylène. En revanche, mélangé à de la morphine ou du fentanyl, le midazolam n'est pas stable au-delà de 4 jours.

Des cas d'hypoxie, bradypnée, apnée, arrêt respiratoire et/ou cardiaque ont été rapportés avec un risque majoré lors de l'augmentation de la dose et pour la voie IV, en fonction de la rapidité de l'injection. Ces effets sont majorés lors de l'association avec les morphiniques et les autres médicaments déprimeurs du système nerveux central. Ils ont été rapportés plus fréquemment chez les sujets âgés ou à risque, notamment l'insuffisant respiratoire et l'insuffisant cardiaque (AMM).

* Le score de Rudkin permet de définir le niveau de sédation obtenu :

1=patient complètement éveillé,

2=patient somnolent,

3=patient avec les yeux fermés mais répondant à l'appel,

4= patient avec les yeux fermés mais répondant à une stimulation tactile légère (traction sur le lobe de l'oreille),

5=patient avec les yeux fermés et ne répondant pas à une stimulation légère.

MIDAZOLAM EN SOINS PALLIATIFS

SEDATION, SYMPTOMES REBELLES

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
De Sousa E – 1988 [206] Midazolam in terminal care	11 patients présentant un cancer à un stade avancé, nécessitant une sédation pour agitation, angoisse ou dyspnée intense	Etude rétrospective de juillet à octobre 1987 - midazolam SC 1,51 mg/h puis 2,5 mg/h en moyenne	Sédation : n=11 Effets indésirables : - pas de dépression respiratoire	
Amesbury B – 1989 [207] The use of subcutaneous midazolam in the home care setting	6 patients présentant un cancer à un stade avancé, avec une agitation terminale (psychomotrice) +/- une anxiété	Etude rétrospective, soins à domicile de juillet à décembre 1998 Tous les patients reçoivent de la diamorphine - midazolam : 20 à 40 mg/j SC continue, pendant 1 à 9j	- Disparition de l'agitation avec l'ajout de midazolam : 5 /6 - Effets indésirables : . pas de dépression respiratoire . vigilance conservée en dehors de la réalisation de bolus	Mélange de la morphine et du midazolam dans la même seringue
Bottomley D – 1990 [200] Subcutaneous midazolam infusion in palliative care Bottomley D - 1992 [208] Controlling restlessness in advanced cancer patients	23 patients présentant un cancer à un stade avancé, avec une agitation terminale (psychomotrice), anxiété	Etude rétrospective 18 patients recevant déjà de la diamorphine, traités par : - diamorphine 0,8 à 200 mg/h - midazolam 10 à 20 mg/24h initialement augmentée à une dose moyenne maximale de 70 mg/24h (5 à 200 mg/24h), pendant une durée médiane de 4 jours (6h à 11j) - 2 patients reçoivent également de l'halopéridol pour des vomissements	- Disparition de l'agitation : 22/23 - Plusieurs patients ont nécessité une augmentation des doses secondaires de midazolam malgré une bonne réponse initiale - Un patient non contrôlé (jusqu'à 120 mg/j de midazolam) malgré une bonne réponse initiale - Effets indésirables : pas de dépression respiratoire	Les doses nécessaires pour une sédation sont très variables, et nécessitent une titration initiale Quelques patients ont rapidement nécessité une augmentation des doses malgré une bonne réponse initiale évoquant un phénomène de tolérance
Burke A – 1991 [209] Terminal restlessness – its management and the role of midazolam	86 patients présentant un cancer à un stade avancé, avec agitation terminale (psychomotrice), anxiété, angoisse dont 3 à domicile	Etude rétrospective de septembre 1989 à juin 1990 - midazolam SC à la dose de 20 à 60 mg/j	Amélioration : 85/86 Chez un patient dans le cadre de soins douloureux (contrôle de la douleur et amnésie de l'événement avec 2,5 mg SC avant) Sédation selon la dose nécessaire pour contrôler les symptômes	
McNamara P – 1991 [210] Use of midazolam in palliative care	104 patients à un stade avancé de cancer, dont 4 à domicile, avec : - agitation : 61 - contractures : 27 - clonies multifocales: 7 - prophylaxie épilepsie : 5	Etude rétrospective de février 1988 à mai 1990 - diamorphine associée chez 92 patients - midazolam SC à la dose médiane de : . 35 mg/j (10 à 240 mg/j) anxiolytique,	- Efficacité : 61/61 La dose efficace est très variable selon chaque patient - Effets indésirables : pas de dépression respiratoire	Une titration est nécessaire pour chaque patient Recommandation de doses proposées: - agitation : 10mg puis 30mg/24h (30 à 60mg/j, rarement > 60mg/j)

	- sédation pour soins douloureux : 4	sédatif (6 ont nécessité >100 mg/j) . 30 mg/j (10 à 60 mg/j) décontracturant . 30 mg/j (15 à 80 mg/j) anticonvulsivant - midazolam IV avant soins douloureux : 2,5 mg		- contractures : 5mg puis 10mg/24h (10 à 30mg/j, rarement > 30mg/j) - anticonvulsivant : 5mg puis 20mg/24h (20 à 40mg/j, rarement > 40mg/j)
Lassaunière J – 1992 [211] Utilisation du midazolam en soins palliatifs	1 patiente à un stade avancé de sarcome d'Ewing (lobectomie pulmonaire) avec une dyspnée, angoisse, et demande de sédation	Cas rapporté Introduction du midazolam à la dose de 20 mg la nuit et 10 mg le jour, puis 40 mg la nuit et 20 mg le jour	Sédation avec des doses séquentielles permettant le maintien d'une vigilance le jour	
Fainsinger R – 1992 [212] Treatment of delirium in a terminally ill patient	1 patient à un stade avancé de cancer de la prostate, présentant un syndrome confusionnel réfractaire à l'halopéridol et à la lévomépromazine	Cas rapporté Introduction du midazolam à la dose de 1 mg/h SC augmentée à 2 mg/h puis à 4 mg/h Augmentation 1 semaine plus tard à la dose de 2,5 mg/h, par la suite la dose sera augmentée jusqu'à 9 mg/h	Sédation obtenue pour des doses progressivement croissantes	
Stiefeld F – 1992 [213] Acute confusional states in patients with advanced cancer	Sur 100 patients à un stade avancé de cancer , . syndrome confusionnel avec agitation : n=39 . syndrome confusionnel nécessitant une sédation : n=10, réalisée par midazolam pour 9	Étude rétrospective d'octobre 1989 à décembre 1990 - midazolam SC continue 1 mg/h dans la plupart des cas	Sédation obtenue Pas d'effet indésirable	
Thorsen A – 1994 [214] Administration of drugs by infusion pumps in palliative medicine	48 patients sur 100 traités par midazolam pour angoisse liée à une dyspnée ou une occlusion digestive	Étude rétrospective de juin 1991 à janvier 1992 - morphine associée chez tous les patients - midazolam 5 à 20 mg/j SC continue	Contrôle des symptômes L'effet du midazolam n'est pas spécifiquement décrit	Cette étude s'attache principalement à démontrer l'innocuité de la voie SC comme voie préférentielle d'administration : le même site d'injection pouvant être gardé jusqu'à 5 jours
Lecomte D – 1996 [215] Utilisation du midazolam en unité de soins palliatifs	28 patients (dont 21 atteints de cancer, 3 de SIDA et 4 de maladies neurologiques), avec : - angoisse : n=22 (78%) - dyspnée : n=17 (60%) - agitation : n=13 (46%) - douleurs : n=13 (46%)	Étude rétrospective de janvier 1992 à mars 1993 - morphine associée - midazolam SC (sauf 2 patients voie IV), à la dose de : . n=24 : 55 mg/j (10 à 360 mg/j) en continue, 93% ont reçu <100 mg . n=3 : dose doublée ou triplée la nuit . n=4 : 1 ou 2 injections/j de 2,5 à 5 mg pour dyspnée aiguë, soins douloureux	La dose efficace est très variable selon chaque patient La durée d'administration a varié de <12h à 48 jours Pas d'effet indésirable	Chez 2 patients des doses > à 300mg/j ont été nécessaire. Les auteurs concluent que l'association à un neuroleptique dans ces cas aurait été bénéfique et aurait permis de réduire les doses
Morita T – 1996 [216]	38 patients reçoivent du midazolam sur les 69 patients pour sédation suite à :	Étude rétrospective de juin 1994 à mai 1995	- Sédation efficace avec le midazolam : n=32 (84%) . Effets indésirables avec l'ensemble des	Les patients ayant présenté des effets indésirables recevaient-ils du midazolam ?

Sedation for symptom control in Japan : the importance of intermittent use and communication with family members	<ul style="list-style-type: none"> - dyspnée : 49% - douleurs : 39% - malaise général: 38% - agitation : 23% - nausée : 10% 	<p>-midazolam à la dose initiale de 0,3 à 1 mg en bolus IV, ou de 1,25 à 2,5 mg en bolus SC, renouvelé en cas de réapparition d'inconfort ou poursuivi à la dose de 0,5 mg/h</p> <p>- autres traitements utilisés dans le cadre de la sédation : morphine (55%), halopéridol (33%), diazépam (15%), scopolamine hydrobromide (13%), bromazépam (6%), chlorpromazine (4%) et barbituriques (4%)</p>	traitements utilisés sans précision du traitement reçu pour sédation : <ul style="list-style-type: none"> . dépressions respiratoires et/ou circulatoires : n=7 . décès juste après l'administration <p>Le décès est survenu en moyenne 3,9j après la sédation : n=4</p>	Les auteurs évoquent le principe du double effet (le traitement étant donné dans le but de soulager les symptômes et non pas pour donner la mort) Les auteurs proposent une administration intermittente pour pouvoir communiquer avec le patient
Burucoa B – 1996 [217] Pour une sédation vigile non euthanasique. Midazolam et méthotriméprazine, alternatives à l'euthanasie	33 patients admis à l'USP, dont 12 ont eu 31 administrations de lévomépromazine et/ou midazolam pour: <ul style="list-style-type: none"> - agitation, angoisse : n=15 - dyspnée : n=10 - gémissements : n=5 - douleurs intenses : n=1 	Etude prospective du 1 janvier 1994 au 28 février 1994 - 17 administrations de midazolam en discontinu à la dose de : <ul style="list-style-type: none"> . 15 administrations : 5 mg . 1 administration : 10 mg . 1 administration : 30 mg - 15 administrations associées à la morphine	Soulagement et endormissement Délai de survenue du décès : - 2 décès dans les 4h suivant l'injection	
Ramani S – 1996 [218] Long-term subcutaneous infusion of midazolam for refractory delirium in terminal breast cancer	1 patiente à un stade avancé de cancer du sein, présentant un syndrome confusionnel réfractaire à l'halopéridol à domicile	Cas rapporté Introduction du midazolam à la dose de 0,5 mg/h augmentée à 1,5 mg/h après 24h, Augmentation 1 semaine plus tard à la dose de 2,5 mg/h, par la suite la dose sera augmentée jusqu'à 9 mg/h	Sédation obtenue pour des doses progressivement croissantes Le décès surviendra 2 jours après le dernier palier de dose (9 mg/h soit 216 mg/j)	

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
<p>Gremaud G – 1996 [219] Evaluation rétrospective de l'emploi du midazolam par voie parentérale en soins palliatifs au Cesco</p> <p>Gremaud G – 1998 [220] Indications and limitations of IV and SC midazolam in a palliative care center</p>	<p>9 patients à un stade avancé de cancer, présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - angoisse : n=4 - douleurs intenses incontrôlables : n=1 - dyspnée : n=1 - myoclonies multi-focales : n=1 - soins douloureux : n=1 - nécrose d'un orteil : n=1 	<p>Etude rétrospective d'octobre 1994 à novembre 1996</p> <ul style="list-style-type: none"> - morphine associée - midazolam (3 patients voie IV), à la dose de : <ul style="list-style-type: none"> . 5 à 10 mg/j en continue . 1 à 2 mg/h en discontinue . 1 à 5 mg en bolus 	<ul style="list-style-type: none"> - Soulagement : n = 5 / 7 noté par le patient ou l'entourage - Altération de la conscience réversible en cas de traitement intermittent 	<p>Les auteurs recommandent l'usage de la voie SC puisqu'il n'y a pas eu de cas rapporté d'hypotension ni de dépression respiratoire, et de débiter avec des bolus de 2,5 à 5mg SC suivis par une perfusion SC continue.</p> <p>Lors de l'administration pour des soins douloureux, ils recommandent de surveiller le pouls et la saturation en oxygène avec un oxymètre</p>
<p>Fainsinger R – 1998 [221] Sedation for uncontrolled symptoms in a south african hospice</p>	<p>23/76 patients sédatisés (dont 14 par midazolam) pour syndrome confusionnel et/ou dyspnée</p>	<p>Etude rétrospective sur l'année 1995</p> <p>14 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - midazolam à la dose médiane de 30 mg/j (15 à 60 mg/j) <p>Autres traitements utilisés pour la sédation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - doses intermittentes de benzodiazépines : n = 7 - chlorpromazine et lorazépam : n = 2 	<p>Durée médiane de la sédation 1j (4h à 12j)</p>	<p>Les auteurs soulignent que la survenue de syndrome confusionnel peut avoir des causes traitables : déshydratation, hypoxie, médicaments (sédatifs, opioïdes), hypercalcémie, insuffisance rénale, infection.</p> <p>La réalisation systématique d'une hydratation et d'une rotation des opioïdes s'est traduit dans leur unité par une diminution à 3% des patients nécessitant une sédation pour syndrome confusionnel</p>
<p>Nahapetian H – 1999 [222] Utilisation du midazolam dans une unité de soins palliatifs</p>	<p>23 / 212 patients hospitalisés à l'USP ont eu du midazolam pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dyspnée : n=18 (78%) - agitation, angoisse : n=8 - hémorragie : n=3 - douleurs : n=3 - gémissements : n=1 - râles agoniques : n=1 	<p>Etude rétrospective sur l'année 1996</p> <p>Protocole d'administration du midazolam :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2,5 à 5 mg SC ou IV à renouveler si besoin, et 30 mg/j en continu <p>Doses administrées de midazolam (dont 14 patients voie IV) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 patients : 27,5 mg/j (15 à 55 mg/j) en continu - 5 patients : 2,5 à 5 mg 1 à 2 fois/j <p>Morphine associée dans 96%</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bons résultats: 74% - La durée d'administration est en moyenne de 22,7h (10 mn à 4 jours) - Délai de survenue du décès : <ul style="list-style-type: none"> . 7 décès dans les 3h suivant l'injection . 15 décès > 6h après l'injection - Effets indésirables : pas de dépression respiratoire 	
<p>Fainsinger R – 2000 [223] A multicenter international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients</p>	<p>97/387 patients sédatisés (dont 69 par midazolam) pour syndrome confusionnel, dyspnée, douleurs, nausée vomissements, hémorragie, angoisse</p>	<p>Etude prospective sur 4 centres (Cap, Durban, Israël, Madrid)</p> <ul style="list-style-type: none"> -midazolam à la dose médiane de : <ul style="list-style-type: none"> . Cap : 15 mg/j (5 à 135 mg/j) . Durban: 23 mg/j (10 à 45 mg/j) . Israël : 15 mg/j (5 à 60 mg/j) 	<p>Décès survenu 1 à 6 jours après la sédation</p>	

		. Madrid : 53 mg/j (15 à 180 mg/j) - autres traitements utilisés pour dans le cadre de la sédation : halopéridol (9), lorazépam (8), diazépam (4), phénobarbital (3), morphine (2), lévomépromazine (1), chlorpromazine (1), oxazépam (1)		
Cheng C -2002 [224] When midazolam fails	1) Un patient atteint de cancer ORL et détresse respiratoire 2) un patient atteint de cancer du poumon et détresse respiratoire	Cas rapporté 1) midazolam en perfusion continue SC 1 à 6 mg/h jusqu'à 30 mg/h puis diminué à 8 mg/h après l'ajout de phénobarbital 2) midazolam en perfusion continue SC 1 à mg/h jusqu'à 50mg/h en association avec phénobarbital SC 200 mg x3 par jour	1) patient sédaté et calme décédé 10 jours après l'instauration de midazolam 2) patient sédaté décédé 3 jours après l'instauration de midazolam	La sédation n'a été obtenue qu'après une augmentation considérable des doses de midazolam et avec l'ajout de phénobarbital Les auteurs évoquent le phénomène de tolérance pour expliquer ces doses élevées
Lanuke K – 2003 [225] Two remarkable dyspneic men: when should terminal sedation be administered?	Un patient atteint de fibrose pulmonaire avec détresse respiratoire terminale	Cas rapporté midazolam perfusion continue SC titré à 12 mg/h	Patient sédaté et paisible décédé 6 heures plus tard	
Kohara H – 2005 [226] Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress	63 patients sur 124 reçoivent une sédation pour symptômes réfractaires : - dyspnée principalement - agitation, angoisse - douleurs - nausées, vomissements	Etude rétrospective sur l'année 1999 - midazolam : 98%, dose moyenne la dernière semaine de vie = 51,7 à 66,7 mg/jour - halopéridol : 84% - scopolamine : 10% - chlorpromazine : 5% - flunitrazépam : 4% - kétamine : 2% administration IV : 60%, SC : 35% et IV puis SC : 5% morphine associée dans 94%	- Sédation intermittente = 30% des patients mais 80% de ces patients ont nécessité par la suite une sédation continue - Le délai de survenue du décès après la sédation : 3,4 jours en moyenne (jusqu'à 11 jours au maximum)	

9 MORPHINE PAR VOIES PERIMEDULLAIRE ET INTRACEREBROVENTRICULAIRE

La morphine est classée comme stupéfiant (Cf annexe 4). Sa prescription se fait sur une ordonnance sécurisée et est limitée à 7 jours ou à 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion.

Un rappel sur les techniques d'administration par voies centrales est présenté en annexe 1.

9.1 PHARMACOLOGIE

Le site d'action des opioïdes est principalement central, au niveau spinal et supra-spinal. L'objectif recherché par l'administration d'un opioïde par voie périmédullaire est l'activation des récepteurs morphiniques mu, kappa et delta, situés au niveau spinal, dans les couches superficielles de la corne postérieure régulant l'activité des synapses. Contrairement aux anesthésiques locaux, les opioïdes régulent l'activité issue des fibres de la douleur (A delta et C) et épargnent celles impliquées dans les autres modalités sensitives ou motrices.

La morphine injectée par voie intracérébroventriculaire renforce le système des contrôles inhibiteurs descendants issus des neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé.

Action sur le système nerveux central

La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante.

Dès les doses thérapeutiques, la morphine exerce sur les centres respiratoires et celui de la toux, une action dépressive s'atténuant en cas d'administration chronique en raison de la tolérance aux effets indésirables (excepté la constipation) qui se développe au cours des injections répétées.

Pharmacodépendance (Cf annexe 3)

Les opioïdes peuvent entraîner une pharmacodépendance : état psychique et quelquefois physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une drogue. Cette interaction se caractérise par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui engagent toujours fortement l'utilisateur à prendre la drogue de façon continue ou périodique afin de retrouver des effets physiques ou quelquefois d'éviter le malaise de privation.

Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. La tolérance se caractérise par la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet.

9.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

[1]

La liposolubilité d'un opioïde administré par voie spinale est un facteur essentiel qui définit sa biodisponibilité et sa liaison médullaire. Plus la liposolubilité est élevée, moins la biodisponibilité spinale est importante car la fixation médullaire est limitée par deux mécanismes :

- le premier est une augmentation de la séquestration de la molécule sur les sites non spécifiques tels que la graisse périurale et la surface de la moelle épinière (au niveau de la substance blanche qui contrairement à la substance grise est un milieu lipophile) ;
- le second est une importante résorption systémique du produit par les veines périurales. Ainsi, en cas de forte liposolubilité, la quantité de la molécule disponible pour agir au niveau des récepteurs centraux (corne postérieure de la moelle épinière le plus souvent) et permettre une progression rostrale est limitée. La morphine qui est un agent hydrosoluble voit sa puissance relative majorée de manière très significative lorsqu'elle est administrée par cette voie.

Tableau 3 : La durée d'efficacité des opioïdes administrés par voie intrathécale dépend de leurs caractéristiques : la morphine qui est un agent hydrosoluble agit lentement mais plus longtemps par rapport aux opioïdes plus liposolubles [227].

	Délai d'efficacité antalgique	Durée d'efficacité antalgique
Morphine	45 à 75 minutes	18 à 24 heures
Fentanyl	5 à 10 minutes	1 à 4 heures
Sufentanil	5 à 10 minutes	2 à 6 heures

La morphine diffuse progressivement à tous les métamères spinaux sus et sous-jacents au niveau de l'injection et aux structures supra-spinales par le biais d'un flux de liquide céphalo-rachidien physiologique induit par les mouvements du cerveau contemporains de la systole et de la diastole cardiaque. Cette diffusion peut ainsi s'étendre à l'ensemble des récepteurs morphiniques situés dans la corne postérieure de la moelle épinière y compris aux sites supra spinaux, permettant de traiter certaines douleurs.

Par voie périurale, plus les opioïdes sont liposolubles, plus grande est leur résorption plasmatique nécessitant la prise en compte de leur action systémique.

Les études pharmacocinétiques de la morphine montrent que [228] :

- après injection périurale, la concentration sérique maximale de morphine est atteinte en 10 minutes, alors qu'au niveau du LCR la morphine apparaît 2 minutes après l'injection et la concentration maximale est atteinte en 40 minutes. La demi-vie dans le liquide céphalo-rachidien est de 201+/- 28 minutes ;

- après injection intrathécale, l'étude des concentrations dans le LCR fait apparaître une phase de diffusion rapide (22 minutes) et une phase d'élimination lente (4,11 heures) avec de grandes variations individuelles ;

- après injection intra-cérébroventriculaire, on retrouve au niveau ventriculaire une phase de distribution (78 minutes) puis une phase d'élimination plus lente (4,33 heures) ; au niveau lombaire la morphine diffuse en deux phases avec un pic maximal à 3 heures et à partir de la 6ème heure les concentrations lombaires diminuent de façon similaire à la concentration ventriculaire ; au niveau plasmatique, les doses détectées sont infimes.

Ainsi, la résorption sanguine de la morphine par voie périurale (plexus veineux important) est plus rapide que par la voie intrathécale (petits capillaires médullaires), d'où une action analgésique plus longue par voie intrathécale. Par voie périurale et intrathécale, la diffusion supra-spinale est retardée.

9.3 CADRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Indications

La morphine est indiquée dans le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

Au cours des douleurs chroniques (notamment d'origine cancéreuse), il faut faire appel aux voies périurale, intrathécale et intra-cérébroventriculaire, lorsque les autres modes d'administration sont responsables d'effets indésirables inacceptables pour le patient.

Les voies périurale, intrathécale et intraventriculaire nécessitent que :

- la morphine utilisée soit SANS CONSERVATEUR,
- la solution soit FILTEREE AVANT L'INJECTION à travers un filtre de 0,22 µm (pour prévenir une éventuelle contamination particulaire suite à l'ouverture de l'ampoule).

Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration, à titre indicatif (selon le RCP)

Voie orale	Sous-cutanée	Intraveineuse	Péridurale	Intrathécale
1 mg	1/2 à 1/3 mg	1/2 à 1/3 mg	1/10 à 1/20 mg	1/50 à 1/200 mg

L'administration simultanée de morphine par deux voies d'administration différentes est à éviter, car elle expose à un risque de surdosage en raison des différences cinétiques entre les différentes voies d'administration.

A titre indicatif (dans la pratique)

La posologie quotidienne initiale par voie péridurale, répartie en une ou deux injections, est d'environ 1/10^{ème} de la posologie parentérale. La posologie quotidienne initiale par voie intrathécale, répartie en une ou deux injections, est d'environ 1/100^{ème} de la posologie parentérale. La voie intraventriculaire est exceptionnellement utilisée par certains spécialistes (la posologie de départ est de l'ordre de 0,1 à 0,2 mg/24 h).

Adaptation posologique

La fréquence de l'évaluation est à adapter en fonction du degré de soulagement de la douleur et de la présence d'effet indésirable.

Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée, principalement à l'instauration du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée.

Augmentation de la posologie

Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter la posologie quotidienne de morphine d'environ 30 à 50 %.

Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

Contre-indications liées aux voies péridurale, intrathécale et intra-cérébroventriculaire

- Troubles de l'hémostase au moment de la réalisation de l'acte,
- Infections locales cutanées, régionales ou générales en évolution,
- Hypertension intracrânienne évolutive.

9.4 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

Les données de la littérature évaluant l'efficacité de la morphine portent sur de nombreux patients douloureux atteints de cancer. Dans les tableaux en fin de chapitre, sont résumées les données issues de 460 patients ayant reçu de la morphine par voie intraventriculaire, 1662 par voie péridurale et 1036 par voie intrathécale auxquels il faut rajouter les patients ayant reçu de la morphine en association avec soit des anesthésiques locaux soit de la kétamine. Cependant, il n'existe pas d'essai contrôlé et dans la plupart des études rapportées, l'évaluation antalgique n'est pas quantifiée par une échelle précise mais par une appréciation du soulagement « excellent, complet, bon, satisfaisant, partiel, échec, non satisfaisant, etc.... ».

Ballantyne dans sa revue de la littérature en 2005 [14] conclut en regroupant les études évaluant la douleur chez des patients atteints de cancer, à un soulagement excellent pour 73% des patients par voie intra-cérébroventriculaire, pour 72% par voie péridurale et pour 62% par voie intrathécale. Le pourcentage d'échec est faible dans l'ensemble, avec 7% d'insatisfaits par voie intra-cérébroventriculaire contre 13% par voie péridurale et 11% par voie intrathécale.

9.4.1 Conseils et précautions d'utilisation

Il peut y avoir des effets indésirables retardés jusqu'à 24 heures après un bolus.

En 2005, une revue de la littérature d'études non contrôlées portant sur 337 patients (1 étude) ayant reçus des opioïdes par voie intraventriculaire, 1343 patients (31 études) par voie péridurale et 722 (28 études) par voie intrathécale [14] montre les effets indésirables suivants, selon les voies d'administration péridurale, intrathécale ou intraventriculaire :

Tableau 4 : Comparaison des effets indésirables de la morphine selon les voies d'administration péridurale, intrathécale ou intraventriculaire

Système organe classe	Effets indésirables		Fréquence par voie périmédullaire (%)		Fréquence par voie intraventriculaire	Recommandation
			péridurale	intrathécale		
Affections du système nerveux	Confusion Hallucination	transitoire			20%	La somnolence peut être transitoire, mais elle peut également être le signe de surdosage et doit conduire à une surveillance étroite, notamment de la fonction respiratoire.
		persistante	4%	6%	13%	
	Somnolence			11%		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dépression respiratoire		1,7%	1,6%	4,3%	Lors de l'administration périmédullaire ou intraventriculaire l'apparition d'une dépression respiratoire peut être retardée jusqu'à 24 heures. La conduite à tenir est la même qu'en cas de surdosage.
Affections gastro-intestinales	Nausée Vomissements	transitoire	16%	29%	29%	
		persistant	11%	26%	6%	
Affections de la peau et des tissus cutanés	Prurit	transitoire	24%	31%	11%	
		persistant	2%	30%	2%	
Affections des reins et des voies urinaires	Dysurie Rétention urinaire	transitoire	4%	20%	2%	
		persistante	2%	17%	1%	

Symptômes en cas de surdosage (AMM)

La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire. Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.

Conduite d'urgence

- Arrêt de la morphine en cours.
- Stimulation-ventilation assistée, avant réanimation cardiorespiratoire en service spécialisé.

Le traitement spécifique par la naloxone repose sur la mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

Recommandations d'utilisation de la morphine en soins palliatifs

La morphine possède une AMM dans les douleurs sévères par voie intrathécale, péridurale ou intracérébroventriculaire. Elle est recommandée dans les situations suivantes :

- douleurs rebelles à de fortes doses d'opioïdes administrés par les autres voies d'administration (orale, parentérale, transdermique) ou escalade thérapeutique rapide,
- effets indésirables non contrôlés des opioïdes administrés par les autres voies d'administration (orale, parentérale, transdermique) (Grade A).

L'administration de morphine par voie intrathécale est à privilégier par rapport à la voie péridurale en cas d'administration prolongée. La voie intracérébroventriculaire est une alternative notamment dans les douleurs de la tête et du cou.

Les doses efficaces pour la morphine varient en fonction du mode d'administration. En moyenne pour un adulte de 70 kg, les correspondances suivantes sont admises:

- . 10 mg de morphine voie IV ;
- . 1 mg par voie péridurale ;
- . 0,1 à 0,5 mg par voie intrathécale ;
- . 0,01 à 0,05 mg par voie intracérébroventriculaire.

L'administration de morphine par voie centrale peut se faire en 1 ou 2 injections journalières ou en administration continue avec un dispositif adapté.

Le traitement par morphine par voie périmédullaire ou intracérébroventriculaire doit être initié par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et formée à ces techniques (cf annexe 1). Après 72h à une dose stable, le traitement peut être poursuivi à domicile aux conditions suivantes :

- collaboration avec le médecin traitant éventuellement dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins palliatifs,
- formation du médecin traitant et du personnel infirmier,
- protocolisation des actes réalisés et de la conduite à tenir en cas d'urgence,
- nécessité d'un suivi régulier en lien étroit avec l'équipe qui a initié le traitement,
- information donnée aux patients.

9.4.2 Surveillance

Il est recommandé de surveiller :

- le point de ponction et la peau en regard de la chambre implantable en raison du risque infectieux lié à la technique,
- la vigilance et la fréquence respiratoire en raison du risque de dépression respiratoire qui peut survenir en cas de surdosage ou de facteur associé (par exemple pneumopathie). Compte tenu d'une diffusion lente de la morphine, ce risque peut être retardé jusqu'à 24 heures. La conduite à tenir est la même qu'en cas de surdosage oral ou parentéral (arrêt de la morphine et administration de naloxone).

