



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Janvier 2020

Ce document n'est pas le texte des recommandations.

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : « Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique ».

Tableau 1. Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Table des matières

Table des matières	3
Abréviations et acronymes	5
Introduction	6
1. Médicaments antalgiques et modalités d'utilisation, notamment hors AMM, en cas de douleur rebelle en situations palliatives chez l'adulte	8
1.1 Changement d'opioïdes ou rotation des opioïdes hors voies d'administrations centrales...	8
1.1.1 Généralités	8
1.1.2 Pertinence clinique de la pratique de changement d'opioïdes	11
1.1.3 Complexité du changement d'opioïde et obstacles à la recherche clinique.....	24
1.1.4 Recommandations et consensus d'experts pour le changement d'opioïde	27
1.1.5 Ratio de changement, ratio de conversion d'opioïdes, ratios et doses d'équianalgésie	28
1.1.6 Sufentanil	34
1.1.7 Synthèse	36
1.2 Association d'opioïdes	37
1.2.1 Hors méthadone	37
1.2.2 Association méthadone et opioïdes	37
1.3 Méthadone.....	38
1.3.1 Rappel de la recommandation de l'Afssaps (2010).....	38
1.3.2 Utilisation de la méthadone pour la douleur du cancer	40
1.3.3 Aspects réglementaires	44
1.3.4 Instauration du traitement par méthadone	45
1.3.5 Interactions médicamenteuses, effets indésirables et précautions d'emploi	61
1.3.6 Arrêt de la méthadone : de la méthadone vers un autre opioïde.....	63
1.3.7 Recommandations.....	63
1.3.8 Synthèse	67
1.4 Co-antalgie	68
1.4.1 Kétamine	68
1.4.2 Lidocaïne IV	81
1.5 Analgésie locorégionale	84
1.5.1 Blocs périphériques	84
1.5.2 Analgésie péridurale.....	85
1.5.3 Intrathécale.....	87
2. Prévention des douleurs provoquées en situation palliative avancée chez l'adulte	106
2.1 Douleur provoquée par les soins.....	106
2.2 Traitement antalgique	106
2.2.1 Opioïdes.....	106
2.2.2 Gaz	108

2.3	Sédation courte par kétamine	113
3.	Modalités spécifiques de l'utilisation à domicile des médicaments de l'antalgie des douleurs rebelles	115
3.1	MEOPA.....	115
3.2	Kétamine	116
3.3	Méthadone.....	117
4.	Pratiques sédatives en situation palliative terminale	118
4.1	Contexte	118
4.1.1	Définitions	118
4.1.2	Indications	120
4.1.3	Classification	121
4.2	Pratiques médicamenteuses	124
4.2.1	Médicaments décrits dans la littérature.....	124
4.2.2	Contexte spécifique du domicile et des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes	139
4.2.3	Évaluation et surveillance	139
4.3	Synthèse de la démarche décisionnelle médicamenteuse	140
4.3.1	Benzodiazépines : médicaments de première intention	140
4.3.2	Traitements symptomatiques associés recommandés.....	140
4.3.3	Neuroleptiques sédatifs et phénobarbital : options médicamenteuses en deuxième intention	141
4.3.4	Anesthésiques : médicaments de dernière intention.....	141
4.3.5	Éléments organisationnels à prendre en compte	142
5.	Validation.....	143
5.1	Avis de la commission	143
5.2	Adoption par le Collège de la HAS.....	143
	Annexe 1. Méthode de travail	144
	Annexe 2. Recherche documentaire.....	147
	Annexe 3. Ratio de changement d'opioïde et de voie d'administration ; d'après Poulain <i>et al.</i> (2019) (78). 157	
	Annexe 4. Protocoles de conversion des opioïdes vers la méthadone	161
	Annexe 5. Échelle de vigilance-agitation de <i>Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS – version française)</i> 162	
	Annexe 6. Caractéristiques des études sur les pratiques médicamenteuses pour les sédations en situation palliative terminale.....	163
	Références	167
	Droit d'auteur	185
	Participants.....	186
	Remerciements.....	188
	Fiche descriptive	189

Abréviations et acronymes

ADP.	 Accès douloureux paroxystique
Afssaps	... Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).
ALAT	 Alanine transaminase
AMM.	 Autorisation de mise sur le marché
EAPC.	 European Association of Palliative Care
EI	 Effets indésirables
EMO	 Équivalent morphine orale
EN.	 Échelle numérique
EVA	 Échelle visuelle analogique
EVS	 Échelle verbale simple
Ftd.	 Fentanyl transdermique
HM.	 Hydromorphone
ISRS	 Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IV	 Intraveineux
Miv.	 Morphine intra veineux
Mpo	 Morphine <i>per os</i>
MTD	 Méthadone
NMDA	 N-méthyl-D-aspartate
OMS	 Organisation mondiale de la santé
OXpoliv.	.. Oxycodone <i>per os</i> /intra veineux
PCA	 Analgésie autocontrôlée (<i>PCA : patient-controlled analgesia</i>)
PO	 <i>Per os</i>
RCP	 Résumé des caractéristiques du produit
SC	 Sous-cutanée

Introduction

Contexte d'élaboration de la recommandation

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne pour permettre de soulager les douleurs physiques et autres symptômes, mais également la souffrance psychologique, sociale et spirituelle.

Dans le cadre du plan national 2015-2018 pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie, et de la mise en œuvre de la loi Claeys-Léonetti¹ du 2 février 2016 (n° 2016-87) créant un droit à la sédation profonde et continue sous certaines conditions, la Direction générale de la santé (DGS) a demandé à la HAS d'élaborer une recommandation de bonne pratique sur la mise en œuvre thérapeutique de la sédation. Cette recommandation fait suite au guide du parcours de soins publié par la HAS sur le thème : « Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? »². Elle permet également d'actualiser les recommandations sur l'utilisation des médicaments dans la « sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes », publiées en 2009 par la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) (1, 2) et labellisées par la HAS.

La recommandation de la SFAP sur la sédation en situation palliative chez l'adulte (1) n'abordait pas le cas précis de la sédation profonde continue et, excepté le midazolam (choisi en raison de sa courte durée d'action et donc de la possible réversibilité de la sédation obtenue), ne détaillait pas les traitements possibles en termes de modalités d'utilisation chez l'adulte.

Par ailleurs, aucun de ces médicaments n'a l'AMM pour l'indication « sédation » dans le cadre des soins palliatifs. Les pratiques évoluent et les traitements proposés peuvent varier en fonction de la pratique sédative envisagée. Ainsi, dans la perspective d'une sédation profonde continue qui doit être maintenue jusqu'au décès, l'utilisation de midazolam dont la durée d'action est courte n'est peut-être pas la meilleure option.

C'est la raison pour laquelle, dans sa fiche repère publiée en mai 2017 sur la mise en œuvre médicamenteuse de la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès (3), la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) a conclu à la nécessité de disposer d'une recommandation de bonne pratique afin de :

- garantir leur bonne utilisation (modalités d'utilisation, surveillance, lieux d'utilisation et par qui) ;
- permettre leur dispensation en toute sécurité, que ce soit en établissements hospitaliers ou en ville.

La SFAP estime que l'élaboration d'une telle recommandation est nécessaire pour répondre aux exigences de la loi Claeys-Léonetti ainsi qu'aux demandes de sédation faites par les patients, avec une mise en œuvre en toute sécurité, quel que soit le lieu.

D'autre part, l'ANSM a émis un point d'information en 2017 (4) relatif au risque d'atteintes hépatiques graves (atteintes cholestatiques de type cholangite) lors de l'utilisation de kétamine administrée de façon répétée et/ou prolongée (entre 1 mois et 5 mois de traitement continu) et à des posologies élevées, dans la prise en charge de douleurs rebelles (dépassant 100 mg/j en continu sur plusieurs jours) et lors de la réalisation de soins douloureux (200 à 400 mg/h en 3 à 6 heures) chez des grands brûlés.

Dans ce contexte, l'ANSM a demandé à la HAS d'émettre une recommandation sur l'utilisation de la kétamine, agent anesthésique et antalgique abordé dans la recommandation de l'Afssaps

¹ Cf. loi Claeys-Léonetti du 2 février 2016 (n° 2016-87) ; disponible sur le site Legifrance.gouv :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031970253&categorieLien=id>

² Cf. guide du parcours de soins disponible sur le site de la HAS : « [Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ?](#) »

publiée en 2010 sur les modalités d'utilisation de certains médicaments en cas de « douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte » (5), voire d'actualiser cette dernière. Cette recommandation publiée en 2010 (5) présentait les modalités d'utilisation, notamment hors autorisation de mise sur le marché (AMM), des principaux médicaments utilisés chez l'adulte dans le cadre de l'antalgie en cas de douleur rebelle en situation palliative avancée, lorsque les patients sont insuffisamment soulagés. Elle présentait également les modalités d'utilisation des médicaments pour la réalisation des soins douloureux, les douleurs induites ou provoquées par des soins pouvant nécessiter l'utilisation préventive d'antalgiques en dehors du cadre de l'AMM.

En conséquence, il a été décidé de réaliser une recommandation abordant la prise en charge médicamenteuse de l'antalgie des douleurs rebelles en situation palliative avancée à la sédation profonde et continue, dans la mesure où il s'agit d'un *continuum* dans la prise en charge palliative.

Objectifs de la recommandation

Les objectifs de cette recommandation sont de mieux définir les modalités d'utilisation des traitements médicamenteux, en particulier hors AMM, en situation palliative et phase terminale chez l'adulte :

- pour l'antalgie des douleurs rebelles ou la prévention des douleurs rebelles provoquées ;
- pour la sédation, qu'elle soit proportionnée ou profonde et continue, maintenue jusqu'au décès ;
- y compris, le cas échéant, les modalités spécifiques au domicile.

Patients concernés

Tout patient adulte relevant de soins palliatifs, souffrant de douleurs rebelles ou nécessitant une sédation.

Professionnels concernés

Tout professionnel de santé confronté aux patients en situations palliatives.

1. Médicaments antalgiques et modalités d'utilisation, notamment hors AMM, en cas de douleur rebelle en situations palliatives chez l'adulte

La douleur rebelle est une problématique importante en phase palliative. Le champ de la recommandation se limite prioritairement aux traitements ne bénéficiant pas d'AMM, ainsi qu'aux lieux d'administration des produits.

Il ne s'agit pas d'aborder la douleur en phase palliative, mais d'amener des réponses aux praticiens pour l'utilisation de certains médicaments. Ainsi, une évaluation spécifique d'une composante neuropathique qui nécessite une prise en charge spécifique est indispensable dans cette situation. En effet, les douleurs sont souvent mixtes, notamment les douleurs liées au cancer. *Les traitements de cette composante neuropathique ont des AMM spécifiques et ne seront pas l'objet de ces recommandations.* De même, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peuvent être utilisés seuls ou en association pour les douleurs identifiées chez les patients comme pouvant en bénéficier. Par ailleurs, il est nécessaire d'évaluer de manière globale la douleur, notamment l'impact psycho-social des douleurs, en particulier lorsqu'elles sont rebelles. Comprendre et évaluer les mécanismes physiopathologiques et des souffrances psychiques en cas de douleurs rebelles est indispensable pour une prise en charge optimale des douleurs en situation palliative. Par ailleurs, la place d'un traitement spécifique de la maladie responsable de la situation palliative est nécessaire, ne serait-ce qu'à visée symptomatique. Enfin, il existe également un risque important d'interactions médicamenteuses qui est à bien connaître (notamment pour les cytochromes avec les thérapies ciblées).

1.1 Changement d'opioïdes ou rotation des opioïdes hors voies d'administrations centrales

1.1.1 Généralités

Les médicaments opioïdes forts sont :

- la morphine (sous forme de sulfate ou de chlorhydrate), administrée par voie orale, à libération immédiate ou prolongée, ou administrée par voie injectable ;
- l'hydromorphone, administrée par voie orale, à libération ou prolongée ;
- l'oxycodone, administrée par voie orale, à libération immédiate ou prolongée, ou administrée par voie injectable ;
- le tapentadol, administré par voie orale ;
- la méthadone, administrée par voie orale ;
- la buprénorphine, administrée par voie sublinguale ou injectable ;
- la nalbuphine, administrée par voie injectable ;
- le fentanyl, administré par voie transmuqueuse (sublinguale, gingivale, jugale, nasale), transdermique ou injectable ;
- le sufentanil, administré par voie sublinguale ou injectable (IV ou péridurale) ;
- la péthidine, administrée par voie injectable.

► Dans les douleurs liées au cancer

Les traitements opioïdes forts sont recommandés par l'OMS en cas de douleur liée au cancer intense ou après échec des autres paliers. Ils sont parfois insuffisants pour avoir une antalgie satisfaisante (6).

Dans certains cas, l'analgésie combinant soulagement et effets secondaires acceptables n'est pas obtenue. Dans une étude longitudinale sur 593 patients, près de 15 % d'entre eux étaient dans cette situation (7).

Dans d'autres séries, jusqu'à 30 % des patients traités par opioïdes présentaient une douleur ou des EI mal contrôlés (8, 9).

La rotation des opioïdes peut se définir comme un changement systématique et régulier d'un opioïde par un autre ou un changement de voie d'administration d'un opioïde dans le but d'améliorer la prise en charge de la douleur en évitant les effets de tolérance par tachyphylaxie. Elle répond ainsi à cette situation clinique. Lui est préféré le terme de « changement d'opioïde ».

Le changement d'opioïdes est nécessaire pour 21 à 44 % des patients (10).

De par l'exposition prolongée possible aux opioïdes au travers de la survie prolongée en cas de cancer, ce changement est effectué pour 80 % des patients, selon certains auteurs (11).

Le but du changement (rotation) d'opioïdes décrit dans les années 1990 est de retrouver une efficacité en cas de tolérance ou d'inefficacité de l'opioïde initial et/ou de faire disparaître (ou diminuer) des effets indésirables devenus intolérables (12, 13).

Les raisons de ce changement s'étendent aussi au domaine financier dans certains pays comme les États-Unis, où le coût des traitements, notamment antalgiques, est une limite dans la prise en charge (14).

La disponibilité de certains opioïdes dans les lieux de prise en charge est également un enjeu de la prise en charge (15).

D'un point de vue physio-pharmacologique, il s'agit d'une pratique clinique dont les mécanismes d'action sont imparfaitement connus.

► Dans les douleurs non liées au cancer

La place des opioïdes forts a fait l'objet d'une réévaluation en 2014 par la Commission de la transparence dans la prise en charge des douleurs chroniques non neuropathiques et non cancéreuses³. Les spécialités concernées par ces réévaluations ont été les spécialités à base de morphine, buprénorphine, péthidine, nalbuphine, oxycodone seule, oxycodone en association à la naloxone, et fentanyl.

La Commission de la transparence a conclu de la façon suivante :

« Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de douleur intense et/ou rebelle, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

Les opioïdes forts peuvent également s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de douleur intense et/ou rebelle et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

En dehors des douleurs intenses et/ou rebelles sévères dans le contexte des maladies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les opioïdes forts n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment

³ Cf. série d'avis de la Commission de la Transparence du 19 mars 2014 ; par exemple : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735615/fr/morphine-chlorhydrate-aguettant

dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite. »

Les derniers avis de la Commission de la transparence sur la morphine⁴, en 2016, indiquent que le service médical rendu de ce médicament reste :

- *important :*
 - ▶ *dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires) et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathique,*
 - ▶ *dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications,*
- *insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.*

▶ Les métabolites

Les métabolites peuvent jouer un rôle non négligeable dans l'analgésie, mais également dans la survenue d'effets indésirables ; par exemple, la morphine métabolisée en morphine-6-glucuronide (M6G) et morphine-6-glucuronide (M3G), la M6G ayant une action antalgique décrite comme 30 à 50 fois plus puissante que la morphine (16).

La transformation des molécules opioïdes est principalement médiée par les CYP450 et les UGTs. Ceux-ci sont sujets à des fluctuations d'activité importantes d'origine génétique ou environnementale (interaction médicamenteuse, comorbidité, âge, etc.) (17, 18).

De même, l'absorption ou la distribution de chaque opioïde sont sujettes à variations individuelles et donc impliquées dans la tolérance ainsi que l'analgésie croisée incomplète (19).

▶ Les récepteurs

La variabilité de réponse antalgique et d'EI des opioïdes pourrait être liée aux mécanismes d'action différents en fonction de l'opioïde.

Les opioïdes, même s'ils interagissent tous au travers des récepteurs morphiniques (μ , δ , κ), ils ont une affinité spécifique et variable pour ces différents récepteurs. La variation génétique des types et sous-types ($\mu 1$, $\mu 2$, etc.), notamment le gène OPRM-1, participe à expliquer ce phénomène (20, 21).

L'action agoniste s'étoffe de nuances pour chaque opioïde au travers de sa liaison aux récepteurs, mais également de la variabilité phénotypique singulière pour chaque individu.

De même, la toxicité est issue de variations individuelles (22).

Un changement d'opioïde ou de voie permet d'utiliser ces particularités pharmacologiques, et d'améliorer l'antalgie ou faire diminuer et disparaître les EI.

Le changement d'opioïde s'appuie sur un principe : l'équianalgésie, c'est-à-dire l'équivalence d'effet antalgique sur une même douleur par des opioïdes différents. Cette équianalgésie se base

⁴ Cf. par exemple : MOSCONTIN – SEVREDOL (morphine). Avis de la Commission de la transparence du 07 septembre 2016. HAS, 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2671743/fr/moscontin-sevredol

sur des données pharmacologiques et cliniques, et sur les ratios d'équivalence dont la qualité scientifique des études est souvent discutable (cf. chapitres 1.1.3. et 1.1.5).

Cette pratique clinique n'ayant été jamais abordée dans une recommandation a fait l'objet d'une analyse approfondie, pour lui donner sa place dans la prise en charge de la douleur liée au cancer.

1.1.2 Pertinence clinique de la pratique de changement d'opioïdes

► Historique

Cette pratique a été établie par Portenoy dans les années 1990 devant la multiplication de la pharmacopée antalgique opioïde (12).

Elle se confirme en 1995 par Bruera dans une étude rétrospective incluant 80 patients bénéficiant d'un changement d'opioïdes pour des effets secondaires intolérables ou une douleur mal contrôlée. Le changement d'opioïde a été efficace pour 73 % de ces patients (13).

Cette pratique s'est étendue et, en 2007, Riley propose même une évolution des trois paliers de l'OMS. En s'appuyant sur les constatations d'échecs pour 10 à 30 % des patients de la prise en charge par une première ligne d'opioïde, il propose deux paliers supplémentaires.

Le 4^e palier consiste dans la rotation ou changement d'opioïde, le 5^e en une intervention anesthésique. Il propose le passage au 4^e palier en cas de douleur insuffisamment contrôlée (< 30 % de soulagement sur 24 heures) et/ou d'EI important(s) : hallucination, confusion, somnolence, bouche sèche grade 3 (grade 0 : rien à grade 3 : très intense) (23).

Dans ce chapitre, seront abordés les changements d'opioïdes et de voies n'incluant pas les voies périmédullaires et intrathécales qui nécessitent un appui technique et font l'objet d'un chapitre à part entière. Le changement d'opioïde pour la méthadone nécessite également une approche spécifique et fait aussi l'objet d'un chapitre à part entière.

► Introduction

Une recherche dans la littérature portant sur le changement des opioïdes dans la douleur liée au cancer a permis d'identifier 16 études prospectives portant sur 694 patients :

- une étude multicentrique randomisée contrôlée avec double aveugle ;
- une étude randomisée contrôlée monocentrique ouverte ;
- 14 études ouvertes prospectives non randomisées dont six multicentriques.

Elles sont toutes positives pour l'utilisation de cette technique. Elles sont présentées par ordre chronologique et résumées dans le tableau 2.

Cinq études ont été effectuées chez des patients stables en douleur ou EI. Les objectifs de ces études sont l'observation des ratios de changement, la comparaison de deux ratios ou encore la non-infériorité d'un opioïde.

Les critères d'évaluation sont très variables : nombre d'ADP, intensité douloureuse, satisfaction sur EVS ou échelle non validée, diminution d'EI. Ainsi, aucune méta-analyse n'a pu être identifiée.

Cinq études sont franchement en faveur du changement d'opioïde avec des outils d'évaluation (même s'ils sont disparates) validés (24-28).

Par ailleurs, quatre revues de la littérature jugées pertinentes ont été identifiées.

Les études non présentées dans les revues mais identifiées par nos recherches et jugées intéressantes par le thème et une méthodologie de bonne qualité sont également exposées dans cet argumentaire.

Une revue roumaine n'a pas été retenue car de contenu peu fiable. En effet, elle présente neuf études « prospectives » qui s'avèrent être des études rétrospectives ou disponibles en japonais sans mention de méthodologie dans le résumé anglais (29).

Certains articles traitant de la méthadone ou de l'analgésie spinale ou encore des opioïdes sans AMM en France présents dans les revues de la littérature ne sont pas présentés dans ce chapitre.

► **Étude multicentrique randomisée contrôlée avec double aveugle**

- Inoue 2018

Cette étude randomisée en double aveugle, incluant 71 patients (30), cherche à explorer le meilleur ratio d'équivalence entre morphine et hydromorphone : 1 : 5 ou 1 : 8. Aucune différence significative n'est observée dans les deux groupes : 83,3 et 95 % des patients de chaque groupe maintiennent un bon contrôle de la douleur (déjà obtenu avant le changement). Les auteurs concluent que les deux ratios peuvent être utilisés.

► **Étude randomisée contrôlée monocentrique ouverte**

- Imanaka 2014

Une étude de 2014 menée par une équipe japonaise étudie le passage d'un opioïde (morphine ou oxycodone ou fentanyl transdermique), soit vers la morphine, soit vers le tapentadol, dans deux groupes randomisés (31).

L'étude japonaise révèle une efficacité à 84 % (sur 50 patients) pour maintenir une analgésie déjà obtenue préalablement au changement pour la morphine ou l'oxycodone ou fentanyl (en effet, un des critères d'inclusion est une EN inférieure strictement à 4/10) (31). Le groupe contrôle par morphine ne permet d'explorer que les critères secondaires (PGIC (*Patient Global Impression of Change*) et EI).

Remarque :

Le tapentadol est un opioïde ayant l'AMM depuis 2014 dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes. Selon la Commission de la transparence, dans les douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse, la supériorité de tapentadol à libération prolongée par rapport au placebo et sa non-infériorité par rapport à des doses faibles d'oxycodone à libération prolongée ont été démontrées avec une faible quantité d'effet et sur des périodes courtes. Cette supériorité du tapentadol par rapport au placebo est donc cliniquement faible. Le tapentadol est une alternative aux antalgiques opioïdes oraux de palier III disponibles (morphine, oxycodone et hydromorphone) dans les douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse, à l'exception des douleurs chroniques d'origine cancéreuse rebelle⁵. D'autre part, le tapentadol présente un intérêt clinique insuffisant dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, non cancéreuses, non neuropathiques, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes⁶.

► **Études ouvertes prospectives non randomisées**

- Gonzales 2014

Dans une étude prospective multicentrique sur 67 patients ambulatoires totalisant 75 changements d'opioïdes (1, 24), une diminution de l'intensité douloureuse sur l'EN a été observée pour 75,4 % des patients à une semaine du changement, ainsi qu'une diminution du nombre d'ADP pour 57,8 %. Les EI étaient le plus souvent légers.

- Minami 2014

⁵ Cf. PALEXIA LP (tapentadol). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence - nouveau médicament. HAS, 2014. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751167/fr/palexia-lp-tapentadol-antalgique-opioide

⁶ Cf. PALEXIA LP (tapentadol). Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence - Mise au point. HAS, 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2773284/fr/palexia-lp-tapentadol-antalgique-opioide

Il observe l'effet du changement de l'oxycodone au fentanyl chez 49 patients atteints de cancers thoraciques avec une douleur contrôlée stable et sans EI non contrôlés (32). L'objectif est d'identifier si ce changement apporte un meilleur bénéfice au patient.

Le critère principal d'efficacité est le *patient global assessment score* (PAG) coté de 0 = très satisfait à 5 = très insatisfait. Les critères secondaires sont l'EN douleur, les prise d'interdose.

La significativité n'est pas atteinte pour le critère d'évaluation principal. L'EN reste stable, voire diminue : de 2,2 à 1,9. Ainsi, le fentanyl ne révèle pas plus d'efficacité antalgique mais pas moins non plus.

- Mercadante 2014

Mercadante 2014 affirme également l'intérêt du changement d'opioïdes fort pour le tapentadol en cas d'insuffisance de soulagement ou EI. Le critère d'évaluation s'articule sur l'évolution de l'EN et d'un score composite (*distress score*), somme des EI cotés de 0 à 3, correspondant à une échelle verbale (33).

L'intensité de la douleur diminue significativement, de même que la constipation.

Cependant, il n'existe pas de groupe contrôle, dix patients sur 30 sont sortis d'étude, cinq patients avec une douleur non contrôlée malgré augmentation des doses.

- Lee 2012

Lee, en 2012, valide l'intérêt du changement d'opioïdes pour 114 patients en prenant comme critères principaux le nombre d'ADP et d'ADP traités (34). Il propose même un ratio de changement de 2,5 : 1 pour le changement de la morphine à l'hydromorphone.

- Lundorff 2013

Les auteurs présentent une étude de faisabilité sur la non-inferiorité de la buprénorphine (35). Le changement d'opioïde est réalisé chez des patients avec une douleur contrôlée stable et sans EI non contrôlés. Il s'agit de 18 patients recevant oxycodone, fentanyl ou morphine chez qui était instauré de la buprénorphine. Ils observent que le changement d'opioïde n'entraîne pas de changement de soulagement chez les patients.

- Aurilio 2009

Dans cette étude prospective ouverte monocentrique, 32 patients ont eu des changements de la buprénorphine pour le fentanyl (36). L'objectif est de voir s'il y a une amélioration de l'intensité douloureuse à travers différents scores. Les auteurs observent une diminution significative de l'intensité conduisant à l'efficacité de cette technique.

- Narabayashi 2008

Narabayashi, en 2008, propose des résultats positifs pour 21 patients sur 25 changeant leur traitement par morphine pour de l'oxycodone, dans cette étude prospective ouverte multicentrique soutenue par l'industrie (Shionogi & Co., Ltd, Osaka, Japan) (28). Les douleurs chez des patients inclus étaient des douleurs modérées à sévères sur l'EVS, avec une dose stable d'oxycodone pendant 48 heures. Le contrôle antalgique est considéré comme obtenu si l'intensité est cotée d'absente à légère sur EVS, moins de deux interdoses, des EI tolérables et coanalgésiques inchangés.

- Morita 2005

Morita, dans une étude prospective ouverte multicentrique, atteste que 90 % des patients présentant une confusion, passés de la morphine PO au fentanyl TD ou SC, améliorent leur état psychique mais également leur douleur (25).

- Mc Namara 2002

McNamara, en 2002, présente des résultats positifs dans le changement de la morphine pour le fentanyl transdermique, chez neuf patients sur 19, dans une étude prospective ouverte

monocentrique (37). Le critère d'évaluation était une EVA sur le bien-être. Dix patients sont sortis d'étude sur 19, quatre pour EI ou inefficacité, les autres pour altération de l'état général ou progression du cancer. Les auteurs concluent à l'intérêt de ce changement.

- Gagnon 1999

Gagnon, en 1999, dans une étude prospective ouverte monocentrique observationnelle, recueille 63 patients chez qui le changement pour l'oxycodone SC est efficace (38).

Cependant, dans cette étude observationnelle, les critères principaux ne sont pas clairement explicités.

- Ashby 1999

Ashby, avec une étude prospective ouverte monocentrique, montre que le changement d'opioïdes est une technique efficace en cas d'EI (26). Ainsi, 80 % des changements de différents opioïdes (39/49) ont permis de réduire les EI : amélioration partielle ou complète des EI et de la douleur (intensité et utilisation de traitement d'ADP).

- Donner 1996

Dans cette étude prospective ouverte multicentrique, 38 patients ont eu un changement de morphine PO pour le fentanyl TD (39). L'objectif de l'étude est le calcul du ratio de changement (estimé à 70:1). La douleur est contrôlée (EN < 4) avant le changement et restait contrôlée à 15 jours pour les 38 patients au prix d'augmentations variables.

- Maddocks 1996

Sur une petite série de 13 patients en prospectif ouvert monocentrique, 70 % d'entre eux ont une amélioration d'EI neurologiques (confusion) lors du changement de la morphine (PO ou SC) ou fentanyl TD à l'oxycodone SC (27).

► **Revue de la littérature**

La recherche bibliographique a identifié quatre revues.

- Revue de la littérature allemande de 2018 (40)

Elle recense sur une recherche débutant en 2010 et se terminant en 2017, quatre études contrôlées randomisées prospectives sur 211 patients. Elle exclut les études rétrospectives, les populations de patients ayant des douleurs neuropathiques ou population ayant des douleurs mixtes sans séparation claire des résultats, des populations de mineurs, des patients naïfs d'opioïdes, le changement pour les voies IV, SC ou intra ou périmédullaire.

Cette revue conclut que le changement d'opioïde peut améliorer l'analgésie et la satisfaction des patients. Il y est souligné que le succès semble dépendre de la dose initiale de l'opioïde, et les tableaux d'équianalgésie doivent être utilisés comme un guide grossier.

Dans cette revue, deux études ne sont pas présentées ici, ni incluses dans le tableau, car elles incluent le passage à la méthadone (traité dans un chapitre spécifique 1.3 Méthadone) et une étudie le passage à l'oxymorphone, opioïde non disponible en France.

- Revue EAPC par Dale 2011

Dale, en 2011, conduit une revue de la littérature pour l'EAPC (41). Il y inclut 11 études prospectives ouvertes dont cinq études explorant le changement d'opioïdes pour les opioïdes hors méthadone.

Les auteurs concluent au manque d'élément majeur permettant de conclure de manière ferme quant à l'efficacité du changement d'opioïdes. Le niveau de preuve est évalué par les auteurs de grade D. Cependant, ils soulignent son utilité pour certains patients, tout en soulignant également l'utilité de la majoration des doses chez les patients avec de petites doses. Ils marquent leur étonnement face à des études présentant des résultats pour des changements effectués en cas de

douleur mal contrôlée et de dose d'opioïdes faible sans EI important(s). Ils proposent une meilleure standardisation des critères de changement, des procédures de changement, et du suivi.

Une étude non incluse dans notre sélection, menée par Tani en 2008, présente des données parcellaires (42). Le caractère prospectif ou non n'est pas présenté dans l'étude. Dix-huit patients sur 24 (75 %) sont considérés répondeurs (passage d'une EN > 4 /10 à < 4 /10), lors de changement précoce de la morphine (20-30 mg/j) au fentanyl. Des doses de secours AINS ou morphine étaient administrées si nécessaire.

- Revue de 2006 par Mercadante et Bruera

En 2006n une revue de la littérature propose 23 études, 13 prospectives dont seulement trois explorent des changements pour d'autres opioïdes que la méthadone (43).

Pour les auteurs, le problème principal des changements d'opioïdes est le ratio de conversion dont la fiabilité est mise en doute. Malgré cette problématique, la douleur de 70 à 80 % des patients est améliorée par le changement d'opioïde. Il est souligné l'absence de données au long cours.

- Revue Cochrane de 2004

Une revue Cochrane a été faite en 2004 (44), une actualisation a été réalisée en 2013 mais retirée de l'accès en ligne, le site informant de la rédaction en cours avec un nouveau protocole et un nouvel auteur.

La conclusion de cette revue Cochrane, malgré le manque flagrant d'études pour la soutenir, est la nécessité des changements d'opioïde en cas de soulagement insuffisant et, ou, d'EI intolérable.

Dans cette revue, aucune étude randomisée n'avait été identifiée, mais 52 études non contrôlées dont 14 prospectives y figuraient. Des 14 études présentées comme prospectives dans cette revue, seules trois sont présentées. Sept études présentent des résultats pour la méthadone. Une étude présente des résultats pour la voie épidurale, une autre n'inclut que cinq patients, et deux autres exposent des données épidémiologiques des raisons des changements.

► Articles divers

Étude prospective non randomisée

L'efficacité de cette technique atteint 81% pour Mercadante dans une étude prospective de 2009 (45). Sur les 108 patients, 25 ont eu un changement de la morphine au fentanyl ou inversement (83 rotations vers ou de la méthadone). Le point observé est l'amélioration de la douleur ou des EI d'au moins 33 %. La description d'efficacité est globale. Une analyse plus spécifique ne permet que de voir une amélioration de 6,9 à 3,9 de l'EN et des EI. Pour l'EN, une diminution de 3,5 à 1,9 de la douleur a été observée lors du passage de fentanyl transdermique à la morphine et de 2,7 à 2,5 pour les EI et 2,5 à 2,2 pour la douleur dans l'autre sens de rotation.

Rotation pour équilibration antalgique rapide par PCA IV

Un des autres intérêts du changement d'opioïdes peut être l'équilibration rapide au moyen d'une PCA puis relai PO rapide à 24 heures. Ceci a été étudié par Korkmazsky en 2011 pour un opioïde non disponible en France, l'oxymorphone (46). Les résultats de cette étude ouverte prospective sont positifs en termes de satisfaction évaluée au travers du PGIC (*patient global impression of change*) sur dix patients.

Études retrospectives explorant les changements en ambulatoire

Le changement d'opioïde ambulatoire est décrit comme sûr et efficace pour 65 % à 84 % de 364 patients, au vu de deux études rétrospectives de 2012 et 2013 (47, 48).

Pour Mercadante, seuls 14 patients sur 201 cas de patients réalisant un changement d'opioïde au domicile, analysés en rétrospectif, ont besoin de faire un nouveau changement, soit 7,5 % (49).

Revue sur les dangers du changement d'opioïdes

Une revue, en 2012, menée par Webster, s'interroge sur la toxicité et les dangers de la rotation (50). Elle met en garde sur ses dangers potentiels. Seuls trois décès ont été identifiés en lien avec cette technique, les changements ont été effectués sur la méthadone. Deux surdosages sont relevés par les auteurs à la suite d'un changement sur le fentanyl et d'un changement sur la méthadone.

De manière plus modeste, Mackintosh, au travers de trois cas cliniques, suggère que des ratios différents pourraient exister pour les hautes doses d'opioïdes (pas plus de 10 % de la dose calculée lors d'un passage de l'oxycodone à la morphine) reçues par les patients avec 500 à 1 000 mg oxycodone par jour (51).

► Conclusion

Malgré le peu d'études robustes, l'ensemble de ces revues et articles restent favorables à la réalisation de changements d'opioïdes, qui répond à une problématique clinique fréquente (jusqu'à 30 % des patients). La rigoureuse revue allemande demeure prudente devant l'absence d'étude de fort niveau de preuve mais la recommande pour une sélection ciblée de patients pouvant en bénéficier (cancer, douleur mal soulagée, etc.). Une approche systématique inspirée de Riley est intéressante, elle permet d'utiliser le même référentiel ainsi que les mêmes critères d'évaluation (23) :

- douleur insuffisamment contrôlée (< 30 % de soulagement ou EN > 6 /10) ; et/ou
- EI gradés importants : hallucination, confusion, somnolence, bouche sèche malgré traitements symptomatiques.

Tableau 2. Changement d'opioïdes : études cliniques.

