

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

RECOMMANDATIONS

PRINCIPAUX MESSAGES

Les recommandations concernent les patients en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable qui présentent des douleurs rebelles.

Anesthésiques locaux

- 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.
- La lidocaïne par voie intraveineuse (IV) peut être utilisée en dernière intention dans les douleurs rebelles après échec des traitements opioïdes et adjuvants adaptés (antidépresseurs, anticonvulsivants, kétamine).
- La lidocaïne emplâtre est un produit à considérer en soins palliatifs compte tenu de son efficacité sur des douleurs neuropathiques focalisées.

Fentanyl-Sufentanil

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

Kétamine

- La kétamine peut être utilisée dans les douleurs rebelles 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).
- 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.

MEOPA

Le MEOPA utilisé dans l'analgésie des soins douloureux, s'il est administré de façon répétée, pourra l'être au-delà de 15 jours, en fonction de l'efficacité observée et de l'état du patient.

Méthadone

La méthadone ne doit être prescrite qu'en dernier recours après rotation des opioïdes et traitement adjuvant bien conduits.

Midazolam

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 de sa courte durée d'action. Le traitement antalgique devra être maintenu et adapté, le midazolam n'ayant aucune action antalgique.

Morphine par voie périmédullaire et intracérébroventriculaire

La morphine par voie périmédullaire et intracérébroventriculaire 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).

Propofol

Il est indiqué en dernier recours dans la sédation en phase terminale, en cas d'échec du midazolam.

Il est important de noter que tous les médicaments abordés dans ces recommandations présentent une toxicité imposant de les mettre en sécurité à domicile, notamment à l'écart des enfants.

SOMMAIRE (par ordre alphabétique)

1. ANESTHESIQUES LOCAUX
 - ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PERIMEDULLAIRE
 - ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PARENTERALE
 - ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE TOPIQUE
2. FENTANYL, SUFENTANIL
3. KETAMINE
4. MEOPA
5. METHADONE
6. MIDAZOLAM
7. MORPHINE PAR VOIES PERIMEDULLAIRE ET INTRACEREBROVENTRICULAIRE
8. PROPOFOL

ANNEXES :

TECHNIQUE D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS PAR VOIES PERIMEDULLAIRE ET INTRACEREBROVENTRICULAIRE
PRINCIPES GENERAUX DE LA SEDATION EN PHASE TERMINALE D'APRES LES RECOMMANDATIONS DE LA SFAP
NOMS COMMERCIAUX DES MEDICAMENTS, DCI, FORMES, DOSAGES, CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
PROTOCOLES DE CONVERSION DES OPIOIDES VERS LA METHADONE

Composition du groupe de travail

M SALAMAGNE, anesthésiste-réanimateur, présidente du groupe de travail, Paris ; N MICHENOT, médecin de soins palliatifs, chargée de projet, Versailles ; M UZZAN, Afssaps

L ALAVOINE, directeur du réseau OCEANE, Montreuil ; N ATTAL, neurologue, Boulogne ; AM CALLENS, Afssaps ; B CALVINO, neurophysiologiste, Paris ; MA COURNE, Afssaps ; S de LA MARANDAIS, pharmacien, Paris ; C DEGUINES, Afssaps ; S DONNADIEU anesthésiste-réanimateur, représentant la SFAR, Paris ; N DUMARCET, Afssaps ; L HACPILLE, médecin de soins palliatifs, Rouen ; D HALLE, Afssaps ; F HIRSZOWSKI, médecin généraliste, Paris ; P JAVEL, cadre infirmier du réseau Respa vie, Nantes ; I KRAKOWSKI, oncologue, représentant la FNCLCC, Vandoeuvre Les Nancy ; A LANGLADE†, anesthésiste-réanimateur, Paris ; G LAVAL, médecin de soins palliatifs, Grenoble, représentant la SFAP ; V LAVERGNE, Afssaps ; C PAINDAVOINE, HAS ; P POULAIN, anesthésiste-réanimateur, Toulouse ; L RIBEAUCOUP, gériatre, Paris ; A RICHARD, anesthésiste-réanimateur, St-Etienne, représentante de la SFAP ; N RICHARD, Afssaps ; S ROSTAING, anesthésiste-réanimateur, Paris, représentant la SFETD ; C VIGNEAU, pharmacologue, Nantes

INTRODUCTION

Ces recommandations qui s'inscrivent dans la suite de celles réalisées en 2002 (« SOINS PALLIATIFS : spécificité d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques »), portent sur huit classes de médicaments utilisées dans la douleur en situation palliative avancée chez l'adulte choisis en fonction de leur utilisation en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché et/ou de leur accès limité.

Ces recommandations sont destinées aux spécialistes concernés par ces situations. Le texte ne donne pas de stratégie mais des modalités d'utilisation lorsque le choix est fait. La stratégie est difficile à établir car l'état des patients est complexe dans les situations de fin de vie.

Ces recommandations concernent des patients douloureux en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable. Il peut s'agir de douleurs rebelles ou réfractaires, 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 attitude de 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.