MORPHINE PAR VOIES CENTRALES EN SOINS PALLIATIFS

DOULEURS REBELLES

1) Etudes contrôlées randomisées

Morphine seule

Références	Population	Méthodologie	Résultats
Kalso E – 1996 [229] Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain : a double-blind crossover study	10 patients atteints de cancer avec douleurs	Etude randomisée, en double aveugle, en cross-over, wash-out 3 jours Morphine en perfusion continue pendant 48h Doses de morphine en fonction des doses/jour PO, soit respectivement en mg/h : <60 ; 61-120 ;121-180 ;181-240 et 241-300, : - SC 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 et 3 mg/h - péridurale 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 et 0,6 avec des bolus de 2 mg ; 3 mg puis 4 mg pour des débits > à 0,4 mg/h	- Antalgie significativement plus efficace avec l'administration SC (p< 0.01) ou épidurale (p< 0.05) par rapport à la voie orale - Pas de différence d'efficacité entre SC et épidurale mais tendance en faveur de SC - Moins d'effets indésirables avec voie SC et épidurale par rapport à la voie orale

Morphine et Anesthésiques Locaux

Références	Population	Méthodologie	Résultats	Commentaires
Smith – 2005 [2] An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical treatment (CMM)	200 patients atteints de cancer avec une espérance de vie > 3 mois avec des douleurs (EVA>5) malgré plus de 200 mg / j de morphine	Etude randomisée, contrôlée CMM : 99 patients CMM + IDDS : 101 patients Evaluation à S4 et S12 : - succès : réduction de plus de 20% de la douleur - effets indésirables - dans le groupe IDDS possibilité d'ajout de bupivacaïne intrathécale si morphine insuffisante - dans le groupe CMM si échec possibilité de changer de groupe et de recevoir un traitement intrathécal	A S4 : - succès : 88,5% groupe IDDS versus 71,4% groupe CMM (p=0,02) - tolérance significativement meilleure dans le groupe IDDS A S12 : pas de différence d'efficacité entre les deux groupes, mais persistance d'une meilleure tolérance. Médiane de survie 101 j après IDDS - groupe CMM+IDDS : 28 patients suffisamment soulagés par le traitement médical et non pas eu besoin d'intrathécal - groupe CMM : 30 patients ont changé de groupe pour inefficacité et ont reçu un traitement intrathécal. Ils ont été améliorés : diminution des douleurs mesurées par EVA de 27% et amélioration de la tolérance. Médiane de survie 103 j après IDDS - Effets indésirables liés à l'administration IT : 2 infections, 2 lymphocèles, 1 inflammation, 1 fuite	Les auteurs concluent à l'intérêt d'une analgésie périmédullaire qui se révèle efficace notamment dans les douleurs réfractaires au traitement médical optimisé

			LCR, Pb lié au cathéter ou à la pompe...	
Van Dongen – 1999 [4] Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients	20 patients atteints de cancer avec des douleurs mixtes rebelles pour 16 patients, intolérance aux morphiniques pour 4 patients	Etude prospective randomisée Traitement intrathécal en perfusion continue : - morphine 0,5 à 1 mg/ml soit 1,2 à 7,2 mg/j - morphine 0,5 à 1 mg/ml + bupivacaine 2,25 à 3 mg/ml soit 5 à 21,6 mg/j jusqu'au décès : en moyenne 85 jours (51 à 191 j) pour le groupe morphine seule et 58 jours (22 à 154 j) pour le groupe morphine + bupivacaine la dose initiale IT correspond à la dose journalière orale de morphine divisée par 60. La morphine est diminuée de 50% par jour puis arrêtée si possible après 3 jours	- Efficacité antalgique avec traitement intrathécal seul : 2/9 patients du groupe morphine et 5/11 du groupe morphine+bupivacaine - Echec : n=5 dans le groupe morphine => l'ajout de bupivacaine a permis une amélioration du contrôle de la douleur - L'association de bupivacaine a permis une réduction des doses de morphine par rapport au groupe morphine seule - Effets indésirables : diminution du tonus musculaire des membres inférieurs chez 2 patients sous bupivacaine	

Morphine et kétamine

Références	Population	Méthode	Résultats
Lauretti GR – 1999 [102] Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy	48 patients atteints de cancer à un stade avancé avec des douleurs traitées par amitriptyline 50 mg le soir + épidurale de morphine 2 mg x 2 par jour et ayant une EVA > 4	Etude randomisée en double aveugle contre placebo après l'injection épidurale de morphine du matin, 2 ml épidural de l'un des traitements suivants : - placebo - morphine 2 mg - kétamine 0,2 mg/kg - néostigmine 100 µg - midazolam 500 µg	- Augmentation de la durée moyenne d'analgésie satisfaisante (EVA<4) dans les groupe kétamine et néostigmine par rapport au groupe contrôle : plus de 20 jours versus 10 jours - Réduction de la consommation épidurale de morphine (qui pouvait être augmentée chaque jour) uniquement dans le groupe kétamine par rapport au groupe contrôle - 1 patient a présenté des hallucinations dans le groupe kétamine après 28 jours de traitement et la posologie de kétamine a été divisée par 2
Yang CY– 1996 [95] Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain	20 patients atteints de cancer à un stade avancé avec des douleurs traitées par opioïdes	Etude prospective randomisée en double-aveugle En cross-over : Administration intrathécale 2x /jour : - morphine 0,05 mg - morphine 0,05 mg + kétamine 1 mg titration de la morphine IT et interdoses de morphine 5 mg IM pour que EVA < 3	- La co-administration de kétamine réduit significativement la quantité de morphine nécessaire pour contrôler la douleur - Le dernier jour de chaque période : la dose de morphine IT nécessaire était de 0,38 mg pour le groupe morphine seule et de 0,17 mg pour le groupe kétamine - Effets indésirables : Fréquence semblable entre les deux groupes (prurit, rétention d'urine, constipation, nausée, hallucination)

		Pas de wash-out : quand 48h d'antalgie efficace changement de groupe	
--	--	--	--

2) Etudes non contrôlées

Morphine seule

Références	Population	Méthodologie	Résultats	Commentaires
Wong CS – 2002 [230] Loss of intrathecal morphine analgesia in terminal cancer patients is associated with high levels of excitatory amino acids in the CSF	14 patients atteints de cancer à un stade terminal avec des douleurs intenses	Etude prospective, non comparative Morphine intrathécale à la dose de 100 µg toutes les 12 heures augmentée chaque jour par palier de 50 µg jusqu'à l'efficacité Dosages dans le LCR des concentrations de glutamate et d'aspartate	La dose efficace de morphine IT (407+/-69 µg) est atteinte en 5 à 6 jours Les taux de glutamate et d'aspartate dans le LCR pour une dose efficace de morphine IT sont plus bas que les taux initiaux. Ces taux augmentent avec l'intensité de la douleur et la perte de l'effet antalgique de la morphine	Les auteurs concluent que l'administration prolongée de morphine IT s'accompagne d'une hausse des taux d'acides aminés dans le LCR, laquelle est associée à une perte de l'effet antalgique de la morphine
Gilmer-Hill HS – 1999 [231] Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable pain in pancreatic cancer	9 patients atteints de cancer du pancréas avec des douleurs non soulagées par des opioïdes PO ou parentéraux	Etude rétrospective Morphine intrathécale dose d'essai initiale de 1 à 2 mg puis pompe à des doses de 1,75 à 73,1 mg/jour, pendant en moyenne 137 jours	- Amélioration de la douleur pour tous les patients - Effets indésirables : . nausées/vomissements : n=1 . rétentions d'urine: n=6 . prurits: n=2	
Sallerin-Caute B – 1998 [232] Does intrathecal morphine in the treatment of cancer pain induce the development of tolerance?	159 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par morphine PO	Etude rétrospective Morphine intrathécale à la dose de 1 à 80 mg/24h pendant en moyenne 95 jours	-Soulagement pour tous les patients dans les 5 à 20 min (en moyenne 10 min) et durant 6 à 90 heures (en moyenne 24h) - Augmentation significative des doses de morphine avec le temps (d'un facteur 2 à 3) p< 0,0001 - Pas d'effet indésirable rapporté	Les auteurs imputent l'augmentation des doses de morphine à un phénomène de tolérance
Gestin Y – 1997 [233] Long-term intrathecal infusion of morphine in the home care of patients with advanced cancer	50 patients avec des douleurs cancéreuses non soulagées par opioïdes PO ou présentant des effets indésirables aux opioïdes	Etude rétrospective Morphine par voie intrathécale à la dose de 0,4 à 94 mg/24h avec une dose moyenne de 6 mg/jour pendant 142 jours en moyenne	- Amélioration des douleurs pour tous pendant les premières semaines de traitement puis recrudescence des douleurs nécessitant un réajustement des doses - Effets indésirables : . céphalées : n=6 . somnolences: n=3 . confusions: n=3 . vertiges: n=1 . constipation: n=1 - Complications liées au cathéter (fuite du LCR, obstruction cathéter ...): n=10	Il n'y a pas eu d'infection ni de dépression respiratoire
Karavelis A – 1996 [234] Intraventricular	90 patients atteints de cancer avec douleurs rebelles	Etude rétrospective Morphine intra-cérébroventriculaire,	- Efficacité antalgique 82%, 77% pour des doses < 1 mg/jour	

administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients		<p>réservoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bolus 0,25 mg/jour augmentée par palier de 0,25 	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> . dépression respiratoire: n=1 . nausées: n=29 (nécessitant l'arrêt pour 1 patient) . coma nécessitant l'arrêt : n=2 . sédations: n=4 . 11 confusions: n=11 . 1 prurit: n=1 . 1 rétention d'urine: n=1 -Complications liées à la technique: 1 hématome cérébral nécessitant l'arrêt, 2 déplacements et fuites avec infection, 1 érosion cutanée 	
Paice JA – 1996 [235] Intraspinal morphine for chronic pain : a retrospective, multicenter study	429 patients dont 133 présentaient des douleurs cancéreuses, traitées par des opioïdes par voie intrathécale	<p>Etude rétrospective</p> <p>Morphine IT à la dose moyenne de</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6,84 +/- 60,65 mg/j à 3 mois de traitement - 13,19 +/- 1,76 mg/j à 2 ans de traitement 	<ul style="list-style-type: none"> - L'efficacité est similaire entre douleurs cancéreuses et douleurs non cancéreuses avec une réduction de la douleur de 61% - En cas de douleurs neuropathiques ou mixtes, les patients atteints de cancer nécessitaient de plus fortes doses de morphine à 6 mois de traitement - Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> . principalement liés à des problèmes de cathéters : 22% des patients, . 25% vomissements, 13% prurit et 12% œdème 	
Erdine S – 1996 [236] Intrathecal morphine delivered by implanted manual pump for cancer pain	54 patients présentant des douleurs cancéreuses traitées par de la morphine intrathécale	<p>Morphine IT délivrée en continue par une pompe d'analgésie autocontrôlée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dose initiale de 1 à 6 mg/j - puis 2 à 21 mg/j avec une dose moyenne de 5 mg/j pendant 70 à 727 jours (235j en moy) 	<ul style="list-style-type: none"> - Antalgie satisfaisante chez 91% des patients - Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> . liés à la morphine : n=24 . céphalées lors de la cathétérisation : n=6 	
Samuelsson H – 1995 [13] Outcomes of epidural morphine treatment in cancer pain : nine years of clinical experience	146 patients atteints de cancer avec des douleurs traitées par morphine par voie épidurale	<p>Série consécutive de 1983 à 1991, étude rétrospective</p> <p>Morphine épidurale à la dose de 2 à 540 mg/j</p> <p>Pendant en moyenne 92 jours</p> <p>Anesthésiques en association avec morphine par voie épidurale chez 17 des 146 patients</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bons résultats : 82% - Au début, arrêt pour échec dans les 10 jours : n=25 - Par la suite, arrêt pour : <ul style="list-style-type: none"> - Echec : n=27 - Pb liés au cathéter, infection... : n=9 - Complications liés au traitement : n=5 - Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> . nausées/vomissements : n=6 . sédations : n=3 . confusions : n=6 . prurit : n=1 	
Nitescu P – 1995 [6] Complications of intrathecal	Décembre 1985 à Janvier 1991, 200 patients atteints	<p>Etude prospective non contrôlée</p> <p>Administration intrathécale :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IT jusqu'au décès : n=187 - 13 arrêts: 1 non douloureux avec traitement PO, 2 cathéters retirés accidentellement, 1 occlusion cathéter, 	Les auteurs concluent à une tolérance acceptable lors de l'administration

opioids and bupivacaine in the treatment of refractory cancer pain	de cancer avec des douleurs rebelles pour lesquelles est réalisée une analgésie intrathécale	<ul style="list-style-type: none"> - morphine seule : n = 19 - buprénorphine seule : n = 3 - bupivacaine seule : n = 5 - morphine + bupivacaine : n = 141 - buprénorphine + bupivacaine : n = 25 - péthidine + bupivacaine : n = 1 - morphine/buprénorphine + bupivacaine : n = 5 - morphine/péthidine/fentanyl + bupivacaine : 1 injections intermittentes (n = 51) ou perfusion continue jusqu'au décès de 1 à 575 jours (médiane 33 jours)	7 paresthésies / parésies, 1 déplacement du cathéter, 1 infection - Effets indésirables : . douleur lors des injections intermittentes : 4,5% . obstruction cathéter : 1% . déplacement cathéter : 1,5% . cathéter ôté accidentellement : 4% . lésion accidentelle médullaire : 1,5% . céphalées post ponction : 15,5% . lésion cutanée au site d'insertion : 2% . fuite externe de LCR : 3,5% . pseudoméningocèle : 1,5% . infection cathéter : 0,5% . méningite : 0,5%	intrathécale à long terme. 1 seul cas de méningite et pas d'abcès.
Chambers FA – 1994 [237] Intrathecal morphine in the treatment of chronic intractable pain	15 patients dont 12 atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par opioïdes ou intolérants aux opioïdes	Etude rétrospective Morphine intrathécale : - dose initiale=dose de morphine PO/24h divisée par 300 - adaptation des doses de 4 à 40 mg/24 heures pendant en moyenne 6,2 mois	- Réponse au traitement : 83 % excellente, 17 % bonne - Effets indésirables : . céphalées: n=3 . 3 lymphocèles: n=3 . 3 pb liés à la pompe et au cathéter: n=3	
Schultheiss R – 1992 [238] Dose changes in long and medium term intrathecal morphine therapy of cancer pain	79 patients atteints de cancer avec douleur non soulagées par opioïdes ou intolérants aux opioïdes	Etude rétrospective Morphine intrathécale lombaire : - 1 ou 2 mg bolus Morphine intraventriculaire : - dose initiale 0,05 à 0,1 mg bolus (0,2 mg en moyenne)	- Amélioration pour tous les patients; 17 ont reçu un traitement antalgique PO associé . traitement intrathécal : doses jusqu'à 30 mg/j. Chez les patients vivants plus de 2 mois stabilisation des doses puis augmentation des doses juste avant le décès. . traitement intra-cérébroventriculaire : n=12 : stabilisés avec une dose de 0,3 à 0,9 mg/jour : n=5 doses augmentées de 1 à 6 mg/jour : n=7 - Effets indésirables : . nausées à l'initiation réversibles : n=13 . constipations et rétention d'urine: n=5 . désorientations réversibles après ajustement des doses: n=4 . allergie à la morphine: n=1 . lymphocèles: n=4 . 1 fuite LCR	
Follett KA – 1992 [239] Response of intractable pain to continuous intrathecal morphine : a	37 patients dont 35 atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par des opioïdes ou intolérants	Etude rétrospective Morphine intrathécale à la dose de 0,65 à 15 mg/jour (moyenne 5,4 mg/jour) pendant 7,7 mois en	- Bonne amélioration (EVA <3) : 77 % - Effets indésirables : . céphalées (31%) . 10 nausées (26%) . somnolence (15%)	

retrospective study	aux opioïdes	moyenne	<ul style="list-style-type: none"> . 2 rétentions d'urine (5%) . 2 défaillances respiratoires (5%) - Complications liées à la technique : 5% lymphocèle, 5% déplacement cathéter, 3% occlusion, 3% infection cutanée superficielle 	
Erdine S – 1991 [240] Long-term results of peridural morphine in 225 patients	225 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par codéine, ac acétyl salicylique, paracétamol, amitriptyline ou par morphine PO	Série de 1986 à 1990, non comparative Cathéter péridural : - Injection initiale de 5mg de morphine dans 5 ml bolus, puis adaptation des doses selon l'effet avec 2 injections par jour - puis 5 à 80 mg (moyenne 13 mg) de morphine pendant 7 à 420 jours (moyenne 47 jours)	<ul style="list-style-type: none"> - Effet antalgique satisfaisant pour : <ul style="list-style-type: none"> . 59% avec morphine épidurale seule . 28% avec ajout AINS et antidépresseurs - Pas d'effet satisfaisant chez les 13% restant - Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> . 16 déplacements cathéter, 8 cathéters occlus, 5 fuites à la jonction avec le réservoir . infections cutanées à la porte d'entrée : n=9 . hématomes dans l'espace péridural : n=2 . sensations de brûlure à l'injection : n=22 . rétentions d'urine : n=8 . constipations : n=16 . nausées-vomissements : n=10 . prurit : n=8 . hypotensions : n=2 - Tolérance à la morphine pour 4 patients 	
Gourlay GK – 1991 [241] Comparison of intermittent bolus with continuous infusion of epidural morphine in the treatment of severe cancer pain	28 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par des opioïdes PO	Etude prospective, randomisée Morphine épidurale : - bolus pendant 140 jours en moyenne - perfusion continue pendant 169 jours en moyenne Changement de voie d'administration : administration intrathécale : n=10	<p>Soulagement des douleurs sans différence entre perfusion continue et bolus</p> <p>A S2, les doses de morphine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 mg/j en continue - 24 mg/j en bolus <p>Pas d'escalade de doses lors d'administration continue qu'en cas de bolus</p> <p>Lors du passage épidural IT : réduction des doses de morphine nécessaire de 5 à 10 fois</p>	
Plummer J – 1991 [242] Long-term spinal administration of morphine in cancer and non cancer pain : a retrospective study	Sur les 313 patients étudiés 284 patients sont atteints de cancer et reçoivent de la morphine par voie épidurale	Etude rétrospective Morphine péridurale à des doses très variables allant jusqu'à 3072 mg par jour au maximum pendant 96 jours en moyenne Morphine par voie intrathécale : n=17	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> . 12% douleur à l'injection . 11% cathéter occlus . 8% infection . 2% fuites 	
Esposito S – 1991 [243] Transoval administration of opiates into trigeminal cistern for cancer pain	5 patients		Pas d'effet indésirable	

Crul BJ – 1991 [244] Technical complications during long-term subarachnoid or epidural administration of morphine in terminally ill cancer patients	140 patients	Cathéter 110 par voie périurale 30 par voie intrathécale	- Complications liées à la technique par voie périurale : 5 infections, 47 occlusions, 19 fuites, 23 déplacements, 34 douleurs à l'injection - Complications liées à la technique par voie intrathécale : 2 infections, 8 fuites LCR, 2 déplacements du cathéter	
Waterman NG – 1991 [245] Control of cancer pain by epidural infusion of morphine	33 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par les opioïdes	Série non comparative Morphine périurale à des doses de 11 à 720 mg/j pendant 2 semaines à 8 mois	- Efficacité 70% des patients - Effets indésirables : . 23 constipations 70% . 8 dépressions respiratoires 24% réversibles après injection de naloxone . 6 rétentions d'urine 18% . 2 lymphocèles 6% . 1 urticaire et 1 prurit	
Franca viglia N – 1990 [246] Subarachnoid buprenorphine administered by implantable micropumps	23 patients	Cathéter	- Résultats excellents ou bons pour 87% - Effets indésirables : . rétentions d'urine : n=2 - Complications liées à la technique : 1 infection	
Onofrio BM – 1990 [247] Long-term relief of pain produced by intrathecal morphine infusion in 53 patients	53 patients atteints de cancer à un stade terminal non soulagée par opioïdes	Série, étude rétrospective Morphine intrathécale : - dose test, bolus de 0,5 à 2 mg/jour - si dose test +, mise en place d'une pompe à la dose de 3 à 6 mg/jour	- Efficacité de la dose test de 6 à 48 heures - Résultats bons pour 35 patients/53 . à S2 : doses de 3,3 à 5,1 mg/jour . à S16 : doses x 2,5 en moyenne - Pas d'effet indésirable rapporté	
Schramm J – 1990 [248] Long-term pain relief and dosage pattern development in cancer pain treated by intrathecal morphine via a subcutaneous reservoir	25 patients	Réservoir	- Bons résultats pour tous - Effets indésirables : . nausées/vomissements : n=7 . rétentions d'urine : n=4 . prurit : n=1 - Complications liées à la technique : 5 infections	
Houdek M – 1990 [249] Intracerebroventricular application of morphine in the treatment of intractable malignant pain	5 patients	Morphine intra-cérébroventriculaire	Résultats excellents pour tous les patients	
Reeve WG – 1990 [250]	2 patients			

Intraventricular diamorphine via an Ommaya shunt for intractable cancer pain		Diamorphine intra-cérébroventriculaire, cathéter		
Dennis GC – 1990 [251] Long term intraventricular infusion of morphine for intractable pain in cancer of the head and neck	7 patients	Morphine intra-cérébroventriculaire	Effets indésirables : - 1 dépression respiratoire - 3 nausées/vomissements - 1 sédation	
Hassenbusch S – 1990 [252] Constant infusion of morphine for intractable cancer pain using an implanted pump	69 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par les opioïdes PO ou IV	Etude prospective, série consécutive de 1982 à 1988 Morphine par voie périurale, pompe : - dose initiale basée sur le poids du patient - dose moyenne à 1 mois : 20,7 +/- 2,6 mg/j - dose moyenne à 9 mois : 49,3 +/- 9,9 mg/j	- Initialement : 41 /69 soulagés et ont reçu une administration à long terme jusqu'au décès (1 à 27 mois) - A long terme : efficacité à 1 mois (87%), 3 mois (81%) et 6 mois (81%) - Effets indésirables : 3 rétentions d'urine, 1 tolérance à 24 mois - Complications liées à la technique : 3 infections superficielles, 1 nécrose cutanée, 1 pb de débit de la pompe, 4 déplacements du cathéter	
Tryba M – 1990 [253] Long-term epidural catheters in terminally ill patients ; a prospective study of complications in 129 patients	129 patients	Cathéter	Complications liées à la technique : 9 infections, 4 occlusions, 23 déplacements, 5 fuites	

Morphine et Anesthésiques Locaux

Références	Population	Méthodologie	Résultats	Commentaires
Mercadante S – 2005 [5] Alternative treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain	9 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par les opioïdes	Etude prospective non contrôlée Association morphine et lévobupivacaïne à un débit de 2 à 3 ml/h +/- clonidine - dose de morphine ratio IT/PO de 1:100 ; doses de 1 à 80 mg/j - dose de lévobupivacaïne de 12,5 à 50 mg/j Pour accès douloureux : - morphine IV - pour 12 patients en échec de morphine IV : lévobupivacaïne (9), kétamine sublinguale (3) Traitement jusqu'au décès, pdt 17 à 92 jours	- Tous les patients sont améliorés - Pour 9 patients en échec de morphine IV lors des accès douloureux: bolus de 1,5mg en moyenne de lévobupivacaïne IT (correspondant à la dose horaire de lévobupivacaïne dont la dose moyenne journalière est de 36 mg/j) - Effets indésirables : . 1 cas de diminution du tonus musculaire des membres inférieurs et dysurie résolutif après diminution de lévobupivacaïne . cathéter sus-pubien pour 1 patient	

<p>Baker L – 2004 [254]</p> <p>Evolving spinal analgesia practice in palliative care</p>	<p>de 1987 à 2002, 76 patients atteints de cancer en unité de soins palliatifs reçoivent une analgésie périmédullaire</p>	<p>Etude rétrospective</p> <p>diamorphine + bupivacaïne : ratio 1 : 5</p> <p>dose médiane de bupivacaïne : - initiale 12,5 mg/j - finale 30 mg/j</p>	<p>- 67% des patients sont améliorés réduction des opioïdes pour la plupart</p> <p>- Effets indésirables : . hypotension sévère : n=7 . diminution du tonus musculaire : n=27 . perte de la sensibilité : n=27 . infections : n=7 . méningite : n=2 dont 1 décès</p>	
<p>Burton AW – 2004 [11]</p> <p>Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain</p>	<p>octobre 2000 à janvier 2003, 79 patients atteints de cancer avec des douleurs traitées par voie périmédullaire pour 2% des patients vus en consultation</p>	<p>Etude rétrospective</p> <p>- Voie intrathécale : 56 patients dont 12 en association opioïdes + bupivacaïne - Voie épidurale : 23 patients dont 20 en association opioïdes + bupivacaïne</p> <p>Evaluation à 8 semaines de la consommation orale d'opioïdes</p>	<p>- Réduction des douleurs sans différence entre les groupes IT et épidural - Diminution des besoins en opioïdes oraux sans différence entre IT et épidural - Effets indésirables : . 2 abcès épiduraux (cathéters épiduraux tunnelisés site percutané et pompe externe) . 1 méningite bactérienne (cathéter tunnelisé et pompe externe)</p>	<p>Les auteurs proposent un arbre décisionnel en posant l'indication de l'abord intrathécal ou épidural et de la chambre implantable en fonction de l'espérance de vie</p>
<p>Wagemans MFM – 1997 [12]</p> <p>Neurohistopathological findings after continuous intrathecal administration of morphine or a morphine bupivacaine mixture in cancer pain patients</p>	<p>10 patients atteints de cancer</p>	<p>Etude anatomopathologique</p> <p>Analyse post mortem de 10 patients ayant reçu par perfusion intrathécale des doses cumulées de morphine de 22 à 3895 mg et de bupivacaïne de 0 à 3250 mg</p> <p>patients témoins : 4 patients n'ayant pas reçu de traitement par voie intrathécal</p>	<p>Association de morphine et bupivacaïne n'a pas montré d'effet délétère histopathologique médullaire</p>	
<p>Nitescu P – 1995 [6]</p> <p>Complications of intrathecal opioids and bupivacaine in the treatment of refractory cancer pain</p> <p>*</p>	<p>Décembre 1985 à janvier 1991, 200 patients atteints de cancer avec des douleurs rebelles pour lesquels est réalisée une analgésie intrathécale</p>	<p>Etude prospective non contrôlée</p> <p>Administration intrathécale : - morphine seule : 19 - buprénorphine seule : 3 - bupivacaine seule : 5 - morphine + bupivacaine : 141 - buprénorphine + bupivacaine : 25 - pethidine + bupivacaine : 1 - morphine/buprénorphine + bupivacaine : 5 - morphine/péthidine/fentanyl + bupivacaine : 1</p> <p>injections intermittentes (51 patients) ou perfusion continue jusqu'au décès de 1 à 575</p>	<p>- IT jusqu'au décès : n=187 13 arrêts: 1 non douloureux avec traitement PO, 2 cathéters retirés accidentellement, 1 occlusion cathéter, 7 paresthésies / parésies, 1 déplacement du cathéter, 1 infection</p> <p>- Complications liées à la technique : . douleur lors des injections intermittentes : 4,5% . obstruction cathéter 1%, déplacement cathéter : 1,5%, cathéter ôté accidentellement : 4% . lésion accidentelle médullaire : 1,5% . céphalées post ponction : 15,5% . lésion cutanée au site d'insertion : 2% . fuite externe de LCR 3,5%, pseudoméningocèle : 1,5%</p>	<p>Les auteurs concluent à une tolérance acceptable lors de l'administration intrathécale à long terme. 1 seul cas de méningite et pas d'abcès.</p>

		jours (médiane 33 jours)	. infection cathéter 0,5%, méningite : 0,5%	
Samuelsson H – 1995 [13] Outcomes of epidural morphine treatment in cancer pain : nine years of clinical experience *	146 patients atteints de cancer avec des douleurs traitées par morphine par voie épidurale	Série consécutive de 1983 à 1991, étude rétrospective Morphine épidurale à la dose de 2 à 540 mg/j pendant en moyenne 92 jours Anesthésiques en association avec morphine par voie épidurale chez 17 des 146 patients	- Bons Résultats : 82% des patients Au début, arrêt pour échec dans les 10 jours : n=25 Par la suite, arrêt pour : . échec : n= 27 . Pb liés au cathéter, infection... pour 9 patients - complications liés au traitement : n=5 - Effets indésirables : . nausées/vomissements: n=6 . sédations : n=3 . confusions : n=6 . prurit : n=1	
Mercadante S – 1994 [7] Intrathecal morphine and bupivacaine in advanced cancer pain patients implanted at home	15 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par des opioïdes oraux / parentéraux ou Pb d'intolérance	Etude prospective non contrôlée Administration intrathécale : - Morphine 1mg/ml titration sur 24 heures entre 1 à 3 mg - ajout bupivacaine 12,5 mg dans un volume de 5ml/j - puis augmentation des doses de bupivacaine jusqu'à 25 mg/j avant d'augmenter morphine à des doses de 2 à 10 mg Traitement jusqu'au décès, pdt en moyenne 15,7 jours (8 à 25 jours)	- Amélioration douleur (EVA<4) = 13 patients/15 - Effets indésirables : . 1 arrêt : Pb de fuite du cathéter non tunnelisé . 2 cas de diminution du tonus musculaire	Cathéter mis en place au domicile dans 13 cas sur 15 pour impossibilité ou refus d'hospitalisation
Sjoberg M – 1994 [8] Long-term intrathecal morphine and bupivacaine with refractory cancer pain Results from a morphine : bupivacaine dose regimen of 0.5 : 4.75 mg/ml	janvier 1989 à juin 1991, 53 patients consécutifs atteints de cancer avec des douleurs rebelles non soulagées par des opioïdes ne pouvant bénéficier d'épidurale ou de cordotomie	Etude prospective, non contrôlée Morphine+bupivacaine : ratio 1 : 10 Administration intrathécale : - dose unique de morphine 0,25 à 2 mg + bupivacaine 2,25 à 7,5 mg - puis perfusion continue avec débit de 3 à 4 ml/j de l'association morphine 0,5 mg/ml + bupivacaine 4,75 mg/ml - bolus possible avec initialement moins de 1,25 mg de bupivacaine EVA/jours pendant 6 mois	- Après 1 semaine de traitement IT : . EVA <2 : n=49, . Douleurs intermittentes à 3-4 : n=4 -Réduction significative de la consommation PO d'opioïdes (p< 0.001), d'antalgiques et de sédatifs (p< 0.05) Dose médiane journalière IT de morphine 6 mg et de bupivacaine 50 mg - Effets indésirables attribués à la bupivacaine : . rétention urinaire : n=9 . paresthésies : n=11 . parésies : n=9 . hypotension orthostatique : n=1	Les auteurs concluent à l'intérêt de ce ratio et retiennent : - efficacité - moindres doses de morphine IT permettant une meilleure tolérance - des volumes moindres que le ratio 1:1 - activité antimicrobienne des fortes concentrations de bupivacaine
Van Dongen RTM – 1993	51 patients atteints de	Etude rétrospective	- 14 / 17 patients soulagés avec une dose moyenne	

[15] Long-term intrathecal infusion of morphine and morphine / bupivacaine mixtures in the treatment of cancer pain: a retrospective analysis of 51 cases	cancer douleur traité par opioïdes en intrathécale	17/51 patients insuffisamment soulagés par des opioïdes en IT seuls reçoivent de la bupivacaine en plus à une concentration de 1,5 à 3 mg/ml pendant 112 jours (21 à 377)	journalière de 31 mg de bupivacaine (10 à 100) - Pas d'effet quand bupivacaine < 30 mg/j	
Du Pen SL – 1992 [16] Chronic epidural bupivacaine–opioid infusion in intractable cancer pain	68 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par des opioïdes seuls par voie épidurale	Etude rétrospective Epidurale en perfusion continue : - morphine + bupivacaine 0,1 à 0,5% avec un débit de 4 à 18 ml/h pendant 60 à 120 jours	- 90% de succès - Effets indésirables : . hypoesthésie pour des concentrations > à 0,25% de bupivacaine avec un débit de 4 à 18 ml/h soit 10 à 45 mg . déficit moteur pour des concentrations > à 0,35%	
Hogan Q – 1991 [255] Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain	10 patients atteints de cancer avec des douleurs insuffisamment soulagées par la morphine épidurale	Ajout de bupivacaine	- Efficacité chez 6 patients - Pb techniques : n=2 - Parésies des extrémités ont limité la réponse : n=2	
Sjoberg M – 1991 [9] Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in refractory cancer pain. Results from the first series of 52 patients	52 patients atteints de cancer avec des douleurs rebelles	Etude prospective, non contrôlée Morphine+bupivacaine : ratio 1 : 1 Administration intrathécale : - perfusion continue morphine 1 mg/ml + bupivacaine 1 mg/ml volume intrathécal /24h = 1 à 114 ml	44 patients améliorés 8 patients insuffisamment soulagés Effets indésirables : . paresthésie : < 5% pour des doses de bupivacaine de 0,5 à 3 mg/h, 100% pour des doses > 3mg/h . bloc moteur : n=3 . clonies : n=5 . rétention urinaire : n=10	
Nitescu P – 1990 [256] Epidural versus intrathecal morphine-bupivacaine : assessment of consecutive treatments in advanced cancer pain	25 patients atteints de cancer avec des douleurs non soulagées par des opioïdes par voie générale ou intolérance aux opioïdes	Etude prospective non contrôlée 1ère période : - voie périurale : injections intermittentes 2 à 6 fois/j pour un total de 1242 jours de traitement 2ième période : - voie intrathécale : injections intermittentes 1 à 15 fois/j débutées chez tous les patients et poursuivies pdt 1130 jours de traitement. : n=18 perfusion continue pdt 815 jours : n=7	Traitement par voie intrathécale plus satisfaisant car nécessite des doses journalières et donc des volumes plus faibles permettant une meilleure gestion pour un retour à domicile	

* inclus dans Ballantyne Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebro-ventricular opioids in patients with pain due to cancer (review) – Cochrane Database Syst Rev 2005 [14]