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Inoue 2018 (30) Japon	Étude randomisée en double aveugle multicentrique	71	Morphine PO à hydromorphone PO	Contrôle antalgique (pendant 48 heures : stabilité de la dose d'opioïde, intensité douleur d'absente à légère, moins de deux interdoses) après utilisation de deux ratios différents	Maintien d'un bon contrôle des douleurs 83,3 % dans le groupe ratio 1 : 5 contre 95 % dans le groupe 1 : 8 Non significatif (p = 0,1298)	- Pas de raison de changement (douleur déjà contrôlée)
Gonzalez-Barboteo 2014 (24) Espagne	Étude prospective ouverte multicentrique	67 patients ambulatoires			Diminution de 75,4 % de l'intensité douloureuse à 1 semaine du changement et 57,8 % des ADP	
Mercadante 2014 (33) Italie	Étude prospective ouverte monocentrique	30	Morphine, hydromorpho ne, fentanyl à tapentadol	Contrôle antalgique via la mesure de l'EN et d'un <i>distress score</i> , somme des scores de 0 à 3 des EI	Amélioration significative de la douleur de 5 /10 à 2,7, amélioration significative de la constipation	- Critère de jugement principal pas clairement établi - Pas de groupe contrôle - 10 patients sur 30 sortis d'étude 5 patients avec une douleur non contrôlée malgré augmentation des doses, 2 EI trop importants, 3 perdus de vue

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives :
prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
						- 19 patients ambulatoires, 11 hospitalisés
Minami 2014 (32) Japon	Étude ouverte prospective multicentrique (2 centres)	49 (cancer thoracique)	Oxycodone à fentanyl transdermique	Principale : satisfaction globale (de 0 = très satisfait à 5 = très insatisfait) Secondaire EN, EI, ADP	Amélioration non significative de la satisfaction (2,7 à 2,3 sur 5) Amélioration non significative de l'EN et des prises d'oxycodone en interdose (ADP), amélioration significative pour certains EI : la sommolence,	- Résultat et conclusion discordants : pas d'amélioration significative de la satisfaction - Pas de groupe contrôle - Pour patient ayant une douleur contrôlée ($\leq 3/10$), faible dose (≤ 20 mg oxycodone)

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives :
prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Imanaka 2014 (31) Japon	Étude randomisée contrôlée monocentrique	100	Changement de fentanyl/oxycodon e/morphine à tapentadol ou morphine	Bon contrôle antalgique (diminution d'au moins 1,5 sur l'EN et moins de 2 prises d'interdose) à une semaine	84% d'efficacité sur les 50 patients du groupe tapentadol	- Changement d'opioïde avec douleur inférieure à 4/10, sans indication de changement avec douleur déjà contrôlée - Groupe contrôle uniquement pour les critères de jugements secondaires (PGIC et EI) et non l'antalgie
Lundorff 2013 (35) Danemark	Étude prospective ouverte multi centrique	18	Opioïdes (oxycodone, fentanyl, morphine) à buprénorphine transdermique	Bon contrôle de la douleur avec la buprénorphine (EVS du soulagement, EN de l'intensité douloureuse)	Stabilité du bon contrôle de la douleur (critère d'inclusion EN ≤ 4 /10)	- Douleur déjà équilibrée car objectif « global » pas clairement explicité : établir le ratio d'équianalgésie - Finalement : pas de proposition de ratio mais approche individualisée
Lee KH 2012 (34) Corée du Sud	Étude prospective multi centrique	114	Oxycodone à Hydromorphone (LP une prise par jour)	Critère principal : diminution des ADP/j et ADP/j nécessitant un traitement Critère secondaire : satisfaction, EN	Diminution d'ADP significative 60 % de satisfaction Diminution de l'EN de 11 %	- La conclusion de l'auteur est une supériorité de l'hydromorphone, or au vu des résultats seul peut-être conclu que le changement sur l'hydromorphone est efficace - Ratio 2,5 : 1
Aurilio 2009 (36) Italie	Étude prospective ouverte monocentrique	32	Buprénorphine transdermique à fentanyl transdermique et inversement	Amélioration de l'intensité douloureuse l'EVA, du PRI (patient rate intensity) et du PPI (<i>present pain intensity</i> , de 0 = pas de douleur à 5 = atroce)	Diminution significative de l'intensité (réduction des scores moyens EVA, PPI et PRI dans les groupes fentanyl et buprénorphine était respectivement de	- Changement pour analgésie efficace

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives :
prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
					68, 77, 74, et 69, 79 et 62 %).	
Narabayashi 2008 (28) Japon	Étude prospective ouverte multicentrique	25	Morphine à oxycodone	Contrôle de la douleur chez des patients présentant des douleurs modérées à sévères sur EVS avec une dose stable d'oxycodone pendant 48 heures, une intensité cotée d'absente à légère sur EVS, moins de 2 interdoses, des EI tolérables et coanalgésiques inchangés	84 % efficacité (21 patients)	Changement pour analgésie efficace
Morita 2005 (25) Japon	Étude prospective ouverte multi centrique	20	Morphine PO à Fentanyl TD et IV	Amélioration de la confusion (Score MDAS) liée aux opioïdes et intensité douloureuse	Amélioration significative de confusion à 3 et 7 jours, Ainsi que de l'intensité douloureuse MDAS inférieur à 10 et un score de douleur inférieur ou égal à 2 a été obtenu chez 13 patients à J	- Changement efficace en cas d'EI (90 % des patients améliorés)

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives :
prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
					3 et 18 J7. MDAS moyen a diminué de 14 (J0) à 6,4 et 3,6 (J 3 et 7, respectivement, $p < 0,001$). Douleur diminuée de 2,2 (J 0) à 1,3 (J3) et 1,1 (J7) sur l'échelle verbale simple ($p < 0,001$).	
McNamara 2002 (37) Grande Bretagne	Étude prospective ouverte monocentrique	19	Morphine à Fentanyl transdermique	Amélioration du bien-être sur EVA	Amélioration significative (de 36,3 à 54,8 /100) 10 sortis d'étude : 3 arrêts car EI, 2 « état général insuffisant », 1 réponse insuffisante, 1 perdu de vue et 4 progressions du cancer	- Efficacité du changement pour EI - Population très faible : initialement
Gagnon 1999 (38) Canada	Étude prospective ouverte monocentrique Observationnelle	63	Hydromorphone SC ou morphine SC ou oxycodone PO à oxycodone SC	Non précisé (observationnelle)	Cause la plus fréquente : confusion 38 patients (13 améliorations complètes, 13 poursuivis, 12 nouveaux changements)	- Résultat positif en cas de changement pour EI - Critère principal non explicité car étude observationnelle

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives :
prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Ashby 1999 (26) Australie	Prospectif ouvert monocentrique	49	Opioides variables : morphine à fentanyl, sufentanil, oxycodone, méthadone oxycodone à fentanyl péthidine à fentanyl et sufentanil fentanyl à sufentanil sufentanil à morphine	Amélioration des EI (résolution complète, partielle, inchangé ou aggravation) et de la douleur (évaluation : contrôle de la douleur meilleur, pire, ou inchangé basé sur intensité et utilisation de traitement d'ADP)	Amélioration partielle ou complète 40 patients sur 60	- Changement efficace pour EI - Grande variété d'opioïdes analysés - Score d'évaluation douleur composite

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives :
prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Donner 1996 (39) Allemagne	Étude prospective ouverte multicentrique	98 inclus, 38 analysés (60 non analysés car progression tumorale ou violation de protocole)	Morphine PO à fentanyl TD	Calcul du ratio de conversion	- Ratio à 70 : 1 - Stabilité de l'intensité de la douleur (stable avant le changement) - Amélioration significative de la constipation	- Douleur stable avant le changement et après
Maddocks 1996 (27) Australie	Étude prospective ouverte monocentrique	13	Morphine SC ou PO, fentanyl TD à oxycodone SC	Amélioration de confusion	70 % des patients (9 /13)	- Changement efficace pour EI

1.1.3 Complexité du changement d'opioïde et obstacles à la recherche clinique

► Limites liées au schéma des études

Il n'existe pas d'études randomisées en double aveugle, avec *cross-over* de méthodologie robuste pour les patients atteints de douleurs chroniques liées au cancer. La plupart sont rétrospectives et de population très faible. L'analyse des co-analgésiques et de leur variation est rarement rapportée. Le critère de jugement est souvent le bon équilibre antalgique. Cependant, plusieurs variables peuvent en être le reflet (EN, nombre d'ADP, nombre de prises d'interdoses, PGIC, amélioration des EI, etc.). Ainsi, il n'existe pas d'homogénéité des résultats et donc pas de comparaison d'études ou de méta-analyse.

► Limites liées aux caractéristiques des patients et de leurs douleurs

Les caractéristiques physiopathologiques des douleurs sont probablement multiples. Ainsi, les douleurs postopératoires ne sont pas comparables aux douleurs liées au cancer. Il existe une grande variété de douleurs liées au cancer (de la douleur osseuse de métastase à la douleur viscérale de carcinose).

Ainsi, il est difficile d'affirmer l'égalité normative de tous les opioïdes *via* des ratios d'équivalence entre chacun d'eux et de manière constante.

De nombreux facteurs peuvent influencer la perception de la douleur et l'effet des opioïdes : l'histoire clinique, le sexe, les facteurs psychologiques, les interactions médicamenteuses, l'origine ethnique, l'évolution de la douleur, être naïf ou non, la variabilité pharmacodynamique, des facteurs génétiques. Cette liste n'est probablement pas exhaustive (9, 52-56).

La population particulière évaluée est également source de complexité. En phase palliative avancée, de nombreux paramètres varient en fonction des atteintes d'organe(s), de l'évolution de la pathologie, des comorbidités, des traitements parfois multiples. Mener des études s'avère délicat dans ces situations singulières de la fin de vie. Frasca *et al.*, en 2009, a mené une réflexion sur cette difficulté (57). En effet, un des freins identifiés, en plus du manque de temps et de moyens humains, est l'inconfort de proposer une étude à des patients en phase palliative, notamment en cas de placebo, tant pour le soignant que pour le patient.

Une revue de la littérature, en 2014, explorant les douleurs cancéreuses et non cancéreuses, propose un tableau mentionnant quelques facteurs susceptibles de modifier l'efficacité et la tolérance des opioïdes (*cf.* tableau 3) (58).

Tableau 3. Caractéristiques du patient influençant l'efficacité et/ou la tolérance des opioïdes, d'après Smith *et al.* (58).

Opioïdes	Âge	Sexe	Ethnie	Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale	Maladie cardiovasculaire/respiratoire	Risque d'abus addiction
Morphine	Réduction possible de la clairance chez les patients âgés	Pas d'effet	Clairance augmentée chez les patients chinois	Ajustements posologiques recommandés	Ajustements posologiques recommandés	Utilisation avec précaution	Abus fréquent
Oxycodone	Concentrations plus élevées chez les patients âgés	Concentrations environ 25 % plus élevées chez les femmes	Pas d'effet	Ajustements posologiques recommandés	Ajustements posologiques recommandés	Dépression respiratoire plus forte qu'avec morphine ou tramadol	Formulation dissuadant les mésusages disponibles
Buprenorphine	Pas d'ajustement de dose nécessaire	Pas d'effet	Pas d'effet	Non évalué	Pas d'effet	Utilisation avec précaution	Recommandé chez les patients à mésusage confirmé ou suspecté, avec dispensation quotidienne sous surveillance
Hydromorphone	Pas d'effet	C _{max} 25 % plus élevée chez l'homme ; SSC ₀₋₂₄ identique pour les deux sexes	Pas d'effet	Ajustements posologiques recommandés	Ajustements posologiques recommandés	Utilisation avec précaution	Abus fréquent
Fentanyl	Réduction possible de la clairance chez les patients âgés	Pas d'effet	Pas d'effet	Ajustement posologique pas forcément nécessaire	Ajustement posologique pas forcément nécessaire	Utilisation avec précaution	Abus fréquent
Méthadone	Ajustements posologiques si	Pas d'effet	Pas d'effet	Ajustements posologiques	Ajustements posologiques	Éviter	Recommandé chez les

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives :
prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

	nécessaire chez les patients âgés			recommandés chez les patients avec insuffisance hépatique sévère	recommandés chez les patients avec insuffisance rénale sévère		patients à mésusage confirmé ou suspecté, avec dispensation quotidienne sous surveillance
--	---	--	--	---	---	--	--

SSC₀₋₂₄ : surface sous la courbe de 0 à 24 heures ; C_{max} : concentration plasmatique maximale

1.1.4 Recommandations et consensus d'experts pour le changement d'opioïde

L'ensemble des recommandations sont en faveur du changement d'opioïdes, souvent malgré la faiblesse des éléments de preuve.

European society for medical oncology (ESMO, 2018)

Un autre opioïde doit être envisagé si l'analgésie est inadéquate, malgré une augmentation de dose ou un EI inacceptable (59).

European Association for Palliative Care (EAPC, 2012)

Selon l'EAPC, sont recommandés (60) :

- la pratique du changement des opioïdes (recommandation faible) ;
- un changement de voie d'administration (recommandation forte) pour utiliser la morphine (hydromorphone et diamorphine) en première intention en SC. La voie IV est recommandée si contre-indication de la SC et pour une analgésie rapide (titration).

Belgique (2013)

Selon le Centre fédéral d'expertise des soins de santé de Belgique (61), on entend, par rotation des opioïdes ou passage à un autre opioïde, la pratique clinique relative de la substitution d'un opioïde fort à un autre, dans le but d'atteindre un meilleur équilibre entre le soulagement de la douleur et les effets secondaires.

Les éléments de preuve disponibles ne permettent pas de conclure à l'efficacité de la rotation des opioïdes chez les patients présentant un soulagement inadéquat de la douleur, une toxicité intolérable liée aux opioïdes ou encore des effets indésirables. Cependant, la rotation des opioïdes peut être une option thérapeutique pour certains de ces patients, après une minutieuse réévaluation de la gestion de la douleur (très faible niveau de preuve ; recommandation forte).

Pays Bas (2016)

Dans les recommandations de l'Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), figurent une description de la technique et la proposition d'une pondération de l'équianalgésie entre opioïdes de 75 % en cas de changement d'opioïdes pour effets secondaires, et aucun ajustement en cas d'analgésie insuffisante. Il est souligné le risque de surdosage comme de sevrage.

La combinaison d'opioïdes n'est pas recommandée.

Suisse (2011)

En 2011, la Suisse propose des recommandations pour la rotation des opioïdes. Il n'existe pas de grade de recommandations, elle est décrite comme nécessaire. Des recommandations de prudence accompagnent les tableaux de ratios d'équianalgésie. La voie PO est préférée en 1^{re} intention. L'ensemble des choix d'opioïdes et de voies doivent être guidés par les caractéristiques cliniques de la situation et pharmacocinétiques et dynamiques des différents opioïdes (62).

Australie (2016)

La rotation d'opioïde est recommandée, sans grade de recommandation. Le changement d'opioïde est « envisagé » pour une douleur persistante, malgré des doses appropriées (sans définir quelle est la dose appropriée...), en cas d'EI liés à la prise d'opioïde, la voie orale n'étant plus possible (63).

L'utilisation d'un site Internet calculant les doses d'opioïdes est recommandée, une dose faible d'opioïde est recommandée en cas de rotation pour changement de voie sans changement d'opioïde et en cas de changement pour EI.

1.1.5 Ratio de changement, ratio de conversion d'opioïdes, ratios et doses d'équianalgésie

► Fiabilité des ratios

La fiabilité des ratios est très discutable et très discutée. Les ratios d'« équianalgésie » sont historiquement issus d'un mode de calcul inadapté à la situation palliative avancée du cancer (64). Le ratio est déterminé à la suite à d'une injection unique de deux opioïdes, le plus souvent dans le cadre de la douleur aiguë postopératoire. Très peu d'études ont évalué les administrations répétées.

Ce mode de calcul a peu évolué et reste fiable mais peu applicable. Des droites de régression ont été réalisées mais avec des populations faibles ou en rétrospectif (65).

Il existe toujours une imprécision et donc une approximation pour un ratio entre deux opioïdes. Pourtant, l'EMO (équivalent morphine oral) est fréquemment utilisé pour le calcul de dose lors du changement d'un opioïde par un autre, même s'il ne s'agit pas de la morphine. Ainsi, le risque d'erreur augmente ! Utiliser un intermédiaire expose à deux incertitudes au lieu d'une.

Certains ratios entre deux opioïdes ne sont pas identiques dans un sens ou dans un autre de la conversion. On parle de bidirectionnalité, non du ratio de conversion ou ratio de changement (66-68).

► Facteurs de variabilité des ratios

Les ratios sont sujets à variation.

Certains ratios peuvent dépendre de la dose initiale d'opioïdes. Reddy, en 2014, observe une variation du ratio en fonction de la dose de l'hydromorphone (opioïde initial), en cas de changement à un autre opioïde (65). Ceci est souvent rapporté pour la méthadone (cf. 1.3 Méthadone). Ainsi, l'utilisation de moyennes pour fixer un ratio conduit à des erreurs potentiellement importantes.

Une étude chinoise rétrospective sur 156 patients identifie des facteurs influençant le ratio de l'oxycodone PO au fentanyl transdermique : la cause du changement, le score pronostic *Glasgow prognostic score* modifié et la dose préalable en EMO (69).

De la même manière, une étude rétrospective sur 129 patients identifie le taux de protéine, ALAT, âge, sexe masculin ou pour des patientes atteintes de cancer du sein comme facteurs augmentant la dose de fentanyl en cas de changement (70).

Le taux sérique d'albumine peut aussi influencer l'efficacité du changement : des taux bas < 2,5 g/dL exposent à une efficacité moindre du changement (71).

Le choix du ratio varie même en fonction du professionnel de santé qui le réalise (médecin ou pharmacien ou infirmier[e]) (72).

Aucune étude n'explore l'ensemble de ces phénomènes ou réflexions. Il semble utopique d'imaginer que l'ensemble de ces facteurs soient contrôlés, maîtrisés ou explorés.

De nombreux articles évoquent la prudence devant ce manque de données, ou de données contradictoires (73-75).

En conclusion, il existe de très nombreux facteurs pouvant faire varier les ratios. Ceux-ci ne sont pas tous clairement identifiés. Les techniques de calcul sont insuffisantes ou éloignées de la clinique. Ainsi, les « ratios d'équivalence » sont extrêmement critiquables, particulièrement pour

des doses importantes d'opioïdes. L'approche d'un ratio de changement, ratio de conversion pourrait être plus juste d'un point de vue de terminologie.

► Propositions pratiques

De nombreux ratios existent. L'équianalgésie est très débattue.

Récemment, une revue de la littérature a abordé cette problématique et proposé une méthode de choix de ratio issu d'une revue de la littérature détaillée pour approcher de la posologie la plus juste (76).

Cette revue de la littérature de Treillet (2018) a fait un état des lieux des ratios utilisés habituellement dans la pratique clinique en prenant en compte la directionnalité du changement et des différentes voies. Un tableau est proposé, regroupant l'ensemble de ces ratios issus pour chaque changement possible (cf. tableau 4).

Vingt articles de bonne qualité méthodologique ont été retenus.

On observe dans ce tableau de nombreuses cases vides correspondant à l'absence de données cliniques. Les auteurs proposent d'incrémenter les données au fur et à mesure des données disponibles.

Tableau 4. Ratios utilisés habituellement dans la pratique clinique ; d'après Treillet *et al.* (76).

Vers De	Mpo	Msc	Miv	Msu	HMpo	HMsc	HMiv	OXpo	OXsc	OXiv	Ftd	Fsc	Fiv
Mpo	-	2:1*	1:0,31	1:1	5:1 (1,33- 16,67:1)			1,3 à 1,5:1*			70:1 à 78:1*	85,4:1 (65-112,5)	100:1*
Msc	1:2*	-		1:2,4		5:1 (1,33- 16,67:1)			1,2:1 (± 0,4)			66:1	
Miv	1:3*		-								28:1 à 48:1		
Msu	1:1	2,4:1		-									
HMpo	1:3,7 (1.35–5)				-			1:4,13					
HMsc		1:3,7 (1.35–5)				-			0,5(± 0,4):1				
HMiv	1:11				1:2,5 (2,14– 2,75)		-	1:8,06					
OXpo	1:1,5				4,13:1			-		1:0,70			
OXsc		1:1,2 (± 0,4)				1:0,5 (± 0,4)			-				
OXiv								0,70:1		-			
Ftd	1:70 à 1:78										-		1:1
Fsc	1,85 (65- 112,5)	1:66										-	
Fiv	1:100*										1:1		-

Données présentées conformément aux résultats publiés, selon la source.

* données de l'industrie pharmaceutique

F : fentanyl ; HM : hydromorphe ; iv : intraveineux ; Msu : sulfate de morphine ; NA : non disponible ou non applicable ; OX : oxycodone ; po : oral ; ECR : essai clinique randomisé contrôlé ; sc : sous-cutané ; td : transdermique.

Un consensus d'experts mené par Fine en 2009, conscient des nombreuses lacunes liées à ces ratios, a dégagé plusieurs messages (75).

Le changement d'opioïde est une stratégie parmi de nombreuses menant à l'antalgie.

Il est nécessaire de réévaluer les tableaux d'équianalgésie car ils sont incomplets et incluent des approximations et des biais. Pour pallier cette incertitude, les experts proposent :

Étape 1 : réduction automatique de 25 à 50 % (pour opioïdes autres que fentanyl ou méthadone)

Le choix de la limite inférieure (réduction de 25 %) ou supérieure (réduction de 50 %) pour cette réduction automatique de dose se fait sur la base du jugement clinique aux caractéristiques spécifiques du traitement opioïde ou du patient :

- dose la plus proche de la limite supérieure (réduction de 50 %) si le patient reçoit une dose relativement élevée d'opioïde, non caucasien, ou âgé ou polymédiqué ;
- dose la plus proche de la limite inférieure (réduction de 25 %) si le patient ne présente pas ces caractéristiques ou s'il s'agit d'un changement de voie d'administration d'un même opioïde.

Étape 2 : pondération en fonction de la clinique : augmentation ou une diminution supplémentaire de 15 % à 30 %

Il s'agit d'une pondération clinique de la « réduction automatique ».

Cette **pondération de seconde intention** de l'adaptation de la dose équianalgésique se fera en fonction de la sévérité de la douleur, des autres caractéristiques médicales ou psychosociales pour déterminer si une autre **augmentation ou une diminution supplémentaire de 15 % à 30 %** est nécessaire.

Par exemple, en cas de nécessité d'antalgie rapide pour une dose efficace rapidement ou, au contraire, si la problématique principale est la diminution des effets secondaires liés aux opioïdes voire au sevrage.

L'évaluation fréquente de l'efficacité et titration de la dose du nouvel opioïde est nécessaire.

► **Recommandations de ratios**

En France

SFAP (Société française d'accompagnement et de soins palliatifs) 2016

La Fédération des activités de soins palliatifs et de soins de support du CHU de Grenoble a publié, avec le soutien de la SFAP, une table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur liée au cancer par excès de nociception (octobre 2016)⁷.

⁷ Table disponible sur le site de la SFAR : <http://www.sfap.org/actualite/table-d-equianalgésie-v8>

Tableau 5. Table pratique d'équianalgie des opioïdes forts dans la douleur liée au cancer par excès de nociception (ratio calculé à partir du passage par la morphine orale) (d'après la version 8 – octobre 2016).

Morphine (mg)									Oxycodone (mg)						Hydro-morphone (mg)	Fentanyl (µg)	
PO			SC			IV			PO			SC - IV			PO	Transdermique	Transmuqueux
Dose/24 h	Dose du bolus*		Dose/24 h	Dose du bolus*		Dose/24 h	Dose du bolus*		Dose/24 h	Dose du bolus*		Dose/24 h	Dose du bolus*		Dose/24 h	Dose/72 h	Dose du bolus**
	1/10	1/6		1/10	1/6		1/10	1/6		1/10	1/6						
20	2	3,5	10	1	1,5	6,5	0,5	1	10	1	1,5	6,5	0,5	1			Pas de règles entre la dose du bolus et celle du traitement opioïde de fond
30	3	5	15	1,5	2,5	10	1	1,5	15	1,5	2,5	10	1	1,5		12	
60	6	10	30	3	5	20	2	3	30	3	5	20	2	3	8	25	
90	9	15	45	4,5	7,5	30	3	5	45	4,5	7,5	30	3	5		37	
120	12	20	60	6	10	40	4	7	60	6	10	40	4	7	16	50	
160	16	27	80	8	13	53	5	9	80	8	13	53	5	9			La dose initiale doit être le plus faible dosage avec augmentation de la posologie, si nécessaire, jusqu'à l'obtention de la dose procurant une antalgie efficace avec une seule unité par accès douloureux paroxystique (cf. AMM)
180	18	30	90	9	15	60	6	10	90	9	15	60	6	10	24	75	
200	20	33	100	10	17	67	7	11	100	10	17	67	7	11			
240	24	40	120	12	20	80	8	13	120	12	20	80	8	13	32	100	
280	28	47	140	14	23	93	9	16	140	14	23	93	9	16			
300	30	50	150	15	25	100	10	17	150	15	25	100	10	17	40	125	
360	36	60	180	18	30	120	12	20	180	18	30	120	12	20	48	150	
400	40	67	200	20	33	133	13	22	200	20	33	133	13	22			
480	48	80	240	24	40	160	16	27	240	24	40	160	16	27	64	200	
540	54	90	270	27	45	180	18	30	270	27	45	180	18	30	72	225	
600	60	100	300	30	50	200	20	33	300	30	50	200	20	33	80	250	
720	72	120	360	36	60	240	24	40	360	36	60	240	24	40	96	300	
900	90	150	450	45	75	300	30	50	450	45	75	300	30	50	120	375	
1000	100	167	500	50	83	333	33	56	500	50	83	333	33	56		412	

* Dose du supplément = 1/6 à 1/10 de la dose totale par 24 heures par la même voie. LP = libération prolongée = durée d'action 12 h ; LI = libération immédiate = durée d'action 4 à 6 h.

1 morphine orale = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV – Délais action approximatifs de morphine LI : *per os* : 40 mn, SC : 20 mn. IV : 10 mn.

1 morphine orale = 1/2,4 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale.

1 morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC 1 oxycodone orale = 1/2 oxycodone SC ou IV (en pratique, le ratio d'équianalgie est entre ½ et 1 du fait de la variabilité inter-individuelle).

Standards, options et recommandations 2017 : OPIOCONVERT

Les experts proposent de nombreux ratios de changement pour chaque changement en fonction du sens de changement et des différentes voies. Fautes de données présentes dans la littérature, il existe de nombreuses recommandations de ratios issus de l'expérience clinique des experts, notamment pour la méthadone qui est incluse dans ce travail (77). Compte tenu de la complexité de lecture de ces tableaux et des risques d'erreur de calcul, une application est mise en ligne : OPIOCONVERT⁸. Sur ce site est disponible une synthèse sous forme de tableau proche de celui de Treillet *et al.*, présentant les ratios issus de la littérature et ceux proposés par les experts, issus de leur expérience clinique (78) (*cf.* annexe 3).

En Europe

ESMO (European Society for Medical Oncology) 2018

Il n'existe pas de notion de directionnalité du changement pour les ratios (59).

Les ratios d'équianalgésie proposés par l'ESMO sont les suivants :

- ratio morphine IV à PO 1:2 à 3 ;
- ratio morphine SC à PO 1:2 à 3 ;
- oxycodone PO : morphine PO 1:1,5 ;
- hydromorphone PO : oxycodone PO 1:4 ;
- buprénorphine TD : morphine PO 1:75 ;
- fentanyl TD : morphine PO 1:100 ;
- morphine PO : méthadone PO 1:5 à 1:12 ;
- hydromorphone PO : morphine PO 1:5 à 1:7,5.

EAPC (European Association for Palliative Care) 2012

L'EAPC propose trois recommandations fortes pour l'utilisation de ratios lors du passage de (60) :

- la morphine PO à l'oxycodone PO (1:1) ;
- l'oxycodone PO à l'hydromorphone PO (1:4) ;
- la morphine PO au fentanyl transdermique (100:1) ;

et deux recommandations faibles pour le passage de :

- la morphine PO à l'hydromorphone PO (1:5) ;
- la morphine PO à la buprénorphine transdermique (75:1).

Pour les changements de voie :

- recommandation faible pour le passage de la morphine PO à sous-cutanée (2:1), et morphine PO à l'intraveineux (3:1).

Recommandation des Pays-Bas 2016

La recommandation de l'IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) (79) propose un tableau d'équianalgésie s'inspirant de la table du CHU de Grenoble⁷.

Recommandation Suisse 2011

Les recommandations interdisciplinaires du réseau douleur des HUG (hôpitaux universitaires de Genève) proposent un tableau d'équianalgésie pour choisir le ratio le plus adapté sans prendre en compte la directionnalité (62). Ils reprennent la proposition des experts « sécuritaires » en choisissant la valeur la plus faible des coefficients de conversion et en réduisant la dose calculée de 25 à 50 % « *selon l'état clinique du patient et la dose de l'opioïde initial* ».

⁸ Application disponible sur le site OPIOCONVERT : <https://opioconvert.fr>

« De nombreuses tables d'équianalgésie sont disponibles pour le changement des opioïdes. Celles-ci reposent sur des données de faible niveau de preuve (études non contrôlées, ouvertes). Il est hasardeux de se limiter à une application stricte des taux de conversion proposés. Les taux de conversion ne sont donc que des indicateurs généraux : ils doivent être ajustés. »

Autres pays

Australie 2016

Le Cancer Institute NSW propose d'utiliser un convertisseur en ligne d'opioïdes (*eviQ opioid conversion calculator*)⁹ en cas de changement de voie pour un même opioïde.

Canada 2013

Santé Canada, le ministère de la santé du Canada, propose un tableau d'équianalgésie en prenant comme base 10 mg de morphine par voie parentérale, et en proposant des équivalences de doses¹⁰.

1.1.6 Sufentanil

Il n'existe pas de recommandations internationales.

► Recommandations françaises

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a émis en 2010 des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte (5).

Le sufentanil par voie parentérale (IV ou SC) peut être utilisé dans les douleurs rebelles, en cas d'échec ou d'intolérance à la morphine et à l'oxycodone par voie parentérale.

Il a un effet analgésique rapide et une courte durée d'action.

L'équianalgésie sufentanil/fentanyl est d'environ 10/1.

Soixante milligrammes 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). 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 postopératoire, 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 une 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 :

⁹ Convertisseur eviQ, disponible sur le site du Cancer Institute NSW : <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/eviq-calculators/3201-opioid-conversion-calculator>

¹⁰ Modifications importantes aux guides de conversion posologique pour les systèmes transdermiques de fentanyl - Pour les professionnels de la santé, disponible sur le site de Santé Canada : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2009/14548a-fra.php>

- *collaboration avec le médecin traitant éventuellement dans le cadre d'une hospitalisation à domicile 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 de mesurer la fréquence respiratoire en raison du risque de dépression respiratoire, comme pour tous les opioïdes.

► **Études de faible niveau de preuve**

Une étude rétrospective a été menée de janvier 2015 à décembre 2016 (80). L'objectif était de comparer l'efficacité et les effets secondaires de l'analgésie intraveineuse contrôlée par le patient (PCA) avec l'hydromorphone, le sufentanil et l'oxycodone chez des patients atteints de cancers avancés.

Une évaluation de la douleur a été réalisée avec l'échelle NRS (*numeric pain scale*) avant la mise en place de la PCA, 4 heures après, et à l'arrêt du PCA. Au total, 85 dossiers médicaux ont été examinés. L'hydromorphone a été utilisé chez 30 patients, le sufentanil chez 34 patients et l'oxycodone chez 21 patients. Le score EN moyen avant la mise en place de la PCA dans le groupe hydromorphone, sufentanil et oxycodone était de $5,0 \pm 1,1$, $4,9 \pm 1,0$ et $5,3 \pm 1,1$. Quatre heures après la PCA, elles ont diminué jusqu'à $2,3 \pm 0,8$, $2,0 \pm 1,0$ et $2,2 \pm 0,7$. Lorsque la PCA a été interrompue, le score a diminué à $1,9 \pm 0,7$, $1,7 \pm 0,7$ et $2,0 \pm 0,6$, respectivement.

Dans 97,6 % des cas, la douleur a été améliorée.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la constipation (11,8 %), les nausées (8,2 %) et la sédation (5,9 %). Il n'y avait pas de différences significatives au niveau des effets secondaires dans les trois groupes.

Il n'y avait donc pas de différences significatives de l'effet analgésique et des effets secondaires dans les trois groupes hydromorphone, sufentanil et oxycodone.

Une étude observationnelle a été menée chez 30 patients qui ont eu 64 épisodes douloureux traités par du sufentanil intranasal (IN) (81). L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité par les patients de l'utilisation du sufentanil par voie intranasale dans le traitement des douleurs paroxystiques associées au cancer. Il s'agissait d'une étude prospective, ouverte, portant sur l'observation de patients dans trois unités de soins palliatifs en Australie. Le sufentanil IN est un analgésique administré aux patients sous opioïdes présentant des accès douloureux paroxystiques associés au cancer. Les principaux critères de jugement étaient les scores de douleur, la nécessité de reprendre des opioïdes après 30 minutes, le nombre de patients ayant choisi de continuer à utiliser le sufentanil IN et les effets indésirables. Il y avait trois posologies initiales de 9, 18 et 36 µg qui pouvaient être répétées à 10 et 20 minutes. Les résultats ont été collectés à T0, 5, 10, 15, 30, 60 et 120 minutes.

Le score médian de la VRS était 5,5 ($5,9 \pm 1,8$), 3 ($3,3 \pm 2,3$), 2 ($2,5 \pm 2,4$) à T0, 15 et 30 minutes respectivement. Il y avait une réduction significative des scores de douleur à 15 ($p < 0,0001$) et 30 min ($p < 0,0001$). Dans seulement 4/64 (6 %) des accès douloureux paroxystiques, les participants ont choisi de revenir à leur traitement habituel. Vingt-trois patients (77 %) ont évalué le sufentanil IN comme étant meilleur que leur médicament habituel. L'incidence des effets indésirables était faible et la plupart étaient bénins. Cette étude a montré que le sufentanil IN peut provoquer une analgésie relativement rapide, intense mais relativement courte et que, dans le cadre des soins palliatifs, il constitue une option efficace, pratique et sûre pour les douleurs aiguës.

1.1.7 Synthèse

Le changement d'opioïdes est une pratique clinique soutenue par des concepts pharmacologiques dont la pertinence clinique n'est pas appuyée par des études robustes. L'existence de nombreux témoignages de méthodologie pauvre pousse cependant à recommander son usage, comme les experts belges qui proposent : « très faible niveau de preuve ; recommandation forte ».

La nécessité clinique est également un argument fort car jusqu'à 30 % des patients recevant des opioïdes peuvent avoir une analgésie de mauvaise qualité. Pour la revue Cochrane, il s'agit même de la seule option pour certains patients.

Une grande prudence est indispensable en cas de changement d'opioïdes avec utilisation d'équivalence opioïdes. Cette prudence est soulignée par de très nombreux experts. En effet, il existe de nombreuses études pointant la fiabilité des ratios d'« équianalgésie » entre opioïdes. Il existe de très nombreux facteurs de variabilité de réponse aux opioïdes, et une grande difficulté d'avoir accès ou de réaliser des études de bonne qualité pour explorer ces ratios. La notion de ratio de changement ou de conversion serait plus adaptée. Dernièrement, un groupe d'experts français propose un changement de la terminologie : en supprimant les ratios d'équianalgésie pour des ratios de changement qui correspondent plus à une réalité clinique. Cette notion se rapproche du ratio de conversion parfois utilisé.

En 2009, un groupe d'experts, mené par Fine en 2009, recommande la diminution systématique de 25 à 50 % puis une pondération de 15 à 30 % de diminution supplémentaire ou augmentation en fonction de la singularité de la situation.

Cette prudence et la diminution de dose sont souvent reprises telles quelles ou avec des adaptations par les experts ou par les recommandations nationales ou internationales. Une prudence vis-à-vis des tableaux de ratios d'équivalence et des calculateurs automatiques de dose (notamment par la facilité d'utilisation sans critiques qui sont nécessaires à cette pratique) est généralement préconisée.

La revue de la littérature de Treillet, en 2018, propose une approche incluant de nombreux biais liés aux ratios et leur calcul. A la suite d'une revue de la littérature des ratios utilisés en pratique clinique, elle propose un tableau regroupant pour chaque changement possible prenant en compte la directionnalité du changement et des différentes voies. Pourtant ce tableau reste lacunaire.

Pour limiter les risques, une évaluation minutieuse est indispensable. L'ensemble des facteurs conduisant au mauvais contrôle antalgique (troubles hydro-électrolytiques, progression tumorale, etc.), la réévaluation des traitements, des EI, ainsi que les coantalgiques, l'utilisation des techniques spécifiques à visée antalgique (radiothérapie, etc.) doivent être à chaque étape questionnés lors d'un possible changement d'opioïde.

Le changement d'opioïde est-il une technique à part entière ou un moyen de déterminer l'opioïde le plus efficace et le mieux toléré pour un patient donné ?

Ainsi, cette pratique est cliniquement indispensable et reconnue comme tel tant par les sociétés savantes que par les experts, et ce malgré l'absence d'études de forte méthodologie. Il est identifié ici cinq études nettement en faveur mais de méthodologie moyenne. L'élément de mise en garde est l'équianalgésie. Dernièrement en France, une attitude sûre issue de ratios de conversion incluant une diminution de la dose calculée et les tranches basses de ratio via un logiciel de conversion est retenue. La recommandation de ratio est particulièrement délicate.

Ce site Internet Opioconvert.fr est disponible et permet le calcul de dose prenant en compte la complexité des changements d'opioïde. Les ratios proposés sont issus de la littérature et une posture sûre avec des choix de fourchette basse de ratio est préférée. L'utilisation de ce type d'aide à la prescription n'exempte pas de vérification et d'analyse de chaque situation singulière.

1.2 Association d'opioïdes

1.2.1 Hors méthadone

► Différentes associations

Certaines équipes réalisent des associations d'opioïdes en cas d'antalgésie insuffisante.

Une revue de la littérature publiée en 2011 a identifié 596 articles, parmi lesquels seuls deux ont été jugés pertinents (82). Ils sont évalués de grade méthodologique C et D. Dans les deux études, la morphine était en association avec l'oxycodone ou le fentanyl /méthadone. Sept études ont été exclues car les données sur l'efficacité et/ou les EI n'étaient pas disponibles ou avec des rapports de cas isolés. La conclusion des auteurs est une recommandation faible. Ce faible engouement est expliqué par la balance : effet positif de l'association et les inconvénients.

En 2003, chez 22 patients évalués prospectivement, en double aveugle et randomisés, il est observé que l'association apporte un meilleur contrôle antalgique : moins de nausée et meilleure consommation d'antalgique en interdose (83). Cependant, l'« association » consistait à associer oxycodone à libération prolongée et morphine à libération immédiate, contre un groupe morphine « seule ».

En 2004, Mercadante propose des résultats positifs pour une étude prospective ouverte incluant 14 patients, chez qui a été ajouté un second opioïde (20 % de l'EMO du premier opioïde) au premier qui est poursuivi (84). Il trouve un bon contrôle de la douleur indifféremment des associations opioïdes.

► Comparaison entre changement d'opioïde et association

En 2015, Kim propose des résultats un peu plus conséquents dans une étude prospective randomisée confrontant 39 situations dans deux groupes : sont comparées, l'efficacité du changement d'opioïdes et celle de l'association d'opioïdes (85). Il n'est pas observé de différences significatives ($p = 0,08$) entre les deux groupes, malgré une tendance à un meilleur contrôle de la douleur dans le groupe association d'opioïdes. La constipation est plus marquée dans le groupe association.

Cependant, ces associations exposent à l'incertitude en cas d'EI lors de l'utilisation de plusieurs opioïdes de manière concomitante. Elles doivent être envisagées avec prudence.

Ainsi, cette pratique n'est soit pas mentionnée dans les recommandations, soit non recommandée comme pour David en 2005 : l'association d'opioïde ne devrait pas être utilisée (86).

De même, les experts néerlandais de l'IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) en 2016 ne recommandaient pas cette technique : une association d'opioïdes de différentes puissances n'est pas recommandée en traitement de fond (79).

Il semble exister trop peu d'éléments pour pouvoir recommander cette technique.

1.2.2 Association méthadone et opioïdes

De par ses propriétés pharmacologiques (NMDA et ISRS), son utilisation en « co-antalgique » a attiré différentes équipes.

Dans une revue de la littérature, Poulain, en 2014, identifie trois articles sur l'association opioïdes et méthadone (87) : trois articles réunissant 33 patients (3 à 22) sont positifs dans la majorité des cas (88, 89).

Trois autres ont pu être identifiés par une recherche actualisée :

Courtemanche en 2018 (90) : 72 patients sur 146 sont considérés en rétrospectif comme répondeurs (> 30 % de diminution d'EN) avec des doses faibles de méthadone (3 mg en moyenne, pour 157 mg EMO) ;

Wallace en 2013 (89) : sur 20 patients en rétrospectif et monocentrique, les douleurs de huit (40%) patients sont améliorées (diminution de l'EN ≥ 2) à 1 mois au moins avec des doses faibles de méthadone en association : 4,4 +/- 1,4 mg/j initialement et 5,5 +/- 5,9 mg/j à 1 mois et EMO = 338 +/- 217,8 mg/j initialement et 332 +/- 191 mg/j à 1 mois. 85 % (17 patients) ont bien toléré cette association.