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/ou en raison d'un accès limité au médicament non disponible en officine de ville. Ce texte détermine les situations hors AMM acceptables dans le cadre des douleurs en situation palliative avancée et les modalités d'utilisation. 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 étudié et passe au second plan sauf s'il va à l'encontre de l'effet recherché. En ce qui concerne l'utilisation de traitement permettant de soulager la souffrance, ce 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 de l'argumentaire.

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 pour l'ensemble des informations notamment contre-indications, mises en garde, effets indésirables...

1 – ANESTHESIQUES LOCAUX

1 - 1 ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PERIMEDULLAIRE

(Concernant la technique se référer à l'annexe 1).

Les anesthésiques locaux concernés par voie périmédullaire sont la bupivacaine, la lévobupivacaine et la ropivacaine.

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, 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.

1 - 2 ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE PARENTERALE

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.

1 - 3 ANESTHESIQUES LOCAUX PAR VOIE TOPIQUE

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.

2 - FENTANYL, SUFENTANIL

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. Ainsi, 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 laquelle 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 équivalents 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.

3 - KETAMINE

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).

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.

4 - MEOPA

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.

5 - METHADONE

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, peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale et de dialyse 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 la méthadone est complexe. Le traitement 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 1 mg/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.

6 - MIDAZOLAM

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'apnée, le flumazénil (antagoniste des benzodiazépines) peut être utilisé en administration IV, intra-musculaire (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 ¹ et la SFAP en 2009². Les principes généraux de la sédation en phase terminale 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 de sa courte durée d'action (demi-vie 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 ³,

¹ Soins palliatifs : spécificité d'utilisation des médicaments courants, hors antalgiques :

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d7f206c6f9061f563037cb8ad763119e.pdf

² La sédation en phase terminale pour détresse et dans des situations spécifiques et complexes : <http://www.sfap.org/pdf/III-O5-pdf.pdf>

³ 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.

- 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 dépresseurs 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).

7 - MORPHINE PAR VOIES PERIMEDULLAIRE ET INTRACEREBROVENTRICULAIRE

(concernant la technique se référer à l'annexe 1).

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.

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).

8 - PROPOFOL

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

Sédation en phase terminale

La sédation pour douleurs rebelles 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 »⁴. Les principes généraux de la sédation en phase terminale sont rappelés en annexe 2.

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).

⁴ <http://www.sfap.org/pdf/III-O5-pdf.pdf>

ANNEXE 1

TECHNIQUE DE L'ADMINISTRATION DES ANTALGIQUES PAR VOIE 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 tunélisés sauf exception.

- Afin de limiter le risque de mobilisation des cathéters (intrathécaux ou périduraux), l'utilisation de dispositifs 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 voie 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 d'analgésie : déplacements, occlusion voire dislocation du matériel.

ANNEXE 2

PRINCIPES GENERAUX DE LA SEDATION EN PHASE TERMINALE D'APRES LES RECOMMANDATIONS DE LA SFAP

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 (SFAP 2009⁵)

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

- la finalité de la décision est principalement le soulagement du patient (et pas celui de l'équipe soignante ou de l'entourage) et 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, de 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 prenne en compte les directives anticipées éventuelles,
 - recueille l'avis de la personne de confiance (si elle a été désignée) ou à défaut de la famille ou des proches;
- une réévaluation de chaque cas avec une réflexion éthique est systématiquement entreprise par l'équipe.

⁵ <http://www.sfap.org/pdf/III-O5-pdf.pdf>

ANNEXE 3

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	
Levobupivacaïne ¹	Chirocaïne®	Solution injectable : 2.5 mg/ml en flacons de 10 et 20 ml et 5 mg/ml en flacon de 20 ml	Liste I réservé à l'usage hospitalier
		Solution injectable pour perfusion pour voie péridurale : 0.625 mg/ml et 1.25 mg/ml en poches de 100 et 200 ml	
Ropivacaïne ¹	Naropéine®	Solution injectable ou solution à diluer pour perfusion pour voie péridurale: 2.5 mg/ml et 5mg/ml en ampoules de 10 ml	Liste I Réservé à l'usage hospitalier
		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	
		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 excision de lésions, avant infiltration à l'aiguille d'anesthésiques locaux) et l'anesthésie locale des ulcères de jambe exigeant une détersion 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/2 ml en ampoule injectable (voie IV ou péridurale) 0.5 mg/10 ml 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/2 ml en ampoule injectable (IV ou péridurale) 50 µg/10 ml en ampoule injectable (IV ou péridurale) 250 µg/5 ml 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 <u>Sirop</u> : 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 <u>Gélule</u> : 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 ¹ 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 : 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 : 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 : 1 mg/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 ampoules 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 ampoules de 20 ml et flacons de 50 et 100 ml	
	Lipuro 1%®	Emulsion injectable ou pour perfusion à 10mg/ml en ampoules 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 ampoules 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

¹ Médicament 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).

² Médicament 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).

³ Médicament 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 4

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 d'autre opioïde (ce qui simplifie la titration).

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 susceptibles 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'interdose, 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 arrêter. 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.