3) Cas rapportés

Morphine et Anesthésiques Locaux

Références	Population	Méthodologie	Résultats	Commentaires
Terrier G – 2007 [257] Utilisation de l'anesthésie locorégionale dans un service d'accompagnement et de soins palliatifs	Patiente atteinte d'un cancer de l'utérus avec carcinose et métastase osseuse envahissant le plexus sacré => douleurs non soulagées par les opioïdes	Traitement par voie épidurale : Ropivacaïne 2 mg/ml au débit de 6ml/h pendant 2 semaines puis arrêt Puis 1 mois plus tard à nouveau douleur rebelle au ttt antalgique => nouvelle péridurale : ropivacaine 7,5 mg/ml + sufentanyl 5 µg/ml au débit de 1 ml/h avec bolus possible de 1 ml pdt 14 jours	Contrôle de la douleur avec l'administration épidurale mais la patiente arrache le cathéter sans qu'il en soit mentionné la raison (inconfort, confusion...)	
Sen S – 2006 [258] Beneficial effect of low-dose ketamine addition to epidural administration of morphine-bupivacaine mixture for cancer pain in two cases	1) patient avec cancer colon et métastase osseuse => douleur neuropathique due à compression médullaire non soulagée par opioïdes, AINS, amitriptyline 2) patient cancer pulmonaire avec méta vertébrales => douleur neuropathique non soulagée par opioïde, AINS, amitriptyline	Traitement par voie épidurale bolus 2 ml x 2/j de bupivacaïne 1mg/ml+ morphine 1 mg/ml + kétamine 1 mg/ml 1) dose augmentée à 3 mlx3/j puis 4 ml/3 heures 2) dose augmentée à 3 mlx3/j puis 3 ml/2 heures	1) contrôle des douleurs jusqu'au décès à 110 jours au domicile 2) contrôle des douleurs jusqu'au décès à 48 jours au domicile Pas d'effet indésirable	
Mercadante S – 2003 [22] Local anesthetic switching for intrathecal tachyphylaxis in cancer patients with pain	1) patiente avec un cancer ORL, avec des douleurs de métastases lombaires non soulagées par de fortes doses d'opioïdes 2) patient atteint d'un cancer gastrique avec des douleurs abdominales non soulagées par épidurale de morphine+clonidine+ lévobupivacaïne 3) patiente atteinte d'un cancer de l'utérus douleur lombaire non soulagée par opioïdes	Traitement par voie intrathécale avec une concentration ajustée pour obtenir un débit de 2 à 3 ml/h : 1) morphine 8 mg/j + bupivacaïne 40 mg/j 2) morphine 50 mg/j+bupivacaïne 50 mg/j 3) morphine 40 mg/j+bupivacaïne 50 mg/j	1) contrôle des douleurs, puis après un mois recrudescence des douleurs non soulagées par bupivacaïne à 50 mg/j mais soulagées par lidocaïne 400 mg/j 2) amélioration puis diminution progressive de l'efficacité avec un contrôle de la douleur après substitution par lidocaïne 500 mg/j 3) amélioration partielle puis contrôle de la douleur après substitution par lidocaïne 500 mg/j. puis diminution de la lidocaïne à 400 mg/j pour diminuer le tonus musculaire	Les cas présentés suggèrent que la substitution de la bupivacaïne par la lidocaïne permet d'améliorer l'antalgie en cas d'hyperalgésie. Cependant les auteurs soulignent que la lidocaïne semble avoir une plus grande neurotoxicité que la bupivacaïne lors d'administration intrathécale
Exner HJ – 2003 [23] Epidural analgesia at end of life: facing empirical contraindications	Patiente cancer colique avec des métastases osseuses et des douleurs du plexus sacré non soulagée par amitriptyline, gabapentine, AINS, opioïdes	Traitement par voie péridurale : Bupivacaïne 0,175%+clonidine 1,5 mg/l au débit de 10 ml/h avec bolus 5 ml pendant 8 semaines puis bupivacaïne 0,5%+clonidine 2,1 mg/l+morphine 1,6 g/l au débit de 10 ml/h	Efficacité mais après 8 semaines : - infection au niveau du cathéter ayant conduit à une antibiothérapie probabiliste ; - la douleur est contrôlée par la reprise du cathéter plus bas avec des doses	

			plus élevées jusqu'au décès 4 semaines plus tard	
Tumber PS – 1998 [259] The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine	Patient atteint de cancer du sacrum Traité par un traitement épidural mais fibrose limitant l'efficacité	Traitement par voie intrathécale à un débit de 1,5 ml/h : morphine 90 mg/j + bupivacaïne 93 mg/j+ clonidine 1176 µg/J	Hyperalgésie et myoclonie : - arrêt de la morphine et poursuit IT aux mêmes doses de bupivacaïne+clonidine => contrôle de la douleur Atteinte motrice des membres inférieurs : - diminution des doses de bupivacaïne 44 mg/j et de clonidine 545 µg/j et reprise de faibles doses de morphine 9,6 mg/j IT=> contrôle de la douleur et reprise de la marche	
Harrison GR – 1999 [260] The use of epidural ropivacaine in high doses for the management of pain from invasive carcinoma of the cervix	Patiente avec un cancer ORL avec des douleurs de métastases lombaires non soulagées par de fortes doses d'opioïdes, AINS et amitriptyline	Perfusion épidurale à un débit de 5ml/h de diamorphine 20 mg dans 60 ml de bupivacaïne 0,125% Puis débit de 10 ml/h de diamorphine 20 mg dans 50 ml de bupivacaïne 0,2%, puis bupivacaïne 0,25%	- Disparition des douleurs mais apparition d'un bloc moteur - Régression du bloc moteur avec changement de bupivacaïne par ropivacaïne 0,25% - Adaptation des doses de ropivacaïne et de diamorphine avec un soulagement des douleurs jusqu'au décès deux mois plus tard	

Morphine et kétamine

Références	Population	Méthode	Résultats	Commentaires
Benrath J – 2005 [103] Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain	1 patient atteint d'un carcinome urétral avec des métastases osseuses lombaires et des douleurs neuropathiques non soulagées par la morphine et la bupivacaïne en intrathécale, amitriptyline et anticonvulsivants	Étude de cas Ajout de kétamine 7,5 mg/j en intrathécale associée à la morphine, bupivacaïne et clonidine en intrathécale Puis kétamine variant jusqu'à 50 mg/j jusqu'au décès (92 jours)	Efficacité sans effet indésirable La kétamine a permis la réduction des doses de morphine de plus de 50% et de clonidine ainsi que l'arrêt de la bupivacaine	Après administration intrathécale de 22,5 mg, la concentration plasmatique de kétamine à S2 est de 146mg/ml puis 41 mg/ml à S3; 56 mg/ml à S6 ; et 41 mg/ml à S7
Muller A – 1996 [104] Douleurs cancéreuses: effet bénéfique de l'adjonction de kétamine au mélange morphine-clonidine-lidocaïne administré par voie intrathécale	1) 1 patient tumeur de Grawitz, douleur mixte non soulagée par morphine + lidocaïne+ clonidine intrathécale 2) 1 patient cancer uretère, douleur mixte non soulagée par morphine + lidocaïne+ clonidine	Étude de cas : 1) et 2) ajout IT de kétamine 10 mg/j jusqu'au décès (5 semaines et 55j) 3) et 4) administration IT d'emblée de morphine + lidocaïne + clonidine	Efficacité jusqu'au décès cas 1) et 2) : tolérance ayant nécessité l'augmentation des doses de morphine Effets indésirables - cas 2) : Somnolence et cauchemars les 3	

	intrathécale 3) 1 patiente cancer pancréas, douleur mixte non soulagée par buprénorphine 4) 1 patient cancer du pancréas, douleur mixte non soulagée par morphine, corticoïde, paracétamol	+ kétamine 10 mg/j jusqu'au décès (35 et 47 jours)	premiers jours de l'administration; résolutif par la suite	
Garry AC-1996 [105] A difficult pain problem: use of intrathecal ketamine		Kétamine + diamorphine	Complète cessation de la douleur Arrêt pour troubles cognitifs	

10 PROPOFOL

Le propofol est disponible en France sous forme de solution injectable par voie IV, en ampoules (Cf annexe 4). Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et réservé à l'usage hospitalier.

10.1 PHARMACOLOGIE

Le propofol est un agent anesthésique d'action rapide. Il déprime le système nerveux central par activation du système GABA-ergique, et induit le sommeil.

Le propofol possède des effets : sédatif, antiémétique [261,262,263], antiprurigineux et bronchodilatateur.

Le propofol n'a pas d'effet antalgique [264] ; les antalgiques doivent donc être maintenus lors de l'utilisation du propofol pour sédation.

10.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques du propofol

	Paramètres pharmacocinétiques
Début d'action	0,5 min
T max = Pic plasmatique	4 à 8 min
Demi- vie plasmatique	30 à 60 min phase initiale et 200 min phase terminale
Durée d'action	5 min (3 à 10 min)

Il est rapidement métabolisé principalement par le foie et est éliminé sous forme inactive par voie rénale. Les métabolites étant inactifs, le propofol peut être utilisé chez les patients insuffisants rénaux.

Le niveau de sédation est directement proportionnel aux concentrations plasmatiques. L'activité pharmacologique du propofol est caractérisée par sa rapidité et sa courte durée d'action.

10.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

10.3.1 Sédation en phase terminale

La SFAP a élaboré des recommandations sur la sédation pour détresse en phase terminale en 2002 révisée en 2004 [204]. On parle de phase terminale dans l'évolution naturelle d'une maladie, quand le décès est imminent et inévitable. C'est une bascule dans l'évolution de la maladie annoncée par la défaillance des grandes fonctions vitales parfois provoquées par un épisode aigu (occlusion intestinale, infection, embolie pulmonaire...).

La définition de la sédation donnée par la SFAP en 2009 est la suivante [205] :

La sédation en phase terminale pour détresse est la recherche, par des moyens médicamenteux, d'une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience, dans le but de diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient, alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être proposés et/ou mis en œuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté par le patient.

Dans la pratique des soins palliatifs, les visées de la sédation peuvent être :

- une somnolence provoquée chez une personne qui reste éveillable à la parole ou tout autre stimulus simple ;
- une perte de conscience provoquée qui peut se décliner en :
 - coma provoqué transitoire (sédation intermittente),
 - coma provoqué non transitoire (sédation prolongée).

Les modalités pratiques sont détaillées dans les recommandations de la SFAP/HAS [205].

La sédation pour douleurs rebelles ou réfractaires entre dans le cadre des recommandations élaborées par la SFAP avec le soutien de l'HAS concernant la sédation en phase terminale pour détresse (recommandations consultables sur le site <http://www.sfap.org>).

Huit cas rapportés montrent l'intérêt du propofol dans la sédation pour détresse terminale en cas d'échec des benzodiazépines [265,266,267,268,274].

Une étude prospective en ouvert [269] a évalué l'intérêt du propofol chez 22 patients atteints de cancer présentant des symptômes réfractaires (vomissements, agitation, douleur et/ou anxiété) non soulagés par le midazolam introduit dans le but d'une sédation. Le propofol semble avoir permis le contrôle de la situation, avec pour 6 de ces 22 patients l'ajout de midazolam. Les auteurs recommandent l'administration du propofol à la dose initiale de 1 mg/kg/h IV avec une recherche de la dose efficace par palier de 0,5 mg/kg/h toutes les 30 à 60 min, sans dépasser 3 mg/kg/h. Le but est l'obtention d'une sédation telle que le patient soit capable d'ouvrir les yeux et de répondre aux ordres. Le midazolam est ajouté en cas d'efficacité insuffisante ou de phénomène de tolérance.

Dans ces publications, les doses sont variables et doivent toujours faire l'objet d'une adaptation individuelle. Une administration IV continue est réalisée avec une titration. La rapidité et la courte durée d'action du propofol permettent une titration rapide et la levée de la sédation le cas échéant [270].

D'autres auteurs recommandent l'administration d'oxygène, la surveillance de la fréquence respiratoire, de l'état de vigilance et de l'oxymétrie [271].

10.3.2 Anesthésie pour la réalisation de soins douloureux

L'utilisation de propofol pour la réalisation de soins douloureux n'est étayée par aucune donnée de la littérature.

Pour l'anesthésie, les doses préconisées par l'AMM sont :

- 40 mg toutes les 10 secondes jusqu'à l'obtention de la narcose,
- la plupart des patients de moins de 55 ans nécessite de 1,5 à 2,5 mg/kg de propofol. La dose totale nécessaire peut être réduite par un débit d'administration plus faible (20 à 50 mg/min soit 1200 à 3000 mg/h),
- chez le sujet âgé, la dose requise pour l'induction de l'anesthésie doit être réduite. Cette dose doit être administrée lentement et titrée en fonction de la réponse. Il est recommandé de ne pas dépasser 1,5 mg/kg après 75 ans.

10.3.3 Conseils et précautions d'utilisation

Il est important de prendre en considération les volumes à administrer nécessitant des manipulations fréquentes lors des perfusions continues.

Les principaux effets indésirables sont :

- Hypotension (chute de la pression artérielle de 16 à 30%). C'est le principal effet indésirable pouvant limiter l'utilisation du propofol.
- Bradycardie.

- Dépression respiratoire : apnée à l'induction de durée brève mais fortement allongée en cas de co-prescription avec d'autres dépresseurs respiratoires.
- Convulsions chez les patients présentant une épilepsie, myoclonies, opistotonos.
- Douleur lors de l'injection dans des veines de petits calibres. Le diamètre des cathéters intraveineux et la vitesse d'injection n'a pas d'influence sur la douleur lors de l'injection des veines de petits calibres. De la lidocaïne IV (0,5 mg/kg) peut être administrée 30 à 120 secondes avant l'injection de propofol ; la lidocaïne prévient ainsi la douleur dans 60% des cas [272].
- Risque d'infection due à la forte concentration de lipides dans la solution [273].

Recommandations d'utilisation du propofol en soins palliatifs

Le propofol ne doit pas être utilisé à domicile et son utilisation est réservée à l'usage hospitalier.

Sédation en phase terminale

La sédation entre dans le cadre des recommandations élaborées par la SFAP en 2009 : « La sédation en phase terminale pour détresse et dans des situations spécifiques et complexes » (<http://www.sfap.org>).

La sédation est une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience qui peut être appliquée de façon intermittente ou continue.

La pratique de la sédation contrôlée pour des patients en phase terminale peut faire partie des stratégies de soins palliatifs sous réserve que :

- la finalité de la décision est principalement le soulagement du patient (et pas celui de l'équipe soignante ou de l'entourage) et, que l'unique objectif est de contrôler des symptômes réfractaires à un traitement symptomatique bien conduit ;
- elle résulte d'une discussion interdisciplinaire et fait l'objet de consignes écrites à la disposition de l'ensemble des soignants ;
- une information au patient et à l'entourage est fournie sur la technique, l'objectif visé et les risques. Le consentement du patient, en accord avec la Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, doit être systématiquement recherché. Le consentement éclairé du patient ne peut cependant être systématiquement obtenu. Le recueillir suppose, en effet, pouvoir être assuré de la compréhension de l'information par le patient et de son aptitude à prendre une décision.

Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, aucune intervention ou investigation ne peut être réalisée, sauf urgence ou impossibilité, sans que le médecin :

- respecte la procédure collégiale (Décret d'application 120 modifiant art 37 du Code de Déontologie Médicale),
- recherche et prend en compte les directives anticipées éventuelles,
- recueille l'avis de la personne de confiance (si elle a été désignée) ou à défaut la famille ou les proches ;
- une réévaluation de chaque cas avec une réflexion éthique est systématiquement entreprise par l'équipe.

La pratique de la sédation en phase terminale pour détresse fait appel au midazolam en première intention : le propofol est indiqué en dernier recours, en cas d'échec du midazolam, après avis d'un anesthésiste (Grade C). Le traitement antalgique devra être maintenu, le propofol n'ayant aucune action antalgique.

Pour la sédation en soins palliatifs, l'administration par voie IV devant se faire de préférence par un accès veineux central, les doses préconisées sont :

- 0,5 mg/kg/h en perfusion IV,
- adaptées par palier de 0,5 mg/kg/h, l'objectif étant d'obtenir le niveau de sédation souhaité sans dépasser un score de Rudkin de 4 (Accord professionnel).

Une évaluation clinique régulière doit être réalisée. En cas de nécessité d'augmentation importante et/ou rapide des doses, il est nécessaire qu'un anesthésiste réévalue la situation.

Anesthésie pour la réalisation de soins douloureux

L'utilisation de propofol pour la réalisation de soins douloureux n'est étayée par aucune donnée de la littérature.

Cependant, son utilisation peut s'envisager en dernier recours après échec des autres traitements recommandés (MEOPA, midazolam, kétamine). Il s'agit alors de réaliser une anesthésie générale au lit du patient, selon les règles de sécurité d'une anesthésie (Accord professionnel).

* Le score de Rudkin permet de définir le niveau de sédation obtenu :

1=patient complètement éveillé,

2=patient somnolent,

3=patient avec les yeux fermés mais répondant à l'appel,

4= patient avec les yeux fermés mais répondant à une stimulation tactile légère (traction sur le lobe de l'oreille),

5=patient avec les yeux fermés et ne répondant pas à une stimulation légère.

PROPOFOL EN SOINS PALLIATIFS

SEDATION, SYMPTÔMES REFRACTAIRES

Chez l'adulte

Références	Population	Méthodologie	Résultats	Commentaires
Collins P – 1992 [274] Terminal restlessness - its management and the role of midazolam	3 patients agitation terminale non soulagée par les benzodiazépines (Pb de tolérance)	Propofol en perfusion IV Bolus initial de 0,5 mg/kg suivi par une perfusion IV de 1,5 mg/kg/heure	- Sédation - Pas de myoclonie ni de dépression cardio-respiratoire	
Mercadante S – 1995 [265] Propofol in terminal care	Cas rapporté: 1 patient atteint d'un cancer gastrique avec une agitation terminale non soulagée par diazépam	Propofol 20 mg IV bolus puis perfusion IV de 50 mg/h augmentée à 70 mg/h après 2 heures	- Plus d'agitation en 10 minutes - Décès sans nouvelle agitation 8 heures après l'instauration du propofol	De très faibles doses de propofol contrôlent l'agitation terminale sans perturbation hémodynamique
Moyle J – 1995 [266] The use of propofol in palliative medicine	Cas rapporté : 1) 1 patient atteint d'un cancer de la prostate avec des douleurs non soulagées par la diamorphine kétamine et le midazolam 2) 1 patient atteint d'un cancer du colon et crise de panique non soulagée par midazolam	1) cathéter épidural de 50 mg diamorphine + 20 ml de 0,5% bupivacaïne Ajout de propofol IV continue 10 mg/h augmenté à 50 mg/h à 24h puis à 200 mg/h à 9 mg/h jour 2) propofol IV 100 mg/h à 400 mg/h + 30 à 50 mg IV bolus avant actes douloureux	1) la sédation varie dans les 5 à 10 min suivant les variations du débit ; décès paisible à J 9 2) sédation contrôlée décès paisible à J4	- Rapide début d'action (30 secondes) - Variation du niveau de sédation avec le débit de perfusion (car élimination rapide et non accumulation)
Krakauer E – 2000 [267] Sedation for intractable distress of a dying patient : acute palliative care and the principle of double effect	Cas rapporté : 1 patient atteint d'un cancer pulmonaire avec des douleurs sévères et détresse respiratoire (stridor) non soulagées par les opioïdes et le diazépam	Propofol titration	- Sédation - Décès paisible 6 heures plus tard	Les auteurs proposent en cas de détresse respiratoire en phase terminale : - 2,5 à 5 µg/kg/min IV bolus puis titration toutes les 10 min avec augmentation de 10 à 40 mg/h - la dose thérapeutique varie de 5 à 200 mg/h - les opioïdes doivent être poursuivis car propofol n'a pas d'effet antalgique
Sykes N – 2003 [268] Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making	Sur 237 patients décédés en unité de soins palliatifs 48% sédatisés et 1 patient atteint de leiomyosarcome reçoit du propofol pour des convulsions	Etude de cas : 1 patient reçoit du propofol IV 550 mg/h	Contrôle des convulsions Décès 48 heures plus tard	
Lundström S – 2005 [269]	35 patients atteints de cancer	Etude prospective, ouverte de 1995 à 2004 :	vomissements : n=13 9 efficacité, 3 améliorations,	Les auteurs proposent en cas d'inefficacité du midazolam

When nothing helps: propofol as sedative and antiemetic in palliative cancer care	22 patients avec une agitation et échec du midazolam pour sédation 13 patients avec des nausées et vomissements non soulagés par les neuroleptiques, antihistaminiques, 5 HT3, et corticoïdes	Propofol IV titration par palier de 0,5 mg/kg/h - vomissements : n = 13 dose initiale de 0,3 à 1 mg/kg/h puis de 0,2 à 2 mg/kg/h pendant une durée médiane de 4 jours - agitation : n = 22 dose initiale de 0,6 à 2 mg/kg/h puis de 0,5 à 6 mg/kg/h pendant une durée médiane de 3,5 jours	1 échec => arrêt du propofol à 24h agitation : n=22 20 efficacité, 2 améliorations et 6 nécessité d'ajouter midazolam (20 à 80 mg/24h) 19 ont reçu propofol jusqu'au décès : 2 patients pour sédation temporaire (8 et 12 jours) et douleur réfractaire ; 1 patient sédation temporaire pour anxiété (décès 3 jours après l'arrêt)	pour une sédation : - propofol 1 mg/kg/h IV et titration par palier de 0,5 mg/kg/h toutes les 30 à 60 min (en évitant de dépasser 3 mg/kg/h) ; la plupart des patients répond pour des dose de 1 à 2 mg/kg/h - surveillance +++ - but : obtention sédation avec patient capable d'ouvrir les yeux et de répondre aux ordres - si efficacité insuffisante ou tolérance ajout de midazolam
Glover ML – 1996 [275] Continuous propofol infusion for the relief of treatment-resistant discomfort in a terminally ill pediatric patient with cancer	1 patient âgé de 3 ans atteint d'un rhabdomyosarcome avec des douleurs abdominales rebelles et des vomissements	Cas rapporté : Propofol IV bolus de 1,2 mg/kg en 3 à 5 min ; puis perfusion IV continue de 1,2 mg/kg/h augmentée jusqu'à 32 mg/kg/h Jusqu'au décès pendant 10 jours	Amélioration : diminution des épisodes de vomissements à 2 par jour et des épisodes d'agitation	
Tobias JD – 1997 [276] Propofol sedation for terminal care in a pediatric patient	1 patient (14 ans) atteint de lymphome agitation et syndrome confusionnel	Cas rapporté : Propofol 25 mg IV bolus puis 25 à 50 mg/h (0,43 mg/kg/h)	Contrôle de l'agitation Décès 16 heures plus tard	
Hooke MC – 2007 [277] Propofol use in pediatric patients with severe cancer pain at the end of life	Utilisation en pédiatrie, enfants atteints de cancer avec des douleurs sévères et agitation en fin de vie non contrôlées par les opioïdes et les benzodiazépines	Propofol perfusion IV	- Amélioration pour la plupart - Effets indésirables : . agitation (5 patients), hallucinations (2 patients) contrôlées avec les benzodiazépines . tétanie nécessitant l'arrêt puis la reprise à plus faible dose avec benzodiazépine	

REALISATION DE SOINS DOULOUREUX

Références	Population	Méthodologie	Résultats
Ohara T – 2003 [278] Use of propofol for painful cedures in cancer pain agement (en japonais)	11 patients atteints de cancer devant subir une vertébroplastie pour compression sur métastases osseuses	Cas rapportés : Propofol IV perfusion titration pour sédation : en moyenne 8,66+/-1,5 mg/kg/h pendant une durée moyenne de procédure de 65,5+/-5,5 min	Aucun effet indésirable ni modification des fonctions hépatiques et rénales Réveil après l'arrêt de la perfusion est en moyenne de 10,7+/- 4,2 min

ANNEXE 1

TECHNIQUE D'ADMINISTRATION DES ANTALGIQUES PAR VOIES PERIMEDULLAIRE OU INTRACEREBROVENTRICULAIRE

Modalités pratiques

L'administration centrale peut se faire :

- par un cathéter péridural ou intrathécal tunnelisé puis externalisé,
- par un cathéter péridural ou intrathécal relié à une chambre sous-cutanée d'injection mise en place au niveau de la partie inférieure du grill costal,
- par un cathéter intrathécal relié à un dispositif sous cutané de perfusion (pompe implantable) mis en place au niveau de la paroi abdominale,
- par un cathéter intracérébroventriculaire relié à une chambre sous-cutanée d'injection.

Afin de minimiser le risque infectieux :

- le respect de l'asepsie est primordial,
- lorsque des cathéters externalisés sont utilisés, ils doivent être systématiquement tunnélisés sauf exception.

Afin de limiter le risque de mobilisation des cathéters (intrathécaux ou périduraux) l'utilisation de dispositif reliés à une chambre sous-cutanée d'injection sera préféré.

L'utilisation des pompes implantables en phase palliative avancée n'est pas recommandée compte tenu de l'espérance de vie courte.

L'administration à visée antalgique par voies périmédullaire ou intracérébroventriculaire doit être initiée par une équipe hospitalière formée à ces techniques. Après 72h à une dose stable, le traitement peut être poursuivi à domicile aux conditions suivantes : collaboration avec le médecin traitant, formation du médecin traitant et du personnel infirmier, protocolisation des actes réalisés et de la conduite à tenir en cas de complication, définition des modalités d'intervention médicale en urgence. Une information devra être donnée aux patients. La prise en charge dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins palliatifs est recommandée.

Contre-indications liées à la technique

- épidurite métastatique et compression médullaire,
- infections locales cutanées, régionales ou générales en évolution,
- troubles de l'hémostase au moment de la réalisation de l'acte,
- hypertension intracrânienne évolutive

Complications liées à la technique

Complications infectieuses : risque d'infections localisées sur le trajet du cathéter ou méningite. Les taux d'infection par voie péridurale ou intrathécale sont similaires.

Incidents mécaniques aboutissant à une réduction de l'effet antalgique : déplacements, occlusion voire dislocation du matériel.

ANNEXE 2 SPECIFICITES DE LA METHADONE

➤ **PROTOCOLE DE CONVERSION DES OPIOÏDES VERS LA METHADONE**

Protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone par autocontrôle de la dose sans chevauchement avec le traitement opioïde antérieur :

Ce protocole repose sur deux principes pour éviter tout surdosage :

- l'équilibration se fait par une administration à la demande par le patient lui-même (il n'y a pas de prise imposée par un horaire régulier et le patient ne prendra des doses que s'il a mal),
- arrêter l'opioïde précédent et faire le relais d'emblée avec la méthadone sans chevauchement.

Le délai d'action rapide de la méthadone (15 minutes) permet la réalisation de cet antalgie autocontrôlée et autorise l'arrêt de l'opioïde précédent avec un relais d'emblée par méthadone sans prise concomitante.

Il est recommandé un relais selon les modalités suivantes :

- convertir la posologie de l'opioïde à stopper en Morphine Equivalent Oral (MEO) selon les ratios habituels. Vérifier les autres médicaments pris par le patient susceptible de pouvoir interagir avec la méthadone,
- arrêt de l'opioïde précédent et administration de la méthadone d'emblée, à la demande jusqu'à équilibration du traitement qui advient entre le 4^{ème} et le 6^{ème} jour,
- la dose unitaire de méthadone représente 10% de la dose en MEO par 24 h, sans dépasser 30 mg par prise,
- après une 1^{ère} dose, une 2^{ème} dose peut être administrée au bout d'une heure en cas de douleur résiduelle sans dépasser 6 prises/jour,
- une évaluation quotidienne est nécessaire : si le patient a pris plus de 3 doses/24h la dose unitaire est augmentée de 30 à 50%,
- à partir du 6^{ème} jour possibilité de passer à 2 prises/jour en cas de dose stable depuis 48 heures. La dose des 48h divisée par 4 sera administrée toutes les 12h. De plus, en cas de nécessité d'interdire, 1/6^{ème} de la dose fixe des 24h pourra être administrée toutes les 3h.

Protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone à dose fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur :

Ce protocole repose sur le principe d'un relai progressif pour éviter un syndrome de sevrage lié à l'arrêt de l'opioïde antérieur.

Il est recommandé un relais selon les modalités suivantes :

- convertir la posologie de l'opioïde à arrêter en Morphine Equivalent Oral (MEO) selon les ratios habituels. Vérifier les autres médicaments pris par le patient susceptible de pouvoir interagir avec la méthadone,
- utiliser un ratio de conversion (MEO : méthadone) variable selon la posologie en MEO de l'ancien opioïde :

4 : 1 pour les patients qui recevaient entre 30 et 90 mg de MEO par jour (diviser par la dose de MEO pour obtenir la dose de méthadone à administrer)

6 : 1 pour les patients qui recevaient entre 90 et 300 mg de MEO par jour

8 : 1 pour les patients qui recevaient plus de 300 mg de MEO par jour

- répartir la méthadone en 3 prises (dose de 24h/3) par voie orale sur 24heures sans dépasser 30 mg par prise,
- diminuer de 50% la posologie de l'ancien opioïde au moment de la rotation et à nouveau le lendemain puis stop. Il existe un chevauchement des deux opioïdes pendant deux jours (pour éviter un syndrome de sevrage du premier opioïde et laisser le temps à la méthadone pour saturer les graisses),
- le patient peut prendre 3 doses supplémentaires de même posologie de méthadone que la titration en cas de réapparition de la douleur de J1 à J3,
- évaluer le risque de surdosage à J4 – J5: somnolence surtout. Adapter la posologie de la méthadone en fonction de la qualité du soulagement et de la tolérance et maintenir 3 prises par jour.

➤ **RECOMMANDATIONS FDA**

○ **Taux de Conversion pour une Administration Chronique**

Total Daily Baseline **Oral** Morphine Dose Estimated Daily **Oral** Methadone
Percent of Total Daily Morphine Dose

< 100 mg	20% to 30%
100 to 300 mg	10% to 20%
300 to 600 mg	8% to 12%
600 mg to 1000 mg	5% to 10%
> 1000 mg	< 5 %

The total daily methadone dose derived from the table above may then be divided to reflect the intended dosing schedule (i.e., for administration every 8 hours, divide total daily methadone dose by 3).

○ **Mise en garde**

Considerations

Methadone is an effective analgesic and may provide pain relief when other analgesics are ineffective. However, methadone can cause significant toxicities. We are highlighting important safety information from the new label about using methadone for pain. See the methadone label (Dolophine) for more details.

Methadone's elimination half-life (8-59 hours) is longer than its duration of analgesic action (4-8 hours). Methadone's peak respiratory depressant effects typically occur later, and persist longer than its peak analgesic effects. During treatment initiation, methadone's full analgesic effect is usually not attained until 3-5 days of dosing. Initiation and titration to analgesic effect and dose adjustments should be done cautiously and in consideration of these properties. In chronic use, methadone may be retained in the liver and then slowly released, prolonging the duration of action despite low plasma concentrations.

Cross-tolerance between methadone and other opioids is incomplete. This incomplete cross-tolerance makes the conversion of patients on other opioids to methadone complex and does not eliminate the possibility of methadone overdose, even in patients tolerant to other opioids. Deaths have been reported during conversion from chronic, high-dose treatment with other opioid agonists to methadone. It is critical to understand the pharmacokinetics of methadone when converting patients from other opioids to methadone. Particular vigilance is necessary during treatment initiation, during conversion from one opioid to another, and during dose adjustments.

Methadone can cause serious cardiac conduction effects, including QT interval prolongation and Torsades de Pointes.

There are pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between methadone and many other drugs. Drugs administered concomitantly with methadone should be evaluated for interaction potential.

Methadone is secreted into human milk.

What should physicians do ?

- Read and follow the prescribing information for methadone.
- Carefully weigh methadone's risks with its potential benefits before prescribing methadone.
- Avoid prescribing methadone 40 mg dispersible tablets for pain. This product is only FDA-approved for detoxification and maintenance treatment of narcotic addiction.
- Closely monitor patients who receive methadone, especially during treatment initiation and dose adjustments.

What should healthcare professionals tell patients when prescribing methadone for pain?

- Pain relief from methadone does not last as long as methadone stays in your body. Therefore, do not take more methadone than prescribed because methadone could build up in your body and cause death.
- Methadone can cause life-threatening changes in breathing (it may slow or stop).
- Methadone can cause life-threatening changes to the heart beat that may not be felt.
- Seek medical attention right away if you experience symptoms suggestive of an arrhythmia such as palpitations, dizziness, lightheadedness, or fainting or if you experience symptoms suggestive of a methadone overdose such as slow or shallow breathing; extreme tiredness or sleepiness; blurred vision; inability to think, talk or walk normally; and feeling faint, dizzy or confused.
- Directions you should follow if your pain is not controlled after taking the prescribed amount of methadone.
- Pain relief from methadone should last longer after you have taken it for awhile.

ANNEXE 3

PHARMACODEPENDANCE DES OPIOÏDES

La pharmacodépendance est définie comme l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente (article R. 5219-1 du code de la santé publique).

L'abus est l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique (article R.5219-1).

Les conséquences de l'abus et de la dépendance du patient à une substance sont susceptibles de dégrader sa relation avec le personnel soignant et son entourage.

Alors que le risque d'abus ou de dépendance est un élément mineur dans la stratégie de prise en charge des patients dont le décès est imminent et inévitable, ce risque doit être pris en compte dans le choix des traitements mis en œuvre chez des patients dont le pronostic vital n'est pas engagé à court terme.

La plupart des médicaments faisant l'objet des recommandations de bonne pratique pour la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte, en particulier le fentanyl, le sufentanyl, la kétamine, le midazolam, le propofol, la méthadone et le MEOPA, possède un potentiel d'abus et de dépendance plus ou moins important.