- Salpeter, en 2013, propose une analyse rétrospective assez complexe sur 240 patients (91). Les critères d'analyse et d'inclusion (cancer et non cancéreux, initiation ou changement d'opioïdes) ne permettent pas d'évaluer la méthadone en co-analgésique de manière certaine.

Ainsi, même si les caractéristiques pharmacologiques de la méthadone pourraient la soutenir, il existe peu d'éléments solides pour soutenir cette pratique.

1.3 Méthadone

La méthadone est un opioïde singulier dans l'arsenal thérapeutique pour la douleur du cancer du fait de ses modes d'actions multiples (anti-NMDA, opioïdergique, ISRS). Elle est même parfois utilisée pour les douleurs neuropathiques. Les caractéristiques des douleurs du cancer en phase avancée sont très souvent mixtes avec une composante neuropathique, renforçant l'intérêt de la méthadone dans cette indication. Elle est déjà présente en 2010 dans les recommandations de l'Afssaps (5).

Ainsi, une actualisation bibliographique depuis 2010 sur la méthadone dans la douleur du cancer a été réalisée (cf. chapitre 1.3.2).

D'autre part, ses caractéristiques pharmacologiques imposent une approche particulière en comparaison aux opioïdes habituels (au même titre que les fentanyl transmuqueux). De très nombreux protocoles et ratios existent. Ces nombreuses possibilités ne conduisent pas à une facilité d'utilisation. L'instauration de ce traitement reste en débat, cependant l'ensemble des études affirment l'efficacité des différents protocoles et leur bonne tolérance.

1.3.1 Rappel de la recommandation de l'Afssaps (2010)

► Recommandations

Le texte de recommandations de l'Afssaps (2010) sur la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte aborde le traitement par méthadone ; cette question est développée ci-dessous (5).

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 changement d'opioïdes et traitement adjuvant bien conduits. 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 sont principalement utilisés en France : 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 (somnolence 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^e et le 6^e jours, d'où une vigilance accrue pendant cette période.

Si les effets indésirables sont trop importants (somnolence 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'allongements 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. »

► Synthèse de l'argumentaire

Un extrait de l'argumentaire de la recommandation de l'Afssaps (2010) est présenté ci-dessous (5).

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

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 peut donc donner tous les effets des opioïdes.

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).

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

- *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 méthadone est principalement métabolisée dans le foie par mono- et di-N-déméthylation. Les métabolites majeurs de la méthadone sont inactifs et excrétés par voie fécale ; seule une petite quantité est sécrétée par les urines.*
- *Sa biodisponibilité est située entre 70 et 80 %, mais peut varier de 35 à 100 %, 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. D'importantes interactions se produisent lors de l'utilisation concomitante de médicaments inhibiteurs ou activateurs du cytochrome P 450.*
- *La méthadone peut être prescrite dans l'insuffisance rénale (pas de contre-indication chez le dialysé rénal).*

1.3.2 Utilisation de la méthadone pour la douleur du cancer

La recommandation de l'Afssaps de 2010 présentait une unique revue de la littérature de 2007 au sujet de la méthadone (92).

Depuis, une revue Cochrane s'est intéressée aux revues de la littérature Cochrane sur les opioïdes pour la douleur du cancer et propose une évaluation de la qualité des données selon la méthode GRADE très basse (*very low*) pour l'utilisation de la méthadone (*idem* pour oxycodone et buprénorphine) (93).

Plus spécifiquement, huit revues ont été identifiées depuis 2010 dont une actualisation en 2017 de la revue Cochrane de 2007 comme abordant complètement ou en partie la méthadone dans la douleur liée au cancer.

► Revue Cochrane sur l'utilisation de la méthadone 2017

Dans la revue Cochrane sur la méthadone en 2017 (94), six études sont présentées avec 388 participants au total. Douze pour cent des patients ont eu des EI sévères, un décès inexpliqué est rapporté. Les conclusions de cette revue sont :

- des preuves limitées de l'efficacité de la méthadone ;
- une non-utilisation en première ligne opioïde, car des EI importants sont observés et la titration délicate.

► Shunkina 2016

Une revue de pharmacie propose la méthadone comme alternative pour la morphine. Cinq études contrôlées avec la morphine sont identifiées, la plus récente en 2004 (95).

Cette revue conclue à l'efficacité de la méthadone comparée à la morphine avec un meilleur rapport coût-efficacité.

► **Mc Lean, 2015, sur les protocoles de conversion à la méthadone**

Mc Lean, dans sa revue de la littérature publiée en 2015, aborde la question de la méthadone au travers de ses protocoles de conversion. Vingt-cinq études sont retrouvées, 15 rétrospectives et dix prospectives (n = 1229). Les auteurs concluent à une tendance à des effets indésirables excessifs lors de l'utilisation du protocole SAG en utilisant des ratios progressifs et doses fixes, par rapport à l'utilisation *ab libitum* et la décroissance progressive. Ils pondèrent ces conclusions devant la qualité faible des études ainsi que l'hétérogénéité des critères de jugement et de méthodologie. La plupart de ces études sont développées dans le chapitre 1.3.4 (96).

► **Good, 2014, sur l'utilisation de la méthadone**

En 2014, Good produit une revue de la littérature australienne (97). Il conclut à l'intérêt de la méthadone dans la prise en charge des douleurs liées au cancer. Il souligne le besoin d'études de méthodologie standardisée pour déterminer le protocole optimum d'instauration de la méthadone.

Cette revue identifie quatre études jugées pertinentes. Deux ne sont pas présentées ici :

- une a déjà été présentée dans les recommandations de 2010 (Mercadante 2008) (98) ;
- une autre étudie la méthadone en épidural (99).

Pour les deux autres études sélectionnées, la première est celle de Cubero, qui propose en 2010 une étude randomisée contre placebo en double aveugle (100). Sur les 50 patients inclus, 42 sont évalués. Les traitements des patients sont switchés de morphine à méthadone en deux groupes : un groupe associé à paracétamol et un groupe associé à un placebo. La méthadone est instaurée sans chevauchement de l'opioïde préalable. Les ratios sont de 1:4 pour EMO < 90 mg, 1:6 pour EMO entre 90 et 300 mg et 1:8 pour EMO > 300 mg. L'objectif de l'étude est multiple, donc critiquable :

- évaluer l'intérêt de changement précoce pour la méthadone « avant même de présenter les effets ou échecs de contrôle analgésique » ;
- évaluer si l'ajout d'acétaminophène à la méthadone à l'instauration permet :
 - d'améliorer la douleur (avec EN et Échelle des visages),
 - de réduire la période de transition.

Ainsi les patients présentent une douleur en moyenne à 4,26/10 diminuée à 3,31 tous groupes confondus (différence statistiquement significative), sans diminution de la durée de transition avec le paracétamol.

La seconde étude sélectionnée a été publiée en 2011 par Moksnes (101).

L'objectif de cette étude prospective multicentrique randomisée sur 38 patients est de déterminer la supériorité d'un protocole de conversion contre un autre.

Le taux de réussite du changement n'étant pas rapporté, nous ne l'avons donc inclus que dans notre tableau récapitulatif sur les comparaisons de protocole d'instauration d'un traitement par méthadone (cf. tableau 10).

► **Poulain, 2014, sur l'utilisation de la méthadone**

Poulain, en 2014, propose une revue de la littérature en faveur de l'utilisation de la méthadone (87). Il s'agit d'un travail mené pour les *standard option recommendation*, co-piloté par la SFETD, la SFAP et l'AFSSOS. Il y est inclus l'ensemble des articles disponibles de méthodologie très large. Vingt articles sont présentés pour des changements à la méthadone. Il s'agit de recommandations sur l'utilisation pratique de la méthadone. Certains articles récents ne sont pas dans les recommandations de 2010.

On trouve une étude prospective ouverte monocentrique étudiant le changement de l'oxycodone sur la méthadone. Sur 19 patients, 17 voient leur douleur significativement améliorée. Un ratio fixe

est proposé entre l'oxycodone et la méthadone à 1:3,5. Les auteurs le décrivent compatible avec les hautes doses initiales (102).

Mercadante, en 2009, fait un travail plus général sur les changements d'opioïde (45). Il explore les facteurs pouvant l'influencer. Sur les 118 patients ayant un changement d'opioïde, 60 ont eu un changement vers la méthadone. Quatre vingt-seize patients ont été soulagés par un seul changement, et au total 103 (87 %) ont été soulagés (au moins 33 % de diminution du score de la raison du changement : douleur/EI). Pourtant les données spécifiques pour la méthadone ne sont pas accessibles. Dans les deux principaux groupes accessibles, changement :

- du fentanyl à la méthadone, l'intensité douloureuse passe de 6,2 à 2/10 en 3 jours, et l'intensité des EI de 4,9/10 à 2,3 ;
- de la morphine à la méthadone, l'intensité des EI passe de 6,9 à 3,5, alors que celle de la douleur de 2,7 à 2,5.

Dans cette revue, est exposée l'étude de Moksnes 2011.

► **Koyyalagunta, 2012, sur les opioïdes**

En 2012, Koyyalagunta explore l'efficacité des différents opioïdes dans le traitement de la douleur liée au cancer réfractaire (103).

Il identifie une seule étude sur la méthadone déjà présentée dans les recommandations de 2010 (98).

La revue conclut à un niveau de preuve fort pour l'utilisation du fentanyl transdermique et faible pour la morphine, l'oxycodone, le tramadol, la codéine et la méthadone, principalement du fait du peu d'études identifiées.

► **Mercadante, 2012**

Cette revue de la littérature originale s'intéresse à l'effet de l'âge sur les changements d'opioïdes vers la méthadone (104).

Au travers de 22 études de méthodologie très variable (de l'étude randomisée en double aveugle à l'étude rétrospective de quelques cas), seules deux études (une prospective ouverte et une rétrospective, au total 154 patients) s'intéressent à cette problématique (14, 105). Une analyse multivariée y est menée dans les deux, ne retrouvant pas d'élément franc. Ainsi, les auteurs concluent uniquement aux maigres données disponibles sur le sujet, voire à leur absence.

► **Cherny/EAPC (2011)**

Une revue de la littérature réalisée pour l'EAPC et explorant la méthadone contre le placebo et contre les autres opioïdes n'a pas identifié d'article plus récent que 2008 (106).

La conclusion était que les données sont limitées mais suggèrent que la méthadone peut être un candidat tout aussi efficace pour les opioïdes de première ligne, qu'elle est peut-être moins coûteuse, qu'il peut y avoir une tendance à la sédation et à l'accumulation de la dose à moins d'une surveillance étroite et une sélection de dose prudente et qu'elle ne doit pas être initiée à un ratio morphine : méthadone d'au moins 4:1.

► **Étude non retenue**

Une étude récente randomisée et contrôlée des Pays-Bas démontrait la non-infériorité de la méthadone comparée au fentanyl sur 82 patients (107). Cette étude n'a pas été retenue, car il s'agit de douleur induite par la radiothérapie.

Tableau 6. Études cliniques identifiées au travers des revues de la littérature depuis 2010.

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Cubero 2010 (100) Brésil	Prospective randomisée contre placebo en double aveugle : MTD + Paracétamol contre MTD + placebo	42 (50 inclus)	Changement de morphine à méthadone 2 groupes : - groupe associé à paracétamol - groupe associé à un placebo	L'ajout d'acétaminophène à la méthadone à l'instauration permet : - d'améliorer la douleur (avec EN et échelle des visages) - de réduire la période de transition	Douleur en moyenne à 4,26/10 diminuée à 3,31 tous groupes confondus (différence statistiquement significative) Pas de diminution de la durée de transition avec le paracétamol	Plusieurs critères de jugements Changement pour la méthadone permet un meilleur contrôle de la douleur (même si la douleur était déjà globalement contrôlée avant le changement)
Mercadante 2012 (102) Italie	Prospective ouverte monocentrique	19	Changement oxycodone à méthadone Protocole : SAG DF + ID DF = calculé sur un ratio fixe de 1:3,5 (MTD PO : oxycodone PO) avec un ratio de 1:0,8 pour MTD PO:MTD IV ID = 1/6 ^e de la DF	Résultats du changement pour la méthadone et ratio de conversion à J3	Succès des changements de l'oxycodone à la méthadone pour 17 patients, 1 patient sorti d'étude et 1 patient ayant nécessité une sédation car « aggravation de sa pathologie »	- Étude prospective mais pas de randomisation - Résultat positif - Pas de calcul de puissance - Utilisation de ratio fixe renforcé dans les conclusions malgré doses très variables, jusqu'à plus de 900 mg/j ou moins de 50 mg/j (moyenne 305,9 mg déviation standard (249,1))

1.3.3 Aspects réglementaires

Récemment, la méthadone a obtenu une AMM pour la spécialité ZORYON, puis un avis favorable à la prise en charge par la collectivité. Encore non commercialisée, elle pourra être utilisée pour la douleur du cancer.

► Obtention d'une AMM

L'indication mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la méthadone¹¹ est :

« chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs ».

Cependant, il n'existe pas de recommandation de posologie.

« La posologie de chaque patient doit être déterminée individuellement, en fonction de la situation clinique (traitement antalgique antérieur, facteurs de risques d'addiction) et de l'objectif thérapeutique.

Plusieurs protocoles de conversion d'un traitement opioïde vers la méthadone ont été étudiés et sont actuellement utilisés lors de l'instauration d'un traitement par méthadone dans les douleurs liées au cancer. Les deux protocoles utilisés dans l'étude clinique ayant évalué ZORYON (EQUIMETH2) n'ont pas démontré une supériorité d'efficacité l'un par rapport à l'autre.

Le choix du protocole à utiliser lors de l'instauration du traitement est laissé à l'appréciation de l'équipe hospitalière. »

Ainsi, la connaissance des différents protocoles d'instauration est indispensable pour permettre de comprendre et choisir un protocole.

► Prise en charge par la collectivité

La Commission de la transparence a donné « un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM »¹².

« La Commission de la transparence considère que ZORYON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la douleur chronique d'origine cancéreuse non soulagée de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier III.

La méthadone est utilisée hors AMM depuis de nombreuses années, dans la prise en charge de patients ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un traitement par ZORYON pourra être instauré chez ces patients à l'occasion d'une rotation d'opioïde de palier III.

Les caractéristiques pharmacocinétiques et les données de tolérance de la méthadone incitent à la prudence lors de l'instauration du traitement ; cette instauration sera effectuée en milieu hospitalier par une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et expérimentée dans l'utilisation du produit. Le choix du protocole à utiliser lors de l'instauration du traitement est laissé à l'appréciation de l'équipe hospitalière.

¹¹ Cf. RCP de ZORYON, disponible sur le site de l'Ansm : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

¹² Cf. ZORYON (méthadone). Avis de la Commission de la transparence du 18 septembre 2019. HAS, 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3113581/fr/zoryon#ancreDocAss

Un suivi rapproché du patient et une réévaluation périodique et pluridisciplinaire de la pertinence de la prescription sont nécessaires sous traitement opioïde ; la situation clinique du patient devra faire l'objet d'évaluations régulières attentives et conjointes entre le médecin algologue ou formé aux soins palliatifs et l'oncologue.

La Commission souhaite que le traitement par naloxone, antidote aux surdoses d'opioïdes, soit rendu accessible aux patients traités par cet antalgique et à leur entourage.

Après obtention de la posologie optimale, la poursuite éventuelle du traitement à domicile nécessite une collaboration étroite entre l'équipe hospitalière qui a instauré le traitement et le médecin traitant, le cas échéant dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins palliatifs. »

1.3.4 Instauration du traitement par méthadone

► Protocoles d'instauration du traitement par méthadone

Il existe de nombreux protocoles de conversion à la méthadone, présentant divers ratios de conversion (le plus souvent progressifs en fonction de la dose de l'opioïde précédant), ou la prise de méthadone au besoin ou dose fixe et interdose. Les auteurs utilisent souvent un ratio croissant par une tranche d'EMO, les ratios pour chaque tranche pouvant eux-mêmes varier selon les protocoles et les auteurs. Il existe de nombreuses manières de réaliser un changement vers la méthadone.

Dans ce chapitre, sont présentés l'ensemble des protocoles disponibles identifiés dans la littérature, de manière la plus exhaustive possible, ainsi que les études soutenant ces protocoles.

Trois éléments composent les protocoles de conversion :

- instauration de la méthadone et arrêt de l'opioïde : SAG ou CP ;
 - soit une conversion rapide (dénommée SAG pour *stop and go*, parfois nommée RS pour *rapid switching*). L'opioïde initial est arrêté immédiatement au moment de la première prise de méthadone,
 - soit une conversion progressive (CP) qui consiste en une décroissance progressive de l'opioïde précédent et une augmentation progressive de la méthadone, souvent les variations sont par tiers de dose. En général, ce chevauchement se déroule sur 3 jours (certains articles la nomment 3 DS (*3 days switching*)),
- administration de la méthadone : DF + ID ou AL ;
 - soit dose fixe journalière pré-calculée, répartie en trois fois, le plus souvent dans la journée, associée à des interdoses (DF + ID). La nature de ces interdoses est sujet à changement : méthadone à 1/6^e, équivalent à la prise « fixe » (soit 1/3), soit de morphine, ou de l'opioïde initial, AINS, etc.,
 - soit *ab libitum* (AL) correspondant à des prises à la demande,
- choix de ratio ;
 - soit ratio fixe 1:X,
 - soit ratio progressif en fonction de la dose initiale d'opioïde,
exemple : ratio méthadone:opioïde en EMO
1:4 pour EMO 60 à 90 mg/j
1:6 pour EMO 90 à 300 mg/j
1:8 pour EMO supérieure à 300 mg/j.

Les protocoles sont donc composés de trois éléments variables :

- conversion progressive (CP) ou *stop and go* (SAG) ;

- ratio fixe (RF) ou progressif (RP) en fonction de la dose d'opioïde initiale ;
- administration de dose fixe (DF) + interdos(es) (ID) ou *ab libitum* (AL) (à la demande).

Des travaux prenant en compte ces différents aspects des changements d'opioïde vers la méthadone ont été sélectionnés, issus de revues de la littérature (87, 96, 108-110) (McLean 2015, Thèse Treillet 2011, Poulain 2014, Leppert 2009, et Welschules 2008) ainsi qu'une recherche bibliographique spécifique actualisée incluant les études prospectives ou rétrospectives.

Il existe 22 études explorant les différents protocoles d'instauration de la méthadone, toutes avec des résultats souvent insuffisants mais positifs :

- cinq études montrent l'efficacité de la conversion progressive dont quatre sur un schéma de 3 jours : 3DS (3 days switch) :
 - CP-DF + ID-RF : une étude prospective ouverte avec des administrations de doses fixes réparties sur la journée et des ratios de conversion fixes,
 - CP-DF + ID-RP : une étude prospective ouverte avec des administrations de doses fixes réparties sur la journée et des ratios progressifs en fonction de la dose d'opioïdes initiale,
 - CP-AL-RF : une étude en *ab libitum*, avec des ratios fixes,
 - CP-DF + ID : deux études rétrospectives avec administration de doses fixes mais ratios non renseignés ;
- 17 études pour la conversion rapide ou *stop and go* :
 - CR-DF + ID-RP : sept études (cinq prospectives, deux rétrospectives) avec administration de dose fixe et ratio progressif,
 - CR-DF + ID-RF : quatre études (trois prospectives, une rétrospective de 345 patients) avec administration de dose fixe et ratio fixe,
 - CR-AL-RF : quatre études (une prospective, trois rétrospectives) avec prises *ab libitum* et ratio fixe,
 - CR-DF+ID-dose unitaire : deux études rétrospectives avec dose fixe et sans ratio : dose unitaire.

Les autres sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7. Protocoles d'instauration d'un traitement par méthadone.

Conversion progressive (CP) (3DS)						
Type de protocole	Nom- Année	Ratio	DF+ID ou AL	Étude	Objectifs et résultat(s)	Remarque
CP DF Ratio fixe	Modèle d'Edmonton Bruera, 1995 (111)	Fixe : 1:5 MTD (PO et IR) : hydromorphone SC	DF + ID ID 1/10 ^e de DF	Prospective ouverte monocentrique 37 patients hydromorphone SC à MTD PO ou IR	<u>Objectif</u> : efficacité, sûreté et coût <u>Résultats</u> : diminution significative de la douleur, coût plus faible et 1 seul patient a arrêté MTD pour EI	-16 patients en IR 21 PO - Dose importante d'opioïde : > 500mg/j en EMO -EI importants faibles
CP (3DS) DF Ratios progressifs	Modèle de Milan Ripamonti, 1998 (112)	1:4 EMO 60 à 90 mg/j 1:6 EMO 90 à 300 mg/j 1:8 EMO supérieure à 300 mg/j	DF + ID ID = 1/10 ^e de la dose quotidienne de MTD	Prospective ouverte monocentrique 38 patients morphine (PO, IV, SC) à MTD PO	<u>Objectif</u> : ratio et durée d'équilibration <u>Résultats</u> : 3 jours (1-7) pour obtenir antalgie ratios observés de 1 : 2,5 à 1 : 14,3 (moyenne 1 :7,75)	Efficacité antalgique obtenue en 3 jours
CP (3DS) AL Ratio fixe	Modèle de Morley, 1998 (113)	1:10 dose maximum de méthadone : 30 mg toutes les 3 heures (répartition à J6 en 2	AL Répartition au 6 ^e jour du quart de la dose quotidienne matin et soir	Rétrospective 146 patients		- Pas d'objectif, description de pratique, et recommandation selon expérience clinique

Conversion progressive (CP) (3DS)						
		prises de la dose moyenne quotidienne)				- Pas de méthodologie propre - Article cité car repris dans de nombreux articles
CP (3DS) DF Ratio ?	Watanabe, 1996 (114)	Non renseigné	DF DF par 12 ou 8h	Rétrospective, monocentrique 50 patients Hydromorphone IV à MTD PO ou IR	<u>Objectif</u> : efficacité, ratio et coût <u>Résultats</u> : diminution significative de la douleur Ratio observé : hydromorphone PO: MTD PO 1: 1,07 +/- 0,9 Et 1:1,88 +/- 1,27 pour MTD IR Rapport économique de moins de 120 \$ à plus 1 500 \$ canadien	- Efficace (diminution EVA) - Fabrication artisanale de capsule et suppositoire - 6 dépressions respiratoires
CP DF Ratios ?	Hagen, 1999 (115)	Variation de la dose et donc du ratio non développé Autour de 5 mg/4 h	DF 5mg/4h mais variation de dose en fonction de la dose d'opioïde ID initialement de l'opioïde initial puis	Rétrospective monocentrique, 29 patients	<u>Résultats</u> : succès pour 18 Échec : EI (5 patients), 4 pour progression du cancer, analgésie insuffisante 2 patients	- Patients ambulatoires - Protocole de titration imprécis - Ratio calculé :

Conversion progressive (CP) (3DS)						
			MTD			1 : 12,7 pour EMO > 300 mg/j 1:4,6 pour EMO < 300 mg/j - Diminution par tiers de l'opioïde quand soulagement atteint

SAG						
Type de protocole	Nom- Année	Ratio	DF + ID ou AL	Etude	Objectifs et résultat(s)	Remarque
CR DF Ratio fixe	Modèle de Palerme, <i>stop and go</i> Mercadante, 1999 (116)	1:5	DF + ID DF 3 prise ID MTD dose 1/3 dose quotidienne	Prospective monocentrique 24 patients. morphine PO à MTD PO	<u>Objectifs</u> : efficacité de la méthode <u>Résultats</u> : succès : 19 patients à J3 Succès = balance antalgie et EI (pas plus détaillé) Diminution significative de la douleur (EN)	- Succès : 79 % - Diminution nécessaire pendant la titration pour hautes doses de morphine et augmentation pour doses basses
CR DF Ratio fixe	Mercadante, 2005 (117)	1:20 MTD : fentanyl transdermique	DF + ID ID = 1/6 ^e	Prospective ouverte monocentrique 24 patients Fentanyl TD à MTD PO	<u>Objectifs</u> : antalgie (diminution 33 % EN et/ou score EI) <u>Résultats</u> : changement pour la MTD : succès pour 18 patients,	- Efficacité : 80 % dans les 2 directions de changement - Ratio observé 1:17 (<i>versus</i>

SAG						
				7 patients MTD à Fentanyl	75 % Arrêt de la MTD 7 patients (100 %)	1:20) de MTD à fentanyl et 1:13 pour le changement inverse
CR DF Ratio Fixe	Mercadante, 2012 (118)	Ratio 1:5 « <i>oral methadone 20 = intravenous methadone 16 = oral morphine 100 = intravenous morphine 33 = transdermal buprenorphine 1.3 = transdermal fentanyl 1 = oral oxycodone 70 = oral hydromorphone 20. »</i>	DF + ID DF 3x/j ID = 1/6 ^e de DF ou = fentanyl transmuqueux (eq 50 mg MTD = 400 µg)	Rétrospective monocentrique 345 patients	<u>Objectifs</u> : évaluation rétrospective : efficacité, tolérance ratio <u>Résultats</u> : 77,3 % succès antalgique (diminution 33 % EN douleur ou EI) Durée d'équilibration : 3jours 1 patient ayant nécessité de la naloxone pour bradypnée Proposition de nombreux ratios fixes pour oxycodone, hydromorphone, morphine et fentanyl	- Efficacité de la méthadone pour antalgie et EI -- Proposition de ratios directs - Pas de corrélation significative entre la dose initiale d'opioïdes et le ratio nécessaire
CR DF Ratio fixe	Auret, 2006 (119)	1:6	DF par 8-12h ID n'importe quel opioïde	Prospective monocentrique Pharmacologique	<u>Objectif</u> : étude de la pharmacologie de la méthadone : concentration sérique de R et S	- Ratio = 5,2 (1,3 à 11). - Volume de

SAG						
				13 patients	méthadone pour contrôle de la douleur (douleur maximale diminuée de 20 %) <u>Résultats :</u> 6/13 patients ont eu une diminution de douleur maximum de au moins 20 % Pas de corrélation entre concentration sérique et bon contrôle de la douleur	distribution 455 L et 338 L ; demi-vie 53,3 h et 31,5 h pour R- et S-méthadone, respectivement
CR DF Ratios progressifs	Porta Sales, 2016 (120)	1:4 pour EMO 30-90 mg/j 1:6 EMO 91-300 mg/j 1:8 EMO > 300 mg/j	DF (3 doses/8 h) IF = 1/6^e Dose quotidienne 3/j max	Prospective ouverte Monocentrique 145 patients ambulatoires 55 patients à J28 Évaluation en consultation J7-14-28 et téléphonique J3-9-21	<u>Objectifs :</u> diminution de l'intensité de la douleur maximale <u>Résultats :</u> Efficacité car diminution significative de la douleur maximale de la journée (de 9/10 à 6/10) à 28 jours <i>Idem</i> pour douleur moyenne Pas de cas de dépression respiratoire	- Patients ambulatoires - Évaluation à J28 donc nombreux patients décédés ou sortis de protocole - Peu d'EI sévères, aucun grave
CR DF	Mercadante, 2001 (121)	1:4 EMO < 90 mg/j	DF + ID ID : MTD 1/6^e de la	Prospective ouverte	<u>Objectif :</u> efficacité (EN ≤ 4/10, EI « acceptable »),	Succès : 80 %

SAG						
Ratios progressifs		1:8 EMO de 90 à 300 mg/j 1:12 EMO > 300 mg/j	dose quotidienne de MTD	Multicentrique 50 patients	tolérance <u>Résultats :</u> Efficacité pour 80 % en 3,65 j Bonne tolérance	
CR DF Ratios progressifs	Benitez Rosario, 2004 (122)	Ratio fentanyl TD:morphine PO 100:1 MTD:morphine 1:5 < 400 µg/h 1:10 > 400 µg/j ou + 300 % en 10 jours ou confusion récente donc ratio de 1:500 à 1000 MTD:fentanyl TD	DF < 100 µg/h prise/8–12h, 100-200 µg/h/12-16h 200-300 µg/h/16-18h > 300 µg/h/18-24h ID 1/10 ^e de DF quotidienne/2h	Prospective ouverte monocentrique 17 patients	<u>Objectifs :</u> efficacité et sûreté du protocole <u>Résultats :</u> 80 % succès à J7	Efficacité : 80 %
CR DF Ratio progressif	Parsons, 2010 (14)	Naïf : 5 mgx2/j 1: 5 EMO < 90mg/j 1: 8 EMO 91 à 300 mg/j,	DF + ID ID ?	Rétrospective monocentrique 189 patients ambulatoires	<u>Objectifs :</u> efficacité et sûreté de l'utilisation de méthadone en ambulatoire <u>Résultats :</u> 100 (53 %) initiations et 89 (47 %) rotations	- Patients ambulatoires - Efficacité 84 % pour les patients en utilisation de première ligne et 92 % en cas de

SAG						
		1: 12 EMO ≥ 301 mg/j			Le taux de succès : 85/100 (84 %) et 82/89 (92 %)	changement d'opioïde
CR DF Ratios progressifs	Modèle polonais de Leppert, 2009 (123)	1:4 EMO < 100 mg/j 1:6 EMO 100 à 300 mg/j 1:12 EMO 301 à 1 000 mg/j 1:20 EMO > 1 000 mg	DF + ID DF 3x/j ID = DF : 3/j	Prospective ouverte monocentrique 21 patients	<u>Objectif</u> : analgésie (complète EN ≤ 4/10, partielle 4 à 5/10) et EI <u>Résultats</u> : 20 patients avec EN < 5, 11 < 4 Bonne tolérance : 2 patients ont eu des EI jugés sévères (somnolence et constipation)	- Bonne efficacité (partielle : 95 % ; complète : 52 %) - Interdose MTD mais parfois : kétamine, morphine, fentanyl IV, SC ou AINS
CR DF Ratios progressifs	Modèle australien de Ayonrinde et Bridge, 2000 (124)	1:3 EMO < 100 mg/j 1:5 EMO entre 100 et 300 mg/j 1:10 EMO entre 301 et 600 mg/j 1:12 EMO entre 601 et 800 mg/j 1 :15 EMO entre 801 et	Dose de charge 25-50 % pendant 2 jours (pour saturation des tissus) sauf personne âgée ou fragile DF toutes les 6 h puis 8 h ou 12 h	Prospective ouverte monocentrique 14 patients	Amélioration de l'antalgie à J1 : 79 %, à J3 64 %	- 1 patient avec douleur non cancéreuse (VIH) - Méthodologie très pauvre, pas d'objectif principal

SAG						
		1000 mg/j 1:20 EMO > 1 000mg/j				
CR AL Ratio fixe	Modèle anglais de Scholes ; 1999 (125)	1:10 Maximum de 40mg	AL Une dose/3 h ou plus ID de dextromoramide si avant 3 h	Rétrospective monocentrique 33 patients 29 patients en fin d'étude	<u>Objectif</u> : contrôle antalgique (≥ 2 points sur EVS de 0 = pas de douleur à 4 = très intense) <u>Résultats</u> : MTD efficace pour 26 patients (78%)	- Succès : 78 % - Faible corrélation entre dose de méthadone et dose de morphine
CR AL Ratio fixe	Modèle chinois de Tse, 2003 (126)	1:12 (plutôt que 1:10 pour des raisons de facilité de calcul)	<i>Ad libitum</i> : dose/3h si besoin Maximum 30 mg	Prospective ouverte multicentrique 37 patients	<u>Objectifs</u> : efficacité avec analgésie (EVS absente ou légère) et tolérance <u>Résultats</u> : 27 patients en fin d'étude (7 ^e jour), bon contrôle de douleur pour 24 (88,9 %) 5 patients avec des EI persistants mais aucun jugé intolérable	Efficacité : proche de 90 %
CR AL Ratio fixe	Cornish, 2003 (127)	1:30	AL /3h 30 mg max	Rétrospective monocentrique 34 patients	<u>Objectifs</u> : non décrits <u>Résultats</u> : succès chez 25 patients Bénéfice non franc pour 9 patients dont 4 décédés avant évaluation finale	- Lettre à éditeur soutenant Tse 2003 - Efficacité : 73,5 % - Ratio final 1:10

SAG						
						(range 1:1 à 1:72)
CR AL Ratio fixe	Walmsley, 2010 (128)	1:10 max 30mg	AL une dose/3 h	Rétrospective monocentrique 16 patients	<u>Résultats :</u> succès 14 patients	- Lettre à éditeur - Efficacité : 87,5 % - Méthodologie d'évaluation peu explicitée
CR DF Titration sans ratio	Modèle allemand de Nauck, 2001 (129)	5 à 10 mg de MTD	DF + IF Une dose/4h ID une dose toutes les heures titration quotidienne	Cas clinique		- Étude princeps bien que cas clinique - Dose de morphine 1 600 mg/j

SAG						
CR DF Titration sans ratio	Modèle allemand, 2012 (130)	5 mg/4h ID/h Augmentation/ diminution 30 %/4h si besoin	DF + ID DF = 5mg ID = 5 mg	Rétrospective multicentrique 52 patients	<u>Objectif :</u> Efficacité (diminution significative de l'EN) tolérance <u>Résultats :</u> diminution significative de l'EN 3 patients avec EI nécessitant arrêt de la MTD 2 patients insuffisamment soulagés	Efficace pour la forme lévogyre disponible en Allemagne

Les revues de littérature sur les ratios et protocoles de conversion concluent :

- Welschules, 2008 : il n'existe pas de preuve pour affirmer la supériorité d'une méthode d'instauration par rapport à une autre. Le succès du changement est observé de manière constante malgré la disparité des méthodes, ratios et autres. Il souligne la nécessité d'identifier les facteurs de variation de réponse à la méthadone.
- Leppert, 2009 : la méthadone pourrait être proposée en première ligne opioïde, elle est particulièrement efficace en cas de douleur neuropathique et d'insuffisance rénale. Il se prononce pour la conversion rapide (SAG) associée à des ratios progressifs adaptés à la dose initiale.
- Poulain, 2014 : il préfère également une approche rapide (SAG) associée à des prises *ab libitum* « 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 relai d'emblée avec la méthadone sans chevauchement ».
- Mac Lean, 2015 : les essais non contrôlés, rendent difficiles des conclusions définitives. Il observe une tendance aux EI plus excessifs en cas de conversion rapide (SAG).

Il existe trois études françaises retrospectives de faible population, présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8. Études françaises sur les ratios et protocoles de conversion.

Nom	Conversion rapide ou progressive	Ratio MTD : Morphine PO	DF+ID ou AL	Etude	Remarque
L'expérience lyonnaise, 2013 (131)	CR (SAG)	1:5 EMO < 90 mg/j 1:8 EMO 91-300 mg/j 1:12 EMO > 300 mg/j 1:30 EMO > 500 mg	DF + ID ID = MTD 1/10 ^e de dose quotidienne toutes les 4 heures	Rétrospective, 19 patients	Faible effectif
L'expérience de Gustave Roussy, 2011 Treillet 2011 (108)	CR (SAG) Et CP	Ratios progressifs pour DF + ID 1:4 EMO < 90 mg/j 1:6 EMO de 91 à 300 mg/j 1:8 EMO > 301 mg/j	CR-AL-RF ou CR – DF + ID (1/3 de dose quotidienne), dose max 30 mg – RP CP- DF + ID (1/3 de dose quotidienne), dose max 30 mg – RP	Rétrospective 20 patients Soulagement si EN ≤ 3/10	Pas de comparaison des groupes Efficacité globale de 80 % (16 patients) à J7, 61 % (11patients) à J28

		Ratio fixe 1/10 pour <i>ad libitum</i>			
Analgésie autocontrôlée, 2014 (132)	CR (SAG)	1:10 Max 30 mg/prise	AL Prise toutes les heures possible Adaptation dose si prise à moins de 3 h	Cas clinique	Article présentant l'utilisation recommandée par l'Afssaps (avant l'étude EQUIMETH postérieure aux recommandations)

Conclusion

Ainsi, il existe de nombreux protocoles d'instauration. L'utilisation d'un protocole incluant une conversion rapide (ou *stop and go*) semble être plus fréquente dans la littérature (17 études : dix prospectives ouvertes, sept rétrospectives).

L'utilisation de dose fixe avec interdose est le plus fréquemment associée à la conversion rapide.

Le plus souvent, il s'agit de ratios progressifs (CR-DF + ID-RP : sept études [cinq prospectives, deux rétrospectives]), mais également de ratios fixes (CR-DF + ID-RF : quatre études [trois prospectives, une rétrospective de 345 patients]).

► Méthodes de calcul de dose hors ratio

Des méthodes de calcul simplifiées, plus sophistiquées que les ratios fixes ou variables, utilisables en pratique clinique ont été imaginées à partir d'études cliniques. Ces méthodes prennent en compte l'aspect évolutif des ratios en fonction de l'opioïde initial.

Ainsi, Plonk, sur une analyse de cinq publications, propose une droite de régression (133). Les caractéristiques statistiques de cette droite sont $R^2 = 0,975$, $p < 0,001$.

Dose de méthadone par jour en mg = $0,0757 \times \text{dose d'équivalent morphine en mg} + 15,82$
ou en approximation

Dose de méthadone par jour en mg = (dose équivalent de morphine orale ÷ 15) + 15

Cette méthode paraît simple et pratique. Elle donne des résultats comparables à ceux obtenus lors d'utilisation de ratios. Elle reste imprécise pour des doses plus élevées. Cette approche est essentiellement linéaire et donc probablement insuffisante.

Une vision mathématique parabolique a récemment été publiée (134). Il est proposé une droite de type : $y = \sqrt{Ax} + B$

Ainsi le calcul de la dose de la méthadone est obtenu grâce à :

$$\text{méthadone (mg)} = \sqrt{2,3 \times \text{morphine (mg)}} + 15$$

Pourtant, pour les doses de plus de 1 500 mg d'EMO, les auteurs recommandent l'utilisation du ratio de 1:20 pour éviter, paradoxalement, un sous-dosage, en se basant sur une utilisation régulière en pratique clinique de ce ratio pour les hautes doses par Ayonrinde (124).