Dès la suspicion d'utilisation en rapport avec un effet psychique positif (anxiolyse, recherche de bien-être...), il est recommandé au personnel soignant de mettre en place une évaluation psychologique. En cas d'abus ou de dépendance avéré, il est recommandé au personnel soignant de se rapprocher d'un service d'addictologie.

Par ailleurs, il est rappelé que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez et que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr et dans le fascicule du dictionnaire Vidal® intitulé « Informations pratiques ».

ANNEXE 4

Dénominations Communes Internationales - Noms commerciaux – Formes et dosages – Conditions de prescription et de délivrance (CPD)

DCI	Nom Commercial	Formes, dosages	CPD
ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PERIMEDULLAIRE			
<p>Selon l'AMM, le chlorhydrate de lidocaïne et la bupivacaïne sont des solutions anesthésiques locales destinées à l'anesthésie par infiltration, l'anesthésie régionale et l'anesthésie par blocs nerveux.</p> <p>La bupivacaïne est également indiquée pour une anesthésie chirurgicale ou une analgésie. La bupivacaïne pour rachianesthésie est indiquée avant interventions chirurgicales relevant de ce type d'anesthésie.</p> <p>La lévobupivacaïne et la ropivacaïne sont indiquées dans le traitement de la douleur (perfusion péridurale continue ou intermittente ou en bolus pour le traitement des douleurs post-opératoires).</p>			
Lidocaïne	Xylocaïne® sans conservateur et génériques	Solution injectable pour anesthésie par infiltration, régionale et par blocs nerveux : 5 mg/ml, 10 mg/ml et 20 mg/ml : flacons de 20 ml	Liste II
	Xylocaïne adrénaline® et génériques	Solution injectable en flacon pour anesthésie locale par infiltration, régionale (caudale, péridurale, plexique et tronculaire), infiltration intra ou périarticulaires, infiltrations sympathiques : 10mg/ml et 20mg/ml en flacon de 20 ml	Liste I
Bupivacaïne ¹	Bupivacaïne® génériques	Solution injectable : 2.5 mg/ml et 5 mg/ml en flacon de 20 ml	Liste II Réservé à l'usage hospitalier
		Solution injectable voie intrarachidienne : 5 mg/ml en ampoules de 4 ml ou 20 mg/4ml	
	Bupivacaïne adrénaline® génériques	Solution injectable : 2.5mg/ml en flacons de 10 et 20 ml et 5 mg/ml en flacon de 20 ml	Liste I réservé à l'usage hospitalier
Lévobupivacaïne ¹	Chirocaïne®	Solution pour perfusion pour voie péridurale : 0.625 mg/ml et 1.25 mg/ml en poches de 100 et 200 ml	Liste I Réservé à l'usage hospitalier
		Solution injectable ou solution à diluer pour perfusion pour voie péridurale: 2.5 mg/ml et 5mg/ml en ampoules de 10 ml	
Ropivacaïne ¹	Naropéine®	Solution injectable en ampoules pour voie péridurale, infiltration pariétale, bloc périphérique nerveux : 2 mg/ ml; 7.5 mg/ ml; 10 mg/ml en ampoules de 10 et 20 ml	Liste II Réservé à l'usage hospitalier
		Voie intrathécale : 5 mg/ml en ampoules de 10 ml	
		Solution injectable en poche à 2 mg/ml de 100 et 200 ml pour traiter la douleur aiguë en post-opératoire	Liste II Prescription hospitalière

ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PARENTERALE			
Selon l'AMM, la lidocaïne par voie IV est indiquée à l'anesthésie par infiltration, l'anesthésie régionale et l'anesthésie par blocs nerveux.			
DCI	Nom Commercial	Formes, dosages	CPD
Lidocaïne IV	Xylocaïne sans conservateur [®] et génériques	Solution injectable et en flacon pour anesthésie régionale intraveineuse à 5 mg/ml en flacon de 20 ml	Liste II

ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE TOPIQUE			
Selon l'AMM, - la crème lidocaïne-prilocaine (Emla [®]) est indiquée pour l'anesthésie par voie locale de la peau saine (avant ponctions veineuses ou sous-cutanées, avant chirurgie cutanée superficielle, instrumentale ou par rayon laser), l'anesthésie des muqueuses génitales chez l'adulte (avant chirurgie superficielle: biopsie ou exérèse de lésions, avant infiltration à l'aiguille d'anesthésiques locaux) et l'anesthésie locale des ulcères de jambe exigeant une déterision mécanique longue et douloureuse ; - la lidocaïne emplâtre est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes			
Lidocaïne prilocaine	Emla [®] et génériques	Crème à 5% en tubes de 5 g et Emla [®] existe aussi en tube de 30 g	Liste II
	Emla [®]	Patch en boîtes de 1 et de 20 patchs	
Lidocaïne	Versatis [®]	Emplâtre à 5% en boîte de 30 sachets	Liste II

FENTANYL-SUFENTANIL			
Selon l'AMM, - le fentanyl est un anesthésique central utilisé dans les protocoles de neuraleptanalgie, d'anesthésie générale et d'anesthésie analgésique à doses élevées. Le fentanyl peut également être utilisé en anesthésie post-opératoire chez des patients soumis à une surveillance intensive et par voie péridurale, soit de façon isolée, soit en association avec des anesthésiques locaux. - le sufentanil est un analgésique central utilisé en tant qu'analgésique d'appoint au cours de l'entretien d'une anesthésie générale en association à un hypnotique et/ou un agent anesthésique volatil et un agent myorelaxant; en tant qu'agent anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique, avec 100 % d'oxygène, au cours d'interventions chirurgicales majeures telle que la chirurgie cardio-vasculaire; en administration péridurale, en dose unique ou répétée ou en perfusion, seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale ou post-opératoire; en sédation prolongée en unité de soins intensifs ou en réanimation, de patients ventilés.			
Fentanyl ¹	Fentanyl [®] génériques	0.05 mg/ml en ampoule injectable (voie IV ou péridurale) 0.1 mg/2ml en ampoule injectable (voie IV ou péridurale) 0.5 mg/10ml en ampoule injectable (voie IV ou péridurale)	Stupéfiant Prescription limitée à 7 jours Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence ²
Sufentanil ¹	Sufenta [®]	10 µg/2ml en ampoule injectable (IV ou péridurale) 50 µg/10 ml en ampoule injectable (IV ou péridurale) 250 µg/5ml en ampoule injectable (IV ou péridurale)	
	Sufentanil [®] génériques	5 µg/ml en ampoule injectable de 2 ml et 10 ml (voie IV ou péridurale) 50 µg/ml en ampoule injectable en ampoules de 5 ml (voie IV ou péridurale)	

KETAMINE			
Selon l'AMM, la kétamine est utilisée comme agent anesthésique unique particulièrement adapté aux interventions de courte durée, soit comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques, soit comme potentialisateur d'autres agents anesthésiques de faible puissance comme le protoxyde d'azote.			
Kétamine ¹	Kétamine Panpharma®	250 mg/5ml en ampoule injectable (IM, IV) 50 mg/5ml en ampoule injectable (IM, IV)	Liste I Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence ² Stockage dans des armoires ou locaux fermés à clés et déclaration de vol aux autorités de police, à l'Afssaps, et à l'inspection régionale de la pharmacie

MEOPA			
Selon l'AMM, il est indiqué dans l'analgésie lors de l'aide médicale d'urgence: traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux ; dans la préparation des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant, notamment ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques et ponction veineuse chez l'enfant.			
Mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène	Entonox® Antasol® Oxynox®	Gaz 135 bars 50% protoxyde d'azote 50 % oxygène	Liste I Réservé à l'usage professionnel ³
	Kalinox®	Gaz 170 bars 50% protoxyde d'azote 50 % oxygène	Liste I Réservé à l'usage professionnel ³

METHADONE			
Selon l'AMM, la méthadone est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.			
Méthadone chlorhydrate ¹	Méthadone chlorhydrate APHP®	Sirop en récipient : 5 mg/3.75 ml ; 10 mg/7,5 ml ; 20 mg/15 ml ; 40 mg/15 ml ; 60 mg/15 ml Gélules : 1-5-10-20-40 mg	Stupéfiant Prescription limitée à 14 jours et délivrance fractionnée par période de 7 jours Sirop : prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centre spécialisé de soins aux toxicomanes (CSST) ou dans certains services des établissements de santé. Renouvellement en ville sous certaines conditions Gélule : prescription initiale semestrielle réservée aux médecins exerçant en CSST ou dans les services hospitaliers de prise en charge des addictions Renouvellement possible en ville

MIDAZOLAM			
Selon l'AMM, le midazolam est un hypnotique et un sédatif à action rapide dont les indications sont chez l'adulte :			
- sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale ;			
- anesthésie : prémédication avant l'induction de l'anesthésie, induction de l'anesthésie, agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques ;			
- sédation en unité de soins intensifs.			
Midazolam [†] et génériques	Hypnovel [®]	1 mg/ml solution injectable en ampoules de 5 ml 5 mg/1 ml, solution injectable en ampoules de 1ml, 3ml, 10 ml	Liste I Réserve hospitalière et médecine d'urgence ² ;

MORPHINE par voies centrales			
Selon l'AMM, la morphine est indiquée dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.			
Morphine chlorhydrate	Morphine chlorhydrate Aguetant [®]	Solutions injectables: voie intrathécale: 0.1 mg/ml en ampoules de 5 ml voie péridurale: 1mg/ml en ampoules de 1 ml - voie IV, SC, péridurale, intrathécale et intracérébroventriculaire: 10 mg/ml en ampoules de 1 ml- 5 ml- 10 ml ; 20mg/ml en ampoules de 1 et 10 ml - voie IV, SC: 40 mg/ml en ampoules de 10 ml	Stupéfiant Prescription limitée à 7 jours ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion
	Morphine chlorhydrate APHP [®]	Solution injectable par des dispositifs médicaux programmables par voie SC ou IV : 50 mg/ml en ampoules de 5 et 20 ml	
	Morphine chlorhydrate Cooper [®]	Solution injectable : - voies IV, SC, péridurale, intrathécale et intracérébroventriculaire, IV et SC : 10 mg/ml en ampoules de 1 ml et 2 ml - voies IV et SC: 20mg/ml en ampoules de 10 ml	
	Morphine Lavoisier [®]	Solution injectable : voies IV, SC, péridurale, intrathécale et intracérébroventriculaire, IV et SC: 10 mg/ml en ampoules de 1 ml et 5 ml	
		Ampoule injectable à 20 mg/ml en ampoules de 1 ml et de 5 ml pour les voies IV, SC, péridurale, intrathécale et intracérébroventriculaire	
	Morphine chlorhydrate Renaudin [®]	Solution injectable : -Voies péridurale, intrathécale et intracérébroventriculaire, IV et SC : 1mg/ml en ampoules de 1 ml; 10mg/ml; 20mg/ml en ampoules de 1 ml et 5 ml - Voies IV et SC: 40 mg/ml en ampoules de 10 ml	
Morphine sulfate	Morphine sulfate Lavoisier [®]	Voies péridurale, intrathécale et intracérébroventriculaire, IV et SC : 1mg/ml;	
		Solution injectable par des dispositifs médicaux programmables par voie IV, SC : 50 mg/ml en ampoules de 10 ml	
	Morphine sulfate Renaudin [®]	Voies péridurale, intrathécale et intracérébroventriculaire, IV et SC : 15 mg/ml en ampoules de 1 ml	

PROPOFOL par voies centrales

Selon l'AMM, le propofol est un agent anesthésique intraveineux, d'action rapide, utilisable pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale, la sédation des patients ventilés en unité de soins intensifs, la sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale.			
Propofol	Diprivan 1%®	Emulsion injectable IV en ampoule de 20 ml à 200mg/20ml, en flacon de 50 ml à 500 mg/50ml et en seringue préremplie de 50 ml	Liste I Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence ²
	Diprivan 2%®	Emulsion injectable IV en seringue préremplie de 50 ml	
	Propofol Fresenius 1%®	Emulsion injectable ou pour perfusion à 10 mg/ml en ampoule de 20 ml et flacons de 50 et 100 ml	
	Lipuro 1%®	Emulsion injectable ou pour perfusion à 10mg/ml en ampoule de 20 ml et flacons de 50 et 100 ml	
	Lipuro 2%®	Emulsion injectable ou pour perfusion à 20 mg/ml en flacon de 50 ml	
	Propofol Mylan®	Emulsion injectable IV à 20mg/ml en ampoule de 20 ml et en flacons de 50 et 100 ml	

Flumazenil			
Selon l'AMM, le flumazenil est indiqué pour neutraliser les effets sédatifs des benzodiazépines dans le système nerveux central			
Flumazenil	Anexate® et génériques	Solution injectable IV à 0.5mg/5ml et à 1 mg/10ml : en ampoules de 5 et 10 ml	Liste I

Naloxone			
Selon l'AMM, le naloxone est indiqué dans le traitement des dépressions respiratoires secondaires aux morphinomimétiques en fin d'interventions chirurgicales à but thérapeutique ou diagnostique			
Naloxone	Narcan® et génériques	Solution injectable SC, IM et IV à 0.4 mg/ml : en ampoules de 1ml	Liste I

¹Médicament pouvant être rétrocédé par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, à titre dérogatoire, dans le cadre de la prise en charge de la douleur chronique rebelle ou des soins palliatifs (décision du 20 décembre 2004 relative à la vente au public de certaines spécialités pharmaceutiques et certains aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et à leur prise en charge par l'assurance maladie).

²Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans le cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du CSP).

³Médicament ne pouvant être délivré qu'aux professionnels de santé habilités à le prescrire et à l'administrer, sur présentation d'une commande à usage professionnel (article R.5121-80 du CSP).

ANNEXE 5

LECTURE COMMENTEE DE LA LOI RELATIVE AUX DROITS DES MALADES ET A LA FIN DE VIE Par Bernard Devalois

Supplément au Bulletin de la SFAP n°48 – juin 2005 (Page IV à PXI)

Il nous a semblé intéressant d'analyser la loi du 22 avril 2005 pour souligner ce qu'elle dit vraiment et non pas ce que les médias en disent.

Voici donc une lecture commentée des articles pris consécutivement et assortis des articles du Code de Santé Publique auxquels ils se réfèrent.

En raison de l'importance des débats qu'il suscite, l'article 2 de la loi est traité à la fin de ce texte.

I - L'inscription dans la loi du refus de l'obstination déraisonnable et de la possibilité d'arrêter ou de ne pas entreprendre des soins futiles, tout en assurant la qualité de vie du malade.

Article 1er de la loi du 22 avril : « Après le premier alinéa de l'article L.1110-5 du code de la santé publique, il est inséré un alinéa ainsi rédigé : "Ces actes ne doivent pas être poursuivis par une obstination déraisonnable.

Lorsqu'ils apparaissent inutiles, disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie, ils peuvent être suspendus ou ne pas être entrepris. Dans ce cas, le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa vie en dispensant les soins visés à l'article L.1110- 10". » Ce que disent les articles L.1110-5 & L.1110-10 :

· Article L.1110-5 : « Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté.

Les dispositions du premier alinéa s'appliquent sans préjudice de l'obligation de sécurité à laquelle est tenu tout fournisseur de produit de santé, ni des dispositions du titre II du livre Ier de la première partie du présent code.

Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée.

Les professionnels de santé mettent en œuvre tous les moyens à leur disposition pour assurer à chacun une vie digne jusqu'à la mort. »

· Article L.1110-10 : « Les soins palliatifs sont des soins actifs et continus pratiqués par une équipe interdisciplinaire en institution ou à domicile. Ils visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage. »

Commentaires : En complément du droit de chaque patient à recevoir des soins appropriés et à bénéficier de thérapeutiques efficaces, la nouvelle loi affirme que ce droit ne doit pas conduire à la pratique d'actes médicaux poursuivis au-delà du raisonnable. Elle inscrit le terme d'obstination déraisonnable dans la loi (terme emprunté au code de déontologie médicale). Certains soins (de maintien d'une fonction vitale) peuvent ne pas être entrepris ou être arrêtés. Mais il convient que le médecin continue à prodiguer des soins déconfort (tels que sont définis par la loi de juin 99 les soins palliatifs).

II - L'affirmation claire du principe du droit pour tout malade (pas forcément en fin de vie) à l'abstention ou l'arrêt de tout traitement (y compris si cela risque entraîner sa mort) tout en lui garantissant l'accès à des soins palliatifs jusqu'à sa mort.

Article 3 de la loi du 22 avril : « Dans la deuxième phrase du deuxième alinéa de l'article L.1111-4 du même code, les mots : "un traitement" sont remplacés par les mots : "tout traitement". »

Ce que disait le 2ème alinéa du L.1111-4 : « Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix. Si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre

un traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour la convaincre d'accepter les soins indispensables. »

Commentaires : la loi reconnaît d'ores et déjà à tout malade le droit de refuser un traitement.

La nouvelle loi autorise le malade conscient à refuser tout traitement. Une des questions importantes autour de cette question est la question du droit au refus ou à l'arrêt de l'alimentation artificielle (mieux désignée par le terme de nutrition artificielle qui sépare la fonction nutritionnelle de la fonction symbolique de l'alimentation orale). La nutrition artificielle (comme l'hydratation artificielle) est explicitement considérée non pas comme un soin de confort, mais comme un traitement dans les considérants de la nouvelle loi, point de vue réaffirmé lors de la discussion en séance plénière à l'assemblée nationale. Ainsi dans un cas similaire à celui de Vincent Humbert, la loi donnerait la possibilité à un patient conscient de refuser le maintien en vie par une hydratation et une nutrition artificielle tout en bénéficiant de soins de confort de fin de vie.

Il faut bien noter que si la loi est claire sur le devoir du médecin de respecter la volonté du patient conscient, il n'est en aucun cas tenu de respecter un souhait de la famille pour un patient incapable d'exprimer sa volonté (cf. Article 5). C'est bien au médecin que la loi confie in fine la responsabilité de la décision.

Pour certains, cela renforce inopportunément le pouvoir médical, puisque le médecin n'est même pas tenu par les éventuelles directives anticipées (cf. article 7). Cependant cette disposition devrait éviter le recours à des procédures judiciaires en cas de divergence d'opinions - entre équipe soignante et famille, voire intra familiale - pour décider si la nutrition doit ou non être maintenue (cf. affaires identiques aux USA ou en Grande Bretagne, notamment dans des cas d'états végétatifs chroniques).

Article 4 de la loi du 22 avril : « Le deuxième alinéa de l'article L.1111-4 du même code est complété par quatre phrases ainsi rédigées : "Il peut faire appel à un autre membre du corps médical. Dans tous les cas, le malade doit réitérer sa décision après un délai raisonnable.

Celle-ci est inscrite dans son dossier médical. Le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa fin de vie en dispensant les soins visés à l'article L.1110-10". »

Commentaires : dans la situation où un malade, qui n'est pas en fin de vie, met sa vie en danger, en refusant un traitement, la partie de la loi actuelle obligeant le médecin à tout mettre en œuvre pour convaincre le malade d'accepter les soins indispensables est maintenue (cf. plus haut le 2ème alinéa du L 1111-4). Elle est complétée par la possibilité pour le médecin de faire appel à un autre membre du corps médical (ce n'est pas une obligation).

Si le malade réitère sa décision dans un délai « raisonnable », et après cet éventuel avis médical complémentaire, le médecin doit respecter la décision du patient après l'avoir informé et inscrit la décision du malade dans le dossier. Il faut bien rappeler que cette mesure s'applique pour un malade conscient et capable de réitérer sa volonté, et pas à la demande de proches chez un malade incapable d'exprimer directement sa volonté ni même ayant exprimé ses souhaits par le biais de directives anticipées (cf. article 5)

Article 5 de la loi du 22 avril : « Après le quatrième alinéa de l'article L.1111-4 du même code, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

"Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, la limitation ou l'arrêt de traitement susceptible de mettre sa vie en danger ne peut être réalisé sans avoir respecté la procédure collégiale définie par le code de déontologie médicale et sans que la personne de confiance prévue à l'article L.1111-6 ou la famille ou, à défaut, un de ses proches et, le cas échéant, les directives anticipées de la personne, aient été consultés. La décision motivée de limitation ou d'arrêt de traitement est inscrite dans le dossier médical." »

Commentaires : s'agissant du malade inconscient, la proposition de loi précise donc qu'aucune limitation ou arrêt de traitement ne pourrait être réalisé sans avoir respecté une procédure collégiale qui sera définie dans le code de déontologie et sans avoir consulté la personne de confiance, la famille ou un proche, ainsi que les directives anticipées. La nouvelle rédaction de l'article 37 qui doit préciser les modalités de la procédure collégiale est en cours. Comme dans le cas de la personne consciente la décision prise est

inscrite dans le dossier, permettant une traçabilité et une analyse rétrospective de la justification de la limitation ou de l'arrêt du traitement en cause.

La situation est bien différente du cas du malade conscient et qui réitère sa volonté. Ici le médecin ne doit pas respecter la volonté du patient, mais peut, sous certaines conditions précises, suspendre ou ne pas entreprendre un traitement maintenant en vie. Ce n'est pas la demande de l'entourage qui s'impose. C'est l'équipe soignante, représentée par le médecin, qui maîtrise le processus. C'est en ce sens que la loi est très différente de ce que souhaite les partisans de la loi dite « Humbert » où les directives anticipées, voire l'avis de la famille ou des proches s'imposeraient aux médecins.

On peut regretter que la loi ne prévoie pas que le déclenchement du processus collégial ne puisse se faire, non seulement à l'initiative du médecin, mais aussi d'un autre membre de l'équipe soignante, de la personne de confiance, d'un membre de la famille ou d'un proche. Ainsi, toute discussion sur ce thème, donnerait lieu à une inscription motivée dans le dossier, même si, au final, la décision de limitation ou d'arrêt des soins n'est pas prise par le médecin. Cette capacité donnée à d'autres personnes que le médecin d'initier le processus pourrait par exemple être proposée dans le cadre de recommandations de bonnes pratiques ou dans le code de déontologie médicale

III - Des modalités claires de prises de décisions pour les différents cas de figures possibles en fin de vie : **patient conscient ou inconscient.**

➤ **Le cas du malade conscient**

Article 6 de la loi du 22 avril : « Après l'article L.1111-9 du même code, il est inséré un article L.1111-10 ainsi rédigé : " Art. L.1111-10. -

Lorsqu'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, décide de limiter ou d'arrêter tout traitement, le médecin respecte sa volonté après l'avoir informée des conséquences de son choix. La décision du malade est inscrite dans son dossier médical. Le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa fin de vie en dispensant les soins visés à l'article L.1110-10". »

Commentaires : dans une situation spécifiquement de fin de vie (dont la définition exacte n'est pas précisée dans la loi !) et pour un malade conscient, la procédure à suivre lorsqu'un malade décide l'arrêt d'un, de plusieurs ou de tous ses traitements, est très précise : le médecin informe le malade des conséquences prévisibles de sa décision puis respecte cette volonté. Il faut bien noter que si l'arrêt de ce traitement risque d'entraîner la mort, l'article 4 s'applique. Le médecin doit, de toute façon, assurer au patient des soins palliatifs jusqu'à sa mort. Toutefois, la SFAP question de la poursuite de soins palliatifs contre la volonté du patient n'est pas définie, laissant une place à l'interprétation professionnelle et jurisprudentielle. Il s'agit de l'hypothèse où le patient conscient, en fin de vie, refuserait des soins visant à sauvegarder sa dignité ou à assurer la qualité de sa fin de vie. On peut imaginer alors un conflit entre le droit du malade en fin de vie à refuser des morphiniques (malgré des douleurs intenses) et du devoir du médecin à lui assurer des soins palliatifs dont fait partie intégrante la lutte contre la douleur (cf. articles 1110 – 5 & 10).

➤ **Le cas du malade hors d'état de pouvoir exprimer directement sa volonté**

Création de la notion de directives anticipées :

Article 7 de la loi du 22 avril : « Après l'article L.1111-9 du même code, il est inséré un article L. 1111-11 ainsi rédigé : " Art. L.1111-11. -Toute personne majeure peut rédiger des directives anticipées pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Ces directives anticipées indiquent les souhaits de la personne relatifs à sa fin de vie concernant les conditions de la limitation ou l'arrêt de traitement. Elles sont révocables à tout moment. A condition qu'elles aient été établies moins de trois ans avant l'état d'inconscience de la personne, le médecin en tient compte pour toute décision d'investigation,

d'intervention ou de traitement la concernant. Un décret en Conseil d'Etat définit les conditions de validité, de confidentialité et de conservation des directives anticipées". »

Commentaires : non reconnues jusque là en droit français, les directives anticipées sont donc inscrites dans la loi. Elles sont bien sûr, révocables et prises en compte seulement si le malade n'est pas conscient. Elles sont cantonnées aux questions de fin de vie, en particulier aux questions de limitation ou d'arrêt de traitement. Elles n'ont de valeur que si elles datent de moins de 3 ans (et doivent donc être renouvelées au minimum à ce rythme). Le médecin doit en tenir compte lorsqu'il prend sa décision d'instaurer ou non, de maintenir ou non, un traitement, mais aussi une investigation ou une intervention. Les directives anticipées ne s'imposent pas au médecin mais sont « prises en considération ». Il faut noter que la lecture des articles suivants (par la place accordée en premier dans le dispositif) montre que les directives anticipées priment sur l'avis de la personne de confiance, de la famille et des proches. La question, complexe, de la mise en œuvre pratique de ce dispositif est renvoyée à la responsabilité du gouvernement, via un décret d'application. Un débat en cours porte sur la centralisation de ces directives dans un fichier national ou leurs simples inscriptions dans le dossier. Pour les partisans d'une loi favorable aux thèses de l'ADMD, la centralisation des directives anticipées renforcerait leur poids afin de les imposer aux médecins. La rédaction du décret d'application fait donc d'ores et déjà l'objet d'enjeux importants.

➤ **Précisions sur la place de la personne de confiance**

Article 8 de la loi du 22 avril : « Après l'article L.1111-9 du même code, il est inséré un article L.1111-12 ainsi rédigé : " Art. L.1111-12. –

Lorsqu'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause et hors d'état d'exprimer sa volonté, a désigné une personne de confiance en application de l'article L.1111-6. L'avis de cette dernière, sauf urgence ou impossibilité, prévaut sur tout autre avis non médical, à l'exclusion des directives anticipées, dans les décisions d'investigation, d'intervention ou de traitement prises par le médecin". »

Ce que dit l'article L.1111-6 : « Toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant, et qui sera consultée au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin. Cette désignation est faite par écrit. Elle est révocable à tout moment. Si le malade le souhaite, la personne de confiance l'accompagne dans ses démarches et assiste aux entretiens médicaux afin de l'aider dans ses décisions. Lors de toute hospitalisation dans un établissement de santé, il est proposé au malade de désigner une personne de confiance dans les conditions prévues à l'alinéa précédent. Cette désignation est valable pour la durée de l'hospitalisation, à moins que le malade n'en dispose autrement.

Les dispositions du présent article ne s'appliquent pas lorsqu'une mesure de tutelle est ordonnée. Toutefois, le juge des tutelles peut, dans cette hypothèse, soit confirmer la mission de la personne de confiance antérieurement désignée, soit révoquer la désignation de celle-ci. »

Commentaires : la place de la personne de confiance (déjà reconnue par la loi de mars 2002 dans un cadre non restreint à la fin de vie) est ainsi précisée : moins que les directives anticipées (qui émanent directement du patient, donc sont censées représenter au mieux sa volonté) mais plus importantes que toute autre avis non médical (membre de la famille non désignée comme personne de confiance, proche). Cet avis de la personne de confiance devra être recherché par le médecin lors de toute décision pour un malade en fin de vie (portant sur le traitement, mais aussi les examens ou interventions éventuels). Son rôle est donc renforcé et il conviendra de s'enquérir systématiquement auprès des patients de son éventuelle désignation, par exemple lors de la prise en charge d'un nouveau patient, ou lors de son admission...

➤ **Définition de la procédure à suivre**

Article 9 de la loi du 22 avril : « Après l'article L. 1111- 9 du même code, il est inséré un article L.1111-13 ainsi rédigé : " Art. L.1111-13. - Lorsqu'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin peut décider de limiter ou d'arrêter un traitement inutile, disproportionné ou n'ayant d'autre objet que la seule

prolongation artificielle de la vie de cette personne, après avoir respecté la procédure collégiale définie par le code de déontologie médicale et consulté la personne de confiance visée à l'article L.1111-6, la famille ou, à défaut, un de ses proches, et, le cas échéant, les directives anticipées de la personne. Sa décision, motivée, est inscrite dans le dossier médical. Le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa fin de vie en dispensant les soins visés à l'article L.1110-10". »

Commentaires : conformément au principe général mis en place dans les articles 3 et 4, et spécifiquement pour un patient en fin de vie, le médecin a la possibilité de ne pas mettre en œuvre ou d'arrêter un traitement inutile, à condition de respecter une démarche précise :

- collégialité de la décision précisée par le code de déontologie (cf. plus haut),
- consultation des éléments permettant d'interpréter l'avis qu'aurait eu la personne en cause si elle n'avait pas été incapable d'exprimer sa volonté (directives anticipées, personne de confiance, famille, proches).
- inscription dans le dossier de la décision motivée

IV - Création d'une section « Expression de la volonté des malades en fin de vie » dans le Code de Santé Publique

Article 10 de la loi du 22 avril : « Après l'article L.1111-9 du même code, il est inséré une division ainsi rédigée : "Section 2. – Expression de la volonté des malades en fin de vie". Avant l'article L.1111-1 du même code, il est inséré une division ainsi rédigée : « Section 1 – Principes généraux ». III. – Dans la première phrase de l'article L.1111-9, les mots : "du présent chapitre" sont remplacés par les mots : "de la présente section". »

Commentaires : cet article renforce le fait que les articles 6 à 9 de la proposition de loi concernent bien explicitement les situations de malades en fin de vie, contrairement aux articles précédents (1 à 5) qui s'appliquent à tous les malades (« Principes généraux »).

V - Affirmation législative de l'importance d'ancrer les soins palliatifs dans les politiques de santé publique aussi bien dans les établissements hospitaliers (contrats pluriannuels, projet médical) que dans les établissements accueillant des personnes âgées.

Article 11 de la loi du 22 avril : « Après le premier alinéa de l'article L.6114-2 du même code, il est inséré un alinéa ainsi rédigé : "Ils identifient les services au sein desquels sont dispensés des soins palliatifs et définissent, pour chacun d'entre eux, le nombre de référents en soins palliatifs qu'il convient de former ainsi que le nombre de lits qui doivent être identifiés comme des lits de soins palliatifs". »

L'article L.6114-2 statue sur les « Contrats pluriannuels conclus par les agences régionales de l'hospitalisation et les établissements de soins. »

Article 12 de la loi du 22 avril : « Après l'article L.6143-2-1 du même code, il est inséré un article L.6143-2-2 ainsi rédigé : "Art. L.6143-2-2. - Le projet médical comprend un volet "activité palliative des services". Celui-ci identifie les services de l'établissement au sein desquels sont dispensés des soins palliatifs. Il précise les mesures qui doivent être prises en application des dispositions du contrat pluriannuel mentionné aux articles L.6114-1 et L.6114-2. " Les modalités d'application du présent article sont définies par décret". »

Ce que dit la l'article L.6143-2-1 : « Le projet d'établissement définit, notamment sur la base du projet médical, les objectifs généraux de l'établissement dans le domaine médical et des soins infirmiers, de la recherche biomédicale, de la gestion et du système d'information. Il comprend un projet social. Ce projet, qui doit être compatible avec les objectifs du schéma d'organisation sanitaire, détermine les moyens d'hospitalisation, de personnel et d'équipement de toute nature dont l'établissement doit disposer pour réaliser ses objectifs. Le projet d'établissement est établi pour une durée maximale de cinq ans. Il peut être révisé avant ce terme. »

Article 13 de la loi du 22 avril : « Après la première phrase de l'article L.311-8 du code de l'action sociale et des familles, il est inséré une phrase ainsi rédigée : "Le cas échéant, ce projet identifie les

services de l'établissement ou du service social ou médico-social au sein desquels sont dispensés des soins palliatifs et précise les mesures qui doivent être prises en application des dispositions des conventions pluriannuelles visées à l'article L.313-12.". Les modalités d'application du présent article sont définies par décret. »

Ce que dit l'article L.311-8 (Code ASF) : « Pour chaque établissement ou service social ou médico-social, il est élaboré un projet d'établissement ou de service, qui définit ses objectifs, notamment en matière de coordination, de coopération et d'évaluation des activités et de la qualité des prestations, ainsi que ses modalités d'organisation et de fonctionnement. Ce projet est établi pour une durée maximale de cinq ans après consultation du conseil de la vie sociale ou, le cas échéant, après mise en œuvre d'une autre forme de participation. »

Article 14 de la loi du 22 avril : « Le I de l'article L.313-12 du même code est complété par une phrase ainsi rédigée : "La convention pluriannuelle identifie, le cas échéant, les services au sein desquels sont dispensés des soins palliatifs et définit, pour chacun d'entre eux, le nombre de référents en soins palliatifs qu'il convient de former ainsi que le nombre de lits qui doivent être identifiés comme des lits de soins palliatifs". »

Ce que dit l'article L.313-12 (Code ASF) : « Les établissements assurant l'hébergement des personnes âgées mentionnées au 6° du I de l'article L.312-1 du présent code et les établissements de santé dispensant des soins de longue durée visés au 2° de l'article L.6111-2 du code de la santé publique qui accueillent un nombre de personnes âgées dépendantes dans une proportion supérieure à un seuil fixé par décret ne peuvent accueillir des personnes âgées remplissant les conditions de perte d'autonomie mentionnées à l'article L.232-2 que s'ils ont passé avant le 31 décembre 2005, ou avant le 31 décembre 2006 pour les établissements mentionnés à l'article L.633-1 du code de la construction et de l'habitation une convention pluriannuelle avec le président du conseil général et l'autorité compétente de l'Etat, qui respecte le cahier des charges établi par arrêté ministériel, après avis des organismes nationaux d'assurance maladie et des représentants des présidents de conseils généraux. »

VI - Exigence d'un rapport spécifique sur la question tous les 2 ans dans la Loi de Finance soumise au Parlement.

Article 14 bis de la loi du 22 avril : « En application du 7° de l'article 51 de la loi organique n° 2001-692 du 1er août 2001 relative aux lois de finances, une annexe générale jointe au projet de loi de finances de l'année présente tous les deux ans la politique suivie en matière de soins palliatifs et d'accompagnement à domicile, dans les établissements de santé et dans les établissements médico-sociaux. »

VII - Une esquisse de traduction législative de la résolution des situations de double effet

Article 2 de la loi du 22 avril : « Le dernier alinéa de l'article L. 1110-5 du même code est complété par deux phrases ainsi rédigées : "Si le médecin constate qu'il ne peut soulager la souffrance d'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abrèger sa vie, il doit en informer le malade, sans préjudice des dispositions du quatrième alinéa de l'article L.1111-2, la personne de confiance visée à l'article L.1111-6, la famille ou, à défaut, un des proches. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical". »

Ce que dit l'article L 1111-2, alinéa 4 : « La volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à un risque de transmission. ».

Commentaires : l'adjonction par le rapporteur (postérieure aux travaux de la mission parlementaire) vise à pallier l'absence de précisions sur ce sujet dans la future rédaction du code de déontologie médicale (réforme de l'article 37). Il s'agit en fait de lever l'ambiguïté parfois évoquée du risque judiciaire encouru par les médecins administrant des produits ayant potentiellement des effets secondaires mortels notamment sur le terrain fragile des patients en fin de vie.

Cet article a été présenté comme une traduction du principe du double effet, ce qui n'est pas tout à fait exact. En fait il traite bien des situations où se pose la question de la légitimité morale d'un acte pouvant avoir un double effet – bénéfique et néfaste- mais il propose une solution différente de celle proposée classiquement. Le principe du double effet a été initialement exposé par Saint Thomas d'Aquin puis remis au goût du jour dans le cadre des principes de la bioéthique notamment nord-américaine. Il s'agit ici de trouver une solution moralement acceptable aux situations où l'administration d'un traitement peut avoir un effet positif (soulager la souffrance) et un effet négatif (abrégé sa vie). Le principe thomiste de résolution des situations de double effet fait appel à (au moins) 3 conditions : la proportionnalité (rapport bénéfice/risque acceptable : la possibilité de soulager sans entraîner la mort est raisonnable), la non-conditionnalité de l'effet positif à la réalisation de l'effet négatif (l'obtention du soulagement n'est pas la conséquence obligatoire de la survenue de la mort) et l'intentionnalité (l'intention est d'obtenir l'effet positif - le soulagement – et pas l'effet négatif – la mort). Pour une approche plus détaillée du sujet on ne peut que conseiller la lecture de l'article de J-C. Fondras sur ce sujet complexe (Médecine Palliative n°1, 2002, p. 89-94).

La proposition de loi pose, elle, d'autres conditions pour autoriser la pratique d'un acte en situation de double effet : l'information du malade – ou de ses représentants – et l'inscription sur le dossier de la procédure suivie.

Il faut noter que c'est l'utilisation de traitements permettant de soulager la souffrance (et non la douleur) qui est citée. On peut s'interroger sur la nature exacte des traitements visés. Il pourrait s'agir davantage des agents sédatifs, visant à faire perdre la conscience dans le cas de symptômes réfractaires, que des antalgiques morphiniques qui ne soulagent pas la souffrance mais la douleur et pour lesquels il est bien connu désormais qu'il existe toujours une dose permettant l'antalgie, sans risque de dépression respiratoire. Il existe un risque théorique que cet article ouvre en fait le droit à des pratiques euthanasiques déguisées. L'accueil très favorable par l'ADMD de cet amendement semble plaider en ce sens. Il suffirait pour être autorisé par la loi à injecter une dose manifestement mortelle d'un produit d'affirmer que c'est pour soulager la souffrance, que le malade (ou sa famille s'il n'est pas conscient) en soit informé et que cela soit inscrit dans le dossier. Il s'agirait bien alors d'une véritable légalisation d'une forme d'euthanasie. Afin d'éviter ce risque, il était difficile d'introduire dans la loi la question éminemment morale de l'intentionnalité (« il ne doit pas avoir l'intention de provoquer la mort »). Cela aurait conduit à s'intéresser non pas aux conséquences de l'acte (la mort du patient) mais à l'intention de son auteur (dire « ce n'était pas mon intention » suffisant à rendre l'acte licite). Par contre, il sera indispensable d'encadrer ces situations en précisant que l'acte doit rentrer dans le cadre des règles de bonne pratique établies par les professionnels. La justice pourrait ainsi se prononcer (à posteriori) sur le caractère licite ou illicite en examinant si, au vu des pratiques habituelles, l'acte devait avoir plutôt la conséquence de soulager, ou plutôt celle de provoquer la mort.

En conclusion, ce texte de loi est une avancée considérable pour le mouvement des soins palliatifs et pour les droits des malades. Il permet d'inscrire dans la loi française le principe du double refus : refus de l'acharnement thérapeutique et refus de l'euthanasie. Cette loi devrait progressivement modifier les pratiques médicales et contribuer à ce que des situations extrêmes et aporétiques (sans solution acceptable) comme celle de Vincent Humbert ne puissent se reproduire.

Bernard Devalois, médecin, co-responsable du pôle Communication de la SFAP

ANNEXE 6 CONSEIL D'UTILISATION DE LA PCA

L'antalgique le plus utilisé : la morphine

- La morphine suscite parfois des craintes et pourtant c'est un médicament qui, bien indiqué et utilisé selon des règles précises, est bien toléré et rapidement efficace sur les douleurs. C'est celui le plus souvent utilisé avec la PCA.
- Les risques d'accoutumance (besoin de + en + de morphine au cours du temps) ou les risques de dépendance (réaction de manque à l'arrêt du traitement) sont rares et peuvent aujourd'hui être évités par un traitement bien conduit.
- La morphine peut entraîner des effets indésirables plus ou moins gênants, à surveiller et à signaler. Il peut s'agir principalement de nausées et/ou vomissements, de constipation et de somnolence. Ces effets sont variables d'une personne à l'autre et feront l'objet d'une surveillance personnalisée.

L'utilisation de la PCA vous permettra plus d'autonomie et de rapidité d'action dans le traitement de votre douleur.

Bien comprise, il s'agit d'une pratique très performante qui cependant reste indissociable d'un partenariat entre vous et l'équipe soignante qui vous accompagne.

N'hésitez pas à les contacter si besoin :

- Médecin :
Tél. :
- Infirmière :
Tél. :
- Réseau, pharmacien
ou prestataire :
Tél. :

*Extrait des recommandations du groupe
de travail "Pôle Qualité" de la S.F.A.P
pour l'administration de morphine par PCA.
Février 2006*

**Société Française d'Accompagnement
et de Soins Palliatifs**
106 avenue Emile Zola - 75015 Paris
www.sfap.org

Comment utiliser la PCA ?

*Plaquette à destination des patients
et de leurs familles*

Vous êtes porteur d'une pompe PCA
(Analgésie Contrôlée par le Patient).

Cette méthode très sûre vous permet
d'agir vous même sur la douleur dès
qu'elle se fait sentir, au moyen d'une
pompe qui vous administrera immédia-
tement un supplément d'antalgique.

Cette plaquette a pour objectif de vous
aider à participer à la prise en charge
de votre douleur en vous donnant des
informations utiles.

Présentation de la pompe



**Présence pompe
+ bouton-poussoir**

Comment cela fonctionne ?

Lors de la mise en place de la pompe, une programmation est effectuée par l'infirmière sur prescription médicale.

Elle permet :

- une administration continue d'antalgique,
- une possibilité de doses supplémentaires d'antalgique appelées bolus et gérées par vous en fonction de la douleur, de vos activités ou en prévision de certains soins douloureux (ex : *pansement, toilette, mobilisations...*).

Intérêts du système

- Autonomie vis-à-vis de la douleur.
- Meilleure adaptation du traitement et donc meilleure efficacité de prise en charge.
- Gain en terme de qualité de vie par la diminution des douleurs et par les mobilisations facilitées au quotidien.
- Sécurité du système qui mémorise toutes vos demandes d'antalgiques et facilite le suivi du traitement par l'équipe soignante.

Conseils d'utilisations

- C'est vous seul(e) qui jugez si vous avez mal et qui décidez (dans la mesure du possible) de vous administrer un supplément d'antalgique en vue de soulager la douleur.
- N'hésitez pas à appuyer sur le bouton-poussoir dès que la douleur se fait sentir. Il est préférable de ne pas attendre que la douleur soit trop intense car elle serait plus difficile à soulager.
- Sachez qu'il faudra quelques minutes pour que le produit agisse.
- Si les douleurs persistent, le traitement devra être réévalué ; n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou infirmier(e).

Nombre et concentration en morphine des ampoules injectables nécessaires au remplissage de la PCA selon le débit de base, la posologie des bolus et la durée de la période réfractaire prescrites (indication pour pompe avec cassette).

Bolus 1/10^e dose journalière

Période réfractaire 1 h 00

Débit continu ^f mg/24h	Débit continu ^h mg/h	BOLUS = 1/10 mg	Dose totale* possible ^f = 24 bolus + débit continu mg	Présentation des ampoules mg	Concentration des ampoules mg/ml	Nombre d'ampoules nécessaires**	Volume de la cassette utilisée ml	Concentration finale mg/ml	Durée*** minimale de la cassette jours
24	1	2,4	81,6	100 mg	10 mg/ml	5 + 50ml de NaCl 0,9%	100	5	7
60	2,5	6	204	100 mg	10 mg/ml	5	100	5	2,5
				500 mg	50 mg/ml	1 amp. + 50ml de NaCl 0,9%	100	5	2,5
120	5	12	408	100 mg	10 mg/ml	10	100	10	2,5
240	10	25	840	500 mg	50 mg/ml	5	100	25	3
480	20	47,5	1630	500 mg	50 mg/ml	10	100	50	3
960	40	95	3240	500 mg	50 mg/ml	10	100	50	1,5

* Dose totale calculée avec le maximum possible de bolus. ** La cassette doit être remplie et donc, si nécessaire, ajouter du NaCl à 0,9 % QSP 50 ou 100 ml.
*** Durée variable en fonction du nombre de bolus réalisés. Il est conseillé que cette durée n'excède pas 7 jours pour des raisons d'asepsie.

Bolus 1/24^e dose journalière

Période réfractaire 30 mn

Débit continu ^f mg/24h	Débit continu ^h mg/h	BOLUS = 1/24 mg	Dose totale* possible ^f = 48 bolus + débit continu mg	Présentation des ampoules mg	Concentration des ampoules mg/ml	Nombre d'ampoules nécessaires**	Volume de la cassette utilisée ml	Concentration finale mg/ml	Durée*** minimale de la cassette jours
24	1	1	72	100 mg	10 mg/ml	5 + 50ml de NaCl 0,9%	1000	5	6,5
60	2,5	2,5	180	100 mg	10 mg/ml	5	100	5	4
				500 mg	50 mg/ml	1 amp. + 50ml de NaCl 0,9%	100	5	2,5
120	5	5	360	100 mg	10 mg/ml	10	100	10	3,5
240	10	10	720	500 mg	50 mg/ml	5	100	25	3
480	20	20	1440	500 mg	50 mg/ml	10	100	50	3
960	40	40	2880	500 mg	50 mg/ml	10	100	50	1,5

Pour éviter tout risque d'erreur, il est conseillé, autant que possible :

- D'utiliser les ampoules de morphine sans dilution supplémentaire. Il faut cependant tenir compte du fait que les réglages des différents paramètres ne pourront pas être possibles dans tous les cas : plus les posologies sont faibles et plus il faudra diluer ; plus les posologies sont élevées et plus la concentration sera forte.
- De ne pas utiliser des ampoules de morphine de concentrations différentes.

Attention :

- Ces tableaux ne présentent pas toutes les possibilités de remplissages et ne sont donnés qu'à titre indicatif afin d'aider à la prescription et au remplissage, surtout à domicile, où les soignants ne disposent pas de réserve de stupéfiants.
- En cas de voie veineuse centrale, on rappelle que la vitesse de perfusion doit être > 0,3 ml/h. Pour cela, remplir la cassette avec une préparation de morphine plus diluée.
- L'IDE tiendra compte du fait que certains types de pompe ne permettent pas de délivrer la dose exacte demandée mais propose un chiffre approchant par défaut ou par excès.

Société Française d'Accompagnement
et de Soins Palliatifs

Outils pratiques
pour la prescription et l'utilisation
de la PCA
à l'hôpital et à domicile
pour l'administration de morphine
chez le patient atteint de cancer
et douloureux, en soins palliatifs.

Extrait des recommandations
du groupe de travail "Pôle Qualité"
de la S.F.A.P pour l'administration
de morphine par PCA.

Février 2006

106 avenue Emile Zola - 75015 Paris
www.sfap.org

Concentration et dosage des ampoules injectables de chlorhydrate ou sulfate de morphine disponibles à l'hôpital et en ville.

Morphine Laboratoire :	Quantité totale par ampoule	Volume	Concentration en mg/ml	Commercialisation ville (V) / hôpital (H)
AGUETTANT	0,5 mg	5 ml	0,1 mg/ml	V / H
AGUETTANT	1 mg	1 ml	1 mg/ml	V / H
AGUETTANT	10 mg	1 ml*	10 mg/ml	V / H
	50 mg	5 ml		V / H
	100 mg	10ml		V / H
AGUETTANT	20 mg	1 ml*	20 mg/ml	V / H
	200 mg	10 ml		V / H
AGUETTANT	400 mg	10 ml	40 mg/ml	H
AP-HP	250 mg	5 ml	50 mg/ml	H
	1000 mg	20 ml		H
LAVOISIER	1 mg	1 ml*	1 mg/ml	V / H
LAVOISIER	10 mg	1 ml*	10 mg/ml	V / H
	50 mg	5 ml		V / H
LAVOISIER	20 mg	1 ml*	20 mg/ml	V / H
	100 mg	5 ml		V / H
LAVOISIER	500 mg	10 ml	50 mg/ml	V / H
COOPER	10 mg	1 ml*	10 mg/ml	V / H
	20 mg	2 ml		V / H
	50 mg	5 ml		V / H
	100 mg	10 ml		V / H
MERAM	10 mg	1 ml*	10 mg/ml	V / H
MERAM	20 mg	1 ml*	20 mg/ml	V / H
RENAUDIN	1 mg	1 ml*	1 mg/ml	H
RENAUDIN	10 mg	1 ml*	10 mg/ml	H
	50 mg	5 ml		H
RENAUDIN	20 mg	1 ml*	20 mg/ml	H
	100 mg	5 ml		H
RENAUDIN	400 mg	10 ml	40 mg/ml	H

*non adapté à l'utilisation d'une PCA

À compter, au plus tard, du 15 octobre 2005, l'étiquetage des ampoules de morphine injectable ne devra plus s'afficher en pourcentage mais inscrire dans l'ordre : la quantité de morphine par ampoule, le volume total de solution par ampoule et la concentration de morphine en mg/ml de solution par ampoule.

À titre d'exemple : Les ampoules de 5 ml dosées à 10 mg/ml de morphine seront désormais étiquetées comme suit : Morphine 50 mg - 5 ml (10 mg/ml) - Voies injectables.

Modèles d'ordonnances nécessaires pour la prescription de morphine administrée par PCA :

- * ordonnance de morphine pour le pharmacien (ordonnance sécurisée),
- * ordonnance pour l'acte infirmier,
- * ordonnance de la PCA pour le pharmacien ou le prestataire de service.

SPÉCIMEN

À RECOPIER SUR UNE ORDONNANCE SÉCURISÉE

Morphine injectable

..... milligrammes * (en lettres)

par jour :

- en sous-cutané
- en intraveineux avec pompe PCA.

Soit ampoules de morphine

à milligrammes pour 28 jours.

Bien inscrire en toute lettre la posologie maximale que peut recevoir le patient en cumulant la dose de fond et celle de tous les bolus autorisés.

Ce document, destiné à l'infirmier(e), tient lieu d'ordonnance et s'intègre dans le cadre du traitement de l'affection de longue durée.

Identification du prescripteur

NOM :

Prénom :

N° S.S. :

Faire pratiquer par une IDE à domicile tous les jours dimanches et jours fériés compris pendant jours ou mois :

- Une perfusion de morphine : par voie sous-cutanée par voie veineuse centrale en continu par un système actif ambulatoire (PCA) :
 Débit continu mg/h
 Dose du bolus mg
 Période réfractaire entre les bolus min
 Nombre maximum de bolus /h
- Pose, organisation et surveillance de la perfusion.
- Changement de l'aiguille et pansement tous les 3 jours (± selon protocoles) si voie sous-cutanée ou tous les 7 jours si voie veineuse centrale et plus souvent si nécessaire.
- Évaluation douleur et surveillance du traitement.

Ce document, destiné au pharmacien ou au prestataire de service, tient lieu d'ordonnance et s'intègre dans le cadre du traitement de l'affection de longue durée.

Identification du prescripteur

NOM :

Prénom :

N° S.S. :

Forfait de mise à disposition du système actif de perfusion portable (ou non portable) avec PCA.

- Location de la pompe type pour une durée de (en jours ou en mois).
- Accessoires de remplissage et de perfusion adaptés : cassette de millilitres ou poches souples de millilitres.
- Si chambre implantable : une aiguille d'Huber de type I ou type II et un set de pose pour chambre implantable par semaine soit aiguilles pour mois.
- Si cathéter central tunnelisé : un set de pose pour cathéter central tunnelisé par semaine.
- Si voie sous-cutanée : deux sets de pose pour voie sous-cutanée par semaine.

CONSIGNES DE SURVEILLANCE

DOULEUR	SÉDATION	SURDOSAGE
Échelles d'autoévaluation EVA/EN de 0 à 10 EVS de 0 à 4	Patient éveillé-orienté.....1 Somnolent.....2 Yeux fermés répondant à l'appel.....3 Yeux fermés répondant à une stimulation tactile légère (traction lobe oreille).....4 Yeux fermés ne répondant pas à une stimulation tactile légère.....5	Si score de sédation >2 et FR<10 : appel du médecin. Si score de sédation >3 et FR<8 : appel du médecin et préparer une seringue de naloxone : 1 ampoule de 0,4 mg dans 1 ml + 9 ml de sérum physiologique. Réaliser la titration de naloxone : On injecte 1 ml toutes les 2 mn, soit 0,04 mg, jusqu'à récupération d'une fréquence respiratoire supérieure à 10/mn. Puis perfusion dose titration dans 250 ml sur 3 à 4 heures (Cf. Vidal)
Pas de douleur0 Douleur légère.....1 Douleur modérée.....2 Douleur intense.....3 Douleur très intense.....4	À partir du score 2, surveiller la fréquence respiratoire.	

CONSIGNES DE MAINTENANCE

AVANT TOUTE MANIPULATION, ARRÊTER LA POMPE :

POMPE LEGACY :

Maintenir marche/arrêt enfoncée jusqu'à l'apparition des trois traits, puis du mot "arrêt" à l'écran, idem pour la remise en route (disparition des trois traits ; puis apparition du mot "marche").

POMPE ABBOTT :

Boutons : FIN et DÉBUT.

PILES : à changer toutes les 72 h.

NB : le fait de remplacer les piles ne déprogramme pas la pompe, si celle-ci est bien en position arrêt.

TUBULURES : s'assurer qu'il n'y a pas d'obstruction (coude, clamps).

POINT DE PONCTION : à changer au moindre doute : érythème, induration, œdème, mauvaise diffusion du produit. S'il n'y a pas de problème local, on peut changer tous les 3 jours pour l'administration par voie SC (selon les protocoles propres à chaque institution, la durée peut aller jusqu'à 10 jours). Pour la voie IV, suivre les protocoles du CLIN.

SURVEILLANCE DU VOLUME RÉSIDUEL DE MORPHINE DANS LA CASSETTE : affiché en millilitre à l'écran. Si il est bas, changer rapidement de réservoir.

ANNEXE 7
CIRCULAIRE du 25 mars 2008 relative à l'organisation des soins palliatifs

MINISTERE DE LA SANTE, DE LA JEUNESSE, DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE

DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET
DE L'ORGANISATION DES SOINS
Sous-direction de l'organisation
du système de soins
Bureau de l'organisation régionale des
soins et populations spécifiques (02)

Personne chargée du dossier: Christophe Trémoureux tél.: 01 40 56 52 78 fax: 01 40565089 mél. :
christophe.tremoureux@sante.gouv.fr

La ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de
la vie associative

à

Mesdames et Messieurs les directeurs des agences
régionales de l'hospitalisation (pour diffusion et mise en
oeuvre)

Mesdames et Messieurs les préfets de région,
Directions régionales des affaires sanitaires et sociales
(pour information)

Mesdames et Messieurs les préfets de département
Directions départementales des affaires sanitaires et
sociales
(pour information)

CIRCULAIRE *WDHOS/02/2008/99* du 25 mars 2008 relative à l'organisation des soins palliatifs

Date d'application: immédiate NOR: SJS0830212C Classement thématique: Etablissements de santé

Résumé: la présente circulaire précise les orientations de la politique des soins palliatifs, fondée sur le développement de la démarche palliative. Elle fournit des référentiels d'organisation des soins pour chacun des dispositifs hospitaliers de la prise en charge palliative et précise le rôle du bénévolat d'accompagnement.

Mots clés: démarche palliative; culture palliative; lits identifiés de soins palliatifs; équipe mobile de soins palliatifs; unités de soins palliatifs; hospitalisation à domicile; bénévoles d'accompagnement; réseaux; SROS III; CPOM.

Textes de référence:

Loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit d'accès aux soins palliatifs

Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie

Décrets n° 2006-119 relatif aux directives anticipées et n° 2006-120 relatif à la procédure collégiale, prévues par la loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie

Décret n° 2006-122 relatifs au contenu du projet d'établissement ou de service social ou médico-social en matière de soins palliatifs

Circulaire DH/EO 2 n° 2000/295 du 30 mai 2000 relative à l'hospitalisation à domicile

Circulaire DHOS/O 2/DGS/SD 5 D n° 2002-98 du 19 février 2002 relative à l'organisation des soins palliatifs et de l'accompagnement

Circulaire DHOS/02 n° 035601 du 5 mai 2004 relative à la diffusion du guide de bonnes pratiques d'une démarche palliative en établissements

Circulaire DHOS/02 n° 2004-257 du 9 juin 2004 relative à la diffusion du guide pour l'élaboration du dossier de demande de lits identifiés en soins palliatifs

Circulaire DHOS/03 n° 2006-506 du 1^{er} décembre 2006 relative à l'hospitalisation à domicile

Textes abrogés ou modifiés: néant

Annexes :

Annexe 1 : Référentiel d'organisation des soins relatif aux lits identifiés de soins palliatifs;

Annexe 2 : Référentiel d'organisation des soins relatif aux équipes mobiles de soins palliatifs ;

Annexe 3 : Référentiel d'organisation des soins relatif aux unités de soins palliatifs ;

Annexe 4 : Référentiel relatif aux soins palliatifs en hospitalisation à domicile;

Annexe 5 : Définition, missions et obligations du bénévolat d'accompagnement en matière de soins palliatifs.

La loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit d'accès aux soins palliatifs a posé le principe du développement des soins palliatifs. Cette disposition s'est progressivement mise en oeuvre sous l'égide du plan triennal de développement des soins palliatifs (1999-2001), du programme national de développement des soins palliatifs (2002-2005) et du plan Cancer (2003-2007). Si la circulaire DHOS/02/DGS/SD5D n° 2002-98 du 19 février 2002 relative à l'organisation des soins palliatifs et de l'accompagnement a favorisé cette montée en charge, le maillage de l'offre en soins palliatifs reste inégal d'une région à l'autre. L'accès de tous aux soins palliatifs demeure donc un enjeu majeur dans le contexte de la loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie.

La présente circulaire a pour objet de préciser les orientations de la politique actuelle de soins palliatifs, qui repose en tout premier lieu sur le développement de la démarche palliative. L'objectif est de doubler la capacité de l'offre de soins en vue de prendre en charge et d'accompagner les patients en fin de vie. À cette fin, des référentiels d'organisation pour chacun des dispositifs hospitaliers sont explicités, et le rôle des bénévoles d'accompagnement est précisé.

1. LA SITUATION ACTUELLE DES SOINS PALLIATIFS: CONSTAT ET APPORTS DE LA LOI DU 22 AVRIL 2005

Les soins palliatifs sont des soins actifs et continus pratiqués par une équipe multidisciplinaire, en collaboration avec des bénévoles d'accompagnement, en institution ou à domicile. Ils visent à soulager la

douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage. Ils ont pour but de préserver la meilleure qualité de vie possible jusqu'à la mort.

La prise en charge en soins palliatifs est organisée au travers de différentes structures de soins au sein des établissements de santé, à domicile et dans les établissements et services médico-sociaux.

L'offre de soins palliatifs est organisée de manière graduée et adaptée aux besoins des patients.

La loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie institue le refus de toute «obstination déraisonnable », permettant de suspendre ou de ne pas entreprendre des actes apparaissant inutiles ou disproportionnés. La loi rappelle que les médecins sauvegardent la dignité du mourant en assurant des soins palliatifs; elle réaffirme le droit aux soins palliatifs.

2. LES ORIENTATIONS DE LA POLITIQUE DES SOINS PALLIATIFS

2.1 Les principes de la démarche palliative

Les fondements de la démarche palliative ont été précisés dans la circulaire DHOS/02 n° 035601 du 5 mai 2004 visée en référence. Ils reposent sur les principes énoncés ci-après.

La démarche palliative consiste à asseoir et développer les soins palliatifs dans tous les établissements, les services, de même qu'à domicile, en facilitant la prise en charge des patients en fin de vie et de l'accompagnement de leurs proches. Elle s'appuie sur la participation des équipes soignantes, dans une démarche de soutien et de formation.

Les éléments constitutifs de la démarche palliative sont les suivants:

- 1) évaluation des besoins et mise en oeuvre de projets de soins personnalisés;
- 2) réalisation d'un projet de prise en charge des patients et des proches;
- 3) mise en place de réunions pluri-professionnelles de discussions de cas de malades;
- 4) soutien des soignants en particulier en situation de crise;
- 5) mise en place de formations multidisciplinaires et pluri-professionnelles au sein des unités de soins.

Ils doivent permettre de mieux assurer les missions de :

- soulagement de la douleur et des autres symptômes;
- prise en charge de la souffrance psychique;
- soutien de l'entourage;
- sauvegarde de la dignité; à cet égard, une attention particulière est portée aux données relatives au patient en lien avec les droits des patients en fin de vie (lois du 4 mars 2002 et 22 avril 2005 susvisées).

2.2 Gradation des prises en charge

Le recours aux soins palliatifs s'organise en plusieurs niveaux de prise en charge, auxquels vient s'ajouter si besoin une équipe mobile de soins palliatifs (EMSP), composée de plusieurs professionnels (médecin, infirmier, psychologue, kinésithérapeute et assistant de service social). Les équipes mobiles interviennent en appui des professionnels qui effectuent ces prises en charge.

Le premier niveau est un accompagnement palliatif dans un service hospitalier sans lit identifié.

Les lits identifiés (LISP) constituent le deuxième niveau, par l'application d'une démarche palliative spécifique au sein des services non totalement dédiés aux soins palliatifs, confrontés à des fins de vie ou

des décès fréquents. La responsabilité de la démarche palliative repose sur la désignation d'un référent de soins palliatifs, en lien avec les dispositifs spécialisés. Les lits identifiés contribuent, avec les équipes mobiles, au développement transversal des soins palliatifs dans les établissements de santé.

Les unités de soins palliatifs (USP) sont, au sein des établissements de santé, le troisième maillon d'une prise en charge qui est graduée en fonction de la complexité des situations rencontrées. Le recours à l'unité de soins palliatifs concerne les situations les plus complexes de fin de vie.

Les équipes mobiles et les unités dédiées ont en commun des missions d'expertise. Leurs domaines d'interventions peuvent dépasser les limites du champ de "hôpital.

L'hospitalisation à domicile (HAD), en raison du statut d'établissement de santé de ses structures, est un acteur essentiel de l'organisation, au domicile, des soins palliatifs pour des patients en fin de vie. L'HAD peut également être amenée en application de l'article R.6121-4 du code de la santé publique (CSP) à intervenir dans les établissements accueillant des personnes âgées.

Les réseaux de soins palliatifs jouent un rôle central dans l'organisation de l'offre en soins palliatifs, en établissements de santé, au domicile et en structures médico-sociales. Ils permettent notamment de coordonner les acteurs, qu'il s'agisse des établissements de santé (dont l'hospitalisation à domicile), des intervenants libéraux ou des associations. Ces réseaux facilitent le passage entre les différents niveaux dans un objectif de continuité et à de qualité des prises en charges pour permettre, le cas échéant, des hospitalisations de repli, ou de répit, en fonction des besoins des patients et de leur entourage.

2.3 Formation

Aucune prestation de soins palliatifs de qualité ne peut être mise en oeuvre dans un établissement de santé sans des personnels formés à la démarche palliative et motivés par celle-ci. La politique de formation des professionnels apparaît comme l'un des leviers essentiels pour le développement de cette démarche. Je souhaite donc que les établissements mettent en place, pour les personnels concernés, un plan de formation pluriannuel.

Les contenus de formation doivent être établis avec des professionnels de soins palliatifs. Les modalités de formation doivent être basées sur l'interdisciplinarité, les formateurs étant les professionnels de soins palliatifs.

Le plan de formation pour l'amélioration de la prise en charge de la douleur, des soins palliatifs et de la fin de vie des personnes âgées actuellement en cours de mise en oeuvre dans les établissements d'hébergement des personnes âgées dépendantes en 2007 et 2008 contribue également à la diffusion de la culture palliative.

3. L'INSCRIPTION DES SOINS PALLIATIFS DANS UNE DYNAMIQUE D'ORGANISATION TERRITORIALE NÉGOCIÉE

Les soins palliatifs font l'objet d'un volet spécifique au sein des schémas régionaux d'organisation sanitaire de troisième génération (SROS III) pour la période 2006-2011. Ces volets détaillent les objectifs que se fixent les agences régionales de l'hospitalisation dans le domaine des soins palliatifs, en lien avec leurs partenaires.

Aux termes de l'art L 6114-2 du CSP, les contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens (CPOM) doivent identifier les services au sein desquels sont dispensés les soins palliatifs et définir, pour chacun, les besoins de formation des référents en soins palliatifs et le nombre de lits qui doivent être identifiés comme des lits de soins palliatifs. Le projet médical des établissements concernés doit également comprendre un volet "activité palliative des services", qui identifie les services de l'établissement au sein desquels sont dispensés les soins palliatifs.

C'est pourquoi les contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens avec les établissements de santé doivent préciser, pour chacun d'eux ses missions dans le domaine des soins palliatifs, les actions programmées, le calendrier de mise en oeuvre et les modalités d'évaluation.