Une autre méthode simple consiste à utiliser un ratio fixe 1:10 ou 1:12 sans dépasser une dose maximum par prise et par jour. Ceci expose à une incertitude pour les grosses doses avec une approche linéaire lissée par la dose maximale par jour. Cette approche a cependant été validée cliniquement.

Ces méthodes prennent en compte la caractéristique variable des ratios, probablement plus marquée pour les doses importantes. Elles sont faciles à réaliser, simple d'utilisation et pourraient séduire le clinicien, cependant elles doivent être confirmées dans la pratique clinique.

► Comparaison de protocoles d'instauration

Dans la littérature, aucun élément ne permet d'opter davantage pour une méthode plutôt qu'une autre. Des comparaisons de protocoles proposant des tendances existent.

Deux protocoles d'instauration ont été présentés dans les premières recommandations de l'Afssaps en 2010 comme le plus souvent utilisés en France (cf. annexe 4) et comparés quelques années après par Poulain *et al.*, 2016 (135) :

- un protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone par autocontrôle de la dose sans chevauchement avec le traitement opioïde antérieur ;
- un protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone à dose fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur.

En France, Poulain, en 2016, propose une étude prospective randomisée chez 144 patients (135).

Les deux groupes comparent :

- un protocole d'instauration autocontrôle (SAG + AD + Ratio fixe) inspiré de Morley (*stop and go* en non *conversion progressive* proposée par Morley) et du modèle chinois de Tse (différences de ratio) ;
- un protocole à dose fixe avec conversion progressive sur 3 jours (3DS) inspiré du modèle de Milan (avec des interdoses différentes) (CP + DF avec IF + ratios progressifs).

Il n'existe pas de différences significatives entre les deux groupes en termes d'efficacité ou de sécurité : 40,8 % de contrôle de la douleur (considéré comme atteint pour une diminution de deux points sur EN et EN < 5/10 pendant au moins 2 jours) pour le groupe SAG et 49,3 % dans le groupe *conversion progressive* 3DS. De même pour les EI, pas de différence significative : 25,4 % et 32,9 % respectivement.

Ceci diffère des résultats obtenus par Moknes dans une étude prospective randomisée sur 42 patients en 2011 (101). Lui explore uniquement le type d'instauration : SAG ou CP de l'opioïde précédent avec un ratio de conversion identique dans les deux groupes et propre à l'étude :

- 1:4 EMO de 30 à 90 mg/j ;
- 1:6 EMO de 90 à 300 mg/j ;
- 1:8 EMO de 301 à 600 mg/j ;
- 1:10 EMO de 601 à 1000 mg/j ;
- 1:12 EMO > 1000 mg/j.

En effet, la douleur était moins bien contrôlée dans le groupe SAG au 14^e jour, alors qu'aucune différence n'existe au 3^e jour. Il n'y a pas de différence dans l'intensité des EI, cependant dans le groupe SAG, six patients ont interrompu le traitement pour des EI sévères contre un dans le groupe *conversion progressive*.

Tableau 9. Études comparatives de protocoles d'instauration d'un traitement par méthadone.

	Auteur	SAG ou Conversion Progressive	Ratio	DF+ID ou AL	Etude	Remarque
Comparaison DP ou 3DS Avec DF et Ratios progressifs pour les 2 groupes	Moksnes, 2011 (101)	SAG ou DP	1:4 pour EMO 30–90 mg/j 1:6 pour 91–300 mg/j 1:8 pour 301–600 mg/j 1:10 pour 601–1 000 mg/j 1:12 > 1 000	DF + ID ID = 1/6 ^e de DF	Prospective ouverte multicentrique, 42 patients	Tendance à plus de douleur dans le groupe SAG et significativement plus d'abandons de protocole (6 contre 1 dans groupe DP) et trois EI graves le protocole SAG ne doit pas remplacer le 3DS
Comparaison CP (3DS) + DF + Ratios progressifs et SAG + AL + Ratio fixe	Poulain, 2016 (135)	SAG et AL ou DP et DF	Pour groupe AL : 1:10 Pour groupe DF : 1:4 pour EMO entre 30 et 90 mg/j 1:6 EMO 91-300 mg/j 1:8 EMO > 300 mg/j	AL:/h (max 6/j) max 30 mg DF : x 3/j max 30 mg ID : = 1/3 de DF quotidienne max 3 prises	Prospective multicentrique 144 patients Critère composite d'efficacité/échec avec EN < 5 et diminution de 2 pt d'EN/overdose (bradypnée < 8 et/ou score de Rudkin ≥ 4) pas de différence entre les 2 groupes (39,4% dans le groupe SAG+AL+Ratio fixe et 46,6 % dans le groupe DP + DF + Ratio progressif) Succès 80 % dans les 2 groupes	Pas de significativité pour un protocole ou l'autre Préférence des auteurs pour le groupe SAG + AL + Ratio fixe, notamment car nombre très important de déviations de protocole dans le groupe DP + DF + Ratio progressif : 60 % contre 30 % dans l'autre groupe (les excluant de l'analyse per protocole)

CP : *conversion progressive* ; SAG : *stop and go* ; DP : *décroissance progressive* ; AL : *Ab libitum* ; DF : dose fixe de méthadone ; ID : inter-dose ; EMO : équivalent Morphine Orale

Un des éléments pertinents pour déterminer une tendance pour l'un ou l'autre des protocoles français est souligné par Poulain en 2016. Le nombre de violations de protocole étant deux fois plus important dans le groupe décroissance progressive, le groupe SAG serait peut-être plus adapté.

► Méthadone en première ligne opioïde

La méthadone, du fait de son efficacité et de son faible coût, est un traitement envisagé pour la première ligne opioïde. Cette problématique a fait l'objet d'une revue de la littérature en 2018 par Mercadante et Bruera (136).

Les auteurs identifient dix études pour 706 patients en faveur de l'utilisation précoce de la méthadone :

- sept études prospectives dont une randomisée en double aveugle, quatre randomisées contrôlées avec la morphine ou le fentanyl transdermique dont deux déjà présentées (98, 107) et une ouverte (137) ;
- trois études rétrospectives dont deux déjà présentées (14, 138).

Une étude randomisée chez 52 patients avec un cancer ORL explore l'efficacité de la méthadone contre le fentanyl en cas de douleur avec composante neuropathique (DN $\geq$ 4) (139). Les auteurs observent une douleur mieux contrôlée dans le groupe méthadone (EN, pourcentage de patients avec une diminution $\geq$ 50 % de l'EN) à 1 et 3 semaines.

Pour les autres études présentées dans cette revue de la littérature :

- en 1986, une étude randomisée contre morphine chez 54 patients montre un contrôle antalgique identique à 2 semaines, mais plus de céphalées et moins de bouches sèches (140) ;
- Mercadante, en 1998, propose des résultats à 4 semaines pour 40 patients explorés *versus* morphine. L'antalgie et le profil de tolérance étaient identiques (141) ;
- Bruera, en 2004, pour 103 patients dans une étude randomisée contre morphine en double aveugle, retrouve à 6 semaines une antalgie similaire et plus d'abandons du fait d'EI (142) ;
- et en 2016, l'utilisation de la méthadone en première ligne dans les pays en voie de développement est soutenue par Peirano (143). Sur les 56 patients étudiés en rétrospectif, 71 % ont reçu de la méthadone en première ligne (patients hospitalisés ou ambulatoires), le profil d'amélioration de la douleur semble identique entre le groupe méthadone et opioïdes forts. Cependant, les objectifs et les critères d'évaluation ne sont pas clairement établis.

1.3.5 Interactions médicamenteuses, effets indésirables et précautions d'emploi

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec la méthadone. Elle est, par ailleurs, source d'EI. Il s'agit des EI communs à tous les opioïdes, avec en plus un allongement du QT. Des précautions d'utilisation sont nécessaires.

► Interactions médicamenteuses

Une revue de la littérature de Kapur en 2011 (144) réunit l'ensemble des interactions avec la méthadone et notamment sa demi-vie sur plus de 80 molécules ou variables cliniques (âge, grossesse, etc.). La méthadone est déméthylée dans le foie par le CYP P450. Elle est largement métabolisée par le CYP 3A4 et, dans une moindre mesure, par les CYP 1A2, 2D6, 2D8, 2C9 /2C8, 2C19 et 2B6.

L'énantiomère actif, la (R) -méthadone, est préférentiellement métabolisée par les CYP 2D6, 2D8 et 2C19, alors que la (S) -méthadone est métabolisée préférentiellement par le CYP 2B6/27.

Le CYP 3A4 a démontré une affinité égale pour les deux énantiomères.

Ainsi, il décrit les nombreuses interactions que les auteurs révèlent comme d'expression variable sur de nombreux facteurs. On peut donc identifier :

- la paroxétine augmentant la demi-vie de la méthadone car inhibe les CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 ;
- ou le genre : avec une variabilité chez les femmes de par la liaison à l'Alpha1 acide glycoprotéine (AAG) ;
- la spécificité des patients grands brûlés dont le volume de distribution moindre diminue la demi-vie de la méthadone.

► **Effets indésirables « opioïdes » de la méthadone**

Effets indésirables « opioïdes »

Un article a été consacré aux EI lors du changement pour la méthadone en 2017 par Poulain (145).

Il y est repris l'étude EQUIMETH2 concernant 146 patients. Cent vingt-et-un patients présentaient des EI (84 %), 95 patients (78,5%) les jugeaient légers à modérés. Ces résultats sont décrits comme concordant avec les données disponibles de la littérature (14, 67, 116, 121, 125, 137, 138, 141, 142, 146, 147).

La fragilité de la population est mise en avant. La méthadone étant souvent réservée au dernier recours, les patients sont donc plus fragiles et sujets à des EI.

Une attention particulière est à porter sur le risque de surdosage qui atteint 13 % dans cet article. Les surdosages directement liés à la méthadone sont rares dans la littérature. Dans de nombreux articles, il n'est rapporté aucun cas de surdosage (14, 116, 121, 125, 138, 141, 142).

Allongement du QT

Dans la série française, quatre patients ont eu un allongement du QT. D'autres séries rapportent une fréquence très faible (1 %) avec 28 % des patients ayant un QT allongé avant l'instauration (148).

Les troubles du rythme apportés dans la littérature le sont pour des doses importantes de méthadone (700 à 800 mg/j) (149).

La Food and Drug Administration fait part de 5 503 effets indésirables recueillis entre 1969 et 2002 pour la méthadone (substitution et antalgique confondus), dont 0,29 % sont un allongement du QT et 0,78 % des torsades de pointe (150).

Moryl, en 2008, rapporte dans le JAMA toute la complexité des situations palliatives avancées, la complexité et l'intérêt de l'utilisation de la méthadone (151). Il expose un cas de patient dont la méthadone a été arrêtée malgré son efficacité devant un allongement du QT. Il recevait 800 mg/j en IV. Dans un contexte d'exacerbation douloureuse liée à la progression de son cancer, un changement pour l'hydromorphone a été réalisé. La titration a été menée jusqu'à 80 mg/h, associée à de la kétamine 7 mg/h. Mais un mauvais contrôle antalgique a conduit à une réflexion d'équipe, en concertation avec le patient et la famille, pour la reprise de la méthadone malgré les risques. La méthadone a été reprise avec succès jusqu'au décès quelques jours plus tard.

Reddy, en 2017, fait une étude rétrospective sur 164 patients, comparant les patients bénéficiant de changement pour la méthadone et ceux à un autre opioïde (152). La survie est comparable dans les deux groupes, les courbes de survie Kaplan Meyer sont superposables.

► **Précautions d'emploi**

Quelques règles de bon usage sont nécessaires pour manier la méthadone en toute sûreté :

- réalisation d'un ECG avec mesure du QT corrigé préthérapeutique ± surveillance après équilibration ;

- instauration en hospitalisation traditionnelle ou de semaine de préférence ;
- protocole de prescription clair et disponible dans le dossier de soin ;
- surveillance de la survenue d'effets indésirables et les traiter si nécessaire ;
- surveillance notamment des signes de surdosage opioïde :
 - somnolence,
 - fréquence respiratoire ;
- protocole de prise en charge du surdosage disponible dans le dossier de soins ;
- une analyse attentive des prescriptions en cours pour déceler des interactions potentielles, mais surtout l'analyse des interactions pour tout nouveau traitement instauré une fois la méthadone prise régulièrement ;
- éducation du patient et des médecins sur le risque d'interaction avec des traitements courants (antibiotiques notamment). Lien étroit avec le médecin traitant et le pharmacien pour prévenir la peur liée à la méthadone et aux EI. Proposer une feuille de surveillance et de suivi au domicile.

1.3.6 Arrêt de la méthadone : de la méthadone vers un autre opioïde

Nous avons identifié cinq articles traitant du changement de la méthadone pour un autre opioïde.

Lawlor, en 1998, sur six patients, observe en rétrospectif un ratio méthadone vers morphine orale de 1:8,25 (4,37-11,3) avec un contrôle satisfaisant de la douleur (153).

Moryl, en 2002, observe 13 changements à partir de la méthadone en intraveineux pour dix patients et, *per os*, pour trois. Le changement a été un échec chez 12 patients (154). Les ratios ne sont pas explicités.

En 2005, Mercadante a réalisé sur sept patients un changement de la méthadone pour du fentanyl transdermique (et l'inverse pour 24 patients) (117). Le ratio est fixé à 1:20 et 20:1. Les auteurs observent que le ratio de 1:20 permet un bon contrôle de la douleur en 2 jours environ.

Cependant, la direction de la rotation n'est pas prise en compte, ainsi l'observation spécifique de cette rotation n'est pas claire.

Enfin, Walker, en 2008, présente une étude rétrospective chez 29 patients expérimentant le changement de la méthadone pour un autre opioïde (155). La dose de l'opioïde est stabilisée en 2,6 jours avec un ratio méthadone : EMO de 1:4,7 (3-6,5) pour la méthadone PO et de 1:13,5 (6,6-20,5) pour l'IV. L'écueil de cette étude rétrospective est le manque de données car les auteurs indiquent avoir une évaluation douloureuse pour seulement 12 patients avant le changement et pour huit patients après celui-ci.

Bhimji, en 2005, propose un cas clinique d'un changement de la méthadone orale à du fentanyl intraveineux ; le ratio utilisé est 1:5 (156).

Des ratios méthadone PO à méthadone IV sont proposés par Gonzalez-Barboto en 2008 à 2:1 (157). Ainsi, la dose PO sera divisée par deux pour obtenir la dose IV.

Dans le cadre de l'ATU, une référence est faite au résumé des caractéristiques du produit belge. Il est proposé des équivalences des voies PO, IV et IM. Ainsi, 10 mg de morphine IM correspondent à 20 mg de méthadone PO, 10 mg IM et 10 mg IV.

1.3.7 Recommandations

► Recommandations internationales

European Society for Medical Oncology (ESMO, 2018)

Il n'existe pas de recommandation spécifique sur l'usage de la méthadone dans les recommandations de l'ESMO (59). Cependant, son utilisation en première ou seconde ligne

opioïde y est décrite. Elle est reconnue comme un opioïde efficace. Son utilisation est suggérée pour des praticiens aguerris à son usage.

American Pain Society (2014)

Il s'agit de recommandations pour la douleur chronique, sans qu'il soit spécifié la caractéristique nociceptive liée exclusivement au cancer (158).

La plupart sont des recommandations fortes avec preuves de faible qualité :

- avant l'instauration :
 - nécessité d'évaluer les risques médicaux et comportementaux,
 - éducation et conseil des patients,
 - un ECG est nécessaire si ECG avec QTc > 450 ms et/ou facteurs de risque à QT long et/ou historique évocateur d'arythmie ventriculaire,
 - un ECG de moins d'1 an normal est suffisant (faible recommandation avec preuves de faible qualité),
 - ne pas utiliser de méthadone chez les patients avec un intervalle QTc de base > 500 ms ;
- instauration :
 - surveillance comparable à n'importe quel opioïde,
 - initiation à faibles doses, individualisées en fonction de l'indication du traitement et du statut antérieur d'exposition aux opioïdes, titrer les doses lentement et surveiller,
 - EMO < 40-60 mg/j : méthadone 2,5 mg trois fois par jour, augmentation à pas plus de 5 mg/j tous les 5 à 7 jours,
 - EMO > 60 mg, méthadone à une dose inférieure de 75 à 90 % à la dose équianalgésique calculée et inférieure à 30 à 40 mg/j ; augmentation < 10 mg/j tous les 5 à 7 jours,
 - surveillance ECG en fonction de l'ECG de départ, les changements de doses et les facteurs de risque de QT allongé,
 - surveillance à 2-4 semaines si QTc > 540 ms ou syncope, quand méthadone > 30-40 mg/j, si nouveau facteur de risque.

European Palliative Care Research Collaborative (EAPC) : opioïdes et insuffisance rénale (2011)

Les données sont globalement insuffisantes concernant les opioïdes pour le traitement des douleurs liées au cancer en cas d'insuffisance rénale (159). La méthadone fait partie des traitements de choix en cas d'insuffisance rénale.

Trois groupes de « risque » sont proposés en cas de défaillance rénale en fonction des données pharmacocinétiques (métabolites actifs ou non), de l'extrapolation des études sur la douleur non liée au cancer et de l'expérience clinique :

- groupe 1 : sans métabolite actif (cliniquement significatif) : fentanyl, alfentanyl et méthadone ;
- groupe 2 : métabolite actif ou probablement actif :
 - a) tramadol et hydromorphone (réduction possible du risque de toxicité),
 - b) morphine, diamorphine, codéine, dihydrocodéine et oxycodone,
 - c) péthidine et dextropropoxyphène (haut risque de toxicité, recommandation de non-usage) ;
- groupe 3 : pas de données suffisantes pour proposer des recommandations d'utilisation au long cours :
 - buprénorphine et sufentanil (métabolites actifs),
 - rémifentanyl (métabolites inactifs).

European Palliative Care Research Collaborative (EAPC, 2012)

La méthadone a un profil pharmacologique complexe avec une demi-vie variable et imprévisible (60). Les données permettent une recommandation d'utilisation faible en tant que palier 3 en

première ou seconde intention pour les douleurs modérées à sévères. Elle devra être utilisée par des professionnels expérimentés.

Recommandations belges (2013)

Selon le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (61), l'initiation d'un traitement par la méthadone à des fins analgésiques (des douleurs modérées à sévères liées au cancer) devrait être restreinte aux médecins experts dans le traitement de la douleur ou en soins palliatifs. Une fois le dosage optimal identifié, le traitement d'entretien peut être réalisé par un autre médecin (très faible niveau de preuve ; recommandation forte).

Il semblerait que la méthadone orale et la morphine ont une efficacité similaire dans le traitement des douleurs modérées à sévères liées au cancer de nature nociceptive ou mixte (très faible niveau de preuve).

Recommandations néerlandaises (2016)

Selon les recommandations de l'IKNL (79), la prescription doit être sous le contrôle de médecins expérimentés dans le maniement de la méthadone au vu de son profil pharmacocinétique variable. La méthadone présente plusieurs avantages : pas de métabolite actif, donc utilisable si insuffisance rénale, une action NMDA, avec une probable action spécifique sur les douleurs neuropathiques.

Initialement, une administration fréquente, trois fois par jour, est nécessaire du fait de l'allongement de sa demi-vie dû au stockage tissulaire progressif. Au bout d'une semaine, l'administration sera d'une à deux fois par jour,

Les effets secondaires ne diffèrent pas de ceux de la morphine.

L'adaptation posologique n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Le protocole d'instauration recommandé est : 5 mg x 3/j, avec augmentation de 50 % à 5-6 jours si besoin.

Le protocole de rotation recommandé est :

- si EMO $\leq$ 90 mg/j : ratio 1:4 ;
- si EMO entre 91-300 mg/j : ratio 1:6 ;
- si EMO $\geq$ 301 mg/j : ratio 1:8.

Recommandations suisses (2011)

Selon les recommandations interdisciplinaires du réseau douleur des hôpitaux universitaires de Genève (HUG), la méthadone est décrite comme un traitement de choix en cas de changement d'opioïde (62). Une attention particulière est apportée sur les interactions faisant varier son métabolisme.

Des variations de ratios en fonction de l'EMO initial sont proposées :

- si EMO 30-90 mg/24 h : ratio 1:4 ;
- si EMO 90-300 mg/24 h : ratio 1:8 ;
- si EMO $>$ 300 mg/24 h : ratio 1:12.

Aucun protocole particulier n'est explicité.

Recommandations australiennes (2016)

Selon l'Australian Adult Cancer Pain Management Working Group, la méthadone est recommandée au même titre que le fentanyl en cas d'insuffisance rénale. Sa titration doit être effectuée par un spécialiste habitué à son utilisation.

► **Recommandations françaises : recommandations AFSOS/SFAP/SFETD (2014)**

Une mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre de la réactualisation des standards options et recommandations pour la prise en charge des douleurs en oncologie a été réalisée par un groupe d'experts issus de l'AFSOS, la SFAP et la SFETD (87).

En voici la synthèse :

Avant instauration

- La méthadone doit être envisagée, initiée et prescrite par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs. Cette équipe doit être formée à son utilisation en dernier recours après changement d'opioïdes et traitements adjuvants bien conduits.
- Informer le patient et l'entourage des risques liés à l'utilisation de la méthadone.
- Vérifier les traitements susceptibles de pouvoir interagir avec la méthadone (inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P450 et allongeant l'espace QT).
- Vérifier les l'espace QT à l'électrocardiogramme (QTc). Une attention particulière sera portée lors de l'introduction d'un nouveau médicament connu pour allonger l'espace QT ou pouvant modifier l'équilibre ionique.

Instauration

- Il n'existe pas de consensus concernant les protocoles de conversion, deux protocoles sont principalement utilisés en France :
 - autocontrôle de la dose par le patient lui-même et arrêt de l'opioïde précédant,
 - dose fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur pendant 48 heures.
- Il est recommandé un relais immédiat (SAG) sans chevauchement avec une nouvelle phase de titration. En effet, étant donné les imprécisions concernant les ratios de conversion « opioïde/méthadone », il apparaît préférable de procéder à une nouvelle équilibration.
- La dose unitaire de méthadone représente 10 % de la dose en EMO par 24 h, sans dépasser 30 mg par prise (ratio fixe et *Ab Libitum*), après une 1^{re} dose, une 2^e dose peut être administrée à au moins 1 heure en cas de douleur résiduelle, sans dépasser six prises/jour.
- L'ajustement de la posologie ne doit être fait qu'au bout de 24 h seulement : si le patient a pris plus de trois doses/24 h la dose unitaire peut être augmentée de 30 à 50 %, la dose unitaire de 30 mg peut alors être dépassée. L'équilibre est obtenu en moyenne vers le 4^e/5^e jour.
- À partir du 6^e jour, possibilité de passer à deux prises/jour en cas de dose stable depuis 48 heures. La dose des 48 h divisée par 4 sera administrée toutes les 12 h. De plus, en cas de nécessité, une interdose fixée au 1/10^e de la dose fixe des 24 h pourra être administrée sans dépasser six doses par jour, en respectant un intervalle d'au moins 1 heure entre les prises supplémentaires.
- Pendant la première semaine, une évaluation de la douleur et des effets indésirables (somnolence et fréquence respiratoire) devra être réalisée tous les jours. Il faudra également réaliser au moins une surveillance cardiovasculaire (pouls, pression artérielle, ECG).
- Il existe également un risque de relargage de la méthadone, depuis les tissus le plus souvent, entre le 4^e et le 6^e jours, d'où une vigilance accrue pendant cette période.

Au domicile

- Poursuite du traitement à domicile si 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.
- Renouvelée par un médecin généraliste.
- Instauration 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.

- Pas de métabolites actifs, elle peut être utilisée chez le patient insuffisant rénal et le dialysé chronique.

1.3.8 Synthèse

La méthadone a un intérêt pour le contrôle antalgique dans la douleur du cancer. Ses propriétés pharmacologiques nécessitent une approche particulière pour l'instauration du traitement.

La plupart des EI sont communs à tous les opioïdes et nécessitent une surveillance au même titre. Sa longue et variable demi-vie et son stockage tissulaire important conduiront le praticien à une attention soutenue pendant plusieurs jours (2 à 5 jours). L'allongement du QT est un EI supplémentaire à prendre en compte, mais est facilement décelable par la réalisation d'ECG. Une analyse minutieuse des interactions et une précaution en cas d'instauration de traitements sont indispensables.

La complexité d'utilisation, ou de l'idée que l'on se fait de l'utilisation, de la méthadone est sans doute liée à l'absence de consensus ou de supériorité de protocole. De manière paradoxale, tous les retours d'expérience d'utilisation des différents protocoles sont rassurants et attestent de leur efficacité. La préconisation de quelques protocoles permettrait une meilleure diffusion de son utilisation.

Les expériences d'utilisation en première intention sont positives, mais restent insuffisantes pour tirer une conclusion nette quant à l'utilisation de la méthadone en première ligne opioïde dans le traitement de la douleur liée au cancer.

En cas de prise PO impossible, le passage à un autre opioïde est problématique car les études disponibles sont rares et de qualité médiocre. Une forme IV est disponible sous forme d'ATU en cas de prise PO impossible. Une série de cas belge soutient cette utilisation (160).

Toutes les études explorant les utilisations de la méthadone (de méthodologie variable) rapportent une bonne tolérance et une bonne efficacité. Une recommandation de protocole(s) d'instauration pourrait faciliter son utilisation.

L'utilisation d'un protocole incluant une conversion rapide (ou *stop and go*) semble être à préférer.

L'utilisation de doses fixes avec interdose avec :

- des ratios progressifs en fonction de l'EMO de l'opioïde initial :
 - 1:4 à 1:5 pour une EMO inférieure à 90 mg/j,
 - 1:6 à 1:8 pour une EMO de 90 mg à 300 mg par jour,
 - 1:8 à 1:15 pour une EMO supérieure à 300 mg,
 - 1:20 pour une EMO supérieure à 1 000 mg.
- des ratios fixes : 1:5 à 1:6.

Un protocole « à la demande » (*ab libitum* - AL) peut également être utilisé, et propose l'avantage de la simplicité d'utilisation avec des ratios de 1:10 à 1:12

Tous ces ratios sont issus d'études prospectives ayant démontré l'efficacité de ces protocoles.

L'étude française EQUIMETH ne montre pas de supériorité d'un protocole par rapport à un autre mais est plus en faveur de la prise à la demande autocontrôlée après conversion rapide (*stop and go*).

Une surveillance protocolisée pourrait être recommandée. Il existe peu d'éléments pour affirmer la sécurité d'une instauration ambulatoire ou l'utilisation en première intention opioïde, ceci pourrait être l'objet de prise en charges spécifiques.

Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les protocoles d'instauration du traitement par méthadone. Cependant, un protocole d'administration à la demande, avec un ratio de 1:10 (méthadone orale:morphine orale) et conversion rapide sans chevauchement, paraît plus simple d'utilisation.

1.4 Co-antalgie

1.4.1 Kétamine

► Rappel de la recommandation de l'Afssaps (2010)

Recommandations de l'Afssaps

Le texte de recommandations de l'Afssaps (2010) sur la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte aborde le traitement par kétamine ; cette question est développée ci-dessous (5).

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

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).

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. Cette perfusion IV continue sera adaptée toutes les 24 heures par paliers de 0,25 mg/kg/j. 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.

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 trois à quatre 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 péridurale ne sont pas recommandées.

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. »*

Synthèse de l'argumentaire

L'argumentaire de la recommandation de l'Afssaps (2010) (5) sur cette question est synthétisé ci-dessous.

Pharmacologie

La kétamine est un agent anesthésique à forte dose et un antalgique à faible dose. Elle procure, aux doses préconisées en anesthésie (en moyenne de 2 mg/kg IV ou de 10 mg/kg IM), une anesthésie dite dissociative, c'est-à-dire une perte de conscience, une amnésie et une antalgie.

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. Ces effets hallucinogènes, LSD-like, sont linéairement corrélés aux concentrations plasmatiques, en tout cas aux concentrations entre 50 et 200 ng.mL⁻¹. 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.

La kétamine, en tant qu'antalgique, agirait en tant qu'antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). En bloquant l'activation du récepteur NMDA., la kétamine diminue la sensibilisation centrale secondaire à la sommation des stimuli et limite l'apparition d'une potentialisation à long terme et d'une sensibilisation des neurones concernés, notamment pour les phénomènes de tolérance aux opioïdes.

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.

Les propriétés pharmacocinétiques de la kétamine sont les suivantes :

- sa biodisponibilité est de 20 % par voie orale, 100 % par voie IV et 93 % par voie IM ;
- le pic plasmatique de la kétamine se situe à 30 min par voie orale, 10 à 60 s par voie IV et 2 à 5 min par voie IM ;
- elle est métabolisée par le foie où elle est transformée en norkétamine ; la kétamine est un inducteur enzymatique après administration répétée ;
- son délai d'action est de 30 min par voie orale, 1 min par voie IV et 15 min par voie IM ;
- sa demi-vie d'élimination est de 2 à 3 h ;
- sa durée d'action est de 6 à 12 h après administration orale, 5 à 10 min après administration IV et 15 à 25 min après administration IM ;
- son élimination est essentiellement rénale, sous forme de métabolites.

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. 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. Ce métabolite pourrait être la source de l'antalgie observée lors de l'utilisation de la kétamine pour certains auteurs.

Elle est stable à température ambiante pendant au moins 4 jours, 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.

En clinique

La kétamine peut être particulièrement utile pour soulager la douleur et/ou obtenir une sédation en soins palliatif : lors d'échec aux opioïdes (douleur mal soulagée ou effets indésirables limitant l'augmentation des doses), lors d'hyperalgie 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].

Données de la littérature par voies parentérale et orale

Seule une étude randomisée en *cross-over* a été retrouvée. Un effet antalgique d'un bolus de kétamine 0,25 et 0,5 mg/kg IV a été retrouvé *versus* placebo chez dix patients.

Voie parentérale

Six études prospectives ouvertes ont retrouvé un effet positif sur l'antalgie chez 127 patients au total. L'administration IV ou SC était de dose et de durée très variables.

Quatre études rétrospectives montrent des résultats favorables à la kétamine (diminution d'au moins 50 % ou de au moins deux points sur l'EN) chez 66 patients.

Deux études rétrospectives sont mitigées (diminution de 1/10 de l'EN et 50 % des patients avec une douleur améliorée pour 22 patients).

Voie orale

Une étude prospective ouverte randomisée rassemblant 60 patients dans quatre groupes ne retrouve pas d'effet sur l'antalgie, uniquement sur une épargne morphinique.

Une étude prospective non contrôlée apporte une efficacité sur neuf patients.

Effets indésirables : conseils et précautions d'utilisation

Les effets indésirables observés, de l'ordre de 30 %, sont dépendants de la dose, de la durée d'administration et des traitements associés (opioïde et benzodiazépine) :

- 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. Ces effets pouvant être recherchés par certains patients, la survenue d'un abus ou d'une dépendance est à surveiller. Un traitement préventif par benzodiazépines ou neuroleptiques est souvent utilisé pour prévenir leur survenue ;
- dépression respiratoire par potentialisation des effets des opioïdes ;
- somnolence, qui semble disparaître après quelques jours (phénomène de tolérance) ;
- réactions cutanées au niveau des sites d'injections sous-cutanées ;
- hypertension artérielle ;
- 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 ;
- antécédent 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.

► Actualisation des données de la littérature

Aucune découverte majeure n'a été identifiée dans le mécanisme d'action de la kétamine depuis les précédentes recommandations, en dehors d'un possible effet anti-inflammatoire (161, 162).

Une nouvelle classification des antalgiques a été proposée en substitution aux paliers OMS. Elle classe les différents antalgiques en fonction de leurs mécanismes d'action pharmacologique et leurs cibles physiopathologiques impliquées dans la douleur chronique. Une association entre eux est possible.

Ainsi, la kétamine y est classée dans les anti-hyperalgésiques (163, 164).

Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée du fait du peu d'études, mais également de l'hétérogénéité des modes d'analyse.

La recherche documentaire a permis d'identifier cinq revues de la littérature portant sur la kétamine dans la douleur liée au cancer. Elles rapportaient des études étudiant l'utilisation de la kétamine en intrathécale ou péri-médullaire. Celles-ci ne sont pas présentées ici. Les études issues de ces revues de la littérature sont présentées à propos de l'utilisation IV, SC ou PO.

Les neuf études ont été identifiées au travers de ces revues et de cette recherche :

- une étude prospective comparative randomisée en double aveugle avec *cross-over* de dix patients, forme IV (Mercadante 2000) (165) ;
- deux études prospectives comparatives randomisées multicentriques en double aveugle sur 181 patients, forme SC (Hardy 2012) (166), et sur 20 patients, forme IV (Salas 2012) (167) ;
- une étude prospective randomisée en double aveugle avec bras contrôle monocentrique : comparaison avec placebo de (S) kétamine portant sur 30 patients, forme PO (Ishizuka 2007) (168) ;
- une étude prospective randomisée contrôlée : comparaison placebo/dipyrone/nitroglycerine + morphine monocentrique pour la forme PO avec 60 patients (Lauretti 1999) (169) ;
- quatre études prospectives ouvertes (Good 2005, Benitez-Rosario 2011, Jackson 2001 et Jackson 2010) : trois pour la forme SC (170-173).

Trois études concluent à une inefficacité de la kétamine, dont une pour des prises PO, et six concluent à son efficacité.

Études prospectives randomisées en double aveugle avec *cross-over* contre placebo

Mercadante 2000 IV

Mercadante, en 2000, propose une étude prospective randomisée en double aveugle avec *cross-over*, portant sur dix patients (165). Les auteurs trouvent une efficacité significative à la suite d'une injection IV de 0,5 mg/kg, qui s'étend sur 3 heures. Quatre patients ont présenté des hallucinations résolutive avec du diazépam. Davantage de somnolence, nausée et sécheresse buccale sont rapportées dans le groupe kétamine. Ces EI étaient temporaires.

Études prospectives randomisées en double aveugle contre placebo multicentrique

Salas 2012 IV

Des auteurs français, Salas *et al.*, présentent en 2012 une étude randomisée en double aveugle (167), ne retrouvant pas de différence entre le groupe placebo et le groupe kétamine IV 0,5 mg/kg/j de faible effectif (n = 20). L'analyse statistique inclut le calcul de population pour une puissance à 80 % fixant à 20 patients l'effectif de l'étude. L'efficacité espérée était une diminution de 30 % de l'EN à 2 heures.

Hardy 2012 SC

Des auteurs australiens, en 2012, ont exploré l'effet antalgique d'augmentation progressive de la dose de kétamine en SC sur 24 h en fonction de l'antalgie (166) : 100 mg/j, 300 mg/j, 500 mg/j sur 5 jours. Ainsi, 91 patients recevant la kétamine ont été comparés à un groupe de 90 patients recevant le placebo. Aucune différence n'a été observée sur l'antalgie ou le recours à des interdoses par rapport au placebo. L'antalgie était considérée obtenue avec EN diminuée de deux points au moins et moins de quatre ADP.

Concernant la tolérance, 17 patients ont présenté des troubles cognitifs, 13 de la confusion, 31 ont eu une réaction au site d'injection (trois fois plus que le groupe placebo), deux fois plus d'EI dans le groupe kétamine, peu d'EI importants. Deux effets secondaires graves sont survenus : un arrêt cardiaque et une bradyarythmie dans le groupe kétamine.

Étude prospective randomisée en double aveugle avec *cross-over* contre contrôle

Ishizuka 2007 PO

En 2007, une étude randomisée sur 30 patients compare l'effet des prises de kétamine PO 10 mg de (S) kétamine toutes les 8 heures lors de l'instauration de morphine PO avec l'instauration de morphine seule (groupe contrôle) (168). Il est retrouvé un meilleur soulagement initial de la douleur lors du changement de traitement de palier 2 au palier 3 avec la kétamine PO. Ce phénomène s'estompe au 28^e jour, terme de l'analyse. Jamais le seuil de significativité n'est atteint. Le critère retenu pour cette efficacité est le pourcentage de patient avec une douleur absente ou légère sur EVS à 4 semaines.

Étude prospective randomisée contrôlée

Lauretti 1999 PO

Lauretti, en 1999, a publié une étude randomisée contrôlée monocentrique de 60 patients dans quatre groupes (169) : contrôle (interdose de morphine), kétamine orale (0,5 mg/kg toutes les 12 heures), dipyrone et nitroglycerine en association à l'instauration de morphine. Sur les deux critères d'efficacité retenus, un seul est positif : il a été observé moins de consommation de morphine dans le groupe kétamine, alors que l'EVA est stable dans les groupes.

Études d'efficacité prospectives ouvertes

Jackson 2010 SC

En 2010, dans une étude prospective ouverte multicentrique, Jackson évalue le nombre de patients répondeurs chez des patients traités par kétamine en SC délivrée selon un protocole spécifique (172) :

- 100 mg/24 h pendant 3 jours puis arrêt ;
- si non répondeur, réalisation à nouveau de 100 mg le 1^{er} jour puis 300 mg/24 h pendant 3 jours puis arrêt ;
- si non répondeur, réalisation de 100 mg le 1^{er} jour puis 300 mg le 2^e puis 500 mg/24 h pendant 5 jours puis arrêt.

Pour être répondeur, il faut réunir plusieurs conditions à l'issue de cette titration :

- soulagement complet (EN = 0) ou
- diminution de ≥ 50 % de la douleur (ou des ADP) et/ou amélioration d'au moins 1 à l'Ecog performance status.

Au total, 22 patients sont répondeurs, 22 non répondeurs, soit une efficacité de 50 %. Les EI étaient plus importants pour les non répondeurs.

Cette approche intéressante introduit la possibilité de patients répondeurs ou non chez qui la physiopathologie de la douleur serait médiée en grande partie par les récepteurs NMDA.

Jackson 2001 SC

Le même Jackson, en 2001, avait déjà fait le même type d'étude sur 39 patients (171). Dans cette étude, 29 patients étaient répondeurs (67 %). Les auteurs ont distingué 23 douleurs étiquetées neuropathiques (le plus souvent mixtes : 21, et deux « pures » : un zona, un membre fantôme).

Good 2005 SC

La même équipe propose un article dont Good est l'auteur principal, en 2005 (170). Il explore en ouvert (audit) l'efficacité de perfusion SC de kétamine associée à l'interdose d'opioïde et des AINS/corticoïde en cas de douleur aiguë sur douleur chronique. Douze patients sur 18 sont présentés comme répondeurs toujours selon les mêmes critères. La dose journalière peut atteindre 500 mg avec des perfusions toutes les 6 heures.