Je souhaite donc que cette identification des soins palliatifs dans les CPOM donne lieu à une définition de plans d'actions sur la base de référentiels d'organisation des soins.

4. DES REFERENTIELS D'ORGANISATION DES SOINS POUR ORGANISER LE DEPLOIEMENT DES SOINS PALLIATIFS

L'identification des types de prises en charge est un préalable indispensable au développement des soins palliatifs dans une logique de graduation et d'adaptation aux besoins des patients.

Les référentiels d'organisation des soins présentés en annexe de la présente circulaire mentionnent les cibles qu'il convient d'atteindre progressivement en matière d'équipement et de personnels, sans pour autant qu'elles constituent des normes quantitatives et techniques. Ils sont complétés par une annexe concernant le rôle des bénévoles d'accompagnement. Par ailleurs, un référentiel relatif aux réseaux de soins palliatifs actuellement en cours d'élaboration par la Caisse nationale d'assurance maladie et la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, sera prochainement diffusé par voie de circulaire.

5. UNE NÉCESSAIRE ACCÉLÉRATION DE LA MISE EN PLACE DES STRUCTURES DE SOINS PALLIATIFS

Avec le développement de la formation, les référentiels d'organisation des soins constituent l'un des outils permettant de structurer la prise en charge des soins palliatifs et d'établir les collaborations entre l'hôpital, les structures médico-sociales et la ville.

Afin de pouvoir, dès 2008, formaliser le développement des soins palliatifs, je vous demande de commencer sans délais l'identification des besoins, en vue de préparer le doublement des capacités de prise en charge conformément aux engagements du président de la République. Vous veillerez à adapter quantitativement et qualitativement les réponses, tout en recherchant la fluidité dans la prise en charge des patients.

La circulaire budgétaire de 2008 détaillera les moyens financiers nouveaux qui contribueront au renforcement du déploiement des dispositifs de soins palliatifs. Elle s'attachera particulièrement à la création de lits identifiés dans les services de soins de suite et de réadaptation et au développement des équipes mobiles.

Afin de suivre la progression de l'offre de soins palliatifs, la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins organisera au tout début de l'année 2008, dans le cadre d'une enquête annuelle renouvelée plus qualitative et comportant un volet prospectif, un bilan de l'offre portant sur les dispositifs de prise en charge dans le domaine des soins palliatifs.

Je compte sur vous pour diffuser cette circulaire et ses annexes aux établissements de santé et vous assurer de sa mise en oeuvre. Vous me ferez part, sous le présent timbre des difficultés que vous pourriez rencontrer.

La Ministre de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative
Roselyne Bachelot-Narquin

Annexe 1 -Référentiel d'organisation des soins relatif aux lits identifiés de soins palliatifs (LISP)

1. DÉFINITION

Les lits identifiés de soins palliatifs (LISP) se situent dans des services qui sont confrontés à des fins de vie ou des décès fréquents, mais dont l'activité n'est pas exclusivement consacrée aux soins palliatifs. L'individualisation de LISP au sein d'un service ou d'une unité de soins permet d'optimiser son organisation pour apporter une réponse plus adaptée à des patients qui relèvent de soins palliatifs et d'un accompagnement, comme à leurs proches.

2. MISSIONS

Les LISP permettent d'assurer une prise en charge de proximité. Les soins sont prodigués, le cas échéant, par les mêmes équipes ayant pris en charge les soins curatifs des patients assurant ainsi la continuité entre ces différentes formes de prise en charge.

Les LISP font appel à des équipes médicales et paramédicales formées aux techniques des prises en charge palliatives et mettent en oeuvre, dans un cadre adapté, les recommandations de bonne pratique en matière de soins palliatifs. Les établissements concernés s'obligent dans ce cadre à autoriser la présence des proches et à favoriser l'action des bénévoles d'accompagnement. L'ensemble de ces éléments inscrit les LISP dans le respect de la démarche palliative.

Les lits identifiés de soins palliatifs permettent d'assurer la prise en charge des patients dont l'état nécessite des soins palliatifs, sans se trouver pour autant dans une situation trop complexe en termes de clinique ou d'éthique, et ne rendant donc pas nécessaire le recours systématique à une expertise ou un plateau technique.

Les LISP ont des missions de soins et d'accompagnement des proches. En dehors des activités dévolues aux référents soins palliatifs des LISP (évoquées au point 3.1), ces missions se déclinent dans la pratique de l'ensemble des soignants du service par :

- la prise en charge de malades relevant de la spécialité du service; cette prise en charge intègre la démarche palliative ;
- l'accueil de malades relevant de soins palliatifs, extérieurs au service, dans le cadre de la collaboration avec les équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP) ou les réseaux de soins palliatifs par exemple ;
- l'écoute et l'accompagnement des proches ;
- la participation éventuelle aux groupes d'analyse des pratiques et/ou groupes de parole ;
- le soutien des proches avant, pendant et après le décès (respect des rites mortuaires, aide aux démarches administratives, accompagnement systématique des personnes endeuillées...).

Une attention particulière est portée au respect des corps des patients décédés :

- la mise à disposition d'un document récapitulatif des différents rites ;
- la procédure de présentation des corps possible dans la chambre avant transfert dans une chambre mortuaire
- la réalisation conforme aux bonnes pratiques de la toilette mortuaire et de l'habillement du mort le cas échéant
- le lien avec une chambre mortuaire pour respecter l'obligation faite aux établissements hospitaliers de conservation des corps pendant au moins 3 jours;
- le respect d'un délai de décence après le décès d'un patient avant une nouvelle admission.

3. ORGANISATION

Les LISP s'inscrivent dans une organisation graduée des soins palliatifs et se conçoivent dans un esprit de mutualisation des compétences et des moyens. Les établissements de santé disposant de LISP ont vocation à participer à un réseau de santé de soins palliatifs, de cancérologie ou de gériatrie.

L'organisation du service doit permettre, si les personnes le souhaitent:

-l'intervention d'un psychologue auprès des patients concernés ou leurs proches; -l'intervention d'un assistant de service social auprès des patients concernés ou leurs proches; -l'intervention de bénévoles d'accompagnement auprès des patients et de leurs proches accueillis; -ainsi que des visites libres aux patients, sans horaires prédéfinis, et des échanges entre membres

de l'équipe, proches et bénévoles d'accompagnement; -et l'accueil direct de patients en situation de crise.

La pluridisciplinarité est nécessaire pour assurer la qualité de la prise en charge et de l'adaptation du projet de soins aux besoins du patient et de ses proches. L'organisation retenue pour les LISP doit donc identifier et réserver des temps partagés en équipe consacrés aux échanges d'informations et aux synthèses cliniques. Les modalités de soutien envisagées pour l'équipe (groupe de parole *eVou* d'analyse des pratiques, réunions d'analyse de cas, ...) doivent être définies. Le recours à une supervision individuelle doit être possible.

3.1 Rôle du référent

Un référent « soins palliatifs» médecin et un référent soignant sont identifiés dans le service concerné. Ils ont un rôle particulier en matière de coordination et sont plus particulièrement chargés:

-des entretiens de concertation décisionnelle, en s'inscrivant dans une démarche d'équipe; des recours et des formations concernant les entretiens d'annonce ou d'explication pour les patients, en lien étroit avec les autres médecins intervenant dans la prise en charge du patient (médecin généraliste, oncologue, autre spécialiste...); des entretiens d'annonce ou d'explication pour les proches; de l'articulation avec les autres équipes participant à la dynamique des soins de support, et plus généralement des liens avec l'équipe mobile de soins palliatifs, l'unité de soins palliatifs (USP), la consultation douleurs, l'équipe diététique; de l'organisation des hospitalisations de repli en LISP ou en USP (lorsque la prise en charge n'apparaît plus adaptée respectivement à domicile ou en LISP), ou d'une hospitalisation de répit (quand les professionnels ou les aidants éprouvent le besoin de « faire une pause »).

3.2 Critères d'admission

Qu'il ait été suivi dans le service concerné, qu'il vienne d'autres services de l'hôpital, d'autres établissements sanitaires ou médico-sociaux, ou encore de leur domicile, la décision d'accueillir un patient dans un LISP s'effectue avec l'avis conjoint de la personne malade ou de ses proches, du médecin prenant en charge habituellement le patient, du médecin « référent» du service.

L'admission doit s'appuyer sur une évaluation globale médico-psychosociale du patient. Elle donne lieu à un projet de soins individualisé, évolutif, inscrit dans le dossier médical. La décision de sortie du patient est prise sur les mêmes bases.

3.3 Coopérations

Les LISP doivent pouvoir bénéficier de l'intervention intra ou inter-hospitalière d'une équipe mobile de soins palliatifs.

L'articulation des LISP avec les autres structures, et en particulier les équipes mobiles de soins palliatifs qui représentent des partenaires privilégiés, doit être formalisée. En cas de difficultés, le recours aux EMSP doit être suffisamment anticipé pour éviter les situations de souffrance des patients, des proches, des personnels.

La signature de conventions définissant les modalités de coopération avec les acteurs du maintien à domicile (hospitalisation à domicile, associations d'aides à domicile, services de soins infirmiers à domicile), les réseaux de santé, les établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes ou non -ou d'autres établissements médico-sociaux est nécessaire, afin notamment d'assurer des conditions satisfaisantes de retour du patient à son domicile dans le respect du principe de continuité des soins et de son libre choix. Ces conventions facilitent également les réhospitalisations (hospitalisations dites de repli) des patients à domicile ou pris en charge au sein d'une structure ou d'un service lorsqu'elles sont nécessaires.

Enfin, la présence de bénévoles d'accompagnement au sein des services disposant de LISP est conditionnée par la signature préalable d'une convention entre l'association et l'établissement de santé.

Les lits identifiés peuvent relever d'une activité de court séjour, de moyen séjour ou de soins de longue durée. La nature des pathologies prises en charge dans le service et le nombre de situations de fin de vie qu'elle génère, la fréquence des décès, l'âge moyen des patients sont des critères à prendre en compte pour apprécier l'opportunité d'identifier des lits au sein d'une unité de soins.

L'appréciation du besoin à couvrir est précisée dans le volet obligatoire « soins palliatifs » des SROS. L'identification des LISP est assurée par l'agence régionale d'hospitalisation (ARH), et fait l'objet d'une contractualisation entre les établissements de santé et l'ARH dans la mesure où l'attribution de moyens supplémentaires s'avère nécessaire. Un arrêté en établit alors le nombre et un avenant au contrat pluriannuel d'objectif et de moyens précise la mobilisation des ressources humaines. Cette reconnaissance ouvre droit, lorsqu'il s'agit de lits de court séjour, à une tarification spécifique (GHS 7958).

4. MOYENS DE FONCTIONNEMENT

4.1 Effectifs

Au delà des missions générales de toute unité de soins, les LISP bénéficient d'un ratio de personnel majoré afin de mettre en oeuvre les missions spécifiques liées à l'accompagnement de la fin de vie. L'évaluation de la charge de travail spécifique mise en oeuvre dans les LISP justifie qu'un renfort de temps de personnel soit accordé pour aider à la prise en charge des patients (augmentation du ratio d'infirmier ou d'aide soignant de 0,30 ETP par rapport au lit standard).

4.2 Formation et compétences des personnels

L'ensemble des personnels du service disposant de LISP concerné doit bénéficier d'une formation en soins palliatifs, connaître la démarche palliative et sa mise en oeuvre telle que décrite dans le guide de bonnes pratiques d'une démarche palliative en établissements, connaître et mettre en application les éléments du guide pour l'élaboration du dossier de demande de lits identifiés en soins palliatifs.

Le ou les référents en soins palliatifs doivent avoir une expérience pratique dans une équipe spécialisée en soins palliatifs (USP ou EMSP) et s'inscrire dans une démarche de formation continue, une formation approfondie en soins palliatifs accompagnée d'un diplôme de type inter universitaire (DIU), ou d'un Diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) "médecine de la douleur et médecine palliative".

4.3 Moyens matériels spécifiques

Les établissements disposant de LISP doivent pouvoir mettre des chambres individuelles à disposition des patients concernés et être en mesure de disposer d'un lit d'appoint pour les proches, dans la chambre du patient. Il est nécessaire de disposer d'une pièce d'accueil ou de repos pour les proches, d'un lieu pour les bénévoles d'accompagnement, ainsi que de locaux de réunion destinés notamment aux entretiens avec les proches, aux réunions de l'équipe.

5. INDICATEURS DE SUIVI

- nombre de LISP ;
- pourcentage de séjours dans l'unité de soins dont le motif d'admission est le soin palliatif ;
- nombre de réunions pluridisciplinaires (de synthèse, d'analyse de cas, d'analyse des pratiques, groupe de parole...) consacrées aux soins palliatifs ;
- pourcentage d'infirmiers et d'aides soignants formés aux soins palliatifs et/ou à la douleur au sein du service ;
- possibilité de recourir à une EMSP interne ou externe (convention).

Annexe 2 -Référentiel d'organisation des soins relatif aux équipes mobiles de soins palliatifs (EM8P)

1. DÉFINITION

L'équipe mobile de soins palliatifs (EMSP) est une équipe multidisciplinaire et pluriprofessionnelle rattachée à un établissement de santé qui se déplace au lit du malade et auprès des soignants, à la demande des professionnels de l'établissement de santé. Ses membres ne pratiquent en principe pas directement d'actes de soins, la responsabilité de ceux-ci incombant au médecin qui a en charge la personne malade dans le service ou qui a fait appel à l'équipe mobile.

L'équipe mobile exerce une activité transversale au sein de l'établissement de santé. Elle exerce un rôle de conseil et de soutien auprès des équipes soignantes des services, et participe à la diffusion de la démarche palliative au sein de l'établissement.

L'équipe mobile peut également avoir une activité inter hospitalière.

A titre expérimental, une équipe mobile peut intervenir ou dans une institution médico-sociale, voire à domicile, dans le cadre d'un réseau ou non. Ces expérimentations s'accompagnent d'une évaluation rigoureuse.

2. MISSIONS

L'équipe mobile a pour but de faciliter la mise en place de la démarche palliative et d'accompagnement dans les services d'hospitalisation, qu'ils disposent ou non de lits identifiés de soins palliatifs (LISP). Elle participe à la continuité des soins palliatifs au sein de l'établissement, et au sein du territoire qu'elle dessert lorsqu'elle intervient à l'extérieur de l'établissement ainsi qu'à la permanence téléphonique.

L'équipe mobile contribue à la formation pratique et théorique des équipes mettant en oeuvre des soins palliatifs et à la diffusion d'informations et de documents méthodologiques relatifs aux bonnes pratiques des soins palliatifs. Cette mission est à la croisée des missions de soins et de formation.

L'équipe mobile contribue à la recherche clinique dans le domaine des soins palliatifs.

Les équipes mobiles ont vocation à participer à la dynamique des réseaux de santé.

L'ensemble de ces missions nécessite une compétence particulière des membres de l'EMSP ainsi qu'une disponibilité pour répondre efficacement aux demandes d'aides.

3. OBJECTIFS OPÉRATIONNELS

3.1 Mettre en oeuvre des actions de conseil, de soutien, et de concertation auprès des professionnels et équipes référents

Ces actions s'exercent au bénéfice d'un patient, mais s'adressent aux professionnels et équipes référents confrontés à des problématiques complexes liées à l'évolution d'une maladie grave et à la fin de vie. Elles peuvent s'inscrire notamment dans les lieux de concertation déjà existants (ou qu'elles contribueront à mettre en place) comme les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) et les réunions consultatives d'éthique. L'EMSP intervient à la demande d'un professionnel ou de l'équipe référente confronté à des difficultés dans l'accompagnement et les soins d'un patient.

- l'intervention de l'EMSP comprend un temps d'échange avec le professionnel ou l'équipe référent: il est souhaitable que l'intervention de l'équipe mobile soit le plus précoce possible au cours de la prise en charge d'un patient ou le soutien d'une équipe. Il peut s'agir d'actions de conseil aux équipes ;
- l'EMSP assure également le soutien et le compagnonnage des équipes qui le souhaitent par des temps de concertation, et/ou des temps d'analyse de la pratique, avec un ou plusieurs professionnels de l'équipe demandeuse ;

- elle propose une aide à la réflexion, à la prise de décision, des discussions multidisciplinaires d'ordre éthique au cours de la maladie et/ou en fin de vie, une aide à l'adaptation relationnelle...

Les personnels des EMSP sont amenés à donner des conseils, à faciliter les échanges de compétences et de connaissances, à favoriser l'analyse des pratiques, dans les domaines du soin (gestes), de l'évaluation des différentes composantes de la souffrance (somatique, sociale, psychologique et spirituelle), du soulagement des symptômes physiques et psychiques, de la prévention des situations de crise (prescriptions et procédures anticipées), de la communication et de la relation, du soutien de l'entourage. Avec l'équipe référente du malade, les personnels des EMSP contribuent à l'étude de la possibilité et de la faisabilité du retour à domicile.

Les EMSP facilitent la réflexion éthique en favorisant les procédures collégiales ; elles assurent ponctuellement des réunions de «débriefting» au sein des équipes confrontées à des situations difficiles, afin de prévenir ou accompagner la souffrance des soignants, et aident les équipes qui souhaitent pérenniser ces dynamiques par la création de groupes de parole.

3.2 Assurer le soutien psychologique et/ou social des proches pendant la maladie ou après le décès

Dans le cadre de cette mission de soutien des proches, l'EMSP veille à communiquer et collaborer avec les autres professionnels ou équipes impliquées dans l'accompagnement et à organiser, quand cela est pertinent, un relais avec d'autres professionnels des domaines psychologique et social, ou l'intervention d'une association d'accompagnement.

3.3 Mettre en oeuvre des actions de formation

Les EMSP ont un rôle essentiel pour faciliter l'intégration et le développement de la démarche palliative dans les soins donnés aux malades quel que soit le lieu de prise en charge. La formation des acteurs de santé est un levier majeur de cette évolution. A ce titre, les EMSP peuvent participer aux actions de formation des professionnels et équipes prenant en charge les patients :

- en formation continue:
 - formation spécifique aux soins palliatifs : il est souhaitable que ces actions soient élaborées avec l'unité de soins palliatifs (USP) référente et qu'elles soient articulées avec la formation douleur du comité de lutte contre la douleur (CLUD) ;
 - analyse des pratiques professionnelles en équipe;
 - contribution à des programmes de formation continue organisée (ex: D.U. ou D.I.U. de soins palliatifs, diplômes d'éthique clinique).
- en formation initiale : contribution à l'enseignement initial organisé par les universités, les instituts de formation en soins infirmiers (IFSI) et autres écoles de professionnels de santé.

Afin de mettre en oeuvre des formations à la pratique clinique, les EMSP ont vocation à accueillir en leur sein des stagiaires ou des professionnels en cours de formation.

3.4 Recherche

Compte tenu de la transversalité qui définit les soins palliatifs et de la répartition des malades, il est important que les équipes mobiles contribuent au développement de la recherche en soins palliatifs.

4. ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT

L'EMSP fonctionne au minimum 5 jours sur 7 aux heures ouvrables et participe à la permanence de la réponse en soins palliatifs et accompagnement. Les règles de fonctionnement de l'EMSP sont formalisées et diffusées à l'ensemble des partenaires concernés.

4.1 Principes généraux de fonctionnement

Une équipe mobile de soins palliatifs est implantée de préférence dans un établissement de santé disposant d'une USP ou de lits identifiés de soins palliatifs.

Elle est placée sous la responsabilité d'un médecin qui en assure la coordination.

Sous réserve que le dimensionnement de l'équipe le permette, une EMSP peut couvrir plusieurs établissements de santé. Dans cette hypothèse, il est nécessaire que son aire géographique soit définie. Il est souhaitable que chaque territoire de santé dispose à terme, d'au moins une EMSP.

Chaque EMSP élabore ses règles de fonctionnement et les diffuse à tous les établissements, services et personnes avec qui elle collabore.

Chaque membre de l'équipe mobile de soins palliatif mobilise ses compétences spécifiques, propres à sa fonction en respectant deux principes majeurs:

- le respect du travail en équipe pluridisciplinaire ;
- le respect du principe de non-substitution.

4.2 Différents temps d'Intervention d'une EMSP

La demande faite à une équipe mobile de soins palliatifs émane d'un professionnel de santé et peut être initiée par le patient ou ses proches. Elle est transmise après concertation avec le cadre de santé ou le médecin en charge de la personne malade. L'accord pour l'intervention de l'EMSP est donné par le médecin responsable.

L'analyse de la demande est le premier temps de l'intervention ou le préalable à l'intervention de l'EMSP. Elle porte sur:

- la pertinence de la demande;
- l'identification de la problématique;
- la définition des intervenants de l'EMSP (qui intervient? en binôme ou non ?).

Les réponses peuvent être:

- une réponse orale ponctuelle (éventuellement par téléphone) à une demande technique simple (ex: renseignement social, ajustement de dose médicamenteuse, etc...);
- une analyse de la situation clinique nécessitant :
 - un entretien avec les soignants et médecins demandeurs;
 - la consultation du dossier;
 - éventuellement une consultation auprès du patient;
 - éventuellement une rencontre des proches;
 - une concertation puis une synthèse avec l'équipe;
 - au terme de cette analyse une transmission écrite est réalisée. Elle comporte une argumentation, des propositions d'actions justifiées, des objectifs de prise en charge, des propositions de suivi par l'EMSP.
- un soutien d'équipe ;
- une réunion d'aide au cheminement et à la décision éthique;
- l'élaboration, la mise en place et la réalisation d'une formation sur un thème;
- un réajustement des recommandations à l'équipe référente après le staff pluridisciplinaire de l'EMSP.

4.3 Collaborations avec les autres structures de soins

Collaboration avec les lits Identifiés de soins palliatifs

La collaboration entre les services disposant de LISP et les EMSP optimise la prise en charge des patients, particulièrement par l'expertise clinique autour des situations difficiles, les temps de concertation, et le soutien auprès des équipes concernées. Les services ayant une activité identifiée en soins palliatifs doivent collaborer avec l'EMSP et formaliser cette collaboration. La formalisation peut porter sur les temps de réunions communs aux deux équipes, sur la possibilité pour l'EMSP de faciliter l'hospitalisation lorsqu'elle est nécessaire.

Cette collaboration doit permettre aux EMSP d'utiliser les LISP et les lits d'hospitalisation conventionnelle ou à durée déterminée de patients suivis à l'extérieur, pour les évaluations et l'ajustement des traitements.

Collaboration avec les unités de soins palliatifs

Les rapports entre équipes mobiles et unités de soins palliatifs sont des rapports privilégiés. USP et EMSP oeuvrent donc, à deux niveaux complémentaires dans une logique de recours et de ressource.

Les modalités de collaboration entre EMSP et USP doivent être précisées, afin d'optimiser le transfert des malades en situation complexe (dossier d'admission, demandes anticipées, transmission d'informations...)

Collaborations avec d'autres établissements de santé et des établissements médico4ociaux

Des conventions de collaboration peuvent permettre à l'EMSP d'intervenir dans les autres établissements de son secteur géographique. Ces conventions doivent préciser certaines modalités pratiques (responsabilités, assurance, prise en charge des frais de déplacement, de formation, etc...) ainsi que les engagements mutuels.

5. MOYENS DE FONCTIONNEMENT

5.1 Personnels

Composition de l'équipe

L'effectif de l'EMSP est adapté à l'activité qu'elle a vocation à prendre en charge. L'équipe doit être pluridisciplinaire et rechercher les complémentarités du fait de la diversité de ses missions. Médecins, cadres, infirmières, psychologues, secrétaires en sont les acteurs incontournables. Les assistants du service social, éventuellement des kinésithérapeutes ont également vocation à intégrer cette équipe. Il peut être utile de s'adjoindre d'autres compétences.

Il est indispensable que les membres des EMSP prévoient un temps hebdomadaire de staff clinique pour travailler en pluridisciplinarité sur les dossiers suivis par l'équipe: il est le lieu concret de l'interdisciplinarité d'une supervision des pratiques eUou d'un groupe de parole. Le recours à une supervision individuelle doit être possible.

Effectif

Les effectifs en équivalent temps plein indiqués ci-dessous sont établis sur la base d'une activité correspondant à une file active de 200 nouveaux patients par an ; ils correspondent à un optimum à atteindre progressivement mais ne constituent en aucune manière une norme:

- médecin: 1.5 ETP ;
- cadre infirmier: 1 ETP ;
- infirmier: 2 ETP
- secrétaire: 1 ETP ;
- psychologue: 0.75 ETP ;
- un temps de kinésithérapeute;
- assistant de service social: 0.75 ETP* ;
- superviseur (psychologue, extérieur à l'équipe) : 2 vacations par mois.

* en propre ou mis à disposition

Fonnatlon requise pour les membres de l'équipe

Le travail en équipe mobile est très particulier et complexe. La formation initiale de chaque membre de l'équipe ne prépare pas à cette dimension. C'est pourquoi le recrutement et la fonnatlon continue des membres de l'équipe sont des dimensions particulièrement importantes.

Pour l'ensemble des personnels soignants de l'équipe mobile, une expérience professionnelle de plusieurs années en dehors de l'équipe mobile ainsi qu'une formation spécifique aux soins palliatifs et à l'accompagnement sont souhaitables.

Le médecin responsable doit avoir acquis une formation spécifique en soins palliatifs (diplôme de type inter universitaire (DIU), ou Diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) "médecine de la douleur et médecine palliative"), assortie d'une expérience pratique préalable en soins palliatifs. Une formation à l'éthique et une formation à la direction et à la coordination d'équipe sont recommandées.

Une expérience ou une compétence en matière d'évaluation et de traitement de la douleur est requise pour au moins un médecin, un cadre ou IDE, au démarrage de l'équipe. La même exigence vaut pour la formation à l'éthique clinique.

Les membres de l'EMSP qui souhaitent assurer des formations doivent se former aux domaines de la pédagogie et de la communication.

Recrutement

Les personnels de l'EMSP doivent être recrutés sur la base du volontariat et répondre à un profil de poste précis. Ils doivent pouvoir être assurés qu'une demande de mutation de leur part sera considérée en priorité en cas d'épuisement professionnel. Il est nécessaire de mettre en place une formation continue de ces équipes pour le maintien à niveau et/ou l'amélioration du niveau de compétences.

5.2 Moyens matériels

Locaux

L'équipe mobile doit disposer des locaux suffisants pour permettre à l'équipe d'assurer ces différentes missions, travail pluridisciplinaire, préparation de formation, et notamment d'un secrétariat et d'un espace pour permettre l'accueil et les entretiens avec les proches.

6. INDICATEURS DE SUIVI

- nombre structures ayant formalisé leur relation avec l'établissement de l'EMSP ;
- nombre d'interventions du personnel de l'EMSP auprès des patients (dans et en dehors de son établissement de santé) ;
- nombre d'interventions téléphoniques de l'EMSP pour conseil et/ou soutien;
- pourcentage d'infirmiers de l'EMSP formés aux soins palliatifs et/ou à la douleur;
- nombre total d'heures d'enseignement en soins palliatifs réalisé par du personnel de l'EMSP.

Annexe 3 -Référentiel d'organisation des soins relatif aux unités de soins palliatifs (USP)

1. DÉFINITION DES UNITÉS DE SOINS PALLIATIFS

Les unités de soins palliatifs (USP) sont des unités spécialisées qui ont une activité spécifique et exclusive en soins palliatifs. Elles s'inscrivent dans le schéma général *d'une offre de soins globale et graduée* défini par la circulaire n° 2002/98 du 19 février 2002.

Les USP assurent une triple mission de soins, de formation et de recherche. Elles constituent un élément essentiel du maillage de l'offre régionale de soins palliatifs et ont vocation à participer à son organisation.

2. MISSIONS DES UNITÉS DE SOINS PALLIATIFS

L'USP est une structure spécialisée qui accueille de façon temporaire ou permanente toute personne atteinte de maladie grave, évolutive, mettant en jeu le pronostic vital, en phase avancée ou terminale, lorsque la prise en charge nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire ayant des compétences spécifiques.

2.1 Missions de soins et d'accompagnements complexes et de recours

Les USP prennent en charge les personnes présentant les situations les plus complexes qui ne peuvent plus être suivies à domicile, en établissement médico-social, ou dans leur service hospitalier d'origine. Elles assurent:

- l'évaluation et le traitement des symptômes complexes ou réfractaires, pouvant nécessiter une compétence ou une technicité spécifiques ou le recours à un plateau technique ;
- la gestion des situations dans lesquelles des questions complexes relevant de l'éthique se posent ;
- l'accompagnement des personnes malades et/ou de leur entourage présentant des souffrances morales et socio-familiales complexes.

2.2 Mission de formation

Elles contribuent à la formation initiale:

- elles assurent l'accompagnement des stagiaires dans le cadre de la formation initiale ainsi que dans le cadre de la formation continue ;
- elles participent à la mise en place et au fonctionnement des espaces éthiques régionaux pour les questions concernant la fin de vie ;
- elles participent au fonctionnement des centres de référence et de documentation (bibliothèque, vidéothèque... sous la responsabilité d'un documentaliste).

Les USP ont une mission de formation continue des professionnels dans la région, notamment des référents en soins palliatifs.

2.3 Mission de recherche et de ressources

Les USP assurent ou partagent la responsabilité de la conception et de la mise en oeuvre d'actions de recherche dans une dynamique pluridisciplinaire souvent multi-centrique dans les domaines de la recherche clinique et thérapeutique en soins palliatifs et accompagnement, de l'éthique en fin de vie, des sciences humaines et sociales, et de la pédagogie...

3. ACTIVITÉS SPÉCIFIQUES

Une USP est non seulement un lieu de soins pour des personnes malades et leur proches mais également un lieu de vie. Les activités en lien avec la mission de recours sont rendues possibles par l'intensité et la complémentarité de la prise en charge. Dans ce contexte, les activités imposent un travail en équipe et la mise en oeuvre d'un projet de service élaboré préalablement. Elles présupposent l'élaboration de critères d'admission et l'utilisation de dossiers de soins pluridisciplinaires. A ce titre, des réunions régulières de synthèse pluridisciplinaires, des groupes de paroles, des délibérations collégiales sont mises en place.

Une USP doit tout particulièrement veiller à l'anticipation avec les proches des procédures liées au décès ainsi qu'au respect des rites mortuaires.

4. ORGANISATION

Les USP sont un élément actif du maillage constitutif des réseaux de soins palliatifs. Elles sont les structures de référence et de recours, pour les équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP), les établissements disposant de lits identifiés de soins palliatifs (LISP) et les équipes de coordination des réseaux de soins palliatifs. Elles ont un rôle d'expert dans l'évaluation pour les soins palliatifs et l'accompagnement. Elles participent au débat public sur les questions de fin de vie. Les USP contribuent à la permanence des soins palliatifs et de l'accompagnement pour les malades hospitalisés et les proches, y compris dans le domaine du conseil et du soutien aux professionnels.

4.1 Critères d'admission

Un patient est admis en USP lorsque :

- la prise en charge ne peut plus être effectuée par l'équipe ayant en charge les soins et l'accompagnement soit à domicile soit dans une structure médico-sociale, soit dans une structure hospitalière disposant ou non de LISP ;
- la charge en soins est trop lourde ou ne permet pas le maintien soit dans une institution médicosociale, soit dans une structure hospitalière disposant ou non de LISP, soit dans le lieu de vie habituel ou souhaité ;
- l'équipe prenant en charge le patient a besoin de prendre du recul, du temps et de discuter avec l'équipe de l'USP avant de poursuivre la prise en charge ;
- la personne malade présente une détérioration majeure de sa qualité de vie personnelle ou familiale liée à l'intensité ou l'instabilité des symptômes, à une souffrance morale intense et réfractaire, à une situation socio-familiale rendant le maintien difficile dans le lieu de vie souhaité;
- il existe un questionnement difficile dans le champ de l'éthique.

C'est la multiplicité des critères qui définit la complexité et justifie l'indication d'une admission en USP.

4.2 Différents types de prise en charge

Afin de s'adapter au mieux aux besoins des patients et de leurs proches, l'USP peut prendre en charge les patients en séjours « classiques » (séjours de fin de vie dont il est difficile d'évaluer la durée), séjours « de repli », prises en charge programmées en hospitalisation à durée déterminée, consultations externes de soins palliatifs et consultations de suivi de deuil compliqué. Les USP doivent également permettre l'accueil de personnes en situations de crise ou de décompensation.

4.3 Communication et coordination

L'unité doit pouvoir être jointe au téléphone à tout moment.

L'USP assure le recueil de données médicales, psycho-sociales et familiales à l'admission du patient et, de façon continue, l'inscription au dossier médical :

- des informations données au patient par le professionnel ;
- des informations données aux proches par le professionnel ;
- de la transcription des propos tenus par le malade concernant sa maladie ;
- de la transcription des propos tenus par les proches concernant la maladie du patient ;
- du recueil d'éventuelles directives anticipées ;
- de la désignation éventuelle d'une personne de confiance ;
- des attendus des délibérations collégiales ;
- de la synthèse des réunions pluridisciplinaires.

4.4 Evaluation

Dès l'admission d'un patient et tout au long de son hospitalisation, les motifs et les objectifs de l'hospitalisation font l'objet d'évaluations régulières, tant du point de vue des soignants, que de la personne malade et des proches. Cette évaluation permet d'élaborer puis d'adapter le projet de soins et d'accompagnement personnalisé pour chaque patient.

4.5 Coopérations

Les établissements de santé comportant une unité de soins palliatifs ou une équipe mobile de soins palliatifs ont vocation à intégrer naturellement le réseau de soins palliatifs de leur territoire.

Les USP doivent pouvoir bénéficier de l'intervention intra ou inter-hospitalière d'une EMSP.

Les USP contribuent à la permanence téléphonique pour conseils aux médecins traitants ou aux référents hospitaliers, aux infirmières libérales ou hospitalières ayant en charge un malade, notamment dans le cadre de la participation active à un réseau de soins palliatifs.

Elles développent des liens étroits avec les services disposants de LISP.

Elles participent à des réunions régulières entre acteurs de l'USP, des EMSP, et des LISP pour analyser les situations complexes et prévoir les éventuelles hospitalisations.

La collaboration avec des bénévoles d'accompagnement est conditionnée par la signature d'une convention entre l'association et l'établissement de santé. L'USP organise des réunions régulières avec les bénévoles d'accompagnement et participe à leur formation qui reste sous la responsabilité de l'association.

5. CRITÈRES D'IMPLANTATION

Chaque région doit comporter au minimum une USP située dans un C.H.U ou dans un établissement autorisé ayant une activité en cancérologie. Le nombre d'USP et leurs capacités sont fonction de la densité de population, de la géographie locale et des flux de patients. Ils sont mentionnés dans le volet soins palliatifs des SROS.

Il est souhaitable que toute nouvelle USP relève du court séjour et bénéficie d'une tarification à l'activité.

6. MOYENS DE FONCTIONNEMENT

6.1 Dimensionnement

Il est recommandé qu'une USP dispose au minimum d'une capacité de 10 lits.

6.2 Effectifs

Les personnels sont recrutés sur la base du volontariat. Ils doivent bénéficier d'un tutorat comportant, pendant leur période d'intégration, un temps de travail en binôme.

Pour assurer ses missions, il est recommandé qu'une USP de 10 lits dispose au minimum de 2,5 ETP de médecins de plein exercice dont au moins un médecin ayant l'expérience de plusieurs années de pratique en soins palliatifs, 1 ETP de cadre infirmier, 9 ETP d'IDE, 10 ETP d'aide soignant, 3,5 ETP d'ASH, 1 ETP de

psychologue et du temps de kinésithérapeute, de psychomotricien et d'assistant de service social. Ces effectifs ne constituent pas des normes mais des objectifs indicatifs.

Les samedis, dimanches et jours fériés, une présence médicale d'au moins une demi journée est requise.

Le soutien de l'équipe repose notamment sur l'organisation régulière de groupes de parole, avec la possibilité de recourir à une supervision individuelle, et sur l'analyse régulière des pratiques et des situations rencontrées.

La dotation en personnel doit permettre aux USP de s'engager dans des actions de recherche et de formation universitaire.

6.3 Formation des personnels

Les personnels de l'USP doivent avoir reçu une formation de type « approfondissement en soins palliatifs et à l'accompagnement ». Pour les médecins, le cadre et une majorité de soignants, une formation de type « spécialisation » (diplôme de type inter universitaire (DIU) de soins palliatifs ou équivalence, Diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) "médecine de la douleur et médecine palliative") est recommandée. En outre, il est souhaitable qu'un membre de l'équipe (médecin, cadre ou IDE) ait eu une expérience de formateur, ou ait bénéficié d'une formation de formateur. Des formations spécifiques dans la dimension éthique, l'évaluation et le traitement de la douleur doivent également être favorisées pour au moins un référent de l'USP.

L'équipe d'une USP doit bénéficier d'une formation continue, nécessaire pour assurer la mission clinique de recours.

6.4 Moyens matériels spécifiques

Les USP doivent pouvoir mettre des chambres individuelles à disposition des patients et être en mesure de disposer d'un lit d'appoint pour les proches, dans la chambre du patient.

Il est nécessaire de disposer d'une pièce d'accueil ou de repos pour les proches, d'un lieu pour les bénévoles d'accompagnement, ainsi que de locaux de réunion destinés notamment aux entretiens avec les proches, aux réunions de l'équipe.

L'accès au plateau technique doit être organisé.

7. INDICATEURS DE SUIVI

- nombre de lits de l'USP ;
- nombre de séjours dans l'USP ;
- pourcentage de retours à domicile parmi les sorties (hors décès) ;
- nombre de réunions pluridisciplinaires ;
- pourcentage d'infirmiers et d'aides soignants formés aux soins palliatifs et/ou à la douleur ;
- nombre total d'heures d'enseignement en soins palliatifs réalisé par des membres de l'USP.

Annexe 4 -Référentiel relatif aux soins palliatifs en hospitalisation à domicile (HAD)

Ce référentiel précise les spécificités des Soins palliatifs qui sont un des domaines concernés par l'hospitalisation à domicile (HAD). La circulaire DHOS/03/2006/506 du 1^{er} décembre 2006 relative à l'hospitalisation à domicile définit précisément les orientations générales de l'HAD.

1. DÉFINITION

L'hospitalisation à domicile peut être prescrite lorsque le patient nécessite des soins complexes ou d'une technicité spécifique. Elle se justifie lorsque la charge en soins est importante.

En tant qu'établissements de santé, les structures d'HAD sont soumises à l'obligation d'assurer les soins palliatifs. A ce titre, l'HAD respecte les principes de la démarche palliative qui répondent à des impératifs de collégialité et d'interdisciplinarité.

Les structures d'hospitalisation à domicile peuvent désormais intervenir également dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées (article R. 6121-4 du code de la santé publique).

2. MISSIONS DE L'HAD DANS LE DOMAINE DES SOINS PALLIATIFS ET DE L'ACCOMPAGNEMENT

La délivrance de soins palliatifs en hospitalisation à domicile doit permettre:

- d'assurer une prise en charge de proximité en soins palliatifs axée sur le confort du patient et sa qualité de vie dans le respect de ses choix et de son cadre de vie habituel;
- de pratiquer des soins coordonnés d'une particulière intensité ou présentant des spécificités;
- d'apporter une prise en charge psychologique ou sociale renforcée adaptée au contexte de la fin de vie et du décès;
- de garantir la continuité des soins et la réactivité de l'équipe en fonction des évaluations régulières de l'état du malade;
- d'assurer l'interface en lien avec le médecin traitant, entre l'équipe d'amont et les acteurs du domicile;
- de mettre en place une traçabilité des informations transmises;
- de participer à la formation des intervenants à domicile (bénévoles, aides à domicile, acteurs sociaux et autres professionnels libéraux) ;
- d'informer et de mettre en place un soutien et un accompagnement adaptés aux proches du patient et plus généralement aux aidants ;
- de permettre le maintien à domicile du patient jusqu'à son décès, si ce maintien est souhaité par le malade et son entourage, et d'assurer un soutien durant la phase agonique et dans les heures qui suivent la mort ;
- de s'assurer de la continuité de la prise en charge (notamment psychologique ou sociale) des familles après le décès du patient en assurant le relais avec les équipes concernées;
- d'informer les proches sur les conditions et les démarches administratives nécessaires en cas de décès au domicile;
- d'organiser le retrait du matériel médical et des équipements de maintien à domicile.

3. ORGANISATION

Il n'est pas possible de définir une organisation-type des soins palliatifs en HAD, tant les organisations existantes sont variées, de par leur taille ou en raison des particularités locales des offres de soins. Il importe cependant de préciser les modalités qui permettent de garantir l'intensité, la spécificité, la continuité, la coordination et la formalisation de la prise en charge.

La complexité de la prise en charge n'est pas seulement liée aux soins techniques, mais aussi à la composante psychosociale, à l'importance du temps passé auprès du malade et de ses proches aux temps de concertation et aux besoins de soutien des soignants.

3.1 Mode d'inclusion des patients et protocole individuel de soins

Le malade est admis sur la base d'un protocole individuel de soins élaboré conjointement par le médecin coordonnateur de l'HAD, le médecin prescripteur, et le médecin traitant en lien avec l'équipe du service d'HAD et les autres intervenants du domicile.

Le protocole de soins prend en compte l'ensemble des dimensions du soin, somatique, psychologique et sociale, que requiert l'état du patient, ainsi que la nécessité de l'accompagnement du malade comme de ses proches. Il prend en compte, même s'il ne les intègre pas, les besoins d'aide à la vie quotidienne (par exemple : repas et garde à domicile).

L'information adaptée du malade et de ses proches, l'adhésion au protocole de soins et son adaptation doivent être constamment recherchées et constituer une préoccupation permanente des équipes. Le respect des choix exprimés par le malade

L'information adaptée du malade et de ses proches, l'adhésion au protocole de soins et son adaptation doivent être constamment recherchées et constituer une préoccupation permanente des équipes. Le respect des choix exprimés par le malade ou, à défaut, par la personne de confiance qu'il a désignée, est particulièrement important.

3.2 Coopérations

L'amélioration de l'articulation et de la coordination entre le service d'HAD et les différents dispositifs intervenant dans la prise en charge du patient relevant des soins palliatifs, doit permettre de réaliser un maillage pertinent du territoire dans une logique de proximité. Cette complémentarité s'inscrit pleinement dans le cadre des projets médicaux de territoire.

L'HAD a vocation à faire partie du réseau de soins palliatifs quand il existe. Une convention établit les liens entre réseau et HAD. Réciproquement, le réseau fait appel et s'appuie sur les compétences de l'équipe d'HAD pour des prises en charge d'une certaine complexité et intensité. En cas de besoin, le personnel de l'HAD doit avoir la possibilité de faire appel en appui, à des professionnels ressource en interne ou en externe (réseaux de soins palliatifs, équipes mobiles, unité de soins palliatifs, autres...)

Les équipes d'HAD doivent anticiper le lieu d'hospitalisation complète, de préférence dans les services d'origine ou dans des lits identifiés ou en unité de soins palliatifs, dès lors que l'entourage n'est plus en capacité de faire face ou lorsque la complexité et la lourdeur de la prise en charge le justifient ou, encore, à la demande du patient. Les structures d'HAD doivent être incitées à passer des conventions avec des établissements d'hospitalisation complète qui s'engagent notamment à réadmettre, sans délai, un patient pris en charge en HAD, si possible dans le même service ou dans le même pôle. Ces conventions précisent en outre le concours des établissements de santé en amont d'un transfert d'un patient en HAD (mise à disposition de procédures thérapeutiques, de protocoles de soins...)

Des conventions peuvent être passées avec des structures proposant les services d'auxiliaires de vie, d'aides à domicile ou de gardes-malades ainsi qu'avec des associations de bénévoles d'accompagnement. Un des éléments de la qualité de la prise en charge repose sur la stabilité des intervenants au chevet du patient.

4. MOYENS

Fonction

La formation de l'équipe d'HAD aux soins palliatifs et à la prise en charge de la douleur est nécessaire.

L'équipe doit, au minimum, s'inscrire dans une formation continue et adaptée et portant tant sur les aspects cliniques que relationnels et éthiques des soins palliatifs. Cette formation peut être dispensée au sein de l'HAD par les professionnels de l'HAD s'ils sont eux-mêmes qualifiés en soins palliatifs, par un réseau de soins palliatifs, par une équipe mobile de soins palliatifs, ou au sein d'une unité de soins palliatifs.

Le soutien de l'équipe repose notamment sur l'organisation régulière de groupes de parole, avec la possibilité de recourir à une supervision individuelle, et sur l'analyse régulière des pratiques et des situations rencontrées.

Annexe 5 -Définition, missions et obligations du bénévolat d'accompagnement en matière de soins palliatifs

La participation de personnes bénévoles à la prise en charge des personnes nécessitant des soins palliatifs est un élément important de la qualité de ces derniers. En initiant le mouvement des soins palliatifs en France, en réaction aux conditions du mourir des années 1980, les associations d'accompagnement ont rendu indissociables soins palliatifs et accompagnement.

L'article L 1110-1 du code de la santé publique (CSP) institue les associations d'accompagnement en tant que partenaires des professionnels de santé:

« Des bénévoles, formés à l'accompagnement de la fin de vie et appartenant à des associations qui les sélectionnent, peuvent, avec l'accord de la personne malade ou de ses proches et sans interférer avec la pratique des soins médicaux et paramédicaux, apporter leur concours à l'équipe de soins en participant à l'ultime accompagnement du malade et en confortant l'environnement psychologique et social de la personne malade et de son entourage. Les associations qui organisent l'intervention des bénévoles se dotent d'une charte qui définit les principes qu'ils doivent respecter dans leur action. Ces principes comportent notamment le respect des opinions philosophiques et religieuses de la personne accompagnée, le respect de sa dignité et de son intimité, la discrétion, la confidentialité, l'absence d'interférence dans les soins... »

Sans constituer à proprement parler un référentiel, la présente fiche rappelle le rôle, les missions et obligations des associations d'accompagnement et de leurs bénévoles.

1. DEFINITION

Les associations d'accompagnements qui organisent l'intervention des bénévoles dans des établissements de santé sont constituées par un ensemble de personnes issues de la société civile et du monde de la santé qui se mobilisent pour améliorer les conditions de vie des personnes en souffrance et de leur environnement, confrontés à la maladie grave, au grand âge, à la mort et au deuil.

2. MISSIONS DES ASSOCIATIONS D'ACCOMPAGNEMENT

Les associations d'accompagnement souscrivent aux principes des soins palliatifs que sont les principes d'humanité, de solidarité humaine, d'autonomie et de respect de la vie; leurs missions s'inscrivent dans le cadre de la laïcité et de la neutralité de leurs bénévoles.

Elles inscrivent leurs interventions dans une logique de non-abandon et de non-marginalisation de la personne « en souffrance », confrontée à la maladie grave, au grand âge, à la mort, au deuil et sont ainsi garantes d'un lien social qui témoigne de la nécessaire solidarité humaine envers la personne malade et ses proches.

Par la présence de leurs bénévoles, elles peuvent contribuer à l'amélioration des conditions de fin de vie dans un esprit de partenariat avec les professionnels de santé.

3. OBJECTIFS

- d'accompagner les personnes en souffrance, quel que soit le lieu où elles se trouvent, dans le respect de la singularité de chacun ;
- de sensibiliser la société dans son ensemble: le grand public, les instances politiques et administratives, les responsables institutionnels, etc... afin de contribuer à l'évolution des mentalités;
- de maintenir un questionnement permanent et une veille sociétale sur les risques d'exclusion générés par l'évolution de la société et les progrès scientifiques ;
- de s'adapter à l'évolution des nouveaux besoins qui émergent au sein de la société.

4. OBLIGATIONS

En application de l'article L. 1110-11 du code de la santé publique, les associations de bénévoles doivent se doter d'une charte définissant les principes qu'elles doivent respecter et conclure avec les établissements concernés une convention conforme à la convention type définie par le décret n° 1004 du 16 octobre 2000. Seules les associations ayant conclu la convention mentionnée ci-dessus peuvent organiser l'intervention des bénévoles au domicile des personnes malades.

La convention type précise que l'association assure la sélection, la formation à l'accompagnement et le soutien continu des bénévoles ainsi que le fonctionnement de l'équipe de bénévoles.

Les bénévoles peuvent apporter leur concours à l'équipe de soins, sans interférer avec la pratique des soins médicaux ou paramédicaux et doivent respecter les opinions philosophiques ou religieuses de la personne accompagnée et respecter sa dignité en toutes circonstances. Leur intervention nécessite l'accord de la personne ou de ses proches ; ils sont soumis à une obligation de discrétion et de confidentialité.

5. ROLES DES BÉNÉVOLES D'ACCOMPAGNEMENT

Ils proposent une présence, une écoute, dans la discrétion et le respect de l'altérité, le non jugement et le respect de l'intimité de la personne malade et de sa vie familiale. Du fait de la gratuité de leur engagement, ils témoignent au nom du corps social d'une attention à l'égard des personnes en souffrance, ce qui conforte un sentiment d'appartenance à la communauté humaine. Par leur regard, ils confirment la personne dans son identité et dans sa dignité. Le bénévolat d'accompagnement se vit toujours dans le cadre d'une association; il est organisé et exercé en équipe; il est complémentaire de l'accompagnement des professionnels au bénéfice des personnes accompagnées.

6. MISE EN OEUVRE DU BÉNÉVOLAT D'ACCOMPAGNEMENT

6.1 Lieux d'intervention

Les associations d'accompagnement peuvent intervenir dans tous les lieux où se trouvent les personnes gravement malades et leurs proches, structures spécifiques en soins palliatifs (unités de soins palliatifs, équipes mobiles de soins palliatifs, lits identifiés de soins palliatifs, réseaux de soins palliatifs...) ou non, et à domicile (sous les réserves mentionnées ci-dessus).

6.2 Coordination

Les bénévoles d'accompagnement sont placés sous la responsabilité d'un coordinateur, désigné par l'association, chargé d'organiser l'action des bénévoles auprès des patients et de leur entourage, d'assurer la liaison avec l'équipe soignante et d'aplanir les difficultés éventuelles survenues lors de l'intervention d'un bénévole. Le coordinateur exerce à ce titre un rôle essentiel, l'intégration des équipes de bénévoles d'accompagnement au sein des services hospitaliers relevant d'une démarche initiée et soutenue par leur association.

6.3 Confidentialité des Informations

En tant que représentant de la société, les bénévoles d'accompagnement exercent une fonction qui leur est spécifique; à ce titre, ils ne font pas partie de l'équipe soignante mais collaborent avec elle dans une perspective de prise en charge globale de la personne accompagnée. Ils n'ont donc pas accès au dossier médical et ne prennent aucunement part aux décisions d'ordre médical. Ils ne participent pas aux staffs professionnels, sauf sur invitation ponctuelle.

Le devoir de confidentialité s'impose aux bénévoles d'accompagnement: respect de l'obligation de garder le secret des informations qu'ils reçoivent, tant de la part des personnes accompagnées que des professionnels de santé. En dehors de l'accord de la personne accompagnée, aucune information ou confiance ne peut être communiquée par le bénévole à l'équipe de soins.

Références bibliographiques

- 1 Pellat JM. Analgésie périmédullaire chez les patients en soins palliatifs. Mémoire DIU Soins Palliatifs et Accompagnement 2005-2007, Faculté de Médecine de Grenoble
- 2 Smith TJ, Coyne PJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, Buchser E, Català E, Bryce DA, Cousins M, Pool GE. An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical treatment (CMM). *Ann Oncol* 2005 May;16(5):825-33. Epub 2005 Apr 7
- 3 Dahm P, Lundborg C, Janson M, Olegård C, Nitescu P. Comparison of 0.5% intrathecal bupivacaine with 0.5% intrathecal ropivacaine in the treatment of refractory cancer and noncancer pain conditions: results from a prospective, crossover, double-blind, randomized study. *Reg Anesth Pain Med.* 2000 Sep-Oct;25(5):480-7
- 4 Van Dongen RT, Crul BJ, van Egmond J. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *Clin J Pain* 1999 Sep;15(3):166-72
- 5 Mercadante S, Arcuri E, Ferrera P, Villari P, Mangione S. Alternative treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2005 Nov;30(5):485-91
- 6 Nitescu P, Sjöberg M, Appelgren L, Curelaru I. Complications of intrathecal opioids and bupivacaine in the treatment of refractory cancer pain. *Clin J Pain* 1995;11:45-62
- 7 Mercadante S. Intrathecal morphine and bupivacaine in advanced cancer pain patients implanted at home. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:201-207
- 8 Sjöberg M, Nitescu P, Appelgren L, Curelaru I. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in patients with refractory cancer pain. Results from a morphine:bupivacaine dose regimen of 0.5:4.75 mg/ml. *Anesthesiology* 1994 Feb;80(2):284-97
- 9 Sjöberg M, Appelgren L, Einarsson S, Hultman E, Lindler LE, Nitescu P, Curelaru I. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in refractory cancer pain. Results from the first series of 52 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:30-43
- 10 Baker L, Lee M, Regnard C, Crack L, Callin S; Tyneside Spinals Group. Evolving spinal analgesia practice in palliative care. *Palliat Med* 2004 Sep;18(6):507-15
- 11 Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, Mendoza T, Cleeland C, Hassenbusch SJ, Arens JF. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Medicine* 2004, volume 5, number 3: 239-247
- 12 Wagemans MFM, Van Der Valk P, Spoelder EM, Zuurmond WWA, De Lange JJ. Neurohistopathological findings after continuous intrathecal administration of morphine or a morphine/bupivacaine mixture in cancer pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1033-1038
- 13 Samuelsson H, Malberg F, Eriksson M, Hedner T. Outcomes of epidural morphine treatment in cancer pain: nine years of clinical experience. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:105-112
- 14 Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer (review) *Cochrane Database Syst Rev* 2005
- 15 Van Dongen RTM, Crul BJP, De Bock M. Long-term intrathecal infusion of morphine and morphine/bupivacaine mixtures in the treatment of cancer pain: a retrospective analysis of 51 cases. *Pain* 1993; 55:119-123

-
- 16 Du Pen SL, Kharasch ED, Williams A, Peterson DG, Sloan DC, Hasche-Klunder H, Krembs AW. Chronic epidural bupivacaine–opioid infusion in intractable cancer pain. *Pain* 1992; 49:293-30
- 17 Hogan Q, Haddox JD, Abram S, Weissman D, Taylor M, Janjan N. Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain* 1991;46:271-279
- 18 Nitescu P, Appelgren L, Linder LE, Sjöberg M, Hultman E, Curelaru I. Epidural versus intrathecal morphine-bupivacaine: assessment of consecutive treatments in advanced cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5:18-26
- 19 Pellat JM, Hodaj H, Guez M, Alibeu JP. Analgésie spinale dans le traitement de la douleur cancéreuse : à propos d'un cas. *Med Pal* 2007 ; 6 :230-237
- 20 Terrier G, Grouille D, Bourzeix JV. Utilisation de l'anesthésie locorégionale dans un service d'accompagnement et de soins palliatifs. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007 Apr;26(4):384-5. Epub 2007 Feb 20
- 21 Sen S, Aydin ON, Aydin K. Beneficial effect of low-dose ketamine addition to epidural administration of morphine-bupivacaine mixture for cancer pain in two cases. *Pain Med* 2006 Mar-Apr;7(2):166-9
- 22 Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Arcuri E. Local anesthetic switching for intrathecal tachyphylaxis in cancer patients with pain. *Anesth Analg* 2003 Jul;97(1):187-9, table of contents
- 23 Exner HJ, Peters J, Eikermann M. Epidural analgesia at end of life: facing empirical contraindications. *Anesth Analg* 2003 Dec;97(6):1740-2
- 24 Tumber PS, Fitzgibbon DR. The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine. *Pain* 1998 Dec;78(3):217-20
- 25 Harrison GR. The use of epidural ropivacaine in high doses for the management of pain from invasive carcinoma of the cervix. *Anaesthesia* 1999 May;54(5):459-461
- 26 Hunt R, Massolino J. Spinal bupivacaine for the pain of cancer. *Med J Aust.* 1989 Mar 20;150(6):350
- 27 Tanelian DL, Brose WG. Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers: lidocaine, carbamazepine, and mexiletine. *Anesthesiology.* 1991 May;74(5):949-951
- 28 Biella G, Sotgiu ML. Central effects of systemic lidocaine mediated by glycine spinal receptors: an iontophoretic study in the rat spinal cord. *Brain Res.* 1993 Feb 19;603(2):201-6.
- 29 Viola V, Newnham HH, Simpson RW. Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine. *J Diabetes Complications.* 2006 Jan-Feb;20(1):34-9
- 30 Finnerup NB, Biering-Sørensen F, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, Kristensen AD, Sindrup SH, Bach FW, Jensen TS. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2005 May;102(5):1023-30
- 31 Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology.* 2004 Jan 27;62(2):218-25
- 32 Wu CL, Tella P, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselmann U, Raja SN. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology.* 2002 Apr;96(4):841-8

-
- 33 Backonja MM, Tremont-Lukats IW. Pain relief from lidocaine in three different doses during 10 hours of intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2000;54(suppl 3):A81. Abstract S15.002
- 34 Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayli A, Yaksh TL. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology*. 2000 Jan;92(1):75-83
- 35 Medrik-Goldberg T, Lifschitz D, Pud D, Adler R, Eisenberg E. Intravenous lidocaine, amantadine, and placebo in the treatment of sciatica: a double-blind, randomized, controlled study. *Reg Anesth Pain Med*. 1999 Nov-Dec;24(6):534-40
- 36 Baranowski AP, De Courcey J, Bonello E. A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage*. 1999 Jun;17(6):429-33
- 37 Galer BS, Harle J, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexiletine: a prospective study. *J Pain Symptom Manage*. 1996 Sep;12(3):161-7
- 38 Wallace MS, Dyck JB, Rossi SS, Yaksh TL. Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Pain*. 1996 Jul;66(1):69-77
- 39 Marchettini P, Lacerenza M, Marangoni C, Pellegata G, Sotgiu ML, Smirne S. Lidocaine test in neuralgia. *Pain*. 1992 Mar;48(3):377-82
- 40 Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):1024-8
- 41 Kastrup J, Petersen P, Dejgård A, Angelo HR, Hilsted J. Intravenous lidocaine infusion--a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy ? *Pain*. 1987 Jan;28(1):69-75
- 42 Attal N, Gaudé V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, Bouhassira D. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology*. 2000 Feb 8;54(3):564-74
- 43 Backonja M, Gombar KA. Response of central pain syndromes to intravenous lidocaine. *J Pain Symptom Manage*. 1992 Apr;7(3):172-8
- 44 Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, Macmillan K, Hanson J. A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1992 Apr;7(3):138-40
- 45 Ellemann K, Sjögren P, Banning AM, Jensen TS, Smith T, Geertsen P. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clin J Pain*. 1989 Dec;5(4):291-4
- 46 Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, Singh C, Haji AG, Jain D. A phase study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid refractory pain in cancer patient. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Jan;37(1):85-93.
- 47 Tei Y, Morita T, Shishido H, Inoue S. Lidocaine intoxication at very small doses in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Jul;30(1):6-7
- 48 Ferrini R, Paice JA. How to initiate and monitor infusional lidocaine for severe and/or neuropathic pain. *J Support Oncol*. 2004 Jan-Feb;2(1):90-4
- 49 Massey GV, Pedigo S, Dunn NL, Grossman NJ, Russell EC. Continuous lidocaine infusion for the relief of refractory malignant pain in a terminally ill pediatric cancer patient. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Oct;24(7):566-8

-
- 50 Brose WG, Cousins MJ. Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. *Pain*. 1991 May;45(2):145-8
- 51 Thomas J, Kronenberg R, Cox MC, Naco GC, Wallace M, von Gunten CF. Intravenous lidocaine relieves severe pain: results of an inpatient hospice chart review. *J Palliat Med*. 2004 Oct;7(5):660-7
- 52 Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci*. 1999 Jan 15;162(2):162-8
- 53 Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Gordh T. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Apr;48(4):498-506
- 54 Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Emanuelsson BM, Gordh T. The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Aug;47(7):868-77
- 55 Vanscheidt W, Sadjadi Z, Lillieborg S. EMLA anaesthetic cream for sharp leg ulcer debridement : a review of the clinical evidence for analgesic efficacy and tolerability. *Eur. J. Dermatol* 2001 mar-Apr. 11 (2) 90-96
- 56 Meeuse JJ, Reyners AK, Wymenga AN
Topical lidocaine in silver sulfadiazine cream on painful, cancer, or treatment-related skin lesions
J Pain Symptom Manage. 2007 Sep;34(3):223-5. Epub 2007 Jun 29
- 57 Wilhelm IR, Griessinger N, Koppert W, Sittl R, Likar R. High doses of topically applied lidocaine in a cancer patient. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Sep;30(3):203-4
- 58 Joglekar DM, Joshi MY, Paranjape SY, Sowani AS. Use of lidocaine spray for pain relief and improved quality of life in terminally ill cancer patients. *J Assoc Physicians India*. 2002 Nov;50:1458-9
- 59 Turhal NS, Erdal S, Karacay S. Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort. *Support Care Cancer*. 2000 Jan;8(1):55-8
- 60 Stegman MB, Stoukides CA. Resolution of tumor pain with EMLA cream: a case report. *Am J Hosp Palliat Care*. 1995 Jan-Feb;12(1):19-21
- 61 N. Gaudreault, M. Di Palma, P. Poulain, J.-B. Rey, E. Pichard-Léandri. Le sufentanil : utilisation pratique hors du bloc opératoire dans le traitement des douleurs sévères et chroniques dues au cancer EURO-CANCER 2002 John Libbey Eurotext, Paris © 2002, pp. 171-2
- 62 Soares LG, Martins M, Uchoa R. Intravenous fentanyl for cancer pain: a "fast titration" protocol for the emergency room. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Sep;26(3):876-81
- 63 Morita T, Takigawa C, Onishi H, Tajima T, Tani K, Matsubara T, Miyoshi I, Ikenaga M, Akechi T, Uchitomi Y; Japan Pain, Rehabilitation, Palliative Medicine, and Psycho-Oncology (PRPP) Study Group. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Jul;30(1):96-103
- 64 Ruggiero A, Barone G, Liotti L, Chiaretti A, Lazzareschi I, Riccardi R. Safety and efficacy of fentanyl administered by patient controlled analgesia in children with cancer pain. *Support Care Cancer*. 2007 May;15(5):569-73. Epub 2006 Dec 5
- 65 White C, Hardy J, Boyd A, Hall A. Subcutaneous sufentanil for palliative care patients in a hospital setting. *Palliat Med*. 2008 Jan;22(1):89-90

-
- 66 Walker PW, Bruera E, Boohene J. Managing high dose sufentanil in a suffering patient. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Jul;36(1):e1-4. Epub 2008 Jun 6
- 67 Kornick CA, Santiago-Palma J, Schulman G, O'Brien PC, Weigand S, Payne R, Manfredi PL. A safe and effective method for converting patients from transdermal to intravenous fentanyl for the treatment of acute cancer-related pain. *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12):3121-4
- 68 Berger JM, Ryan A, Vadivelu N, Merriam P, Rever L, Harrison P. Ketamine-fentanyl-midazolam infusion for the control of symptoms in terminal life care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2000 Mar-Apr;17(2):127-34
- 69 Anderson R, Saiers RJ, Schlicht C, Abram S. Continuous infusion sufentanil for malignant pain: a case report. *Am J Hosp Palliat Care*. 2000 Jul-Aug;17(4):265-8
- 70 Watanabe S, Pereira J, Hanson J, Bruera E. Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Nov;16(5):323-6
- 71 Lenz KL, Dunlap DS. Continuous fentanyl infusion: use in severe cancer pain. *Ann Pharmacother*. 1998 Mar;32(3):316-9
- 72 Mercadante S, Caligara M, Sapio M, Serretta R, Lodi F. Subcutaneous fentanyl infusion in a patient with bowel obstruction and renal failure. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Apr;13(4):241-4
- 73 Paix A, Coleman A, Lees J, Grigson J, Brooksbank M, Thorne D, Ashby M. Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management. *Pain*. 1995 Nov;63(2):263-9
- 74 Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of Ci-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6:279-91.
- 75 Fallon MT, Welsh J. La place de la kétamine dans le traitement de la douleur. *Eur J Palliat Care* 1996 ;3(4) :143-146
- 76 Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology* 1998;88(1):82-8.
- 77 White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982;56(2):119-36
- 78 Morel DR, Forster A, Gemperle M. Noninvasive evaluation of breathing pattern and thoraco-abdominal motion following the infusion of ketamine or droperidol in humans. *Anesthesiology* 1986;65(4):392-8.
- 79 Mion G, Petitjeans F, Tourtier J. Kétamine et fonction respiratoire. In: Mion, G. Kétamine. Rueil-Malmaison: Arnette; 2003. p. 121-133
- 80 Fletcher D. Ketamine. In: *Encycl Méd Chir, Anesthésie-Réanimation*. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS; 2002. p. 36-305-B-30
- 81 Mion G, Huetz F, Petitjeans F. Effets neurophysiologiques et mécanismes d'action. In: Mion,G. Kétamine. Rueil-Malmaison: Arnette; 2003. p. 17-42
- 82 Mao J, Price DD, Mayer DJ. Experimental mononeuropathy reduces the antinociceptive effects of morphine : implications for common intracellular mechanisms involved in morphine tolerance and neuropathic pain. *Pain* 1995 ;61 :353-364