Autres études

Benitez-Rosario, en 2011, propose un ratio de 1:1 lors du passage de la kétamine SC à la kétamine PO dans une étude de cohorte de 29 patients ayant répondu positivement à la titration kétamine SC (173). Ce ratio permet de maintenir le soulagement. Est évoquée la possibilité d'effet rémanent de la perfusion à l'origine du maintien d'antalgie, ou l'effet de la norkétamine (la biodisponibilité PO étant d'environ 20 %).

Le protocole de titration SC puis PO est le suivant :

- titration de kétamine 0,4 mg/kg en SC répétée toutes les 30-45 min deux fois, si EN < 4 : perfusion continue à 0,2 mg/kg/h ; si EN entre 4 et 6 : 0,3 mg/kg/h ; si EN > 6 : 0,4 à 0,5 mg/kg/h ;
- adaptation de 0,05 à 0,1 mg/kg/h, tous les jours ;
- relai PO si EN < 3 et 1 ou aucune interdose. Ratio de 1:1 ;
- adaptation PO : 0,05 à 0,1 mg/kg/h tous les jours ;
- une benzodiazépine est utilisée lors de l'utilisation SC.

Revues de la littérature

Revue Cochrane 2017

La revue Cochrane de la littérature datant de 2017 explore l'utilisation de la kétamine en association aux opioïdes, confortant son positionnement dans la nouvelle classification (174). Trois études sont identifiées : celle de Hardy en 2012 (166), celle de Mercadante en 2000 (165) et une autre étude non détaillée ici sur l'administration intrathécale (175).

Malgré la négativité de l'étude de Hardy en 2012, la revue Cochrane conclut que les éléments disponibles sur la kétamine en tant qu'adjuvant aux opioïdes pour le traitement de la douleur liée au cancer restent insuffisants pour permettre de tirer des conclusions.

Les auteurs sont assez critiques sur cette étude. Ils considèrent des risques de biais sur la population de l'étude, des biais d'attrition et l'aveugle de l'étude. De plus, ils soulignent que pour certains patients, la douleur au moment de l'inclusion était de 3/10, ce qui ne reflète pas les situations les plus fréquentes où la kétamine est utilisée (douleur rebelle) ; ce d'autant que les patients ayant une douleur importante semblent mieux répondre. Par ailleurs, ils soulignent l'efficacité de la kétamine dans la douleur postopératoire aiguë et la complexité de la physiopathologie de la douleur liée au cancer ainsi que les difficultés de mener des essais cliniques en soins palliatifs. Une analyse en sous-groupe de dose, de type morphinique et d'intensité douloureuse, pourrait avoir selon eux un éclairage différent sur l'efficacité de la kétamine dans le cadre de la douleur rebelle liée au cancer. Une autre critique est le dosage important (comparé aux autres études) et la rapidité d'augmentation des doses ne respectant pas la pharmacodynamie du produit pour lequel la norkétamine de demi-vie plus longue pourrait être au cœur de l'efficacité de la kétamine.

Bredlau et al. en 2013

Bredlau *et al.*, en 2013 (176), ont présenté une sélection moins restreinte d'études, car ils ont inclus deux études de Lauretti : une évaluant l'efficacité de la kétamine PO (Lauretti 1999) (169), l'autre l'administration épidurale. Ces études n'avaient pas été retenues dans la revue Cochrane, car le groupe contrôle morphine seule était sans placebo, et donc considérées insuffisantes. Bredlau *et al.* concluent à l'efficacité de la kétamine en tant que traitement adjuvant pour les douleurs liées au cancer ne répondant pas aux thérapies standards. L'étude sur la voie épidurale n'est pas présentée ici.

Bell en 2003

Bell, en 2003 (177), identifie quatre études randomisées dont deux sur la kétamine en intra ou épidural, une pour la forme PO déjà exposée dans la revue de Bredlau (Lauretti 1999) (169) et la dernière de Mercadante, en 2000 (165), aussi traitée dans la revue Cochrane. Les auteurs restent prudents sur la possible recommandation de la kétamine.

Salas, 2004

En 2004, Salas publie une revue de la littérature où il n'est présenté que des rapports de cas (178). Leur analyse est qu'il n'existe pas de niveau de preuve suffisant dans la littérature pour pouvoir affirmer de façon formelle l'efficacité de la kétamine en soins palliatifs. Tous les articles analysés concluent de façon prudente à la probable efficacité de la kétamine en association aux opioïdes dans les douleurs cancéreuses.

Autres revues de la littérature

Il est également à noter une revue de mauvaise qualité. En 2015, Zgaia *et al.* propose une revue dont la méthodologie n'est pas clairement explicitée, retenant des études allant du cas clinique aux études contrôlées randomisées (179). Ils incluent parfois des études de douleurs non liées au cancer, malgré le thème de la revue qui porte sur le rôle de la kétamine dans le traitement des douleurs chroniques liées au cancer. Les conclusions sont favorables à l'utilisation de la kétamine.

Une dernière revue de la littérature française, narrative, est en faveur de l'utilisation de la kétamine (180). Cette revue expose l'ensemble des résultats disponibles de la littérature pour toutes douleurs confondues (cancer et non cancer) et pour toutes voies d'administration. Un total de 200 articles a été identifié, dont 61 étaient appropriés pour cette revue. En ce qui concerne l'efficacité de la kétamine dans la douleur chronique, 14 revues ont été identifiées dont deux revues Cochrane, deux revues systématiques et dix revues narratives. Un total de 29 essais cliniques randomisés en double insu, comparatifs, en plan croisé évaluant l'efficacité de la kétamine sur les douleurs chroniques d'étiologies variées a été inclus dans cette revue. Sur les 29 études, 21 ont montré une efficacité de la kétamine par rapport au groupe témoin : 19 *versus* placebo et deux *versus* un traitement de référence : la péthidine (1,0 mg/kg) ou la morphine hydrochloride (10 mg).

Tableau 10. Études cliniques d'efficacité de la kétamine.

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Posologie	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Mercadante 2000 (165) Italie	Prospective comparative randomisée double aveugle avec <i>cross-over</i> monocentrique	10 patients	IV 0.25 mg/kg ou 0.50 mg/kg	Diminution de la douleur	Diminution significative de l'EN par rapport au placebo 4 patients ont eu des hallucinations résolutives avec du diazépam. Plus de somnolence, nausée, sécheresse buccale sont rapportées dans le groupe kétamine. Ces EI étaient temporaires	- Résultats positifs - Utilisation en co antalgique - Petite population - Évaluation max 180 minutes
Hardy 2012 (166) Australie	Prospective comparative randomisée double aveugle multicentrique	181 patients 90 groupes placebo 91 groupes kétamine	SC Augmentation de 100 mg, 300 mg, 500 mg sur 5 jours	Antalgie à J5	Aucune différence n'a été observée sur l'antalgie ou le recours à des interdoses par rapport au placebo sur les 39 (kétamine) et 35 patients (placebo) ayant terminé	- Résultats négatifs - Utilisation en co antalgique - Limite dans l'analyse : protocole de titration rapide de dose importante, donc source d'arrêt important (17/91 dans le groupe kétamine contre 2 pour le groupe placebo, et EI

Prise en charge médicamenteuse en situations palliatives :
antalgie des douleurs rebelles, pratiques sédatives

					l'étude à J5	beaucoup plus nombreux dans le groupe kétamine) - 19 patients sur 91 (20 %) ont été évalués non répondeurs (inefficacité) contre 37 (41 %) dans le groupe placebo
Lauretti 1999 (169) Bresil	Prospective comparative randomisée contrôlée monocentrique	60 patients 4 groupes : - Contrôle (interdose de morphine) - Kétamine orale (0.5 mg/kg toutes les 12 heures) - Dipyrone - Nitroglycerine Associé à instauration de morphine	PO 0,50 mg/kg	Variation de l'EVA Consommation de morphine	EVA stable dans les groupes Moins de consommation de morphine dans le groupe kétamine EI pour 1 patient dans groupe kétamine, avec réduction de la dose à 0,25mg/kg	- Résultat positif - Utilisation en co antalgique - Évaluation à 30 jours sur la consommation de morphine - Instauration précoce (lors du passage de palier 2 à morphine) - Prises PO
Salas 2012 (167) France	Prospective randomisée en double aveugle multicentrique	20 patients en USP (11 kétamine, 9 placebo)	IV 0.50 mg/kg/j augmenté à 24 h à 1 mg/kg/j	- Critère principal : amélioration de la douleur sur EVA - secondaire : consommation de morphine, satisfaction patient, intensité de symptôme	Diminution de 1,95 point au 1 ^{er} jour contre 0,2 pour le placebo mais non significatif, et 5/10 dans le groupe placebo et environ 4/10 pour la kétamine à au 2 ^e jour - Aucune différence sur la	- Résultat négatif - Pas de significativité avec méthodologie statistique correcte - Comme le soulignent les auteurs, il est possible que la faible dose soit insuffisante (renforcé par le peu de différences d'EI entre les 2 groupes

Prise en charge médicamenteuse en situations palliatives :
antalgie des douleurs rebelles, pratiques sédatives

					satisfaction ou sur les EI, ni sur la consommation de morphine	
Ishizuka 2007 (168) Brésil	Étude prospective randomisée en double aveugle monocentrique	30 patients	PO 10 mg de (S) kétamine toutes les 8 heures lors de l'instauration de morphine PO	Amélioration du pourcentage de patients avec une douleur absente ou légère sur EVS sur 4 semaines	Pas de différence	- Résultat négatif
Jackson 2010 (172) Australie	Prospective ouverte multicentrique	53 patients inclus 44 analysés	SC 3 jours 100 mg/24 puis arrêt Ensuite si antalgie insuffisante, 100 mg 1 ^{er} jour puis 300 mg/24 h pendant 3 jours puis arrêt Enfin, si toujours insuffisant, 100 mg le 1 ^{er} jour puis 300 mg le 2 nd puis 500 mg/24 h pendant 5 jours puis arrêt	Identification du nombre de patients répondeurs : - soulagement complet (EN = 0) ou - diminution de ≥ 50 % de la douleur (ou des ADP) et/ou amélioration ECOG PERFORMANCE STATUS de au moins 1	22 patients répondeurs, 22 non répondeurs	- Résultat positif - Efficacité de 50% - Approche intéressante introduisant la possibilité de patients répondeurs ou non chez qui la physiopathologie de la douleur est médiée en grande partie par les récepteurs NMDA - EI plus importants pour les non répondeurs
Jackson 2001 (171) Australie (171).	Prospective ouverte multicentrique	39 patients 43 épisodes traités	IV 3 jours 100 mg/24 puis arrêt Ensuite si antalgie insuffisante, 100 mg 1 ^{er} jour puis 300 mg/24 h pendant 3 jours puis arrêt, Enfin, si toujours	Identification du nombre de patients répondeurs : - soulagement complet (EN = 0) ou - diminution de ≥ 50 % de la douleur (ou des ADP) et/ou	29 patients répondeurs (67 %)	- Kétamine efficace en SC pour 67 % - 23 douleurs étiquetées neuropathiques (21 mixtes, 1 zona, 1 membre fantôme)

Prise en charge médicamenteuse en situations palliatives :
antalgie des douleurs rebelles, pratiques sédatives

			insuffisant, 100 mg le 1 ^{er} jour puis 300 mg le 2 nd puis 500 mg/24 h pendant 5 jours puis arrêt	amélioration ECOG PERFORMANCE STATUS de au moins 1		
Good 2005 (170) Australie	Prospective audit	18 patients	IV Traitement des ADP par association opioïdes en interdose, AINS ou corticoïde et kétamine de 100 mg à 500 mg/j en SC avec au moins 6 h d'intervalle	Patient répondeur Identification du nombre de patients répondeurs : - soulagement complet (EN=0) ou - diminution de $\geq 50\%$ de la douleur (ou des ADP) et/ou amélioration de la mobilité	12 patients répondeurs	- 12/18 patients (66 %) répondeurs pour les ADP traités par kétamine en SC - augmentation de la dose opioïde de fond si besoin - article en ouvert, peu de patients

Recommandations internationales

ESMO (European Society for Medical Oncology, 2018)

Selon la recommandation de l'ESMO (59), il existe un manque de preuves scientifiques pour recommander son utilisation.

Recommandation du Pays de Galles

Une recommandation sur l'utilisation de la kétamine a été élaborée pour le NHS gallois (181). Elle concerne la titration orale, SC, le relai SC à PO, les dilutions, le suivi, etc. Si son action anti-hyperalgésique est bien soulignée, la kétamine est recommandée surtout en cas de douleurs neuropathiques en seconde ligne.

Recommandation Canadienne du British Columbia (BC Centre for Palliative Care, 2019)

Selon les *B.C. inter-professional palliative symptom management guidelines* (182), la kétamine est recommandée en deuxième ligne pour la douleur neuropathique. Elle est administrée soit *per os* de 10 à 25 mg toutes les 8 h, avec une titration par palier de 10 à 25 mg, et au maximum 200 mg toutes les 6 h, soit en IV à 100 mg/24 h et augmentée à 300 mg puis 500 mg par 24 h.

Recommandation du Collège des médecins du Québec (2015)

Selon la recommandation sur la sédation-analgésie du Collège des médecins du Québec (183), lorsque la kétamine est administrée, un professionnel habilité doit être attitré exclusivement à la surveillance clinique du patient. De plus, l'utilisation d'un capnographe et d'un moniteur cardiaque est obligatoire.

Autres

Le 20 juin 2017, l'ANSM a publié une mise en garde sur l'utilisation de la kétamine vis-à-vis du risque d'atteintes hépatiques graves (4). Dix cas d'atteintes hépatiques chez les grands brûlés, ayant conduit à une transplantation, ont été recensés depuis 2014. Les patients avaient reçu des doses élevées et prolongées de kétamine en IV : de 1 à 5 mois de traitement continu, de 100 mg par jour ou plus avec des bolus de 200 à 400 mg en 4 à 6 heures.

Depuis plusieurs années, l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) attire l'attention des États sur l'abus et le trafic international de kétamine et l'Organisation des Nations unies (ONU) a voté plusieurs résolutions pour renforcer son contrôle de cette substance.

Le dernier bilan d'addictovigilance a montré une augmentation du nombre de cas d'abus recueillis par le réseau des CEIP depuis 2002.

Compte tenu du potentiel d'abus et de dépendance de la kétamine et des données du dernier bilan d'addictovigilance, le Ministère des affaires sociales et de la santé a décidé d'inscrire les préparations injectables de kétamine sur la liste des substances classées comme stupéfiants par arrêté en date du 19 janvier 2017, applicable le 24 avril 2017 (184).

Dernièrement, une lettre aux professionnels de santé fait état (185) :

- d'atteintes uro-néphrologiques telles qu'hématurie, insuffisance rénale aiguë, cystite non infectieuse, cystite interstitielle (syndrome de la vessie douloureuse) et atteinte rénale liée à une obstruction haute (hydronéphrose) ;
- d'atteintes endocriniennes telles que des augmentations de la cortisolémie ou de la prolactinémie. Un suivi biologique peut être nécessaire ;
- d'atteintes hépatiques, notamment cholestatiques de type cholangite, pouvant être sévères. Dans certains cas, ces atteintes ont conduit à des transplantations hépatiques. L'arrêt du traitement devra être envisagé en cas de perturbation du bilan hépatique.

► Conclusion

La kétamine est une molécule dont les caractéristiques pharmacologiques permettent de maîtriser une des voies possibles d'un état douloureux chronique et souvent rebelle, c'est-à-dire mettant en jeu les récepteurs NMDA. Cet état est impossible à identifier de manière sûre à l'heure actuelle.

Les données de la littérature sont insuffisantes, voire contradictoires.

Per os

Pour la prise PO, deux études sont soit négatives, soit positives (avec un des deux critères principaux positifs : la diminution de consommation de morphine, alors que l'EVA est stable).

Sous-cutanée avec relai per os

Une étude de faible effectif propose un schéma de titration SC puis relai PO (Benitez-Rosario 2011) :

1- titration de kétamine 0,4 mg/kg en SC répétée deux fois à 30-45min ;

2- relai en SC continue à 0,2 mg/kg/h si EN < 4, 0,3 mg/kg/h si EN entre 4 et 6 et 0,4 à 0,5 mg/kg/h, si EN > 6. Adaptation de 0,05 à 0,1 mg/kg/h, tous les jours ;

3- relai PO si EN < 3 et une ou aucune interdose. Ratio de 1:1. Adaptation PO : 0,05 à 0,1 mg/kg/h tous les jours.

Intraveineux

Pour l'IV, deux études (Salas 2012 et Hardy 2012) de méthodologie correcte n'abondent pas dans le sens de l'efficacité de la kétamine. Pour Salas, la dose utilisée est assez faible : 1 mg/kg/j maximum, et pour Hardy, 19 patients sur 91 (20 %) ont été évalués non répondeurs (inefficacité) contre 37 (41 %) dans le groupe placebo, donc sortie de l'étude durant le protocole de titration. L'analyse portant sur les patients arrivés en fin d'étude, ces données sont exclues. Le protocole de titration est rapide et avec des doses importantes de 100 à 500 mg/j avec 5 jours de traitement. Les autres études sont plutôt en faveur de la kétamine. Souvent est identifiée une population de patients « répondeurs ».

Cinq autres études, dont une randomisée en double aveugle (Mercadante 2000) (165), sont positives pour la kétamine (169, 170, 172, 173).

Avec ces informations et à la suite des publications de l'ANSM en 2017, la kétamine doit être envisagée avec prudence, avec un protocole de titration qui doit être adapté aux données disponibles. L'identification de patients répondeurs est précieuse pour le contrôle de la douleur en phase palliative avancée, notamment quand celui-ci devient difficile avec des traitements habituels.

Au total, l'utilisation de la kétamine est controversée. Son efficacité est fluctuante en fonction des études. Des données récentes de pharmacovigilance incitent à la prudence dans son utilisation. Au vu des situations complexes et rebelles, il peut être nécessaire d'essayer en toute sécurité ce traitement à dose efficace pour voir si le patient est répondeur.

La durée d'utilisation devra être régulièrement questionnée voire limitée.

1.4.2 Lidocaïne IV

La lidocaïne est un anesthésique local qui a une action antalgique en bloquant les canaux sodiques.

Revues de la littérature

Une revue Cochrane réalisée sur les blocs (186) indique que les données disponibles sont limitées en termes de taille et de qualité et ne suggèrent pas que le bloc sympathique par anesthésique local est supérieur au placebo pour traiter les syndromes douloureux régionaux complexes

(SDRC). Seulement une étude jugée à haut risque de biais montre que le bloc sympathique pourrait réduire le risque de récurrence de la douleur lors de son ajout à la rééducation et aux traitements standards. Cependant, sur la base de telles preuves, il n'est pas possible de faire des recommandations cliniques. Il existe actuellement peu de preuves crédibles pour recommander l'utilisation de blocs sympathiques pour traiter un CRDS.

Recommandations françaises

Afssaps (2010)

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a émis en 2010 des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte (5).

La lidocaïne par voie intraveineuse peut être utilisée en dernière intention dans les douleurs rebelles après échec des traitements opioïdes et adjuvants adaptés (antidépresseurs, anticonvulsivants, kétamine).

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). Elle est administrée hors AMM.

SFAR (2016)

La SFAR (Société française d'anesthésie et réanimation) a établi un protocole de surveillance en cas d'administration de lidocaïne (187).

Une intoxication aux anesthésiques locaux est à suspecter en cas d'apparition de :

- goût métallique ;
- dysarthrie ;
- nausées, vertiges, acouphènes ;
- secousses musculaires ;
- malaise ;
- dysesthésies bucco-linguales.

Les risques neurologiques sont des crises convulsives et un coma.

Les risques cardiaques sont : bloc auriculo-ventriculaire, trouble du rythme ventriculaire (tachycardie et fibrillation), hypotension, collapsus et arrêt cardiorespiratoire.

La conduite à tenir dépend de la phase palliative dans laquelle le patient se situe et donc du niveau de soins à lui apporter.

Il faut :

- arrêter la perfusion de lidocaïne ;
- une oxygénothérapie ;
- une réanimation cardiorespiratoire sans utiliser de fortes posologies d'adrénaline ni d'amiodarone ;
- une émulsion lipidique à 20 % : intralipide 20 % : 3 ml/kg en bolus ou medialipide 20 % : 6 à 9 ml/kg en bolus, à répéter si la symptomatologie est persistante ;
- de la benzodiazépine si les convulsions sont prolongées ;
- une surveillance monitorée pendant au moins 6 heures.

Il n'y a pas de recommandation sur le site de la SFAR ou de l'ASA concernant la lidocaïne IV dans le traitement de la douleur chez le patient en phase palliative.

Études randomisées

Un essai randomisé prospectif en double aveugle avec *cross-over* évalue l'effet de la lidocaïne IV à la posologie de 5 mg/kg en 30 mn sur la douleur neuropathique chez les patients atteints d'un

cancer avancé (188). Onze patients, dont un n'a pas été évaluable, ont été inclus. Ils avaient tous une infiltration tumorale directe du plexus nerveux. L'administration a été réalisée sous monitoring par électrocardiogramme. Cinq patients ont d'abord reçu la lidocaïne et cinq autres ont d'abord reçu le placebo. L'intensité de la douleur a été mesurée à 10, 20, 30, 40, 60, 90 et 120 mn après l'administration. Le *cross-over* a eu lieu au bout de 48 heures après la première administration. Les résultats n'ont montré aucune différence sur l'intensité de la douleur entre l'administration de lidocaïne et celle de placebo. Aucun effet secondaire n'a été rapporté.

Une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo avec *cross-over*, a été réalisée chez 50 patients recevant des perfusions de lidocaïne (2 mg/kg IV de bolus suivis par une perfusion de 2 mg/kg sur une heure) et de placebo séparées par deux semaines (189). Les principaux critères d'évaluation étaient l'ampleur et la durée du soulagement de la douleur. Le soulagement de la douleur était significativement meilleur ($P < 0,001$) et plus de patients ont signalé une diminution des besoins en analgésiques ($P = 0,0012$) après la perfusion de lidocaïne qu'après perfusion de placebo. Le début de l'analgésie a été noté à une moyenne de $40 \pm 16,28$ minutes après le début de la perfusion de lidocaïne IV. La durée moyenne de cette analgésie était de $9,34 \pm 2,58$ jours après une perfusion unique, elle était significativement plus longue que pour le placebo ($P < 0,01$). Les effets secondaires observés étaient l'acouphène, l'engourdissement péri-oral, la sédation et céphalée. Tous les effets secondaires étaient spontanément résolutifs et n'ont nécessité aucun arrêt de la perfusion de lidocaïne, sauf dans un cas. Ces données démontrent que la perfusion de lidocaïne IV a fourni une ampleur et une durée de soulagement de la douleur significativement supérieures à la perfusion de placebo chez les patients réfractaires aux opioïdes souffrant de douleur liée au cancer. Les effets secondaires étaient tolérables.

Un PHRC sur l'efficacité de la lidocaïne par voie IV chez les patients atteints de cancer en phase palliative ayant une douleur réfractaire avec composante neuropathique est en cours. C'est un essai multicentrique randomisé (ratio 1:1) prospectif en double aveugle contre placebo incluant 200 patients. L'objectif principal est l'efficacité à 40 mn du début de l'administration (diminution de 30 % de l'intensité de la douleur) (190).

Revue systématique

Une revue systématique avec méta-analyse, concernant l'efficacité sur la douleur des bloqueurs sodiques administrés par voie parentérale (IV ou SC) chez l'adulte ayant une douleur d'origine cancéreuse, a été publiée récemment (191).

Cette revue a été conduite selon une méthodologie rigoureuse. Le protocole de cette revue systématique est disponible sur le registre PROSPERO. Au total, cinq essais randomisés contrôlés ont été inclus, dont les deux premiers cités ci-dessus ([4], [5]), comprenant 80 patients avec *cross-over* lidocaïne-placebo et 16 avec *cross-over* lidocaïne-dexmédétomidine, et testant uniquement une perfusion courte. La méta-analyse sur deux études regroupe 60 patients : une perfusion de lidocaïne de 4 à 5 mg/kg pendant 30 à 80 minutes contre placebo peut entraîner une augmentation significative du nombre de patients avec une réduction de la douleur liée au cancer supérieure à 50 % : RR = 3,29 ; IR 95 % : 1,41-7,70 ($p = 0,0006$, $I^2 = 33$ %).

Études de faible niveau de preuve

Une étude rétrospective a été réalisée chez des patients atteints de cancer qui ont reçu de la lidocaïne par voie sous-cutanée dans le cadre du traitement de la douleur (192).

Les caractéristiques des patients, les scores de douleur et les doses d'opioïdes avant et après la lidocaïne et les détails des perfusions ont été enregistrés. Trois temps de mesure ont été identifiés : T0 est défini comme la période de 24 heures précédant l'administration de la lidocaïne, T1 est défini comme la période de 24 heures avant l'arrêt de la lidocaïne, T2 est défini comme la première période de 24 heures après l'arrêt de la lidocaïne. De plus, l'impression générale de l'efficacité de la lidocaïne a été évaluée subjectivement par les auteurs.

Vingt patients (13M et 7F) ont reçu de la lidocaïne. Deux patients l'ont reçu deux fois, pour un total de 22 épisodes. La dose médiane de lidocaïne était de 0,67 mg/kg/H, la durée médiane étant de 5,5 jours. Le pire score de douleur médian à T0 et T1 était respectivement de 8,5 et 5,5. La différence entre les scores de douleur moyens était de 3,2 (95 % d'IC [2,1, 4,4] ; $p < 0,001$). Pour 15/22 épisodes (68 %), les patients ont présenté une diminution des scores de douleur de plus de deux. Les doses quotidiennes moyennes équivalentes de morphine par voie orale par jour à T0, T1 et T2 étaient respectivement de 425, 362,5 et 275 mg. La différence d'EMO moyenne entre T0 et T1 était de -126 (95 % d'IC [-281, 28] ; $p = 0,13$). La différence d'EMO moyenne entre T0 et T2 était de -207 (95 % d'IC [-370, -44] ; $p = 0,025$). La lidocaïne a été subjectivement jugée efficace dans 10/22 épisodes (45 %). Aucun événement indésirable documenté n'a été attribué à la lidocaïne.

En conclusion, les perfusions sous-cutanées de lidocaïne peuvent être utilisées en toute sécurité dans la prise en charge de la douleur liée au cancer et sont efficaces chez certains patients.

Une étude rétrospective sur l'efficacité de lidocaïne chez les patients souffrant de douleur liée au cancer a été menée de 2003 à 2013 (193). La posologie administrée est de 5 mg/kg pendant 1 heure jusqu'à 10 mg/kg. Au total, 122 administrations de lidocaïne chez 51 patients ont été analysées. Vingt-cinq (49 %) avaient une réponse majeure, 12 (23,5 %) ont eu une réponse mineure et 14 (27,5 %) ont été considérés comme des non-répondeurs. Vingt-deux (43,1 %) des patients ont eu des effets indésirables pendant au moins une des perfusions, mais seulement une (1,9 %) perfusion a été définitivement interrompue. Les effets secondaires les plus courants étaient la somnolence (30,7 %), l'engourdissement péri-oral (13,4 %), des nausées (5,7 %) et des fluctuations mineures de la pression artérielle (3,8 %).

Une analyse rétrospective de dossiers de 768 patients hospitalisés dans un hospice a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la lidocaïne parentérale dans le traitement de la douleur (194). Quatre-vingt-deux patients (environ 11 %) ont reçu de la lidocaïne par voie parentérale. Typiquement, un patient a reçu un bolus parentéral avec évaluation du soulagement de la douleur 30 minutes plus tard. S'il y avait un effet, une perfusion continue était administrée. Soixante et un patients recevant de la lidocaïne étaient évaluable pour la réponse sur le soulagement de la douleur. Cinquante patients (82 % des patients évaluable) ont signalé une réponse majeure à la lidocaïne. Cinq patients (8 % des patients évaluable) ont signalé une réponse partielle. Six (10 % des patients évaluable) n'ont signalé aucun bénéfice. Au total, chez les patients évaluable ayant des douleurs réfractaires aux opioïdes, 90 % avaient un soulagement de la douleur avec la lidocaïne. Dans l'ensemble, la lidocaïne était bien tolérée. Environ 30% des patients évaluable ont signalé un événement indésirable, le plus commun étant la léthargie. Cependant, l'effet n'était pas clairement lié à la lidocaïne.

En conclusion, la lidocaïne par voie parentérale semble être rapidement efficace pour les douleurs réfractaires aux opioïdes et est bien tolérée.

1.5 Analgésie locorégionale

1.5.1 Blocs périphériques

Le bloc périphérique d'anesthésie locorégionale consiste à injecter un agent anesthésique local au contact d'une structure nerveuse pour interrompre la transmission des influx nociceptifs vers les centres supérieurs. Le cathéter peut être tunnélisé ou relié à un site d'administration implanté en sous-cutané.

Le bloc périphérique d'anesthésie locorégionale est recommandé dans les douleurs rebelles périphériques localisées. Son utilisation n'est pas indiquée pour le long cours ; elle reste limitée par la survenue d'une complication (obstruction, déplacement, infection...).

L'administration de l'anesthésique local peut être réalisée en bolus, en continu ou en continu avec bolus, grâce à la mise en place d'un cathéter périmerveux. Ce dernier peut être maintenu en l'absence de complication.

Le choix de l'agent anesthésique et sa posologie sont déterminés par l'équipe référente.

Le suivi peut être réalisé à domicile, en EHPAD ou autre établissement médico-social par un professionnel de santé expérimenté, en lien avec l'équipe hospitalière ou en HAD.

Les principales contre-indications du bloc périphérique d'anesthésie locorégionale sont :

- syndrome infectieux ;
- altération locale de la peau ;
- allergie aux anesthésiques locaux ;
- non-adhésion du patient.

La surveillance comporte :

- paramètres hémodynamiques (pouls, tension artérielle) ;
- signes de surdosage :
 - ▶ signes neurosensoriels (céphalées, tremblements, goût métallique, picotements peribuccaux, troubles visuels et auditifs, dysarthrie, confusion, agitation, convulsions),
 - ▶ signes cardiovasculaires (tachycardie, arythmie, hypotension) ;
- niveau de sédation ;
- évaluation de la douleur ;
- les effets secondaires éventuels : nausées, prurit ;
- la qualité d'analgésie : la zone d'action du bloc sensitif, la présence d'un bloc moteur (bloc des fibres motrices) ;
- la surveillance des points d'appui afin d'éviter les escarres.

Les recommandations internationales de l'ESMO (European Society for Medical Oncology), concernant les techniques d'ALR, indiquent que des blocs nerveux périphériques ou des blocs de plexus peuvent être réalisés pour des douleurs touchant un ou plusieurs nerfs périphériques (59). Cependant, un bloc nerveux périphérique comme principal traitement de la douleur est très rare. Ils sont toujours utilisés avec une analgésie systémique et une approche multimodale.

1.5.2 Analgésie péridurale

L'analgésie péridurale est une technique qui consiste à introduire un cathéter dans l'espace péridural pour administrer des antalgiques (opioïdes et anesthésiques locaux). Elle est utilisée pour des douleurs localisées chez des patients en phase palliative avancée. Le retour à domicile est possible en HAD.

Les principales contre-indications de cette technique sont : les troubles de la coagulation et un syndrome infectieux.

Les complications les plus fréquentes sont les céphalées liées à une brèche de la dure-mère (moins de 1 % des cas). De façon exceptionnelle, surviennent des compressions nerveuses entraînant une paralysie, avec extension complète du bloc créant ainsi une rachianesthésie totale.

▶ Recommandations françaises

Les recommandations de la SFAR/SFETD sur l'analgésie loco-régionale dans le traitement des douleurs chroniques (195) indiquent qu'à l'exception des symptomatologies localisées, chez les patients ayant une espérance de vie courte, il n'est pas possible de recommander l'analgésie péridurale dans la douleur chronique cancéreuse réfractaire.

Peu d'études cliniques ont été consacrées à l'analgésie péridurale au cours des 10 dernières années, contrairement à l'analgésie intrathécale. Une seule étude rétrospective retrouve une

efficacité antalgique élevée chez 26 patients traités par péridurale avec une diminution significative de la douleur à 2 mois, équivalente à ceux traités par voie intrathécale. Ce travail met également en évidence une diminution de 50 % de la consommation systémique de morphiniques. Des méta-analyses antérieures à 2000 retrouvent majoritairement une efficacité équivalente à la voie intrathécale avec un taux de complications plus élevé. Les infections sont fréquentes, notamment en soin palliatif. Le cathéter doit être mis en place au niveau des métamères correspondant à l'origine de la douleur. De plus, la technique nécessite d'utiliser des doses d'antalgiques dix fois plus élevées que par voie intrathécale, ne permettant pas l'utilisation de systèmes d'infusion totalement implantés. Enfin, la présence de métastases épidurales contre-indique cette voie d'abord.

La voie péridurale reste une option pour les courtes durées de traitement avec un niveau de recommandation faible. On ne retrouve pas de données sur l'amélioration de la qualité de vie dans la littérature.

En l'absence de données, il n'est pas possible de formuler de recommandations pour ce qui concerne la durée, l'intérêt des fenêtres thérapeutiques et le mode de sevrage d'un cathéter locorégional au long cours.

Il est possible d'envisager le recours à l'analgésie péridurale dès lors que l'administration de produits analgésiques prévisibles est inférieure à 3 mois. Il est alors possible de tunnéliser le cathéter et de le relier à distance à un site sous-cutané et à une pompe programmable.

En raison du risque de cloisonnement et du risque infectieux, il n'est pas recommandé d'utiliser un cathéter péridural au-delà de 3 mois.

Le critère principal utilisé est l'amélioration de la qualité de vie au sens le plus générique du terme (bénéfice à court ou long terme). Les données d'utilisation des cathéters d'anesthésie locorégionale durant la période péri-opératoire, même pour de longues durées, n'ont donc pas été analysées.

Concernant les cathéters nerveux périphériques, 19 études publiées après 2000 ont été retenues. Toutes sont observationnelles et/ou rétrospectives et aucune n'est de haut niveau de preuve. Il est important de noter que l'administration d'une anesthésie locorégionale prolongée se fait souvent après échec des autres prises en charge thérapeutiques et se révèle alors très souvent bénéfique. Devant ce faible niveau de preuve, il est logique de s'appuyer sur les recommandations déjà existantes concernant l'anesthésie locorégionale émanant de la SFAR.

Quelques particularités peuvent cependant être notées.

La faisabilité de cathétérismes de longue durée confirme la bonne tolérance. De meilleurs résultats ont été observés pour de longues durées d'utilisation, en particulier pour une prise en charge des douleurs vasculaires (de 40 à 140 j). Si la tunnelisation est souvent proposée comme barrière antiseptique, moyen de fixation et réduction du risque de fuite, la preuve n'est pas flagrante en comparaison des systèmes d'ancrage (colle, pansement ou autres systèmes de clips autocollants). L'utilisation d'un débit continu par pompes élastomériques semble plus facile, surtout pour un patient à domicile, et expose à un risque moindre de toxicité systémique des anesthésiques locaux. Cependant, les données sont insuffisantes pour recommander une procédure plus qu'une autre : bolus itératifs, en particulier juste avant une thérapie adjuvante, ou débit continu (avec ou sans bolus contrôlé par le patient) reposant sur un système d'administration électronique.

► Études de faible niveau de preuve

Dix patients souffrant de douleurs sévères liées au cancer ont participé à une étude randomisée, à double insu et croisée, visant à comparer l'efficacité et l'acceptabilité de l'administration épidurale et sous-cutanée de morphine (196). Les patients ont titré leur douleur en 48 h en utilisant un système d'analgésie contrôlé par le patient. Les doses journalières médianes calculées à partir de la consommation de la dernière période de l'étude, d'une durée de 4 heures, étaient de 372 mg pour l'administration sous-cutanée et de 106 mg pour l'administration épidurale. Les deux modes

d'administration de la morphine se sont avérés comparables en termes d'efficacité et d'acceptabilité. Les deux traitements offraient un meilleur soulagement de la douleur avec moins d'effets indésirables par rapport au traitement à la morphine administrée par voie orale.

Une autre étude prospective avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la péridurale dans la gestion des patients atteints de douleur chronique sévère liée au cancer gynécologique au stade avancé qui ne sont pas soulagés par une perfusion intraveineuse de tramadol, de fentanyl transdermique et de morphine par voie orale ou qui ont des effets secondaires trop importants (197).

La morphine a été administrée par voie péridurale pour soulager la douleur chronique sévère dans 21 cas de cancer gynécologique de stade IV (ovarien [n = 6], endomètre [n = 3], col utérin [n = 10], vaginale [n = 1] et vulvaire [n = 1]). La durée moyenne de survie globale des patients était de 80 jours (intervalle : 31-560). Au niveau de la douleur, les valeurs à la fin des 5^e, 15^e et 30^e jours (VAS2, VAS3 et VAS4) étaient significativement inférieures à la valeur avant l'administration de morphine par voie péridurale (VAS1) (p < 0,01). Aucune complication infectieuse n'a été détectée cliniquement, et aucun effet indésirable lié à la morphine nécessitant un arrêt n'est survenu pendant le suivi (197).

En conclusion, compte tenu des progrès des techniques et du développement de l'antalgie par voie intrathécale, l'administration d'antalgiques par voie péridurale n'a qu'une place très limitée.

1.5.3 Intrathécale

► Généralités

La douleur est un symptôme fréquent en cancérologie qui touche 53 % des patients (198). Environ 10 à 15% des patients ont des douleurs dites réfractaires malgré un traitement bien conduit (7). L'administration d'antalgiques par voie intrathécale est recommandée pour les douleurs localisées nociceptives et neuropathiques dans ces situations.

L'analgésie spinale permet de délivrer les antalgiques dans le liquide céphalorachidien, au plus près des récepteurs médullaires impliqués dans la transmission du message nociceptif.

L'intensité des douleurs et la fragilité des patients en cancérologie avec un pronostic court et difficile à évaluer rendent nécessaire une approche plus précoce dans le parcours de soins. La mise en place de cette technique d'antalgie nécessite une approche pluridisciplinaire dont l'indication est validée en réunion de concertation pluridisciplinaire douleur par une équipe formée et spécialisée dans la technique.