-
- 83 Richebé P, Maurette P, Simonet G. La kétamine : substance antihyperalgésique, non analgésique
Conférence d'actualisation 2004, 46e Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation. Ed. Elsevier, Paris, pp
731-45
- 84 Strohscheer I. La kétamine orale pour traiter la douleur sévère du cancer. *Journal Européen de Soins Palliatifs*
2005;12(2):54-56
- 85 Poindron Engelmann I. Pratique de la sédation-analgésie par kétamine lors de soins douloureux en unité de
soins palliatifs. Thèse de Doctorat en Médecine. Paris 6 ; 2007
- 86 Grant S, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *Br J*
Anaesth 1981; 53:805-810
- 87 Shimoyama M, Shimoyama N, Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. Oral ketamine is antinociceptive in the rat
formalin test: role of the metabolite, norketamine. *Pain* 1999;81:85-93
- 88 Lau MH, Hackman C, Morgan DJ. Compatibility of ketamine and morphine injections. *Pain* 1998;75(2-3):389-
90
- 89 Schmid R, Koren G, Klein J, Katz J. The stability of a ketamine-morphine solution. *Anesth Analg* 2002;94:898-
900
- 90 Pelletier E, Forest J, Hildgen P. Compatibilité de la kétamine injectable lors de l'administration en dérivé avec
d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2006;39(2):71-75
- 91 Rostaing S. Kétamine et douleur cancéreuse chez l'adulte. Mémoire de DU Accompagnement et Fin de Vie.
Paris 6-Saint Antoine-Tenon ; 2002-2003
- 92 Salas S, Tuzzolino V, Duffaud F, Mercier C, Dudoit E, Favre R. Utilisation de la kétamine en soins palliatifs :
revue de la littérature. *Med Pal* 2004, 3 : 277-284
- 93 Maire V. Utilisation de la kétamine en soins palliatifs: enquête nationale auprès des médecins d'unités de soins
palliatifs en 2003 Thèse de Doctorat en Médecine. Bordeaux 2;2004
- 94 Notcutt WG. Transporting patients with overwhelming pain. *Anaesthesia*. 1994 Feb;49(2):145-7
- 95 Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with
terminal cancer pain. *Cancer J Anaesth* 1996;43:379-383
- 96 Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as
analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology*. 1999 Jun;90(6):1528-
33
- 97 Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on
morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom*
Manage. 2000 Oct;20(4):246-52
- 98 Clark JL, Kalan GE. Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose ketamine in an
opioid-tolerant patient. *J Pain Symptom Manage*. 1995 May;10(4):310-4
- 99 Lloyd-Williams M. Ketamine for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Feb;19(2):79-80
- 100 Kotlińska-Lemieszek A, Luczak J. Subanesthetic ketamine: an essential adjuvant for intractable cancer pain.
J Pain Symptom Manage. 2004 Aug;28(2):100-2

-
- 101 Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain* 2009 Feb;141(3):210-4. Epub 2009 Jan 6.
- 102 Lauretti GR, Gomes JM, Reis MP, Pereira NL. Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *J Clin Anesth* 1999 Dec;11(8):663-8
- 103 Benrath J, Scharbert G, Gustorff B, Adams HA, Kress HG. Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain. *Br J Anaesth*. 2005 Aug;95(2):247-9. Epub 2005 Jun 10
- 104 Muller A, Lemos D. Cancer pain: beneficial effect of ketamine addition to spinal administration of morphine-clonidine-lidocaine mixture. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1996;15(3):271-6
- 105 Garry AC, Simpson KH. A difficult pain problem: use of intrathecal ketamine. *Pain Clinic* 1996; 9(3):335-342
- 106 Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82(2):111-25
- 107 Mion G, Huetz F, Chazalon P. Propriétés analgésiques de la kétamine. In: Mion,G. Kétamine. Rueil-Malmaison: Arnette; 2003. p. 43-65
- 108 Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F
Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care *Cancer* 2002;94(3):832-9.
- 109 Watson M, Lucas C, Hoy A, Back I. The management of pain. In: *Oxford Handbook of Palliative Care*. New York: Oxford University Press; 2005. p. 213-214
- 110 Poindron I. Pratique de la sédation-analgésie par kétamine lors des soins douloureux en unité de soins palliatifs. Abstract ,Congrès SFAP 2008 - Nantes
- 111 Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Jan;23(1):60-5
- 112 Edmonds PM. The NMDA receptor complex, excitatory neurotransmitters and pain. *CME Bull Palliat Med* 1998; 1:3-6
- 113 Jackson K, Ashby M, Goodchild C. Subanesthetic ketamine for cancer pain: by insisting on level I/II evidence, do we risk throwing the baby out with the bath water ? *J Pain Symptom Manage*. 2005 Apr;29(4):328-30
- 114 Good P, Tullio F, Jackson K, Goodchild C, Ashby M. Prospective audit of short-term concurrent ketamine, opioid and anti-inflammatory ('triple-agent') therapy for episodes of acute on chronic pain. *Intern Med J*. 2005 Jan;35(1):39-44
- 115 Lossignol DA, Obiols-Portis M, Body JJ. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer*. 2005 Mar;13(3):188-93. Epub 2004 Oct 6
- 116 Jackson K, Ashby M, Martin P, Pisasale M, Brumley D, Hayes B. "Burst" ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Oct;22(4):834-42
- 117 Lossignol D, Obiols M, Body JJ. Ketamine and morphine in cancer pain (abstract). 9th World Congress on Pain;22-27 Aug 1999; Vienn

-
- 118 Okon T. Ketamine: an introduction for the pain and palliative medicine physician. *Pain Physician*. 2007 May;10(3):493-500
- 119 Fitzgibbon EJ, Viola R. Parenteral ketamine as an analgesic adjuvant for severe pain: development and retrospective audit of a protocol for a palliative care unit. *J Palliat Med*. 2005 Feb;8(1):49-57
- 120 Benítez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP, Martín-Ortega JJ. A retrospective comparison of the dose ratio between subcutaneous and oral ketamine. *J Pain Symptom Manage*. 2003 May;25(5):400-2
- 121 Prommer E. Ketamine to control pain. *J Palliat Med*. 2003 Jun;6(3):443-6
- 122 Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C, Seely J, Viola R. Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Feb;23(2):165-70
- 123 McQueen AL, Baroletti SA. Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *Ann Pharmacother*. 2002 Oct;36(10):1614-9
- 124 Tarumi Y, Watanabe S, Bruera E, Ishitani K. High-dose ketamine in the management of cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Jun;19(6):405-7
- 125 Berger JM, Ryan A, Vadivelu N, Merriam P, Rever L, Harrison P. Ketamine-fentanyl-midazolam infusion for the control of symptoms in terminal life care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2000 Mar-Apr;17(2):127-34
- 126 Tesson H. Utilisation de la kétamine par voie injectable avec relais par voie orale : observation à partir d'un cas de douleur rebelle. *Info Kara. Revue Francophone de Soins Palliatifs* 2000, 58 :26-29
- 127 Fine PG. Low-dose ketamine in the management of opioid nonresponsive terminal cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1999 Apr;17(4):296-300
- 128 Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain*. 1999 Oct;83(1):101-3
- 129 Broadley KE, Kurowska A, Tookman A. Ketamine injection used orally. *Palliat Med*. 1996 Jul;10(3):247-50
- 130 Mercadante S, Lodi F, Sapio M, Calligara M, Serretta R. Long-term ketamine subcutaneous continuous infusion in neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1995 Oct;10(7):564-8
- 131 Luczak J. The use of ketamine in the palliative care (abstract). Paper presented at the Advanced Palliative Course, Lad, Poland, 1992
- 132 Ogawa S, Kanamaru T, Noda K, Saeh S, Katsumata N, Kato J, Nakamura T, Saito H, Suzuki H. Intravenous microdrip infusion of ketamine in subanaesthetic doses for intractable terminal cancer pain. *Anaesthesia* 1994;49:145-147
- 133 Twycross R. Pain relief in advanced cancer. *Palliative Medicine*, Vol. 9, No. 3, 267 (1995)
- 134 Ventura GJ, Blacklock DM. Intravenous ketamine HCL for treatment of intractable neuropathic cancer pain. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology* 1993;12:A1528
- 135 Sosnowski M, Lossignol DA, Fodderie L. Reversibility of opioid intensive pain (abstract). 7th World Congress on Pain 16, 1993
- 136 Ward J, Standage C. Angina pain precipitated by a continuous subcutaneous infusion of ketamine

J Pain Symptom Manage. 2003 Jan;25(1):6-7

137 Laird D, Lovel T. Paradoxical pain. Lancet. 1993 Jan 23;341(8839):241

138 Oshima E, Tei K, Kayazawa H, Urabe N. Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. Can J Anaesth. 1990 Apr;37(3):385-6

139 Kanamaru T, Saeki S, Katsumata N, Mizuno K, Ogawa S, Suzuki H. Ketamine infusion for control of pain in patients with advanced cancer (article en japonais). Masui. 1990 Oct;39(10):1368-71

140 Slatkin NE, Rhiner M. Topical ketamine in the treatment of mucositis pain. Pain Medicine 2003;4(3):298-303

141 Carr DB, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats PS, Brennen L, Green G, Albin R, Hamilton D, Rogers MC, Firestone L, Lavin PT, Mermelstein F. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Pain. 2004 Mar;108(1-2):17-27

142 Pellat JM, Hodaj H, Kaddour A, Long JA, Payen AF, Jacquot C, Alibeu JP. Le MEOPA (Kalinox®). Mélange équimolaire oxygène et protoxyde d'azote dans le traitement de la douleur. Douleurs 2004 ; 5(5) : 275-281

143 Boulland P, Favier JC, Villevieille T, Allanic L, Plancade D, Nadaud J, Ruttimann M. Mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA). Rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation. Ann Fr Anesth Reanim. 2005 Oct;24(10):1305-12. Epub 2005 Aug 11

144 Parbrook GD, Rees GA, Robertson GS. Relief of post-operative pain: comparison of a 25 per cent nitrous oxide and oxygen mixture with morphine. Br Med J. 1964 Aug 22;2(5407):480-2

145 Yang JC, Clark WC, Ngai SH. Antagonism of nitrous oxide analgesia by naloxone in man. Anesthesiology. 1980 May;52(5):414-7

146 Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benschhoff N, Zorumski CF, Olney JW. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. Nat Med. 1998 Apr;4(4):460-3

147 Roberts GJ, Wignall BK. Efficacy of the laryngeal reflex during oxygen-nitrous oxide sedation (relative analgesia). Br J Anaesth. 1982 Dec;54(12):1277-81

148 Hohner P, Reiz S. Nitrous oxide and the cardiovascular system. Acta Anaesthesiol Scand. 1994 Nov;38(8):763-6

149 Chanarin I. The effects of nitrous oxide on cobalamins, folates, and on related events. Crit Rev Toxicol. 1982 Sep;10(3):179-213

150 Otteni JC. Protoxyde d'azote. Pharmacologie en anesthésiologie, 2e édition. Fondation Européenne d'Enseignement en anesthésiologie. Editions Pradel 1998: 61-75

151 Lauvin R, Bougault C et le CLUD Clinique Saint-Yves(Rennes). Expérience d'un établissement de soins de suite dans l'usage du MEOPA pour la prévention des douleurs provoquées par des soins répétés chez un même patient. Douleurs 2007,8(5) :309-311

152 Parlow JL, Milne B, Tod DA, Stewart GI, Griffiths JM, Dudgeon DJ. Self-administered nitrous oxide for the management of incident pain in terminally ill patients: a blinded case series. Palliat Med. 2005 Jan;19(1):3-8

-
- 153 Keating HJ 3rd, Kundrat M. Patient-controlled analgesia with nitrous oxide in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1996 Feb;11(2):126-30
- 154 Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, Koper P, Lieverse J, Sillevius SP. Nitrous oxide is not beneficial for breakthrough cancer pain. *Palliat Med.* 2002 May;16(3):257-9
- 155 Fosburg MT, Crone RK. Nitrous oxide analgesia for refractory pain in the terminally ill. *JAMA.* 1983 Jul 22-29;250(4):511-3
- 156 Keating HJ 3rd, Kundrat M. Patient-controlled analgesia with nitrous oxide in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1996 Feb;11(2):126-30
- 157 Onody P, Gil P, Hennequin M. Safety of inhalation of a 50% nitrous oxide/oxygen premix: a prospective survey of 35 828 administrations. *Drug Saf.* 2006;29(7):633-40
- 158 Gouldin WM, Kennedy DT, Small RE. Methadone: history and recommendations for use in analgesia. *APS bulletin* 2000; 10: 1-9
- 159 Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In : Limbird LE, Hardman JG. Eds, Goodman and Gilman's – The pharmacologic basis therapeutics 9 th Ed New York 1996: 521-555
- 160 Fisher K , Stiles C, Hagen NA. Characterization of the early pharmacodynamic profile of oral methadone for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004 ; 28 : 619-625
- 161 Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of Methadone. *Clin pharmacokinet* 2002; 41 (14): 1153-93
- 162 de Castro J, Aguirre C, Rodríguez-Sasiáin JM, Gómez E, Garrido MJ, Calvo R. The effect of gastric pH induced by omeprazole on the absorption and respiratory depression of methadone. *Biopharm Drug dispos* 1996; 17 (7): 551-63
- 163 de Vos JW, Geerlings PJ, van den Brink W, Ufkes JG, van Wilgenburg H. Pharmacokinetics of methadone and its primary metabolite in 20 opiate addicts. *Eur J. Clin Pharmacol* 1995; 48 (5): 361-4
- 164 Eap CB, Cuendet C. Binding of D-methadone, L-methadone and DL-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: role of alpha-1 acid-glycoproteine. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Mar;47(3):338-46
- 165 Abramson FP. Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1 glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32 (5): 652-8
- 166 Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol res* 2004; 50 (6): 551-9
- 167 Iribarne C, Berthou F, Baird S, Dréano Y, Picart D, Bail JP, Beaune P, Ménez JF. Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol* 1996; 9: 365-373
- 168 Bernard SA, Bruera E. Drugs Interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000; 356: 2069-2070
- 169 Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, Gebbia V, Ripamonti C. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J. Clin Oncol* 2001; 19 (11): 2898-904
- 170 Symonds P. Methadone and the elderly. *Br Med J.* 1977 Feb 19;1(6059):512

-
- 171 Fowle AS, Letley E. A comparison of diamorphine with cocaine and methadone. *Br J Clin Pharmacol*. 1978 Jun;5(6):527-8
- 172 Bruera E, Neumann CM. Opioid toxicities: Assessment and management. In: Man M. Ed. *Pain – An update review*. Seattle IASP Press 1999, pp 1-15
- 173 Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003971
- 174 Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, Villari P, Ficarella C, Gebbia V, Riina S, Casuccio A, Mangione S. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain*. 2008 Nov;12(8):1040-6. Epub 2008 Mar 18
- 175 Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, Strasser F, Willey J, Bertolino M, Mathias C, Spruyt O, Fisch MJ. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):185-92
- 176 Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Serretta R, Calderone L, Barresi L. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3656-61
- 177 Grochow L, Sheidler V, Grossman S, Green L, Enterline J. Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. *Pain*. 1989 Aug;38(2):151-7
- 178 Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain*. 1986 Jun;25(3):297-312
- 179 Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, Sbanotto A, De Conno F. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1986 Fall;1(4):203-7
- 180 Ferrer-Brechner T, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am J Med*. 1984 Jul 13;77(1A):78-83
- 181 Twycross RG. A comparison of diamorphine-with-cocaine and methadone (letter). *Br J Clin Pharmacol* 1977; 61(4): 691-693
- 182 Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone. *Clin Pharmacol Ther*. 1967 May-Jun;8(3):415-26
- 183 Matts SG. Double blind trial of dextromoramide, methadone and pethidine in the treatment of severe pain. *Postgrad Med J*. 1964 Feb;40:103-5
- 184 Auret K, Roger Goucke C, Ilett KF, Page-Sharp M, Boyd F, Oh TE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers in hospice patients with cancer pain. *Ther Drug Monit*. 2006 Jun;28(3):359-66
- 185 Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5229-34
- 186 Benítez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP, Martín-Ortega JJ. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer*. 2004 Dec 15;101(12):2866-73

-
- 187 Tse DM, Sham MM, Ng DK, Ma HM. An ad libitum schedule for conversion of morphine to methadone in advanced cancer patients: an open uncontrolled prospective study in a Chinese population. *Palliat Med.* 2003 Mar;17(2):206-11
- 188 Mercadante S, Bianchi M, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Fulfaro F, Gebbia V. Opioid plasma concentration during switching from morphine to methadone: preliminary data. *Support Care Cancer.* 2003 May;11(5):326-31. Epub 2003 Apr 3
- 189 Santiago-Palma J, Khojainova N, Kornick C, Fischberg DJ, Primavera LH, Payne R, Manfredi P. Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain: safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl. *Cancer.* 2001 Oct 1;92(7):1919-25
- 190 Scholes CF, Gonty N, Trotman IF. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. *Eur J Cancer Care (Engl).* 1999 Mar;8(1):26-9
- 191 Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol.* 1999 Oct;17(10):3307-12
- 192 Hagen NA, Wasylenko E. Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1999 Nov;18(5):369-75
- 193 Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio ? *J Clin Oncol.* 1998 Oct;16(10):3216-21
- 194 Bruera E, Watanabe S, Fainsinger RL, Spachynski K, Suarez-Almazor M, Inturrisi C. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain.* 1995 Aug;62(2):141-6
- 195 Säwe J, Hansen J, Ginman C, Hartvig P, Jakobsson PA, Nilsson MI, Rane A, Anggård E. Patient-controlled dose regimen of methadone for chronic cancer pain. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981 Mar 7;282(6266):771-3
- 196 Weschules DJ, Bain KT. A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain. *Pain Med.* 2008 Jul-Aug;9(5):595-612. Epub 2008 Jun 28
- 197 Nordt SP, Clarck RF. Midazolam : a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med.* 1997 May-Jun;15(3):357-65
- 198 Bleasel MD, Peterson GM, Dunne PF. Plasma concentrations of midazolam during continuous subcutaneous administration in palliative care. *Palliat Med.* 1994;8(3):231-6
- 199 Pecking M, Montestruc F, Marquet P, Wodey E, Homery MC, Dostert P. Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Oct;54(4):357-62
- 200 Bottomley DM, Hanks GD. Subcutaneous midazolam infusion in palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 1990 Aug;5(4):259-61
- 201 Pramar YV, Loucas VA, el-Rachidi A. Stability of midazolam hydrochloride in syringes and I.V. fluids. *Am J Health Syst Pharm.* 1997 Apr 15;54(8):913-5
- 202 Targett P. 14-day stability of mixtures of morphin tartrate + adjuvants given by subcutaneous infusion in palliative care. 7th World Congress on Pain 1993 ; abstr 880
- 203 Wilson KM, Schneider JJ, Ravenscroft PJ. Stability of midazolam and fentanyl in infusion solutions. *J Pain Symptom Manage.* 1998 Jul;16(1):52-8

-
- 204 SFAP – 2004. La sédation pour détresse en phase terminale – recommandation de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs
- 205 Recommandations SFAP/HAS 2009 sur la sédation (recommandations consultables sur le site <http://www.sfap.org>).
- 206 de Sousa E, Jepson BA. Midazolam in terminal care. *Lancet*. 1988 Jan 2-9;1(8575-6):67-8
- 207 Amesbury B, Dumphy K. The use of subcutaneous midazolam in the home care setting. *Palliat Med* 1989 ; 3 : 299-301
- 208 Bottomley DM, Hanks GW. Controlling restlessness in advanced cancer patients. *AJN* 1992 Jan;92(1):72-74
- 209 Burke AL, Diamond PL, Hulbert J, Yeatman J, Farr EA. Terminal restlessness – its management and the role of midazolam. *Med J Aust*. 1991 Oct 7;155(7):485-7
- 210 McNamara P, Minton M, Twycross G. Use of midazolam in palliative care. *Palliat Med* 1991 ; 5 : 244-249
- 211 Lassaunière J, D'Hérouville C. Utilisation du midazolam en soins palliatifs. *InfoKara* 1992 ; 25 : 5-8
- 212 Fainsinger R, Bruera E. Treatment of delirium in a terminally ill patient. *J Pain Symptom Manage*. 1992 Jan;7(1):54-6
- 213 Stiefeld F, Fainsinger R, Bruera E. Acute confusional states in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1992 Feb;7(2):94-8
- 214 Thorsen AB, Yung NS, Leung AC. Administration of drugs by infusion pumps in palliative medicine *Ann Acad Med Singapore*. 1994 Mar;23(2):209-11
- 215 Lecomte D. Utilisation du midazolam en unité de soins palliatifs. *InfoKara* 1996 ; 43 : 5-13
- 216 Morita T, Inoue S, Chihara S. Sedation for symptom control in Japan : the importance of intermittent use and communication with family members. *J Pain Symptom Manage*. 1996 Jul;12(1):32-8
- 217 Burucoa B, Delzor M, Paternostre B, Lallemand L. Pour une sédation vigile non euthanasique midazolam et méthotrimeprazine, alternatives à l'euthanasie. *InfoKara* 1996 ; 43 : 21-30.
- 218 Ramani S, Karnad AB. Long-term subcutaneous infusion of midazolam for refractory delirium in terminal breast cancer. *South Med J*. 1996 Nov;89(11):1101-3
- 219 Gremaud G, Beleyer Y. Evaluation rétrospective de l'emploi du midazolam par voie parentérale en soins palliatifs au CESCO. *InfoKara* 1996 ; 43 : 15-20
- 220 Gremaud G, Zulian GB. Indications and limitations of intravenous and subcutaneous midazolam in a palliative care center. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Jun;15(6):331-3
- 221 Fainsinger RL, Landman W, Hoskings M, Bruera E. Sedation for uncontrolled symptoms in a south african hospice. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Sep;16(3):145-52
- 222 Nahapetian H. Utilisation du midazolam dans une unité de soins palliatifs. *InfoKara* 1999, 53: 24-31
- 223 Fainsinger R, Waller A, Bercovici M, Bengtson K, Numez-Olarte, Landman W, DeMoisac D. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat Med* 2000 ; 14 : 257-265

-
- 224 Cheng C, Roemer-Becuwe C, Pereira J. When midazolam fails. *J Pain Symptom Manage.* 2002 Mar;23(3):256-65
- 225 Lanuke K, Fainsinger RL, DeMoissac D, Archibald J. Two remarkable dyspneic men: when should terminal sedation be administered ? *J Palliat Med.* 2003 Apr;6(2):277-81
- 226 Kohara H, Ueoka H, Takeyama H, Murakami T, Morita T. Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *J Palliat Med.* 2005 Feb;8(1):20-5
- 227 Aubrun F. Quel relais antalgique après morphine intrathécale? ALRF site AGORA-JRAR2006 (www.arlf.asso.fr/site/agora/ana/b_aubrun_2006.htm)
- 228 Lajat Y, Menegalli-Boggelli D, Bensignor-Le Henaff M, Resche F. Indications de la morphinothérapie intrathécale dans les douleurs chroniques. *Doul et Analg* 1993 ; 2 : 49-55
- 229 Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, Rosenberg PH, Vainio A. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996;67:443-449
- 230 Wong CS, Chang YC, Yeh CC, Huang GS, Cherng CH. Loss of intrathecal morphine analgesia in terminal cancer patients is associated with high levels of excitatory amino acids in the CSF. *Can J Anaesth* 2002 Jun-Jul;49(6):561-5
- 231 Gilmer-Hill HS, Boggan JE, Smith KA, Frey CF, Wagner FC Jr, Hein LJ. Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable pain in pancreatic cancer. *Surg Neurol* 1999 Jan;51(1):6-11
- 232 Sallerin -Caute B, Lazorthes Y, Deguine O, Francés B, Verdié JC, Charlet JP, Bastide R. Does intrathecal morphine in the treatment of cancer pain induce the development of tolerance? *Neurosurgery* 1998 Jan;42(1):44-9; discussion 49-50
- 233 Gestin Y, Vainion A, Pégurier AM. Long-term intrathecal infusion of morphine in the home care of patients with advanced cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 47:12-17
- 234 Karavelis A, Foroglou G, Selviaridis P, Fountzilias G. Intraventricular administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients. *Neurosurgery* 1996; 39:57-61
- 235 Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 1996;11: 71-80
- 236 Erdine S, Oztakcin S, Yucel A. Intrathecal morphine delivered by implantable manual pump for cancer pain. *Pain Digest* 1996;6:161-165.
- 237 Chambers FA, MacSullivan R. Intrathecal morphine in the treatment of chronic intractable pain. *Ir J Med Sci* 1994 Jul;163(7):318-21
- 238 Schultheiss R, Schramm J, Neidhardt J. Dose changes in long- and medium-term intrathecal morphine therapy of cancer pain. *Neurosurgery* 1992 Oct;31(4):664-9; discussion 669-70
- 239 Follett KA, Hitchon PW, Piper J, Kumar V, Clamon G, Jones MP. Response of intractable pain to continuous intrathecal morphine : a retrospective study. *Pain* 1992;49(1):21-25
- 240 Erdine S, Aldemir T. Long-term results of peridural morphine in 225 patients. *Pain* 1991; 45: 155-159

-
- 241 Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA, Onley M, Parish KA, Wood MM, Cousins MJ. Comparison of intermittent bolus with continuous infusion of epidural morphine in the treatment of severe cancer pain. *Pain* 1991; 47:135-140
- 242 Plummer JL, Cherry DA, Cousins MJ, Gourlay GK, Onley MM, Evans KHA. Long-term spinal administration of morphine in cancer and non-cancer pain: a retrospective study. *Pain* 1991;44:215-220
- 243 Esposito S, Delitala A. Transoval administration of opiates into trigeminal cistern for cancer pain. Preliminary report. *Neurochirurgia (Stuttgart)* 1991;34:116-118
- 244 Crul BJ, Delhaas EM. Technical complications during long-term subarachnoid or epidural administration of morphine in terminally ill cancer patients: a review of 140 cases. *Reg Anesth* 1991; 16: 209-213
- 245 Waterman NG, Hughes S, Foster WS. Control of cancer pain by epidural infusion of morphine. *Surgery* 1991 Oct;110(4):612-4; discussion 614-6
- 246 Francaviglia N, Silvestro C, Carta F, Davini V, Perria C, Scarcabarozzi I, Cipolla PV. Subarachnoid buprenorphine administered by implantable micropumps. *Acta Neurochir (Wien)* 1990;102:62-68
- 247 Onofrio BM, Yaksh TL. Long-term pain relief produced by intrathecal morphine infusion in 53 patients. *J Neurosurg* 1990 Feb;72(2):200-209
- 248 Schramm J, Neidhardt J, Vahle-Hinz C. Long-term pain relief and dosage pattern development in cancer pain treated by intrathecal morphine via a subcutaneous reservoir (abstract). *Pain* 1990; supp 5:S497
- 249 Houdek M, Opavsky J, Ostrizek J. Intracerebroventricular application of morphine in the treatment of intractable malignant pain. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1990; 128:101-106
- 250 Reeve WG, Todd JG. Intraventricular diamorphine via an Ommaya shunt for intractable cancer pain. *Br J Anaesth* 1990 Oct;65(4):544-547
- 251 Dennis GC, De Witty RL. Long term intraventricular infusion of morphine for intractable pain in cancer of the head and neck. *Neurosurgery* 1990; 26:404-407
- 252 Hassenbusch SJ, Pillay PK, Magdinec M, Currie K, Bay JW, Covington EC, Tomaszewski MD. Constant infusion of morphine for intractable cancer pain using an implanted pump. *J Neurosurg* 1990;73:405-409
- 253 Tryba M, Zenz M, Strumpt M. Long-term epidural catheters in terminally ill patients ; a prospective study of complications in 129 patients. *Anesthesiology* 1990; 73:784
- 254 Baker L, Lee M, Regnard C, Crack L, Callin S; Tyneside Spinals Group. Evolving spinal analgesia practice in palliative care. *Palliat Med* 2004 Sep;18(6):507-15
- 255 Hogan Q, Haddox JD, Abram S, Weissman D, Taylor M, Janjan N. Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain* 1991;46:271-279
- 256 Nitescu P, Appelgren L, Linder LE, Sjöberg M, Hultman E, Curelaru I. Epidural versus intrathecal morphine-bupivacaine: assessment of consecutive treatments in advanced cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5:18-26
- 257 Terrier G, Grouille D, Bourzeix JV. Utilisation de l'anesthésie locorégionale dans un service d'accompagnement et de soins palliatifs. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007 Apr;26(4):384-5. Epub 2007 Feb 20

-
- 258 Sen S, Aydin ON, Aydin K. Beneficial effect of low-dose ketamine addition to epidural administration of morphine-bupivacaine mixture for cancer pain in two cases. *Pain Med* 2006 Mar-Apr;7(2):166-9
- 259 Tumber PS, Fitzgibbon DR. The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine. *Pain* 1998 Dec;78(3):217-20
- 260 Harrison GR. The use of epidural ropivacaine in high doses for the management of pain from invasive carcinoma of the cervix. *Anaesthesia* 1999 May;54(5):459-461
- 261 Korttila K. Recovery from propofol: does it really make a difference ? *J Clin Anesth.* 1993 Nov-Dec;5(6):443-6
- 262 Borgeat A, Wilder-Smith OH, Forni M. Propofol and chemotherapy emesis. *Can J Anaesth.* 1993 Jun;40(6):578-9
- 263 Borgeat A, Wilder-Smith O, Forni M, Suter PM. Adjuvant propofol enables better control of nausea and emesis secondary to chemotherapy for breast cancer. *Can J Anaesth.* 1994 Nov;41(11):1117-9
- 264 Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fisher M, Zbinden AM. Psychophysical and electrophysiological responses to experimental pain may be influenced by sedation: comparison of the effects of a hypnotic (propofol) and an analgesic (alfentanil). *Br J Anaesth.* 1996 Aug;77(2):165-71
- 265 Mercadante S, De Conno F, Ripamonti C. Propofol in terminal care. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10 (8): 639-642
- 266 Moyle J. The use of propofol in palliative medicine. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10 (8): 643-646
- 267 Krakauer EL, Penson RT, Truog RD, King LA, Chabner BA, Lynch TJ Jr. Sedation for intractable distress of a dying patient : acute palliative care and the principle of double effect. *Oncologist.* 2000;5(1):53-62
- 268 Sykes N, Thorns A. Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Arch Intern Med* 2003 Feb 10; 163 (3): 341-4
- 269 Lundström S, Zachrisson U, FÜRst CJ
When nothing helps: propofol as sedative and antiemetic in palliative cancer care
J Pain Symptom Manage. 2005 Dec;30(6):570-7
- 270 Pratila MG, Fischer ME, Alagesan R, Alagesan R, Reinsel RA, Pratilas D. Propofol versus midazolam for monitored sedation: a comparison of intraoperative and recovery parameters. *J Clin Anesth.* 1993 Jul-Aug;5(4):268-74
- 271 Notcutt W. Control of severe incident pain using a mixture of propofol and alfentanil. *Pain Clinic* 1994;7(3):223-227
- 272 Picard P, Tramèr MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2000 Apr;90(4):963-9
- 273 Quinn AC, Newman PJ, New LC, Grounds P. Clinical significance of the growth of microorganisms in Propofol. *Anaesthesia.* 1993 Oct;48(10):923
- 274 Collins PD, Poole K. Terminal restlessness – its management and the role of midazolam. *Med J Aust.* 1992 Jan 20;156(2):141
- 275 Glover ML, Kodish E, Reed MD. Continuous propofol infusion for the relief of treatment-resistant discomfort in a terminally ill pediatric patient with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996 Nov;18(4):377-80

276 Tobias JD. Propofol sedation for terminal care in a pediatric patient. Clin Pediatr (Phila). 1997 May;36(5):291-3

277 Hooke MC, Grund E, Quammen H, Miller B, McCormick P, Bostrom B. Propofol use in pediatric patients with severe cancer pain at the end of life. J Pediatr Oncol Nurs. 2007 Jan-Feb;24(1):29-34

278 Ohara T, Takahashi M, Yamamoto Y, Nakaho T, Yamamuro M. Use of propofol for painful procedures in cancer pain management (en japonais). Masui 2003 Jul; 52 (7): 740-3