En général, la technique est présentée plusieurs fois au patient en consultation d'analgésie, sauf situation urgente.

Les contre-indications absolues sont l'hypertension intracrânienne et tout obstacle à la circulation du liquide céphalo-rachidien.

Tout processus infectieux doit être contrôlé, le taux de polynucléaires neutrophiles doit être supérieur à 1 000/mm et le taux de plaquettes supérieur à 100 giga/L.

Une consultation avec un anesthésiste est obligatoire.

► Mise en place de la technique et surveillance

Pose du matériel

En l'absence de contre-indication, le patient est hospitalisé pour la mise en place du matériel sous anesthésie générale. Le cathéter dont l'extrémité distale délivre les médicaments antalgiques à visée nociceptive et neuropathique est posé sous contrôle radiologique en regard des métamères impliqués dans la douleur. Le cathéter est placé à la face postérieure de la moelle épinière.

Il est fixé sur le ligament inter-épineux puis tunnelisé pour être relié à une pompe implantée de 40 ml (cas le plus fréquent en cancérologie), ou de 20 ml (SYNCHROMED II) mis en sous-cutané le plus fréquemment au niveau de l'abdomen, rarement dans la région gluteale ou la cuisse (199).

Les antalgiques peuvent être également administrés par l'intermédiaire d'une chambre implantable reliée par une tubulure à une poche et une pompe externe. Dans ce cas, la chambre est posée en sous-cutanée à la face antérieure au niveau des côtes basses.

La présence de stomie urinaire ou digestive n'est pas une contre-indication.

Surveillance postopératoire

Le patient est surveillé en unité de soins continus 24 à 48 heures en moyenne après l'implantation pour surveiller les complications liées au geste opératoire et au traitement (syndrome de sevrage et de surdosage). La phase de titration dure en moyenne une semaine. La précocité de l'implantation favorise la diminution de la durée de la titration. Les opioïdes administrés par les autres voies (PO, transdermique, IV) sont arrêtés lorsque le traitement par voie IT est débuté. Lorsque le patient est traité par méthadone, il est souvent hospitalisé 48 heures avant pour faire le relais par voie IV.

Les complications les plus fréquentes sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 11. Complications les plus fréquentes de l'analgésie intrathécale.

Mécaniques post-opératoires	Mécaniques pendant l'utilisation	Médicamenteuses
- Céphalées post-ponction (régression en quelques jours, traitées par une hydratation +/- caféine IV), <i>blood patch</i> - Infections superficielles ou profondes - Hématomes - Blessures médullaires ou radiculaires	- Liées au cathéter : - déconnexion, plicature - désinsertion, - Liées à la pompe - retournement - arrêt	- Syndrome de sevrage - Oedèmes périphériques - Prurit - Troubles du transit : diarrhées/constipation - Rétention aiguë d'urine (RAU) - Granulome favorisé par l'administration d'opioïdes à forte concentration délivrés à faible débit (incidence < 1 %) - Surdosage : - lié au ziconotide : nausées, troubles neuropsychiques : syndrome anxio dépressif, vertiges, ataxie, hallucinations, confusion, RAU, - lié aux opioïdes : détresse respiratoire, œdèmes, - lié aux anesthésiques locaux : déficit sensitivo-moteur, RAU, hypotension artérielle - Sous-dosage

Remplissages

Les remplissages de la pompe interne ou le changement de poche en cas de pompe externe se font généralement en milieu hospitalier, mais ils peuvent être réalisés au domicile du patient dans

le cadre de l'HAD (hospitalisation à domicile). La durée entre deux remplissages est conditionnée par la stabilité du mélange des médicaments. La faible concentration des anesthésiques locaux utilisés en France (ropivacaine 10 mg/ml) est responsable d'une augmentation de la fréquence des remplissages, qui est un obstacle à l'amélioration de la qualité de vie des patients et une source supplémentaire de dépenses pour le système de santé. Le volume théorique résiduel et celui prélevé doivent être concordants. La programmation des concentrations, doses journalières des médicaments, du volume et du nombre des bolus, ainsi que des périodes réfractaires, est un acte médical réalisé par un médecin formé. Une double vérification est souhaitable.

La prescription du mélange doit être réalisée à partir d'un logiciel dédié à la prescription de l'antalgie intrathécale, afin de diminuer les erreurs et les risques de surdosage.

La fabrication des mélanges d'antalgiques doit être réalisée en pharmacie hospitalière sous hotte à flux laminaire dans des conditions d'asepsie strictes par des techniciens et pharmaciens formés (200). Pour être commercialisées, les concentrations des médicaments composant le mélange doivent être dosées. Si l'écart entre les concentrations prescrites et préparées est supérieur à 15 %, le mélange n'est pas administré.

Cette technique a été mise sur le marché en France et est remboursée depuis 2009¹³.

► Données de la littérature

Recommandations internationales

Recommandations de la PACC (poly analgesic consensus conference)

Des recommandations internationales ont été mises à jour par un groupe d'experts et publiées en 2017 (201-203). Les PACC (*poly analgesic consensus conference*) sont des recommandations de bonnes pratiques sur l'antalgie intrathécale chez les patients atteints de douleur localisées ou diffuses liée au cancer ou non, neuropathique ou mixte et de spasticité.

Le groupe d'experts a repris la littérature entre 2007 et 2015 et entre 2011 et 2016 pour réactualiser les recommandations de la PACC publiées en 2012. Les recommandations sont classées soit fortes, moyennes ou faibles.

Le premier volet de la PACC est sur les recommandations de bonnes pratiques permettant d'établir 32 points de consensus (201).

Selon un niveau de consensus fort, l'antalgie intrathécale est recommandée comme une alternative pour traiter les douleurs liées ou non au cancer, notamment réfractaires chez les patients en phase palliative avancée.

La première ligne de traitement recommandée est la morphine et le ziconotide, seuls médicaments reconnus par la FDA. Le ziconotide a fait l'objet de trois essais randomisés.

L'analgésie intrathécale a montré son efficacité dans un essai randomisé multicentrique. C'est une technique sûre si elle est utilisée selon les recommandations de la PACC par des équipes formées.

Il est rappelé la définition d'une douleur réfractaire.

La sélection des patients, notamment les patients atteints de cancer en phase palliative avancée, est abordée.

Une évaluation psychologique pré-implantation n'est pas recommandée chez les patients atteints de douleur liée au cancer.

¹³ Cf. SYNCHROMED II (pompe implantable programmable à débit variable). Avis sur les dispositifs médicaux et autres produits de santé. HAS, 2008.

Sur le plan des traitements utilisés, notamment hors AMM, six lignes de traitements sont proposées : les opioïdes (morphine, hydromorphone, fentanyl, sufentanil, méthadone), le ziconotide, la bupivacaine, la clonidine, la kétamine, le midazolam et le baclofène avec leurs différents niveaux de consensus.

À l'initiation du traitement intrathécal, des posologies sont recommandées pour chaque traitement ainsi que des concentrations maximales.

Tableau 12. Posologie initiale recommandée de médicaments intrathécaux pour l'administration d'un traitement à long terme.

Médicament	Dose initiale recommandée*
Morphine	0,1-0,5 mg/j
Hydromorphone	0,01-0,15 mg/j
Ziconotide	0,5-1,2 µg/j (jusqu'à 2,4 µg/j)
Fentanyl	25-75 µg/j
Bupivacaine	0,01-4 µg/j
Clonidine	20-100 µg/j
Sufentanil	10-20 µg/j

* Les doses initiales d'administration intrathécale continue doivent représenter la moitié de la dose d'essai pour les opioïdes.

Tableau 13. Posologie initiale recommandée pour l'administration d'un bolus intrathécal.

Médicament	Dose recommandée*
Morphine	0,1-0,5 mg
Hydromorphone	0,025-0,1 mg
Ziconotide	1-5 µg
Fentanyl	15-75 µg
Bupivacaine	0,5-2,5 mg
Clonidine	5-20 µg
Sufentanil	5-20 µg

* Les doses initiales de médicament chez le patient naïf aux opioïdes pour un bolus en ambulatoire ne dépassent pas 0,15 mg de morphine, 0,04 mg d'hydromorphone, ou 25 µg de fentanyl.

Tableau 14. Concentration maximale et doses quotidiennes d'agents intrathécaux recommandées par la PACC 2012 (8) and 2016.

Médicament	Concentration maximale	Dose maximale par jour
Morphine	20 mg/ml	15 mg
Hydromorphone	15 mg/ml	10 mg
Fentanyl	10 mg/ml	1000 µg
Sufentanil	5 mg/ml	500 µg
Bupivacaine	30 mg/ml	15-20 mg*
Clonidine	1000 mg/ml	600 µg
Ziconotide	100 mg/ml	19,2 µg

* Peut être dépassé dans les cas de soins de fin de vie et en cas de situation clinique compliquée.

Il est à noter qu'en France les médicaments et posologies initiales les plus utilisés par voie intrathécale sont (204) :

- la morphine (posologie au 1/100^e de la dose par voie IV, sans dépasser 5 mg/j) ;
- la ropivacaine (6 à 8 mg/j, hors AMM) ;
- le ziconotide (0,25 à 0,50 µg/j).

Chaque traitement est détaillé : mécanisme d'action, neuro-toxicité et essais permettant d'établir le niveau de preuve.

Pour les anesthésiques locaux, le seul évoqué dans la PACC est la bupivacaine.

En France, l'association utilisée pour traiter la douleur liée au cancer est le plus souvent l'association morphine, ropivacaine et ziconotide. La concentration de la ropivacaine est de 10 mg/ml, entraînant des remplissages parfois fréquents des pompes internes. Cela peut être un frein à l'amélioration de la qualité de vie des patients en phase palliative avancée.

Le deuxième volet de ces recommandations internationales porte sur la phase de titration (202) et comporte 33 points de consensus.

Il est mentionné qu'une attention particulière doit être portée sur la décroissance de certains médicaments, notamment les benzodiazépines, mais également les anticonvulsivants et antidépresseurs souvent utilisés à visée neuropathique avant la mise en place de l'analgésie intrathécale si le ziconotide est administré.

Le concept de faible dose est recommandé.

La décroissance des opioïdes par voie orale ou systémique est recommandée fortement. Le management de cet arrêt est décrit.

Le troisième volet de la PACC est consacré à l'amélioration de la sécurité d'utilisation de l'antalgie intrathécale et comporte 17 points de consensus (203).

Les principaux médicaments utilisés sont à nouveau décrits : opioïdes, ziconotide, clonidine et bupivacaine.

La préparation des mélanges en pharmacie y est abordée.

Il décrit l'importance de la préparation préopératoire : repérage des risques notamment infectieux, management des anti-coagulants et anti-agrégants plaquettaires,

Les complications liées au matériel sont décrites :

- le granulome (1%) qui se développe lorsque les concentrations de morphine sont hautes et délivrées à faible débit. Le ziconotide n'est pas pourvoyeur de granulome ;
- les signes cliniques devant faire évoquer un granulome sont la réapparition de la douleur, des signes neurologiques sensitifs ou moteurs ;
- l'hématome épidural ;
- l'hématome de loge ;
- l'infection.

Le geste opératoire est décrit. La position du cathéter est essentielle pour administrer le traitement au bon endroit.

Si le patient doit passer une IRM, le médecin doit s'assurer du bon fonctionnement de la pompe implantable après (reprogrammation).

Le remplissage de la pompe implantable est décrit : interroger la pompe pour vérifier le volume résiduel, enlever le volume résiduel du traitement en cours, injecter le nouveau mélange et programmer la pompe avec double vérification.

Afin de réduire les risques, la PACC rappelle que cette technique doit être utilisée par des équipes expertes et formées. Une erreur de prescription, préparation ou programmation peut être létale pour le patient.

À noter que la pompe implantable doit être retirée au décès du patient.

Recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO)

La Société européenne d'oncologie médicale a publié récemment des recommandations sur le management de la douleur liée au cancer chez l'adulte (59).

Les techniques dites invasives sont recommandées en cas de douleurs réfractaires.

Généralement, la voie intrathécale permet d'obtenir un meilleur soulagement et de diminuer les effets secondaires.

L'analgésie intrathécale est recommandée lorsque :

- le soulagement de la douleur est insuffisant malgré une augmentation des opioïdes et des co-antalgiques adaptés ;
- une réponse non suffisante au changement d'opioïdes, de voie d'administration ou d'effets secondaires liés à l'augmentation des posologies ;
- l'espérance de vie supérieure à 6 mois justifie l'administration par une pompe implantable après une administration d'opioïde et d'anesthésique local par bolus ou voie péri-durale.

En conclusion, l'analgésie péri-médullaire utilisée par des équipes spécialisées est recommandée dans l'arsenal thérapeutique pour traiter une douleur liée au cancer (peu d'essais randomisés, niveau de preuve modéré à fort sur l'efficacité mais bénéfice clinique limité).

Recommandations françaises

Recommandations de l'Afssaps

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a émis en 2010 des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte (5).

La morphine (AMM) par voie péri-médullaire ou intra-cérébro-ventriculaire est recommandée dans les situations de douleurs réfractaires à forte dose d'opioïdes administrés par les autres voies d'administration ou escalade rapide et/ou en cas d'effets indésirables non contrôlés des opioïdes administrés par voie orale, parentérale ou transdermique.

Les anesthésiques locaux qui peuvent être administrés par voie péri-médullaire sont la bupivacaine, la ropivacaine et la lévobupivacaine. Ils sont recommandés en cas de douleurs rebelles à une administration d'opioïdes par voie péri médullaire et /ou en cas d'intolérance à ces derniers.

Recommandations de la SFAR/SFETD

En 2013, la Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR) et la Société d'évaluation du traitement de la douleur (SFETD) ont émis des recommandations formalisées d'experts sur les techniques analgésiques locorégionales chez les patients atteints de douleur chronique (195).

Une analyse systématique de la littérature a été réalisée sur une période de 2001-2011.

Il est recommandé de faire une analgésie intrathécale dans les douleurs chroniques liées au cancer, réfractaires malgré un traitement antalgique bien conduit suivant les recommandations de l'OMS, et chez les patients ayant des effets indésirables graves aux traitements antalgiques. Il ne faut pas utiliser des cathéters externalisés. La mise en place d'une pompe implantable est possible si la survie du patient est estimée au moins à 3 mois.

La morphine est le traitement de référence, les anesthésiques locaux, la clonidine et le ziconotide peuvent être utilisés en association.

L'efficacité de l'analgésie intrathécale a été démontrée dans un essai randomisé multicentrique dont les résultats ont été publiés en 2002.

L'efficacité du ziconotide a été prouvée dans trois essais randomisés contre placebo.

Référentiel de l'Association francophone des soins oncologiques de support

En 2014, l'Association francophone des soins oncologiques de support (AFSOS) a émis un référentiel sur l'antalgie intrathécale chez les patients atteints de cancer (205). Cette technique est proposée pour diminuer les posologies de morphine administrée par voie systémique et/ou pour diminuer les effets secondaires liés aux antalgiques administrés par les autres voies. Il reprend le principe, les indications notamment dans les cancers abdomino-pelviens et le Pancoast Tobias, les contre-indications, les mécanismes d'action. Le bilan préopératoire requis est une numération formule sanguine et une tomodensitométrie rachidienne pour évaluer la faisabilité de la montée du cathéter et une tomodensitométrie cérébrale pour éliminer une hypertension intracrânienne, seule contre-indication absolue à la mise en place de cette technique. La surveillance après le geste comprend la recherche des complications post-chirurgicales (infections superficielles et profondes, hématome), syndrome post-ponction lombaire, syndrome de sevrage ou de surdosage, effets secondaires des traitements administrés.

Sur le plan des traitements sont décrits les posologies pour l'initiation des traitements par voie intrathécale, l'incrémentation, la stabilité dans les pompes internes et les effets secondaires.

Le message clef est d'intégrer plus précocement cette technique chez les patients en phase palliative avancée. Cela nécessite une coordination avec l'oncologue pour discuter de la pause de certains traitements oncologiques spécifiques.

Circulaire de la DGOS

En février 2017, la DGOS a publié une circulaire relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer (206).

Elle recommande d'intégrer l'analgésie intrathécale délivrée par pompe implantable plus précocement pour traiter les douleurs liées aux cancers pelviens à extension locorégionale (cancer du col de l'utérus). Elle recommande de réserver cette technique à des centres identifiés par l'ARS, compte tenu de la haute technicité relative à cette technique.

Essai randomisé de haut niveau de preuve sur le soulagement de la douleur

Une étude prospective randomisée multicentrique a démontré l'efficacité de l'antalgie intrathécale dans le soulagement de la douleur chez les patients atteints de cancer (207).

Cet essai randomisé a été mené dans 21 centres (16 aux États-Unis, quatre en Europe et un en Australie) et a inclus 202 patients, d'avril 1999 à août 2001, répartis en deux bras. Le bras antalgie intrathécale avec pompe implantée (IDDS) dans lequel 101 patients ont été randomisés mais 51 implantés. Le traitement reçu pendant 4 semaines était pour 48 patients de la morphine, pour trois de l'hydromorphone. En association, 15 patients (29 %) ont reçu de la bupivacaine, un a reçu du droperidol et deux de la clonidine. L'autre bras (CMM) comportait 99 sujets dont 70 ont poursuivi le suivi et le traitement antalgique habituel. Dans ce bras, cinq patients ont fait un *cross-over* et ont été implantés. Les cinq principaux cancers représentés étaient le poumon, sein, prostate, colon et pancréas. À l'inclusion, la dose journalière d'équivalence morphine orale dans le bras IDDS était de 260 mg contre 280 mg dans le bras CMM.

La VAS était de 7,44 dans le bras IDDS et de 7,59 dans le bras CMM.

Le critère principal de succès a été défini comme au moins 20 % de réduction des scores de douleur de l'EVA à 4 semaines ou des scores de douleur égaux avec une réduction d'au moins 20 % de la toxicité des traitements antalgiques.

Le critère de jugement principal a été atteint par 60 des 71 patients dans le bras IDDS (84,5 %) par rapport à 51 patients sur 72 dans le bras CMM (70,8 %, $P = 0,05$). Les patients IDDS ont plus souvent atteint une réduction supérieure ou égale à 20 % à la fois de la douleur et de la toxicité (57,7 % [41-71] contre 37,5 % [27-72], $P = 0,02$). Le score VAS moyen dans le bras CMM est passé de 7,81 à 4,76 (réduction de 39 %). Pour le bras IDDS, le score est passé de 7,57 à 3,67 (52 % réduction, $P = 0,055$). Le score moyen de toxicité dans le bras CMM est passé de 6,36 à 5,27 (réduction de 17 %). Pour le groupe IDDS, le score de toxicité est passé de 7,22 à 3,59 (réduction de 50 %, $P = 0,004$). Le groupe IDDS a considérablement réduit de façon significative sur le plan statistique son niveau de fatigue et de somnolence ($P < 0,05$). Dans le bras IDDS, huit patients sur 71 (11,3 %) n'ont obtenu, ni réduction d'au moins 20 % du score douleur, ni réduction de la toxicité contre 17 sur 72 patients (23,6 %) dans le bras CMM ($P = 0,05$).

La survie à 6 mois était de 54 % contre 37 % dans les groupes IT et contrôle, respectivement ($P = 0,06$).

Au niveau des effets secondaires sérieux, 194 ont été rapportés : 95 (49 %) dans le groupe CMM et 99 (51 %) dans le groupe IDDS. Seize concernaient la pompe implantable, six étaient liés à la loge de la pompe, cinq au site d'insertion lombaire et cinq au cathéter. Le retrait d'une pompe implantable a été nécessaire à cause d'une infection.

Essais de faible niveau de preuve

Les études de faible niveau de preuve sont nombreuses sur l'efficacité au niveau du soulagement de la douleur, de la pharmacologie, des associations des médicaments administrés par cette voie, de la stabilité des mélanges. Après analyse de la littérature, les articles retenus concernent les patients atteints de cancers en phase avancée, une review, des études qualitatives explorant la qualité de vie et les essais menés chez une population française.

Pour assurer l'efficacité et la sécurité, il est important d'associer d'excellentes connaissances sur le plan du geste technique et de ses complications, de la connaissance de la pharmacopée utilisée et de la préparation des mélanges.

- *Étude observationnelle chez 22 patients*

Une étude observationnelle monocentrique a inclus 22 patients atteints de cancer de 2008 à 2013 (208). Ils ont eu une phase de titration de 1 à 2 semaines avec une pompe externe. Le mélange était une bithérapie morphine (ratio 1/300 par rapport à la voie orale), lévobupivacaine (dose initiale de 12 mg/j). Si le test était concluant, le patient avait une pompe implantable. Depuis 2008, 201 patients ayant une douleur liée au cancer ont été vus par cette équipe de douleur interventionnelle, 109 étaient potentiellement éligibles mais 28 indications (14 %) ont été retenues. Sur les 28, cinq n'ont pas été poursuivis après la phase de titration (trois patients avaient un bon soulagement). Sur les 23, patients restants, quatre ont poursuivi le traitement par pompe externe à cause d'une dégradation de l'état général. Les cancers primitifs les plus représentés étaient : gynécologique, colorectal/anal, pulmonaire. La dose médiane journalière équivalente de morphine orale était 1 151 mg (270-4500). Seuls sept patients ont été évalués jusqu'à 6 mois. Le score médian de la pire douleur au BPI passe de 9,22 à 5,72 à J1, à 4,27 à J7, à 4,07 à M1 et à 6,71 à M6 (tous les $P < 0,05$). Le score médian de la douleur moyenne passe de 6,78 à 3,46 à J1, à 2,32 à J7 et 2,71 à M1 (tous les $P < 0,05$) et 5,14 ($P = 0,066$). Le score médian de douleur minimale passe de 3,55 à 1,45 à J1, à 1,31 à J7, à 1,21 à M1 (tous les $P < 0,05$) et à 4,43 à M6 ($P = 0,681$). La posologie de morphine IT a été augmentée de 4,2 mg/j à J1 à 24,3 mg/j à M6. La posologie de lévobupivacaine a été augmentée de 24,3 mg/j à J1 à 28,52 à M6.

- *Étude observationnelle dans le cancer du pancréas*

Une étude observationnelle a été menée chez les patients atteints de cancer du pancréas dans un centre de lutte contre le cancer en France, incluant 93 patients (soit un patient sur cinq atteints de cancer du pancréas traité dans ce centre) de mars 2006 à avril 2017 (70 avec pompe implantable IDDS et 23 avec pompe externe) (209). Le mélange administré comportait de la morphine ($n = 93$), ropivacaine ($n = 89$), clonidine ($n = 25$) et ziconotide ($n = 75$). La posologie journalière médiane d'équivalence de morphine *per os* était de 360 mg (260-600 mg/J). Quarante-sept patients (50,5 %) ont reçu de la kétamine IV moins de 3 jours avant l'implantation. La survie médiane dans le groupe pompe implanté était de 91 jours contre 27 jours dans le groupe pompe externe. Le score numérique de la douleur NRS était de 8 (7-9) avant l'implantation. À J7, le soulagement de la douleur était statistiquement significatif, la médiane du NRS était dans le groupe IDDS de -6 [IQR, -7 à -4] ; $P < 0,001$), à 1 mois -5 [IQR, -6 à -3] ; $P < 0,001$) et 3 mois -6 [IQR, -7 à -4] ; $P < 0,001$). Soixante-dix patients (78,7 %) ont une NRS ≤ 3 après 1 semaine, 42 (56,0 %) après 1 mois et 24 (57,1 %) après 3 mois. Une réduction d'au moins 50 % de l'intensité de la douleur par rapport au score de base était atteinte chez 77 patients (86,5 %) après 1 semaine, 56 (74,7%) après 1 mois et 27 (79,4 %) après 3 mois. La douleur sévère (score NRS ≥ 7) concernait 83 patients à l'inclusion (89,2 %) contre quatre (4,5 %) après 1 semaine, cinq (6,7 %) après 1 mois, et quatre (11,8 %) après 3 mois. L'utilisation pré-chirurgicale de la kétamine par voie intraveineuse n'était pas significativement associée à un meilleur score NRS à 1 semaine ($P = 0,37$), 1 mois ($P = 0,22$) ou 3 mois ($P = 0,13$). Des complications mineures sont survenues chez 32,3 % des patients telles que des céphalées postopératoires. Des complications graves non mortelles sont survenues dans 10,7 % des cas, dont un cas de déhiscence de la cicatrice et deux cas d'infections après un remplissage de pompe traité par une antibiothérapie IV. Ces résultats montrent que cette technique est bénéfique chez les patients fragiles lorsque l'équipe sait bien sélectionner les patients puisque 76,3 % des patients inclus avaient un *performans status* (OMS) entre 2 et 4.

- *Revue de la littérature*

Une revue de la littérature sur l'administration d'antalgiques par voies épidurale et intrathécale a été publiée en 2015 à partir d'une recherche systématique sur PubMed, EMBASE et Cochrane réalisée jusqu'en février 2014 (210). Ont été collectés 2 147 résumés, 84 articles ont été sélectionnés. La sélection finale comporte neuf articles d'essais randomisés contrôlés dont celui publié en 2002 dans le JCO. Selon les auteurs, cet essai est de faible qualité par manque de puissance, failles dans la randomisation, la nature du groupe contrôle CMM, des abandons importants et l'utilisation exclusive du système implantable sponsorisé par Medtronic. Ils critiquent également le *cross-over* entre les deux bras IDDS et CMM.

Cela semble pourtant nécessaire du point de vue éthique et, s'il a été prévu avant la randomisation, cela n'impacte pas les données. En pratique, quel que soit le système d'administration utilisé, le mélange reste le même avec certes des avantages et contraintes un peu différents. Le risque de complications infectieuses est moins important mais le risque de complications mécaniques l'est plus. Le pronostic des patients atteints de cancer est toujours difficile à apprécier. Le système implantable offre une autonomie au patient qui est une composante de sa qualité de vie, notion importante en médecine palliative.

- *Deux études qualitatives sur IT*

Une étude qualitative a été menée de juillet 2014 à septembre 2015 chez les aidants de patients ayant bénéficié d'une antalgie intrathécale (pompe externe) en phase palliative avancée dans deux centres de soins palliatifs au Royaume-Uni (211). Au total, 11 aidants ont été interviewés selon une méthodologie qualitative qui semble rigoureuse. Les interviews ont duré de 48 à 120 minutes. L'analyse a retrouvé trois thèmes. Ils ont évoqué que l'analgésie intrathécale avait été proposée lorsque la douleur était insupportable. Avec cette technique, ils avaient accès à une prise en charge optimale (soins spécialisés, accès à l'unité, réévaluations fréquentes, soutien...). Le soulagement apporté par cette voie d'administration est très net, ayant permis à leur proche

d'avoir une bonne qualité de vie jusqu'en phase terminale (« d'être eux-mêmes ») avec des effets secondaires décrits comme acceptables. Ils ont suggéré que la voie intrathécale soit utilisée plus précocement et non que dans des situations de douleurs insupportables.

Une autre étude qualitative a été menée d'octobre 2005 à octobre 2007 chez les patients au Canada où cette technique est très peu utilisée malgré son efficacité (212). Les médecins et soignants ont également été interviewés. L'analyse des entretiens semi dirigés a permis de dégager des thèmes jusqu'à saturation des données. Six patients ont participé, chacun ayant fait jusqu'à trois entretiens (en début d'étude, entre 4 et 6 semaines et entre 4 et 6 mois après l'implantation). L'équipe médicale et paramédicale a participé à 24 entretiens. Tous les patients ont reçu une association bupivacaine et fentanyl ou hydromorpone. Tous les patients ont exprimé une nette réduction de l'intensité de la douleur traitée par cette technique. Un effet très positif sur la qualité de vie des patients a été noté. Les patients ont exprimé une anxiété par rapport à la dépendance au dispositif et à l'équipe experte. Les soignants de l'unité de soins palliatifs ont exprimé un changement de culture. Ils ont rapporté l'importance d'expliquer l'indication de la mise en place de ce dispositif et de la formation régulière des soignants. Des recommandations ont été établies pour favoriser l'accès à cette technique : moyens à mettre en œuvre pour développer celle-ci, prise en charge par une équipe pluridisciplinaire et cela peut entraîner des conflits au sein des équipes de soins palliatifs dont la culture est peu interventionniste.

► Voie intracérébroventriculaire

Pour traiter les douleurs tête cou, le cathéter peut être remonté par voie lombaire jusqu'au niveau de la citerne à la base du crâne.

L'extrémité distale du cathéter peut être également placée en intra-cérébro-ventriculaire par un neurochirurgien.

Il existe peu de données sur les médicaments utilisés dans ces situations.

Une série de quatre cas a été publiée sur l'administration de morphine ropivacaine et ziconotide par voie intra-cérébro-ventriculaire (ICV) (niveau de preuve 4) (213). Trois des quatre patients inclus étaient atteints de cancers. Les données de la littérature et la sécurité ont fait utiliser un ratio de conversion de 1/1 000 pour la morphine entre la voie ICV et IV. En l'absence de données dans la littérature, le ziconotide a été initié à la posologie de 0,5 µg/j et de 2,5 mg/j pour la ropivacaine. Tous les traitements oraux initiaux ont été arrêtés. L'échelle numérique de l'intensité de la douleur médiane initiale était de 9,5 [8,5-10] contre 3,5 [3-4,5] à 1 mois du début du traitement. Au troisième mois et au dernier suivi, pour chaque patient, la SNRP était de 3/10. Le score d'intensité de la douleur SNRP était significativement diminué par rapport aux valeurs de base à 1, 2, 3, 6 et 18 mois après l'initiation du traitement par voie ICV. Le ziconotide qui n'avait jamais été administré par voie ICV a été initié à 0,48 µg/j et jusqu'à une valeur médiane de 1,2 µg/j [1,0 ;1,56]. La dose médiane de morphine et de ropivacaine utilisée initialement était respectivement de 0,36 mg/j [0,24 ; 0,66] jusqu'à 0,6 mg/j [0,45 ; 4,63] et 1,2 mg/j [0 ; 2,4] jusqu'à 2,23 mg/j [1,2 ; 3,35]. Des effets secondaires mineurs (nausées, vomissements) ont été observés initialement, mais de manière transitoire. Une agitation psychiatrique a été rapportée pour un patient qui avait une dose journalière de ziconotide de 0,96 µg/j. Il a été suspendu. Le patient est décédé 3 jours plus tard. L'agitation ne peut donc avec certitude être imputée au ziconotide. Un patient a fait une dépression respiratoire résolutive avec la décroissance de la thérapie ICV.

► Pharmacologie : intérêt des associations et stabilité

Les médicaments les plus utilisés en France sont la morphine, la ropivacaine et le ziconotide.

- morphine 10 ou 50 mg/ml :
 - opioïde de référence,

- très hydrophile,
- durée de vie de 12 à 24 heures,
- agoniste des récepteurs opioïdes μ , kappa et delta,
- action sur les douleurs nociceptives ;
- ropivacaine 7,5 ou 10 mg/ml :
 - bloque les canaux sodiques,
 - action sur les douleurs nociceptives et neuropathiques,
 - action synergique avec la morphine ;
- ziconotide 100 μ g/ml :
 - inhibiteur des canaux calciques voltage dépendants de type N,
 - action sur les douleurs nociceptives et neuropathiques.

Trois essais randomisés contrôlés contre placebo ont montré l'efficacité du ziconotide dans la douleur chronique liée au cancer et non liée au cancer.

Intérêt du ziconotide seul et en association chez les patients atteints de cancer

L'efficacité des associations, notamment morphine ziconotide, a été prouvée dans des études de faible niveau de preuve. Les associations permettent de diminuer les effets secondaires liés au ziconotide, principalement ceux qui sont sévères (214-216).

Deux études ont montré l'intérêt de l'association morphine ziconotide dans la douleur chronique liée au cancer.

Une étude observationnelle multicentrique a montré l'efficacité de l'association morphine ropivacaine ziconotide clonidine chez 77 patients atteints de cancer (214). L'objectif principal était l'incidence des effets indésirables lorsque le ziconotide est débuté à faible dose et incrémenté doucement. Ils ont été notés chez 57 % des patients, dont 5 % ont été des effets secondaires graves (neuropsychiques). La dose journalière initiale de ziconotide était de 1 μ g/J. L'incrémentation était de 0,25 à 0,5 μ g/j avec un minimum de 48 heures entre chaque augmentation. Le principal effet secondaire était les nausées retrouvées chez 30 % des patients. Tous les effets secondaires ont disparu dans les 48 heures après l'arrêt du ziconotide. Le soulagement de la douleur a été évalué à J15, J30, J60 et J90. L'intensité maximale de la douleur a diminué de $8,07 \pm 1,27$ au départ, à $4,14 \pm 1,37$ après 30 jours ($P < 0,01$). La diminution de l'intensité moyenne de la douleur était de 48 % après 1 mois. Une diminution moyenne similaire a été notée après 2 mois, $4,29 \pm 2,30$ et après 3 mois, $4,12 \pm 2,07$ ($P < 0,01$). La dose initiale moyenne de ziconotide était de $0,93 \pm 0,43$ μ g/j (fourchette 0,25-2,4 μ g/j) et la dose maximale moyenne était de $4,2 \pm 3,4$ μ g/j (intervalle de 0,5-19 μ g/j). Il y a eu sept arrêts de ziconotide dont cinq imputables à celui-ci. En conclusion, pour améliorer le profil de sécurité, le ziconotide doit être administré initialement à faible dose (0,5 à 1 μ g/j), puis être titré lentement en incrémentant de 0,5 μ g/j une à deux fois par semaine.

Une étude a montré l'efficacité de l'association morphine ziconotide chez 20 patients atteints de cancer et ayant des douleurs nociceptives dues à l'atteinte osseuse métastatique vertébrale (215). L'objectif principal était le soulagement de la douleur évalué à J2, J7 et J28. Pour la morphine en intrathécale, le ratio utilisé est de 1/400 avec la morphine orale. La dose journalière était de 1,2 mg/j jusqu'à 3 mg/j. Le ziconotide a été débuté à 2,4 μ g/j jusqu'à 4,8 μ g/j (augmentation tous les 7 jours). Les résultats ont montré le soulagement de la douleur dès J2 avec une VASPI de 90 ± 7 à J0, 55 ± 12 à J2, 44 ± 11 à J7 et 34 ± 13 à J28. De faibles effets secondaires liés au ziconotide ont été rapportés chez quatre patients : vertige, asthénie, confusion et ataxie. Cette étude montre l'efficacité et la sûreté du ziconotide en association avec la morphine dans la douleur liée au cancer.

Un essai randomisé en double aveugle a été réalisé sur l'efficacité du ziconotide avec groupe contrôle placebo (2:1) mené de mars 1996 à juillet 1998 dans 32 centres aux États-Unis, Australie, aux Pays-Bas chez 111 patients atteints de cancer (95) ou de VIH (inclus si VASPI > 50 mm)

(216). Trois patients ont été exclus de l'analyse pour données manquantes. Le ziconotide a été titré pendant 5 à 6 jours, puis suivi d'une phase d'entretien de 5 jours pour les répondeurs (VASPI : diminution de 30 % et plus et absence d'augmentation concomitante d'opioïde ou changement d'opioïde) ; le design de l'étude comprenant un *cross-over* pour les non répondeurs. Soixante-sept (98, 5%) des 68 patients ont reçu du ziconotide et 38 (95 %) des 40 patients ont reçu un placebo. L'objectif était de comparer en pourcentage la différence de l'intensité sur l'échelle visuelle analogique à la fin de la période de titration initiale par rapport au score de base. La diminution de la douleur à l'échelle visuelle est de 53,1 % (95 % d'intervalle de confiance, 44 %-62,2 %) dans le groupe ziconotide contre 18,1% (95 % d'intervalle de confiance, 4,8 %-31,4 %) dans le groupe placebo ($P < 0,001$). La posologie initiale de ziconotide était de 5 ng/kg/h, associée à des incrémentations de 0,4 µg/h toutes les 12 heures. Dans le groupe ziconotide, 70 patients (97,2 %) ont eu des effets indésirables, sévères pour 22 d'entre eux (30,6 %). Dans le groupe placebo, 29 patients (72,5 %) ont eu des effets indésirables, sévères pour quatre d'entre eux (10 %) étaient. Cette étude montre l'effet ant-nociceptif du ziconotide.

Stabilité des mélanges

Une étude avait pour objectif d'évaluer la stabilité *in vitro* du ziconotide seul et associé à d'autres analgésiques dans les pompes intrathécales à 37°C et dans des seringues à 5°C, pour évaluer les conditions de stockage et de transport des préparations (217). Plusieurs concentrations de ziconotide (0,1, 0,25, 0,5 et 0,75 µg /ml) ont été associées à un mélange de ropivacaïne (7,5 mg/mL), morphine (7,5 mg/mL) et clonidine (15 µg/mL) dans des pompes intrathécales SYNCHROMED II de 20 mL à 37°C et dans des seringues à 5°C. Des solutions de ziconotide seul à des concentrations de 0,25, 0,5, 0,75 et 1 µg/mL ont été mises dans les pompes à 37°C et des seringues à 5°C. Les dosages ont été réalisés par chromatographie liquide. Dans les mélanges, les concentrations moyennes de ziconotide diminuaient linéairement jusqu'à 53,4 % ($\pm 3,33$ %) par rapport aux valeurs initiales après 35 jours. Quand le ziconotide était introduit seul dans les pompes à 37 °C, la concentration résiduelle à J31 était de 35,54 % ($\pm 0,04$ %) avec 0,25 µg/ml, 39,37 % ($\pm 0,15$ %) avec 0,5 µg/mL et 44,49 % ($\pm 0,18$ %) avec 1 µg/mL. Le ziconotide seul ou associé aux autres analgésiques était stable dans des seringues à 5°C. Les préparations étaient conformes aux prescriptions, avec une erreur moyenne inférieure à 10 %, sauf avec la plus faible concentration de ziconotide (0,1 µg/mL).

La stabilité du mélange morphine ropivacaine ziconotide en association a été analysée par chromatographie liquide dans des seringues (administration par pompe implantable) et dans des poches (administration par pompe externe) (218). Le ziconotide (1 µg/mL) a été combiné avec la ropivacaïne (7,5 mg/ml) et la morphine (3,5 mg/ml) dans des seringues à 5°C, 21°C, 31°C et dans des sacs à perfusion en polyoléfine à 21°C. Les dosages ont été effectués par chromatographie liquide. Après 6 heures, les seringues étaient stockées à 21°C et 31°C, les concentrations ne correspondaient pas aux critères acceptables de 10 % de variabilité. Lorsque les seringues ont été stockées à 5°C, la concentration résiduelle de ziconotide après 3 jours était de 100,5 % $\pm$ 2,6 % [92,7 % à 108,4 %]. Dans les poches à perfusion en polyoléfine, la concentration résiduelle de ziconotide après 14 jours était 96,9 % $\pm$ 2,2 % [90,1 % à 103,6 %]. Cette étude a démontré la stabilité chimique des mélanges dans des seringues stockées à 5°C pendant 3 jours et dans des poches à perfusion en polyoléfine stockés à 21°C pendant 14 jours.

Une étude prospective sur la prévention des effets secondaires des traitements utilisés par voie intrathécale montre qu'il est possible de faire acheminer les mélanges d'antalgie dans les centres locaux au plus près du lieu de vie des patients (219). Cette étude monocentrique a permis d'analyser la concentration de chaque composé de 1 729 mélanges morphine, ropivacaine et ziconotide entre janvier 2013 et octobre 2014. L'écart moyen par rapport aux valeurs théoriques était de -1,17 % $\pm$ 0,28 % pour la morphine, -0,95 % $\pm$ 1,07 % pour la ropivacaine et 4,82 % $\pm$ 0,6 % pour le ziconotide. Les mélanges sont préparés sous hotte à flux laminaire dans des

conditions stériles par des pharmaciens et préparateurs entraînés. Pour 85,1 %, les préparations étaient destinées à être administrées par pompe implantable contre 14,9 % par une pompe externe.

Les taux d'exclusion étaient de 8,33 % dans l'ensemble, mais ils sont passés de 11,67 % en 2013 à 4,97 % en 2014. Lorsque la différence calculée par UPLC entre la prescription et la concentration est supérieure à 15 %, le mélange est à nouveau préparé. Les exclusions étaient dues à des imprécisions dans la dose de ziconotide. Une différence significative apparaît entre deux groupes de préparations de ziconotide. Quand la concentration du ziconotide est $< 0,5 \mu\text{g/mL}$, une différence moyenne entre les concentrations théoriques et observées est de $6,98\% \pm 0,94\%$. Quand la concentration est égal ou supérieure à $0,5 \mu\text{g/mL}$, une différence moyenne de $1,47\% \pm 0,35\%$ ($p < 0,001$) est observée.

En juin 2014, le pH des mélanges a pu être dosé. La médiane du pH est de $4,83 \pm 0,5$ avec un maximum à 6,31 et un minimum à 3,33.

► Administration : mode continu ou séquentiel

Le traitement par voie intrathécale peut être administré en continu, associé à des bolus déclenchés par le patient ou selon un mode séquentiel (plutôt utilisé chez les patients atteints de spasticité).

Une étude pilote monocentrique prospective randomisée avec *cross-over* a été réalisée chez dix patients ayant une douleur chronique traitée par des opioïdes intrathécaux pendant 6 semaines (trois périodes de 2 semaines) : évaluation de base (perfusion continue), suivie de deux phases en aveugle en mode continu et en mode séquentiel (40 % de la dose quotidienne divisée en quatre boli égaux administrés toutes les 6 heures, les 60 % restants étant administrés en infusion continue de fond) (220). Six patients sur dix ont rapporté des scores à l'échelle numérique (NRS) significativement plus bas en mode séquentiel par rapport au mode continu contre un patient qui a eu l'effet inverse. Les résultats en mode séquentiel ont montré une réduction faible mais significative des scores de NRS (moyenne -0,56 ; $P < 0,0001$). Les effets secondaires en mode séquentiel n'ont pas été rapportés. L'administration de bolus intermittent peut être utile pour augmenter l'efficacité du traitement.

Une étude multicentrique prospective chez 32 patients randomisés (ratio 1:1) en double aveugle avec *cross-over* avait pour objectif de comparer la même posologie de traitement administré par une pompe implantable en continu *versus* des bolus intermittents (221). Le critère de jugement principal était le changement perçu au questionnaire PGIC. La proportion moyenne de réponders positifs (au moins « minimalement amélioré ») était de 38,4 % dans le groupe mode continu contre 37,3 % dans le groupe bolus (différence de proportions = 1,1 %, 95 % d'intervalle de confiance [IC] = -21,8–24,0 %, $P = 0,93$). Le PGIC moyen dans le groupe continu était de 3,8 contre 3,9 dans le groupe bolus (différence moyenne = -0,1 ; [-0,6-0,4] ; $p = 0,72$). Deux patients ont été exclus de l'étude à cause d'événements indésirables pendant la phase de bolus (les deux ont eu une augmentation de la douleur et un a eu des engourdissements et une rétention urinaire). La moyenne au PGIC et la proportion de réponders n'étaient pas sensiblement différentes dans le groupe bolus *versus* administration continue. Seize effets indésirables ont été rapportés dans le groupe bolus contre 12 dans le groupe continu.

► Problématiques et perspectives

En conclusion, l'antalgie par voie intrathécale est recommandée en cancérologie lorsqu'un syndrome douloureux n'est pas contrôlé par l'équivalence de 300 mg de morphine orale par jour et plus précocement dans les cancers pelviens, du pancréas et le *pancoast tobiac* (accord d'experts).

Depuis plus de 10 ans, cette technique est utilisée chez les patients atteints de cancer en France avec la même efficacité et un taux de complications moindre que dans la littérature internationale. Elle reste néanmoins difficile à développer à cause d'un investissement et d'une disponibilité

médicale continue avec un plateau technique adapté (222). Comme le recommande la circulaire de la DGOS (206), il faudrait intégrer cette technique plus tôt dans la prise en charge des patients. L'analgésie intrathécale est une technique qui peut être mise en place chez les patients en phase palliative et poursuivie en phase avancée et en fin de vie.

Compte tenu de sa complexité, l'analgésie intrathécale nécessite pour les équipes qui réalisent les implantations une formation et un plateau technique adapté ainsi qu'une disponibilité médicale continue 24 heures sur 24. Les perspectives sont d'organiser l'accès à l'implantation dans des centres experts qui réaliseront la pose, la gestion des complications, les remplissages.

La fabrication des mélanges antalgiques est du ressort de pharmacies hospitalières disposant des capacités de fabrication et de contrôle de qualité des mélanges antalgiques. La possibilité de distribuer ces préparations à d'autres hôpitaux permet d'assurer la qualité de fabrication indispensable tout en limitant les déplacements des patients souvent fragiles. D'autre part, les centres de proximité peuvent gérer le suivi et notamment les remplissages, afin de faciliter l'accès à cette technique au plus grand nombre de patients.

Tableau 15. Études d'efficacité de l'analgésie intrathécale.

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Mitchell <i>et al.</i> 2015 (208) Écosse	Étude observationnelle monocentrique	22 patients atteints de cancer	Phase de titration de 1 à 2 semaines avec une pompe externe. Si le test était concluant, le patient avait une pompe implantée Mélange : bithérapie morphine (ratio 1/300 par rapport à la voie orale) lévobupivacaine (dose initiale de 12 mg/J)	Score de la pire douleur, douleur moyenne et douleur minimum à J1, J7, M1 et M6	Le score médian de la pire douleur au BPI passe de 9,22 à 5,72 à J1, à 4,27 à J7, à 4,07 à M1 et à 6,71 à M6 (tous les P < 0,05) Le score médian de la douleur moyenne passe de 6,78 à 3,46 à J1, à 2,32 à J7 et 2,71 à M1 (tous les P < 0,05) et 5,14 (P = 0,066). Le score médian de douleur minimale passe de 3,55 à 1,45 à J1, à 1,31 à J7, à 1,21 à M1 (tous les P < 0,05) et à 4,43 à M6 (P = 0,681)	Niveau de preuve faible La dose médiane journalière équivalente de morphine orale était 1 151 mg (270-4 500). Seuls 7 patients ont été évalués jusqu'à 6 mois
Carvajal <i>et al.</i> 2018 (209) France	Étude observationnelle monocentrique	93 patients atteints de cancer du pancréas		Le soulagement de la douleur NRS à J7, M1 et M3	NRS à 8 (7-9) avant l'implantation À J7, la médiane du NRS était dans le groupe IDDS de -6 [IQR, -7 à -4]; P < 0,001), À 1 mois -5 [IQR, -6 à -3] ; P < 0,001) À 3 mois -6 [IQR, -7 à -4] ; P < 0,001) Une réduction > 50% de l'intensité de la douleur par	70 avec pompe implantée IDDS et 23 avec pompe externe. Le mélange administré comportait de la morphine (n = 93), ropivacaine (n = 89), clonidine (n = 25) et ziconotide (n = 75) La posologie journalière médiane d'équivalence de morphine <i>per os</i> était de 360 mg (260-600 mg/j)

Prise en charge médicamenteuse en situations palliatives :
antalgie des douleurs rebelles, pratiques sédatives

					rapport au score de base était atteinte chez 77 patients (86,5 %) après 1 semaine, 56 (74,7 %) après 1 mois et 27 (79,4 %) après 3 mois La douleur sévère (score NRS, ≥ 7) concernait 83 patients à J0 (89,2 %) contre 4 (4,5 %) après 1 semaine, 5 (6,7 %) après 1 mois, et 4 (11,8 %) après 3 mois	Complications mineures chez 32,3 % des patients : céphalées postopératoires Complications graves non mortelles dans 10,7 % des cas dont 1 cas de déhiscence de la cicatrice et 2 cas d'infections après un remplissage de pompe traité par antibiothérapie IV
Kurita 2015 (210)	Revue de la littérature sur les antalgiques par voie épidurale et intrathécale		9 articles d'essais randomisés contrôlés			
Patel 2018 (211) Royaume-Uni	Étude qualitative	11 aidants des patients ayant une antalgie IT en phase palliative avancée			L'analgésie IT proposée lorsque la douleur était insupportable Accès à une prise en charge optimale (soins spécialisés, accès à l'unité, réévaluations fréquentes, soutien...) Le soulagement est très net, bonne qualité de vie jusqu'en phase terminale, effets secondaires acceptables. Ils ont suggéré que la voie intrathécale soit utilisée plus précocement et non	Méthodologie rigoureuse

Prise en charge médicamenteuse en situations palliatives :
antalgie des douleurs rebelles, pratiques sédatives

					que dans des situations de douleurs insupportables	
Hawley 2009 (212) Canada	Étude qualitative	Entretiens de 6 patients (début d'étude, entre 4 et 6 semaines et entre 4 et 6 mois après l'implantation). L'équipe médicale et paramédicale a participé à 24 entretiens			Tous les patients ont eu une nette réduction de l'intensité de la douleur Effet très positif sur la qualité de vie des patients Ils ont exprimé une anxiété par rapport à la dépendance du dispositif et de l'équipe experte Les soignants ont exprimé un changement de culture, l'importance d'expliquer l'indication de la mise en place de ce dispositif et de la formation régulière des soignants Des recommandations ont été établies pour favoriser l'accès à cette technique	
Dupoiron 2012 (214) France	Étude observationnelle multicentrique	77 patients atteints de cancers	Dose journalière initiale de ziconotide : 1µg/J L'incrémentation de 0,25 à 0.5 µg/J (minimum de 48 heures entre chaque augmentation)	Objectif principal : incidence des effets indésirables lorsque le ziconotide est débutée à faible dose et incrémenter doucement	57 % des patients dont 5 % ont été des effets secondaires graves (neuropsychiques) Le principal effet secondaire : nausées chez 30 % des patients L'intensité maximale de la douleur a diminué de 8,07 ± 1,27 au départ à 4,14 ± 1,37 après 30 jours	Tous les effets secondaires ont disparu dans les 48 heures après l'arrêt du ziconotide Il y a eu 7 arrêts de ziconotide dont 5 imputables à celui-ci Pour améliorer le profil de sécurité, le ziconotide doit

Prise en charge médicamenteuse en situations palliatives :
antalgie des douleurs rebelles, pratiques sédatives

				Objective secondaire : soulagement de la douleur à J15, J30, J60 et J90.	(P < 0,01) Diminution de l'intensité moyenne de la douleur de 48 % à M1. Diminution moyenne similaire notée à M2, $4,29 \pm 2,30$ et après 3 mois, $4,12 \pm 2,07$ (P < 0,01)	être administré initialement à faible dose (0,5 à 1 µg/j) puis titré lentement en incrémentant de 0,5 µg/j une à deux fois par semaine
Alicino 2012 (215) Italie		20 patients atteints de cancer avec douleurs nociceptives liées à l'atteinte osseuse métastatique vertébrale		L'objectif principal : soulagement de la douleur à J2, J7 et J28	Soulagement de la douleur dès J2 avec une VASPI de 90 +/- 7 à J0, 55 +/- 12 à J2, 44 +/- 11 à J7 et 34 +/- 13 à J28.	Le ziconotide a été débuté à 2,4 µg/J jusqu'à 4,8 µg/j (augmentation tous les 7 jours) Faibles effets secondaires liés au ziconotide rapportés chez 4 patients : vertige, asthénie, confusion et ataxie
Staats (216) États-Unis Australie Nouvelle- Zélande	Essai randomisé en double aveugle, cross-over pour les non répondeurs	111 patients atteints de cancer (95) ou de VIH	Efficacité du ziconotide avec groupe contrôle placebo (2:1)	Répondeur si diminution de la VASPI de 30 % et plus et absence d'augmentation concomitante d'opioïde ou changement d'opioïde L'objectif : comparer la différence de l'intensité sur l'échelle visuelle analogique à la	Diminution de la douleur à l'échelle visuelle de 53,1 % (95 % d'intervalle de confiance, 44 %- 62,2 %) dans le groupe ziconotide contre 18,1 % (95 % d'intervalle de confiance, 4,8 %-31,4 %) dans le groupe placebo (P < 0,001)	Dans le groupe ziconotide, 70 patients (97,2 %) ont eu des effets indésirables, sévères pour 22 (30,6 %) d'entre eux Dans le groupe placebo 29 patients (72,5 %) ont eu des effets indésirables, sévères pour 4 (10 %) d'entre eux. Cette étude montre l'effet ant-nociceptif du ziconotide.

Prise en charge médicamenteuse en situations palliatives :
antalgie des douleurs rebelles, pratiques sédatives

				fin de la période de titration initiale par rapport au score de base		
--	--	--	--	--	--	--

2. Prévention des douleurs provoquées en situation palliative avancée chez l'adulte

2.1 Douleur provoquée par les soins

Les douleurs provoquées par les soins sont retrouvées fréquemment dans la littérature, et entraînent des réflexions allant de la pharmacologie à l'éthique. Dans la littérature, il existe peu d'articles spécifiquement dédiés aux traitements des douleurs induites. Elles sont souvent incluses dans les douleurs d'accès douloureux paroxystique (ADP).

L'accès douloureux paroxystique se subdivise en :

- douleur spontanée (ou idiopathique) ;
- douleur provoquée, composée de la :
 - douleur provoquée volontaire (mouvement volontaire) ou,
 - douleur provoquée involontaire (hoquet, toux, etc.) ou procédurale. Cette dernière entité correspond le plus à la douleur induite ou provoquée par les soins, parfois appelée procédurale (notamment par la SFETD). Cependant, elle ne correspond pas toujours forcément à la douleur induite en phase palliative avancée qui donne lieu à de véritables réflexions éthiques sur le soin et la nécessité de celui-ci (par exemple, une toilette ou une mobilisation douloureuse) (223).

En 2015, Vasseur, dans sa thèse d'exercice, rapporte une prévalence des douleurs induites de 17 à 19,5 % des patients en hospitalisation à domicile. Plus la douleur au repos est intense, plus la douleur induite est importante. De même, plus le soin est long, plus la douleur est importante (224).

En 2015, une équipe canadienne révèle que 330 soins sur 907 douloureux, soit 37 %, sont évalués, à intense (225).

2.2 Traitement antalgique

Il n'existe pas d'évolution notable depuis 2010 pour les topiques anesthésiques locaux ; par conséquent, cette question n'est pas amenée à être développée.

2.2.1 Opioides

La pharmacodynamie des médicaments, ainsi que la voie d'administration, est fondamentale pour optimiser leur efficacité thérapeutique sur les douleurs provoquées par les soins, comme le proposent les hôpitaux universitaires de Genève (226).

L'AP-HP propose, dans son « livret douleur », une antalgie guidée par l'acte douloureux avec possibilité d'utilisation de morphine PO ou IV.

Une administration de traitement palier OMS 1, 2, ou 3 est possible en fonction de l'intensité douloureuse.

Ainsi, dans une thèse d'exercice de 2016, 8 % des douleurs induites dans des services d'urgence étaient traitées préventivement par palier 3 (7 % en IV, 1 % en PO), essentiellement pour des actes de traumatologie (227).

Dans l'étude de Davies, en 2014, sur les 1 000 patients atteints de cancer recrutés, 440 avaient une douleur provoquée (par le mouvement ou non, ou procédurale pas distinguée) : 428 ont reçu des opioïdes (228).

► En cas de prise d'opioïde au long cours

Des interdoses, dont la dose sera définie par le praticien (en général entre 1/6^e et 1/10^e de la dose journalière), peuvent être proposées en « avant-soins ». L'anticipation de la prise pour avoir la concentration plasmatique et donc l'antalgie optimale est indispensable ; ainsi, la prise d'une interdose au moment d'une réfection de pansement est inadaptée. Toutes les voies d'administration sont possibles (PO, IV, SC). Une connaissance des profils de pharmacodynamie est nécessaire pour chaque voie. Il existe de nombreux supports disponibles pour s'appuyer dans les choix. Les recommandations du NICE (National Institute for Health and Care Excellence) sont en faveur de l'utilisation en première ligne de la morphine en cas d'ADP (229).

Le Centre national de ressources de lutte contre la douleur (CNRD) propose dans le cadre des douleurs induites la prise d'interdoses de 1/6^e.

Le fentanyl par voie transmuqueuse peut également être proposé. Le profil d'efficacité est proche pour toutes les spécialités de fentanyl transmuqueux, entre 10 et 30 minutes. En cas de traitement de fond stabilisé, ils peuvent être proposés pour des soins douloureux. L'avantage est une administration peu de temps avant la douleur provoquée par le soin et l'élimination rapide. Le désavantage est la nécessité de titrer la dose nécessaire, en sachant que les protocoles de titration sont différents en fonction des spécialités, ainsi que le risque de mésusage (230-232).

L'EAPC, en 2012, recommande fortement l'utilisation d'opioïdes pour les ADP du cancer (60). L'utilisation de fentanyl transmuqueux est parfois à préférer selon les auteurs pour des raisons de rapidité, d'efficacité et de faible durée.

► En l'absence de traitement opioïde de fond

La recommandation actualisée en 2010 par la SFAR et la Société française de médecine d'urgence (SFMU) sur la sédation et analgésie en structure d'urgence indique (233) la stratégie suivante :

- en cas de douleur nociceptive d'intensité légère ou modérée sur l'EVS, ou < 6/10 sur l'EN ou < 60/100 sur l'EVA, on utilise classiquement des traitements antalgiques de paliers 1 et 2 ; le délai de réévaluation de la douleur dépend du type d'antalgique administré ;
- en cas d'intensité douloureuse plus importante (EVS intense ou très intense, EN > 6, EVA > 60) des paliers 3 peuvent être proposés ; la douleur est réévaluée toutes les 5 minutes.

Les objectifs thérapeutiques visés sont une EVA inférieure ou égale à 30 mm ou une EN inférieure ou égale à 3.

Dans tous les cas, si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, un bolus de 2 à 3 mg de morphine est administré toutes les 5 minutes en IV.

Si l'objectif thérapeutique est atteint, et/ou en cas de sédation excessive, de bradypnée < 10/min ou de désaturation, l'administration de morphine est arrêtée et des mesures symptomatiques sont prises si nécessaire (stimulation et/ou assistance ventilatoire et/ou naloxone en IV).

► Utilisation du fentanyl transmuqueux

Pour les douleurs induites, une administration anticipée d'opioïdes de traitement de fond en fonction des caractéristiques pharmacodynamiques des molécules et des galéniques peut être envisagée.

L'utilisation de fentanyl transmuqueux pourrait être une option thérapeutique pour les douleurs induites pour lesquels l'administration de l'opioïde du traitement de fond n'a pas pu être anticipée ou une antalgie anticipée insuffisamment efficace. Aucune donnée à ce sujet n'a pu être mise en évidence.

Une thèse d'exercice de Heriard-Dubreuil Nollet réalisée en 2014 sur l'intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale observait, sur un panel de 337

médecins généraliste ou internes en médecine générale, que 46,3 % des répondants au questionnaire citaient les fentanyl transmuqueux comme traitement pour les douleurs liées aux soins sans que le caractère opioïde de fond ou cancer soit précisé (234).

Une attention particulière est souhaitable au vu des mises à jour sur le mésusage de l'ANSM en 2012¹⁴ :

« Compte tenu du risque d'abus, d'usage détourné, d'utilisation hors-AMM et d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant, ces spécialités sont suivies au niveau national par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Un plan de gestion des risques européen et national a été mis en place pour ABSTRAL, EFFENTORA, INSTANYL et PECFENT (ACTIQ étant un produit plus ancien, il n'a pas fait l'objet d'un PGR).

En outre, ces spécialités ne sont pas équivalentes entre elles. En cas de remplacement de l'une par une autre, il est nécessaire de recommencer la procédure de titration, c'est-à-dire débiter par le dosage le plus faible disponible. »

Avis du groupe de travail

Dans certaines situations où la douleur est brève (moins de 1 h 30) et d'installation rapide, en cas d'échec (insuffisance d'efficacité) ou d'inadéquation (du fait de sa durée d'action persistant 4 à 6 heures) ou d'effets indésirables « importants » d'un traitement de fond par opioïde, le recours au fentanyl transmuqueux en raison de sa pharmacocinétique adaptée (usage hors AMM) peut être envisagé à la dose la plus basse possible de la forme galénique utilisée. De plus, l'utilisation de fentanyl transmuqueux peut être envisagée de façon exceptionnelle lorsqu'il n'existe pas de traitement de fond opioïde du fait de l'absence de douleur de fond.

Dans tous les cas, une administration en présence d'un professionnel de santé, une évaluation de l'efficacité et de la tolérance, ainsi qu'une surveillance rapprochée pendant et après le traitement, sont nécessaires afin de sécuriser son utilisation. Il est recommandé d'adapter le temps du soin de façon à pouvoir assurer cette surveillance, ainsi que de ne pas engager ce type de traitement pour les populations les plus à risque de dépression respiratoire.

2.2.2 Gaz

► MEOPA

Les indications (AMM) du MEOPA sont :

- analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'1 mois (ex : ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques, ponction veineuse, aide médicale d'urgence - traumatisme, brûlure, transport) ;
- sédation en soins dentaires, chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés ;
- analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

¹⁴ Cf. médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance : ABSTRAL, ACTIQ, EFFENTORA, INSTANYL, PECFENT. ANSM, 2012.

<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/ABSTRAL-ACTIQ-EFFENTORA-INSTANYL-PECFENT>

Dans le cadre d'un suivi renforcé de pharmacovigilance de l'ensemble des spécialités composées de MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote), des convulsions ont été mises en évidence malgré l'absence de mécanisme expliquant leur survenue.

Recommandation de l'Afssaps (2010)

Le texte de recommandations de l'Afssaps (2010) sur la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte aborde l'antalgie par le MEOPA pour la réalisation de soins douloureux ; cette question est développée ci-dessous (5).

« 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.

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

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.

À 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.

Lettre aux professionnels de santé (ANSM, 2016)

Une lettre¹⁵ d'information destinée aux professionnels de santé et aux établissements de santé a été rédigée sous l'autorité de l'ANSM pour rappel des informations indispensables à connaître afin de garantir la sécurité de l'emploi du MEOPA :

- plan de gestion de risque mis à jour en mars 2012 : réalisation d'une surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée ;
- sécurisation et traçabilité de la distribution et de la récupération, avec notamment la vérification à la commande de la qualité et de la formation du demandeur ;
- sécurisation de l'utilisation : volume des bouteilles limité à 5 L et sécurisation des bouteilles ;
- réalisation d'un plan de formation des professionnels : médecins, pharmaciens et personnel soignant ;

¹⁵ Cf. mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) : ANTASOL®, ENTONOX®, KALINOX®, OXYNOX® – Rappel sur le bon usage et la sécurité d'emploi - Lettre aux professionnels de santé. ANSM, 2016. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Melange-equimolaire-d-oxygene-et-de-protoxyde-d-azote-MEOPA-ANTASOL-R-ENTONOX-R-KALINOX-R-OXYNOX-R-Rappel-sur-le-bon-usage-et-la-securite-d-emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

- mise à disposition d'un document d'information destiné aux patients (en cas de stockage à domicile).

Données de la littérature

De nombreuses observations existent sur l'intérêt du MEOPA dans la douleur procédurale : biopsie de prostate, ponction lombaire, coloscopie, etc. (235-237).

Utilisation pour les douleurs induites

Quelques études françaises confirment son intérêt pour les douleurs induites.

Serrie, en 2012, présente les résultats de l'étude SérénA, une étude large pharmaco-épidémiologique prospective évaluant 1 366 patients dans 75 services hospitaliers. Chez des patients ayant reçu du MEOPA, les objectifs principaux sont : évaluer les situations d'utilisation du MEOPA et évaluer le bénéfice perçu par le patient.

Les situations cliniques sont : une détersion de plaies (31,1 %), des biopsies (19,9 %), des gastroscopies (14,5 %) et des ponctions (10,5 %), un retrait de mèche, un myélogramme, une bronchoscopie, une coloscopie, une pose de sonde, etc.

Malgré l'appréhension du geste douloureux pour 85,4 %, l'analgésie a été jugée assez rapide pour 91,7 %, 93,1 % en ont gardé un bon souvenir, et 74,4 % ont considéré le geste moins douloureux qu'une expérience précédant d'un geste comparable (238).

De même, Krakowski, en 2010, expose les résultats d'une étude randomisée en double aveugle MEOPA ou O2 pour les soins douloureux (239). Il existe une différence significative de l'intensité entre les deux groupes en faveur du MEOPA. Cette étude multicentrique sur 204 patients rapporte une administration jugée comme aisée par l'équipe médicale et très bien tolérée par les patients.

En cas d'échappement d'une antalgie anticipée, l'utilisation de MEOPA, du fait de sa rapidité d'efficacité, pourrait être intéressante.

Utilisation pour les accès douloureux paroxystiques

Son utilisation a été testée sur les accès douloureux paroxystiques, notamment au travers d'une étude contrôlée contre oxygène seul en double aveugle avec administration concomitante d'interdose opioïde (240). Chez les 240 patients, le contrôle des douleurs dans le bras MEOPA est significativement meilleur que dans le bras contrôle (EN à 2/10 contre 5,6/10).

Il est même proposé dans une revue de la littérature des ADP chez le sujet âgé (241).

Conclusion

Ainsi, l'intérêt du MEOPA a été confirmé et est un outil précieux pour les douleurs induites par les soins de la biopsie jusqu'à une simple toilette. Une bonne tolérance est observée, cependant une attention particulière au risque de convulsion identifié récemment est à porter. Par ailleurs, il existe encore des freins à l'utilisation, notamment la nécessité de formation à son usage, la nécessité d'un personnel présent pour administration et surveillance, le stockage, etc.

Si le MEOPA est médicalement pertinent, son accès au lit du patient au domicile est encore difficilement envisageable en dehors d'une HAD.

Avis du groupe de travail

L'usage du MEOPA (AMM), administré par un personnel infirmier formé, est recommandé en cas de douleur induite par les soins, associé à une surveillance adaptée (*grade B*).
La formation des personnels de santé doit être diffusée le plus largement possible.

► Méthoxyflurane

Généralités

Le méthoxyflurane (Penthrox[®]) est un gaz à visée analgésique. Il est utilisé depuis les années 90 en Australie dans le cadre de la traumatologie. Il a l'AMM en France pour cette indication depuis 2016.

L'indication (AMM) du méthoxyflurane est le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients.

Cette forme gazeuse en auto-administration sous forme d'inhalateur est particulièrement simple, ne nécessite pas d'adaptation de débit ou de stockage particulier de bouteille. Un dispositif d'inhalation permet une analgésie de 25 minutes au moins.

Le méthoxyflurane est destiné à être auto-administré sous la supervision d'une personne formée à son administration. L'administration se fait en utilisant l'inhalateur manuel.

Le méthoxyflurane est réservé à l'adulte ; il ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Le méthoxyflurane est conditionné en flacon de 3 mL, à vaporiser dans un inhalateur. À la fin de la dose de 3 mL, une autre dose de 3 mL peut être utilisée. La dose de méthoxyflurane ne doit pas dépasser 6 mL en une administration unique. Le méthoxyflurane peut entraîner une insuffisance rénale si la dose recommandée est dépassée. La dose antalgique efficace la plus faible de méthoxyflurane doit être administrée.

Le début du soulagement de la douleur est rapide et se manifeste après six à dix inhalations. Il faut conseiller aux patients d'inhaler de façon intermittente pour obtenir une antalgie adéquate. Les patients peuvent évaluer leur propre niveau de douleur et inhaler la quantité de méthoxyflurane nécessaire pour un contrôle adéquat de la douleur. Une inhalation continue produit un effet antalgique de 25-30 minutes. Une inhalation intermittente pourrait permettre de prolonger l'effet antalgique. Il doit être conseillé aux patients de prendre la plus faible dose permettant un soulagement de la douleur.

L'administration sur plusieurs jours consécutifs n'est pas recommandée et la dose totale administrée par semaine à un patient ne doit pas dépasser 15 mL.

Le méthoxyflurane pourrait être une alternative aux antalgiques comme le MEOPA actuellement utilisé dans ces situations de traumatologie.

Utilisation pour les douleurs induites

Quelques expériences internationales permettent d'envisager une utilisation pour les douleurs induites.

En 2018, une étude randomisée contrôlée contre placebo en double aveugle montre l'efficacité du méthoxyflurane pour les biopsies de moelle osseuse chez 97 patients (242). Les auteurs soulignent le confort d'utilisation : peu d'espace et de personnel disponible, les conduisant à l'utiliser en routine.

En 2013, 251 patients de plusieurs centres sont randomisés contre sédation conventionnelle (midazolam et fentanyl) en double aveugle, pour des procédures de coloscopie (243). Il n'existe pas de différence entre les deux groupes. Le groupe méthoxyflurane propose un taux de succès à 92 %. Le profil d'EI est similaire sur les deux groupes et le réveil plus rapide dans le groupe méthoxyflurane.

En 2014, Wasiak propose une étude prospective sur 15 patients brûlés (de 0,5 à 10 % de la surface corporelle) ayant des pansements de 40 minutes environ (244). L'administration de méthoxyflurane est efficace pour maintenir un bon niveau d'analgésie de manière significative, mais également sur l'anxiété.

Une revue de la littérature de 2018, issue du *British journal of anaesthesia*, expose la sécurité d'utilisation et l'efficacité du méthoxyflurane utilisé pour des procédures douloureuses (245).

Un cas d'hyperthermie est rapporté par le département de la santé australien. L'équivalent du résumé des caractéristiques du produit néozélandais¹⁶ rapporte très peu d'EI 30-45 min après des utilisations pour chirurgie mineure : 8,2 % somnolence, 4,1 % euphorie, 2 % nausée, 2 % dysgueusie, 2 % hypersudation, 2 % flush, 2 % hypertension, 2 % anxiété.

Le risque d'inhalation par les personnels (ambulance et box d'urgence) est considéré minime, inférieur à 15 ppm (nombre de molécules de gaz par million de molécules d'air –unité : une partie pour million– considéré comme délétère) ; en moyenne les professionnels sont à exposés 0,23 ppm (246).

Le risque de toxicité rénale rapporté sur un usage à dose anesthésique semble ne pas exister en utilisation à 3 mL de courte durée (appuyés par huit études).

L'hépatotoxicité n'a pas été retrouvée pour les doses anesthésiques ou sub-anesthésiques. Deux patients ont eu une élévation des enzymes hépatiques pour le suivi de pharmacovigilance australien depuis les années 70.

Les études d'efficacité du méthoxyflurane sont listées ci-dessous en fonction des procédures douloureuses.

- *Coloscopie*

Dans une étude randomisée contre sédation IV chez 251 patients, pas de différence sur douleur anxiété, taux de succès du geste, hypotension, tachycardie (243). Dans le groupe méthoxyflurane, réveil plus précoce et sortie plus rapide. Huit pour cent des patients du groupe méthoxyflurane ont eu besoin d'un complément de sédation IV.

La même équipe trouve les mêmes résultats dans le même design d'étude pour des patients obèses plus à risque anesthésiques (140 patients inclus) (247).

- *Prélèvement de moëlle osseuse*

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo a montré que pour les 100 patients inclus, il existe un meilleur contrôle antalgique dans le groupe méthoxyflurane lors d'une biopsie et aspiration pour prélèvement de moëlle osseuse (242).

- *Biopsie de prostate*

Deux études prospectives (248, 249) et une étude comparant méthoxyflurane seul ou associé à une anesthésie locale (250) retrouvent une bonne efficacité du méthoxyflurane. L'anesthésie locale semble améliorer encore un peu plus le confort.

- *Pansement de brûlure*

Deux études de faible envergure rapportent une efficacité du méthoxyflurane. Pour 15 patients en prospectifs pour des soins ambulatoires, le contrôle de la douleur est efficace (244).

Chez 11 patients en *cross-over*, sans aveugle, recevant, soit méthoxyflurane, soit une PCA de kétamine-midazolam pour des procédures douloureuses liées aux soins de brûlures, il n'a pas été observé de différences entre les deux groupes pour la douleur (251). Une facilité d'utilisation plus importante pour méthoxyflurane a été constatée.

Son utilisation est limitée à 6ml/jour et 15ml/semaine.

Peu d'études sont encore disponibles mais une sécurité et une efficacité ont été observées.

¹⁶ Cf. *data sheets and consumer medicine information* de PENTHROX, disponible sur le site de MEDSAFE - New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority: <https://www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

Ces premiers résultats et sa facilité d'utilisation devraient lui permettre de trouver une place dans la prise en charge des douleurs induites par les soins en situation palliative avancée.

Avis du groupe de travail

Gaz à visée antalgique en auto-administration (inhalateur de 3 mL renouvelable une fois), le méthoxyflurane est actuellement indiqué (AMM) pour le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients. Ce traitement relève de l'usage professionnel et son rapport bénéfices/risques n'a pas encore été évalué en situation palliative.

2.3 Sédation courte par kétamine

Le texte de recommandations de l'Afssaps (2010) sur la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte aborde l'antalgie par la kétamine pour la réalisation de soins douloureux ; cette question est développée ci-dessous (5).

« 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.

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).

À 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.

L'argumentaire de la recommandation de l'Afssaps (2010) sur cette question est développé ci-dessous.

Deux études ont été réalisées à visée préventive :

- Nottcut, en 1994, a utilisé la kétamine pour lutter contre une recrudescence des douleurs liées au cancer occasionnées par le transport de cinq patients atteints de cancer de leur domicile à l'hôpital, à des doses proches de celles utilisées en anesthésie ;
- Poindron, en 2007, a utilisé la kétamine lors de soins douloureux.

Trois études cliniques contrôlées ont été menées dans le cadre de douleurs liées au cancer rebelles aux traitements habituels : Yang 1996 pour la voie intrathécale, Lauretti 1999 pour la voie orale, Mercadante 2000 pour la voie IV.

[..]

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. Cette utilisation de la kétamine, en prémédication des soins douloureux, est également indiquée dans l'Oxford handbook of palliative care, à la dose de 0,5 mg/kg en injection IV lente associée à du midazolam.

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

Une étude en ouvert chez 20 patients ayant un cancer a permis d'observer un contrôle de la douleur provoquée par les soins avec 0,5mg/kg de kétamine en intranasal sans effets indésirables (252). »

3. Modalités spécifiques de l'utilisation à domicile des médicaments de l'antalgie des douleurs rebelles

3.1 MEOPA

Le MEOPA est sortie de la réserve hospitalière depuis 2009 avec comme indications (AMM) :

- analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux ;
- analgésie 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 ;
- sédation en soins dentaires, chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés.

Un plan de gestion de risque a été mis en place pour accompagner la sortie de la réserve hospitalière avec¹⁷ :

- la réalisation d'une surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée avec :
 - l'incitation des professionnels de santé à notifier les effets indésirables, les cas d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné et de mésusages liés à l'utilisation du MEOPA,
 - pendant les 2 premières années, la transmission semestrielle à l'Afssaps des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance accompagnés de la synthèse française des cas rapportés, du bilan des consommations et des conditions d'utilisation du produit ;
- 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 et traçabilité de l'utilisation : volumes des bouteilles limités à 5L et sécurisation des bouteilles ;
- la réalisation d'un plan de formation des professionnels : médecins, pharmaciens et personnel soignant ;
- la mise à disposition d'un document d'information destiné aux patients (en cas de stockage à domicile).

Le suivi du Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance¹⁸ de l'ANSM rapporte l'évolution du MEOPA entre 2013 et 2016, à savoir une nette augmentation d'utilisation intra-hospitalière mais également hors hospital (respectivement + 30 % et + 230 %). Les ventes en ville semblent s'accroître depuis 2017 avec une hausse de près de 25 % vers les dentistes et de plus de 120 % vers les médecins de ville. Douze cas d'abus ou de dépendance ont été remontés. Cependant, l'utilisation dans le cadre du cancer n'est pas spécifiée. La plupart des utilisations semblent être la drépanocytose.

Une étude prospective menée par Gatbois en 2011 est disponible sur le site Internet du CNRD (253). Il y est exposé l'utilisation du MEOPA sur 275 gestes douloureux dans neuf HAD. Soixante-seize pour cent des patients ont été satisfaits ou très satisfaits.

Une thèse d'exercice menée par Verrat en 2012 fait un état des lieux de l'utilisation du MEOPA dans le 11^e arrondissement de Paris (254). Sur les 145 médecins généralistes contactés, 49 ont répondu au questionnaire téléphonique ; sur les 99 IDE, 38 ont répondu. Pour la présence de

¹⁷ Cf. médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance : MEOPA : ANTASOL, ENTONOX, KALINOX, OXYNOX. ANSM, 2012.

<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychoactifs/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/MEOPA-ANTASOL-ENTONOX-KALINOX-OXYNOX>

¹⁸ https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce8ce8158f1d0a7427961adc5d9bc54b.pdf

soins douloureux, avec un traitement antalgique insuffisant (situation rencontrée pour 76 % des interrogés), plus de 89 % estimaient le MEOPA utile en libéral. Les freins retrouvés pour les médecins généralistes sont : l'évolution de l'activité libérale (moins d'acte de petites chirurgies etc), peu de temps pour suivre des formations et surtout pas de tarification de l'acte. La thèse point de vue de l'approvisionnement et le stockage de bouteille (qui l'achète, qui la stocke ?), l'absence de dérogation tarifaire en ville.

Capriz, en 2012, souligne le grand intérêt du MEOPA pour une utilisation en EPHAD chez le sujet âgé (255). Il est utilisé pour le nursing, les mobilisations, les pansements et les ponctions. L'étude explore les connaissances, les craintes et les freins à son utilisation en structure d'hébergement pour personnes âgées. Les freins principaux identifiés sont :

- les besoins en formation pratique ;
- l'absence d'indication au sein de la structure de soins ;
- l'absence de médecin formé sur place ou l'indisponibilité du MEOPA dans l'unité ;
- les craintes à son utilisation.

Ainsi, aucune donnée spécifique sur l'utilisation du MEOPA dans le cadre de la douleur liée au cancer n'est spécifiquement rapportée au domicile. Malgré une ouverture d'accès, et une augmentation de vente en ville, des freins à l'utilisation sont retrouvés. Ce type de traitement trouve toute sa place, notamment pour les patients au domicile ou en EPHAD nécessitant des soins d'hygiène devenus douloureux.

Avis du groupe de travail

Malgré son intérêt en première intention, les contraintes actuelles de transport, de stockage et d'administration freinent son utilisation à domicile et en établissement médico-social. En situation palliative, pour respecter le souhait des patients concernant le maintien à domicile et éviter les hospitalisations inadéquates, l'accès au MEOPA devrait être facilité.

3.2 Kétamine

Peu d'éléments permettent de juger l'efficacité de la kétamine au domicile. Son utilisation reste possible dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (HAD), avec rétrocession hospitalière de la kétamine. Une étude rapporte un cas clinique d'utilisation en intraveineux (256).

Ainsi, au vu des données présentées dans le chapitre 1.4.1., l'instauration sera préférable en milieu hospitalier avec une surveillance adéquate par une équipe spécialisée. En fonction de la réponse, le traitement pourra être poursuivi au domicile *via* une HAD.

Avis du groupe de travail

Le suivi peut être réalisé à domicile, en EHPAD ou autre établissement médico-social, par un professionnel de santé expérimenté, en lien avec une structure douleur et/ou soins palliatifs et le recours éventuel à une HAD. Le médecin généraliste est partie prenante et doit être informé.

3.3 Méthadone

Selon le RCP de la méthadone¹¹, le renouvellement de la méthadone, une fois stabilisée dans le dosage, est réalisé par n'importe quel médecin en lien avec l'équipe hospitalière spécialisée l'ayant instaurée.

Pour l'instauration ambulatoire, des études descriptives de cet usage sont disponibles.

Sept études soutenant l'instauration ambulatoire, trois prospectives, dont deux contrôlées, et quatre rétrospectives, réunissant 845 patients, ont été retrouvées.

En 1996, De Conno propose une étude rétrospective monocentrique menée chez 196 patients avec 55 % des patients améliorés à plus de 35 % (138).

En 1998, Mercadante a réalisé une étude prospective randomisée sur 40 patients traités par morphine ou méthadone en première ligne d'opioïde fort, les traitements étant instaurés en ambulatoire (141). Il n'y avait pas de différences sur l'antalgie dans les deux groupes, mais moins d'escalades de dose ont été observées dans le groupe méthadone.

En 1999, Mercadante expose des résultats pour 45 patients en prospectif ouvert (137). Chez ces patients naïfs d'opioïdes, il a essayé d'identifier les facteurs pouvant influencer la réponse à la méthadone. Aucun facteur confondant n'a été identifié. Malgré l'absence de plus d'information, les auteurs décrivent une utilisation sûre et efficace de la méthadone lors d'une titration prudente.

En 1999, Hagen explore par une analyse rétrospective 29 patients (115). Le changement pour la méthadone en ambulatoire est un succès pour 18 patients. Seuls deux patients avaient une analgésie insuffisante, cinq ont été limités par des EI, et quatre par la progression du cancer (cf. tableau 8).

En 2010, Parsons publie un article rétrospectif monocentrique sur 189 patients recevant de la méthadone (14) : 100 (53 %) initiations de traitement et 89 (47 %) changements d'opioïdes. Le taux de succès est de 85/100 (84 %) et 82/89 (92 %) respectivement.

En 2013, Mercadante explore rétrospectivement les changements au domicile pour 201 patients (49) : 14 ont eu un changement pour la méthadone, dix sont considérés comme un succès.

En 2016, Porta-Sales publie une étude prospective ouverte monocentrique sur 145 patients ambulatoires avec une évaluation en consultation à J7-14-28 et téléphonique à J3-9-21. L'efficacité est objectivée sur l'EN maximale par 24 h diminuée significativement (de 9 à 6/10). Sur les 90 patients sortis d'étude à J28, il y a eu 11 analgésies invasives, 14 changements d'opioïdes, les autres patients ayant une évolution de la maladie et/ou de la radiothérapie (120).

Il semble donc possible d'instaurer la méthadone en ambulatoire. Néanmoins, l'AMM de la méthadone indique que l'instauration et la titration du traitement nécessitent l'hospitalisation du patient. Une fois que la posologie optimale a été obtenue, le traitement peut être poursuivi à domicile.

Avis du groupe de travail

Le traitement par méthadone doit être instauré en hospitalisation par une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs.

L'instauration nécessite une surveillance particulière, notamment en raison du risque de surdosage retardé jusqu'à 7 jours après le début du traitement.

Le renouvellement du traitement pourra être effectué par un médecin généraliste.

4. Pratiques sédatives en situation palliative terminale

4.1 Contexte

4.1.1 Définitions

► Fin de vie et situation palliative

De nombreuses maladies évolutives telles que les cancers, les maladies neuro-dégénératives ou les insuffisances d'organes conduisent à des situations palliatives, c'est-à-dire des maladies non guérissables, évolutives, menaçant le pronostic vital (257).

La littérature décrit classiquement trois phases en situation palliative. La phase dite spécifique durant laquelle les traitements spécifiques de (des) la maladie(s) menaçant le pronostic vital sont poursuivis afin de limiter sa progression et les symptômes. Lorsque ces traitements sont arrêtés par inefficacité ou mauvaise tolérance, la phase palliative devient symptomatique. Enfin, la phase palliative terminale précède la mort ; elle est souvent décrite dans la littérature comme la période des quatre dernières semaines de vie (258). Ces phases correspondent aux temps des différentes annonces faites au patient (non-curabilité, arrêt des traitements spécifiques, risque vital à court terme) et à des vécus psycho-existentiels différents. Le plus souvent, elles se succèdent. Cependant, une annonce d'abstention de traitement spécifique peut être faite dès le diagnostic (absence de phase spécifique) ou encore un patient peut décéder alors qu'il recevait un traitement spécifique (absence de phase symptomatique).

ÉVOLUTION DE LA MALADIE →

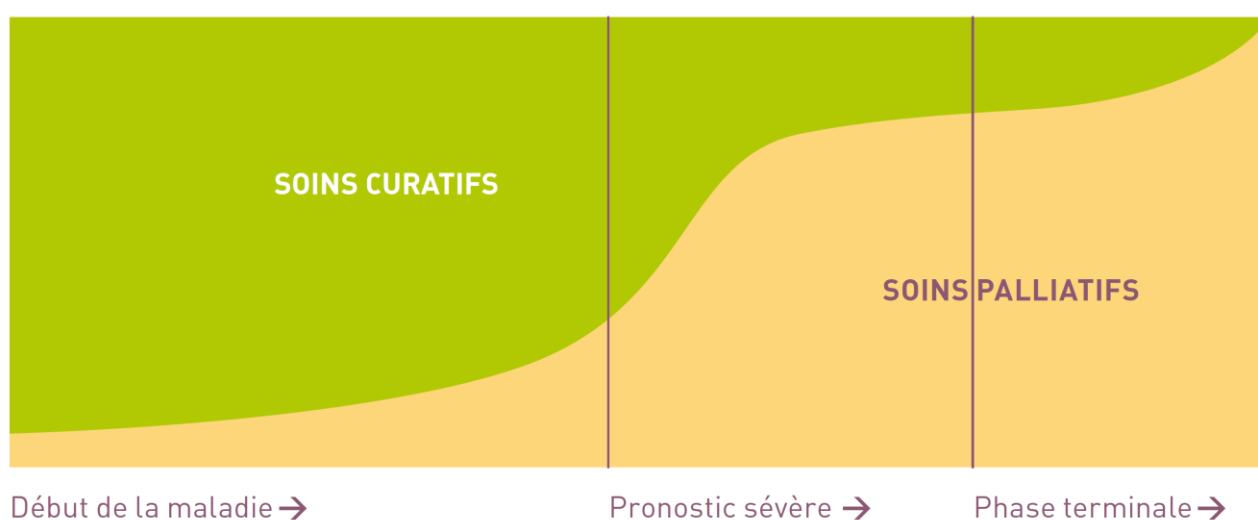


Figure 1 : Moments de la mise en place des soins palliatifs¹⁹.

Dans le contexte de l'oncologie, le développement des options thérapeutiques antinéoplasiques tend à prolonger la poursuite des traitements spécifiques, y compris en cas d'aggravation. Cette évolution réduit ainsi le nombre de situations palliatives symptomatiques au profit de situations palliatives encore spécifiques bien qu'avancées.

¹⁹ Cf. figure issue de la brochure de l'INPES à destination du grand public (2009) : « Soins palliatifs et accompagnement » ; disponible sur le site de la SFAP : <http://www.sfap.org/rubrique/pour-le-grand-public>

Le terme de fin de vie est lui aussi fréquemment utilisé dans la littérature mais désigne des périodes variables selon les auteurs, allant de plusieurs mois à quelques heures avant le décès (259).

Ceci s'explique par l'existence de contextes pathologiques différents. Trois types de trajectoires de fin de vie ont été décrits. En fonction du contexte pathologique, l'évolution peut être progressive avec une phase terminale facilement identifiable (cancer), ou graduelle ponctuée d'épisodes de détérioration aigus et de récupération (insuffisance d'organe), ou enfin graduelle et prolongée (personnes âgées fragiles) (260).

Dans la littérature, le terme de fin de vie désigne souvent la phase terminale mais s'avère parfois plus large et moins restrictif en termes de temps et de pronostic, en particulier pour les patients âgés ou atteints d'insuffisances d'organes. Dans les études portant sur les sédations palliatives, les deux termes sont utilisés. Le terme « fin de vie » désigne alors souvent un risque de décès à court terme, se rapprochant ainsi du sens du terme de « phase terminale » (261, 262).

Il est important de préciser que les définitions des « phases palliatives » et de la « fin de vie » décrivent la situation du patient du fait de sa (ou ses) pathologie(s). L'accès aux pratiques de soins palliatifs et, si besoin, aux structures spécialisées en médecine palliative, sont quant à eux désormais recommandés le plus précocément possible dans la prise en charge en cas de situation palliative (263, 264).

► Sédation et pratiques sédatives

La littérature rapporte des terminologies très variées pour désigner les sédations en situation palliative. Des revues de la littérature énumèrent ainsi de nombreux termes : sédation, sédation terminale, sédation palliative, sédation contrôlée, sédation totale, sédation pharmacologique complète, sédation profonde continue, sédation pour détresse terminale, sédation au stade terminal, traitement palliatif par sédation, sédation de répit (265, 266). Cependant, les termes le plus fréquemment retrouvés dans les titres et résumés d'articles sur le sujet sont « sédation palliative » ou « thérapie de sédation palliative » et de nombreuses recommandations les utilisent (267-275).

Dans la littérature, le terme de sédation palliative ne désigne pas toujours, selon les auteurs, les mêmes pratiques (notamment médicamenteuses). Afin de décrire cette diversité, certains auteurs proposent d'utiliser la dénomination plus large de « pratiques sédatives » et de contextualiser ces pratiques selon l'indication (276, 277).

De plus, ces pratiques sédatives peuvent varier selon le contexte pronostic. Ainsi, certaines recommandations mentionnent, en plus du terme de « pratiques sédatives », le contexte de « phase terminale » (278, 279).

Les dénominations qui prennent en compte le plus ces deux recommandations sont celles de « pratiques sédatives en phase terminale » et de « pratiques sédatives en phase agonique » utilisées, par exemple, par la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (1).

Concernant la définition des sédations, la littérature est là encore variable. Elles peuvent être définies par rapport à leurs indications (situations rencontrées), à la pharmacodynamie des médicaments, ou encore en réunissant des indications et des critères de décisions (1).

Les définitions basées sur les indications sont les plus fréquentes. Les pratiques sédatives en phase terminale sont ainsi souvent définies comme des interventions réalisées pour contrôler des symptômes réfractaires (280). Certains auteurs ajoutent à l'indication des aspects pharmacologiques, ces interventions devant comprendre l'utilisation d'au moins un traitement sédatif réduisant l'état de vigilance du patient pour être qualifiées de sédatives (265, 281, 282).

Les définitions des sociétés savantes européenne et française de soins palliatifs associent également les aspects pharmacologiques hypnotiques et les indications cliniques dans leur définition (1, 283). La définition donnée par la Société européenne de soins palliatifs (EAPC) reste la plus utilisée dans la littérature (266). Selon cette définition, « la sédation thérapeutique (ou

palliative) dans le contexte de la médecine palliative est l'utilisation surveillée de médicaments dans l'intention d'induire un état de conscience diminuée ou absente (inconscience) dans le but de soulager la charge d'une souffrance réfractaire aux autres moyens thérapeutiques de manière éthiquement acceptable par le patient, sa famille et ses soignants » (284).

4.1.2 Indications

Dans la littérature internationale, plusieurs recommandations et auteurs ont essayé de préciser les indications des sédations en phase terminale (2, 284-286). Elles ont notamment décrit :

- les symptômes aigus à risque vital immédiat ;
- les symptômes réfractaires dont les souffrances psycho-existentielles ;
- les arrêts d'assistance respiratoire ou de traitements de suppléance vitale (état végétatif chronique ou pauci-relationnel) ;
- en prémédication de soins douloureux ou anxiogènes (grands brûlés par exemple).

La plupart des situations clairement exposées comme indications de sédation dans la littérature sont ainsi, soit des situations de symptômes intenses ou réfractaires, aigus ou non, soit des situations de soins (ou d'abstention de soins) entraînant des souffrances. Elles sont souvent exceptionnelles et complexes (1).

Dans les situations d'urgence à risque vital immédiat, la sédation a pour but de soulager la personne malade de la pénibilité et l'effroi généré par ces situations. La sédation est alors un geste d'urgence lors duquel le décès peut survenir. Le médecin prescripteur assume la responsabilité de cette décision avec la part d'incertitude qu'elle comporte. Dans la mesure du possible, la prescription de la sédation doit être une prescription anticipée.

Concernant les symptômes réfractaires, certains d'auteurs soulignent le caractère subjectif et variable de cette notion, en particulier concernant la souffrance psycho-existentielle (283, 287, 288). Ces symptômes sont en effet d'autant plus rares que leur évaluation et leur traitement ont été mis en place de façon rigoureuse et précoce (1).

Ainsi, bien qu'il soit recommandé de statuer sur le caractère réfractaire d'un symptôme à partir de la propre perception du patient, ce qualificatif implique une démarche multidisciplinaire où les professionnels de santé doivent faire la preuve de la mobilisation des moyens nécessaires tant de l'évaluation que des propositions de soins et d'accompagnement faites au patient. L'implication dans la réflexion multidisciplinaire d'un professionnel de soins psychiques formé aux spécificités de la fin de vie est dans ce contexte très largement recommandée (289).

Les symptômes réfractaires recensés dans la littérature donnant lieu à une indication de sédation en phase terminale sont essentiellement des :

- douleurs ;
- détresses respiratoires ;
- agitations et syndromes confusionnels (délirium) ;
- états de panique ;
- nausées et vomissements ;
- myoclonies, mouvements anormaux ou convulsions ;
- troubles du sommeil ;
- hémorragies foudroyantes.

Les plus souvent cités dans les études sont les syndromes confusionnels et agitation, la dyspnée, les douleurs et les nausées ou vomissements (290-297). Concernant les détresses respiratoires, la sédation est utilisée, y compris dans les contextes de broncho-pneumopathies obstructives chroniques (298, 299). Le besoin de développer les pratiques sédatives en cas d'hémorragies cataclysmiques, en particulier en hématologie, est également souligné par certains auteurs (300).

Les situations de symptômes réfractaires et d'arrêt de suppléance vitale sont désormais en France également des indications potentielles de « sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès » (SPCMD), conformément à la loi Claeys Léonetti¹ du 2 février 2016.

Les indications de SPCMD sont :

- à la demande du patient afin éviter toute souffrance et de ne pas subir d'obstination déraisonnable :
 - le patient atteint d'une affection grave et incurable et dont le pronostic vital est engagé à court terme présente une souffrance réfractaire aux traitements,
 - la décision du patient atteint d'une affection grave et incurable d'arrêter un traitement engage son pronostic vital à court terme et est susceptible d'entraîner une souffrance insupportable ;
- lorsque le patient ne peut pas exprimer sa volonté et que le médecin arrête un traitement de maintien en vie au titre du refus de l'obstination déraisonnable, même si la souffrance du patient ne peut être évaluée du fait de son état cérébral, selon le code de déontologie (article R. 4127-37-3)²⁰.

La SPCMD est définie comme une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associée à une analgésie et à un arrêt de l'ensemble des traitements de maintien en vie. Elle doit accompagner le mourant jusqu'à ses derniers moments, sauvegarder la dignité du malade et réconforter son entourage.

La mise en œuvre se fait après une procédure collégiale. Cette procédure permet à l'équipe soignante de vérifier préalablement que les conditions d'application sont remplies à savoir :

- le recours à la sédation terminale ou son refus est motivé,
- l'ensemble de la procédure est inscrit dans le dossier médical

La limitation ou l'arrêt des traitements susceptibles d'entraîner le décès ne peut être réalisé sans avoir respecté la procédure collégiale et les directives anticipées ou, à défaut, sans que la personne de confiance ou, à défaut la famille ou les proches, aient été consultés, d'après la loi Claeys Léonetti¹ du 2 février 2016 Article L. 1110-5-2.

Dans le cadre de la SPCMD, comme dans toute autre pratique médicale, le médecin n'a pas le droit de provoquer délibérément la mort, article R. 4127-38 (Code de déontologie). Un travail de précision des pratiques médicamenteuses associées a donc été jugé nécessaire par différentes sociétés savantes afin de faciliter la mise en œuvre pour les prescripteurs.

4.1.3 Classification

Les indications sont donc bien décrites dans la littérature. Les pratiques sédatives peuvent néanmoins varier, y compris pour une même indication. Afin de pouvoir classer ces pratiques, la durée des sédations est souvent utilisée. Les caractères intermittent ou continu, proportionnel ou soudain et profond ou léger des sédations sont ainsi régulièrement utilisés pour différencier les pratiques sédatives (301-303). La définition de la sédation par la SFAP reprend également la caractéristique de durée de la sédation, possiblement « intermittente, transitoire ou continue » (1).

Récemment, un groupe de travail national de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs a défini une typologie des sédations à visée palliative en phase terminale, appelée SEDAPALL (304). Cette classification caractérise la sédation selon trois composantes :

- la durée prescrite de la sédation : transitoire, indéterminée, ou maintenue jusqu'au décès (codées respectivement D1, D2, D3). Ce paramètre conditionne la nature de la réversibilité de la sédation ;

²⁰ Cf. article 37-3 (article R.4127-37-3 du Code de la santé publique), disponible sur le site du Conseil national de l'Ordre des médecins :

<https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-37-3-sedation-profonde>

- la profondeur attendue : proportionnée ou d'emblée profonde (codées respectivement P1, P2) ;
- le consentement : non obtenu, obtenu de manière anticipée, obtenu au moment de la sédation ou sous forme de demande expresse de la part du patient (codés respectivement C0, C1, C2, C3).

Réalisée à la suite de la loi ouvrant le droit à la SPCMD en France, cette classification ne caractérise pas les sédations en fonction du résultat effectif mais en fonction de l'intention initiale. Ainsi, les sédations souhaitées réversibles (de durée indéterminée) comme celles souhaitées non réversibles (maintenues jusqu'au décès) peuvent l'une et l'autre donner lieu dans les faits à des sédations continues jusqu'au décès, un décès pouvant en effet survenir au cours d'une sédation initialement réversible.

Ces données de la littérature invitent à appuyer le travail de recommandations des pratiques médicamenteuses relatives aux sédations en situation palliative terminale sur les éléments de durée, de proportionnalité et de profondeur. Le caractère intermittent interrogeant l'utilisation de doses d'induction et/ou d'entretien, la notion de proportionnalité étant liée à la réalisation ou non d'une titration et la profondeur renvoyant aux médicaments utilisés et leurs doses ainsi qu'à l'évaluation du niveau de vigilance.

► **Durée**

La littérature décrit le caractère potentiellement transitoire ou continu (réversible ou non) d'une sédation en phase terminale (265, 266). Le terme de sédation intermittent est également utilisé. La distinction entre sédations intermittentes et transitoires n'est pas toujours évidente dans les articles. En français, le terme transitoire, contrairement à celui d'intermittent, n'implique pas de notion de répétition.

Sédation transitoire

Les sédations transitoires sont souvent associées à la prémédication de soins anxiogènes et/ou douloureux. Cette sédation correspond alors à la réalisation d'un bolus de médicament(s) à visée hypnotique, induisant une altération de la vigilance de fait transitoire en l'absence de dose d'entretien.

La classification SEDAPALL associe de plus le terme « transitoire » aux sédations pour soulagement d'insomnies réfractaires. Leur distinction avec des sédations intermittentes peut devenir délicate si ces sédations transitoires sont répétées chaque nuit.

De plus, certains auteurs qualifient aussi de transitoires des sédations pour souffrances psycho-existentielles ou pour arrêts de suppléance vitale avec risque de symptômes aigus (305). Ces types de sédations impliquent pourtant le plus souvent une dose d'entretien et paraissent alors plutôt correspondre à des sédations continues.

La classification SEDAPALL qualifie de sédations « réversibles » les sédations d'urgence pour symptômes intenses (304), suggérant ainsi qu'elles sont forcément continues. En pratique, ces sédations peuvent donner lieu à des titrations sans dose d'entretien, donnant juste le temps aux soignants de réadapter les traitements symptomatiques de fond pour assurer le soulagement du patient à son réveil.

Une poursuite de la réflexion sur les liens entre les pratiques médicamenteuses (induction +/- dose d'entretien) et les typologies de sédation transitoire et intermittente est nécessaire.

Sédation réversible

Dans la littérature, les sédations dites réversibles sont souvent associées aux sédations dites de répit contre les souffrances psycho-existentielles réfractaires. Inspirées des pratiques issues de la psychiatrie, ces sédations sont destinées à interrompre un cycle de peur, fatigue et/ou insomnie et à récupérer suffisamment de force psychologique pour rendre à nouveau supportable les difficultés existentielles (306).

Les recommandations indiquent que la période sans sédation permet de ré-évaluer avec le patient et ses proches l'efficacité et la technique de la sédation au-delà des explications théoriques (1). Elle est aussi l'occasion d'estimer la souffrance psycho-existentielle résiduelle et le besoin de nouvelles périodes de sédation (307).

Cette technique de sédation ne se limite pas dans la littérature aux symptômes psycho-existentiels. Les sédations réversibles sont ainsi recommandées pour tout type de symptômes réfractaires en phase terminale. Comme pour la sédation transitoire, le temps de sédation intermittente permet l'adaptation des traitements symptomatiques par les soignants et donne du répit au patient, diminuant ainsi la souffrance psychique intriquée. Les symptômes réfractaires peuvent ainsi parfois redevenir accessibles à des traitements après une sédation réversible (transitoire ou intermittente) et ce, même si les causes du symptôme sont toujours présentes. Les sédations pour symptômes réfractaires ne sont donc pas toujours continues jusqu'au décès dans la littérature (1).

Sédation maintenue jusqu'au décès (irréversible)

Les sédations continues, maintenues jusqu'au décès, ont été décrites dans la littérature avant la promulgation de la loi définissant la SPCMD. Dans la littérature, ces sédations se caractérisent par l'intention, dès l'initiation, qu'elles soient poursuivies jusqu'au décès et sont souvent décrites sous le terme de sédations profondes et continues (266). Contrairement aux sédations intermittentes, la ré-évaluation du besoin de sédation n'est pas possible.

Elles diffèrent ainsi des sédations transitoires et intermittentes (réversibles), y compris en cas de décès intercurrent. Pour ces raisons, avant la promulgation de la loi Claeys-Leonetti de 2016, les auteurs soulignaient l'importance que ce type de sédation soit exceptionnelle, en dernier recours, et réservé aux patients à risque vital à court terme (308-311).

► Profondeur

La littérature décrit habituellement trois niveaux de sédation : légère, intermédiaire et profonde. Une sédation légère permet au patient d'être conscient, le niveau de vigilance étant diminué jusqu'à un état de somnolence avec communication verbale ou non verbale possible. Une sédation de niveau intermédiaire rend le patient endormi ou stuporeux, il peut alors être réveillé pour communiquer brièvement. Le niveau de sédation profond consiste à rendre le patient inconscient sans communication verbale ou non verbale possible (265, 279).

L'induction du niveau souhaité de sédation peut être progressive à l'aide d'une titration. Ces sédations proportionnelles constituent la pratique d'administration médicamenteuse la plus courante et reste la plus recommandée en situation palliative terminale (312). La diminution du niveau de vigilance décrite lors de ces sédations proportionnelles est comprise entre -1,2 et -1,7 point sur l'échelle de Richmond (RASS) (313).

Dans certaines situations, une sédation profonde d'emblée est délibérément recherchée (293, 295, 314, 315). Ces sédations soudaines induisent une perte rapide de vigilance (301). La diminution du niveau de vigilance à l'induction décrite lors de ces sédations profondes d'emblée est comprise entre -1,4 et -3,7 points sur l'échelle de Richmond (RASS) (313).

L'inconscience est alors l'objectif. Elle n'est plus considérée comme un effet indésirable qui serait toléré mais à limiter (notion de double effet). Comme pour la durée, certains auteurs soulignent l'importance que ce type de sédation soit réservé aux patients avec risque vital à court terme (dont les situations d'arrêt de traitement de maintien en vie) afin de préserver l'équilibre entre bénéfices et risques. Certains auteurs soulignent l'attention particulière à porter aux pratiques médicamenteuses associées à ces sédations, afin d'aider à la distinction entre sédation palliative, suicide-assisté et euthanasie (288, 308, 309, 316-318).

4.2 Pratiques médicamenteuses

De nombreux auteurs, ainsi, ont souligné le besoin de disposer de recommandations de bonne pratique (RBP) médicamenteuses pour les sédations en situation palliative (280, 319, 320).

Cette réflexion s'intéresse autant aux médicaments à préconiser pour ces pratiques qu'à leurs modalités d'administration. Elle doit donc également tenir compte du lieu de mise en œuvre de la sédation. Pour cela, l'argumentaire suivant reprend les principales données existantes dans la littérature concernant les médicaments utilisés dans le cadre des sédations en situation palliative, les posologies et voies d'administration décrites et les indications respectives proposées par les auteurs. Il précise également les données liées au contexte particulier des sédations à domicile ou en établissement pour personnes âgées dépendantes.

4.2.1 Médicaments décrits dans la littérature

Les médicaments décrits dans la littérature pour réaliser des sédations en situation palliative terminale sont divers. Il s'agit de benzodiazépines, neuroleptiques, barbituriques ou d'anesthésiques (302). Ces médicaments varient selon les pays mais aussi selon les services de soins d'un même pays (301). Une des raisons de cette variabilité est l'utilisation isolée des médicaments de sédation sans autre traitement symptomatique ou leur utilisation comme médicaments associés aux traitements des symptômes (321). Le choix des médicaments se fait également selon les intentions de durée et de profondeurs nécessaires pour assurer le soulagement des symptômes (322).

Aucun de ces médicaments n'a l'AMM pour l'indication « sédation » dans le cadre des soins palliatifs en France.

► Benzodiazépines

Outre leurs propriétés hypnotiques et anxiolytiques, les benzodiazépines ont des propriétés anticonvulsivantes, amnésiantes et relaxantes. Les effets secondaires possibles sont : tolérance et tachyphylaxie, réaction paradoxale (agitation, trouble du comportement, agressivité), accumulation possible au-delà de 24 à 48 heures d'administration. Une surveillance pour agitation paradoxale et dépression respiratoire est nécessaire. Leurs actions sont synergiques avec les opioïdes et les neuroleptiques.

Leur marge de sécurité reste large et les risques de dépression respiratoire moindres qu'avec d'autres médicaments. D'action rapide, elles peuvent être convenablement titrées et adaptées à la réponse du malade (288).

Midazolam (Hypnovel®)

Le midazolam est un hypnotique sédatif dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines. La base libre est une substance lipophile peu soluble dans l'eau. La solution pour injection est stable et bien tolérée. L'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par sa courte durée d'action due à une dégradation rapide. Le midazolam présente une action sédatrice et hypnotique intense. Il exerce également des activités anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante. Après une administration par voie IV ou IM, il apparaît une amnésie antérograde de courte durée (le patient ne se souvient plus des événements qui se sont produits lors de l'activité maximale du produit).

Il est utilisé par voie orale dans la prise en charge de convulsions chez l'enfant et le nourrisson et par voie injectable, pour des anesthésies et des sédations. La voie intranasale est parfois utilisée, en particulier à visée anti-épileptique (323), eupnéisante ou à visée sédatrice pré-opératoire (324, 325).

De nombreux avantages sont décrits pour l'utilisation du midazolam dans le cadre d'une sédation en phase terminale, en particulier en cas de sédation d'urgence pour détresse. Sa demi-vie est courte (2 à 4 h), son effet sédatif dose-dépendant (20 à 60 minutes selon la posologie de 0,05 à

0,15 mg/kg). Son caractère hydrosoluble permet des voies d'administration variées. Ses effets, communs aux benzodiazépines, sont adaptés (anxiolytique, hypnotique, amnésiant et myorelaxant). Il répond ainsi aux quatre critères d'exigence : maniabilité et réversibilité, marge de sécurité thérapeutique, facilité d'emploi, moindre coût. Il est de plus utilisable chez l'enfant, l'adulte, le sujet âgé, en institution et au domicile (via une rétrocession par une pharmacie hospitalière ou un service d'HAD) (1).

La voie IV (périphérique ou centrale) reste à privilégier car elle autorise une action plus rapide, adaptée pour une titration, et plus stable que la voie SC qui est cependant possible et bien tolérée.

Deux méthodes de mise en route du midazolam sont possibles : une dose de charge suivie d'un débit d'entretien ou un débit d'entretien à augmenter progressivement sans dose de charge.

Pour la titration chez l'adulte, le midazolam est préparé par une dilution dans du sérum physiologique pour obtenir une concentration de 1 mg/ml. Plusieurs posologies sont retrouvées dans la littérature. Certaines recommandations préconisent de débiter par une injection de 1 mg en 30 secondes toutes les 2 minutes jusqu'à l'obtention de la sédation. Chez le sujet très âgé ou fragilisé, la titration peut débiter par une injection de 1 mg toutes les 5 à 6 minutes. La titration par voie SC n'est pas possible du fait de la variabilité de la vitesse de résorption. Si on souhaite faire une dose de charge, elle peut être de 0,1 mg/kg. L'étape de titration peut être évitée si l'endormissement n'est pas urgent, par exemple en cas de symptôme subaigu (1, 284, 292, 314, 326).

L' Afssaps avait recommandé une induction utilisant des doses entre 0,5 et 1 mg en titration IV, répétées de 0,5 et 1 mg de midazolam toutes les 2 à 3 minutes (5). Certains auteurs soulignent le caractère trop long de cette titration en cas de symptôme aigu et intense.

Si une administration d'entretien est nécessaire, les recommandations de l'Afssaps (2010) préconisent la moitié de la dose de titration par heure. Le résumé des caractéristiques du produit propose, quant à lui, un débit basé sur le poids du patient : 0,03 mg/kg/h à 0,2 mg/kg/h, soit 2 à 12 mg/h pour 60 kg. Les auteurs rapportent des doses moyennes proches : entre 0,5 et 1 ou 1 et 5 mg/h et entre 20 et 120 ou 23 et 58 mg/j, en débit continu SC ou IV (respectivement (33, 284, 292, 297)). Les écarts restent importants d'un patient à un autre, allant de 3 à 1 200 mg/jour et le débit d'entretien doit généralement être augmenté au fil du temps par paliers de 0,03 mg/kg/h toutes les 3 à 6 heures. Des bolus de 1 mg en 30 secondes toutes les 2 minutes sont parfois administrés en cas de réveil (284, 314, 326, 327).

Pour des sédations souhaitées prolongées, le midazolam présente cependant des inconvénients : une élimination très variable qui ne permet jamais de prédire la dose d'entretien ; une tolérance pouvant survenir lors de l'usage prolongé, obligeant à augmenter les doses ; un risque d'accumulation entraînant un allongement du délai de réveil à l'arrêt ; des fluctuations d'effets entraînant des réveils intempestifs (328, 329).

Diazépam (Valium®)

Commercialisé depuis 1963, le diazépam est l'une des plus anciennes benzodiazépines (330). La classification et le mode d'action du diazépam sont similaires à ceux du lorazépam.

Il est utilisé dans la prise en charge des anxiétés, crises d'angoisse, convulsions fébriles chez l'enfant, delirium tremens, états de mal épileptiques, inductions d'anesthésies générales, prémédications d'endoscopies, sevrages alcooliques, tétanos.

Contrairement au midazolam, il a une demie-vie d'élimination longue (21-35 heures *versus* 2-4 heures). Après administration IV de diazépam, son délai d'action est comparable au midazolam, 2 mn environ et la décroissance des taux plasmatiques s'effectue en deux phases : une phase de distribution rapide (30 à 60 minutes) où les concentrations atteignent des valeurs égales à celles obtenues après administration orale, puis une phase d'élimination plus lente. Par voie IM, son délai d'action varie de 30 à 60 min et la biodisponibilité est médiocre (résorption partielle et retardée). Le

volume de distribution varie de 1 à 2 l/kg. La voie sous-cutanée fait l'objet d'un accord d'expert qui exclut l'administration continue du fait des réactions cutanées fréquentes.

La clairance totale plasmatique du diazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 30 ml/min. Elle tend à diminuer lors d'administrations multiples. La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 95 à 98 %. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine au minimum. Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance. Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. Pour le diazépam, le rapport lait/plasma est égal à 2.

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (< 0,1 %) de produit inchangé retrouvé au niveau urinaire. Le métabolite principal du diazépam est le desméthyldiazépam, également actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule-mère (entre 30 et 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule est médiée par les isoenzymes CYP3A et CYP2C13 et donne naissance à deux autres métabolites actifs, l'oxazépam et le témazépam. L'inactivation se fait par glucuronoconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Le métabolisme oxydatif du diazépam, conduisant à la formation de N-déméthyldiazépam, de 3 hydroxydiazépam (témazépam) et d'oxazépam, est médié par les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A du cytochrome P450. Comme l'a montré une étude *in vitro*, la réaction d'hydroxylation est réalisée principalement par l'isoforme CYP3A, tandis que la N-déméthylation est médiée à la fois par le CYP3A et CYP2C19. Les résultats des études *in vivo* chez des volontaires humains ont confirmé les observations *in vitro*. En conséquence, les substrats qui sont des modulateurs du CYP3A et CYP2C19 peuvent potentiellement modifier la pharmacocinétique du diazépam.

Certaines populations sont à risque :

- sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses ;
- insuffisant hépatique : on note une augmentation de la fraction libre (et donc du volume de distribution) ainsi que de la demi-vie ;
- femme enceinte : le volume de distribution et la demi-vie du diazépam sont augmentés.

Le diazépam est connu comme agent sédatif en intraveineux dans la littérature. Il nécessite une dilution à une concentration maximale de 5 mg pour 20 ml pour éviter la précipitation. Son utilisation à des doses sédatives nécessite un apport très important de liquide, ce qui peut potentiellement avoir des conséquences dommageables en fin de vie (331).

Le diazépam IV a été comparé au midazolam IV pour les sédations procédurales et semble, à effet comparable, deux fois moins puissant. La plupart des utilisations rapportées du diazépam sont sous forme discontinue. La dose la plus couramment utilisée est de 10 mg toutes les 6 heures, mais des doses plus importantes ont été utilisées. Pour éviter des précipitations, il est conseillé une dilution minimale de 5 mg pour 20 ml. En administration continue, en l'absence de référence dans la littérature, la SFAP propose un bolus de 2 mg, puis un relais par une dose de 8 mg.h⁻¹ correspondant aux recommandations pour l'état de mal épileptique. Des doses jusqu'à 500 mg ont été proposées dans la sédation pour tétanos. Une dose supérieure à 0,5 mg.kg⁻¹.h⁻¹ expose au risque d'un syndrome toxique lié à l'excipient (propylène glycol). Le risque de survenue de ce syndrome pourrait représenter jusqu'à 20 % des cas, surtout en cas d'insuffisance rénale associée. Le syndrome toxique est essentiellement biologique, associant une acidose métabolique, un trou anionique et un trou osmolaire. Son mécanisme demeure inconnu.

Sa place en injections intermittentes mériterait d'être étudiée dans le cadre de sédations en situation palliative. Ses posologies dans cette indication ne sont pas décrites. La posologie proposée par le résumé des caractéristiques du produit pour l'état de mal épileptique est en IV de

2 mg.min⁻¹ puis 8 mg.h⁻¹. Elle pourrait constituer une base de départ à adapter selon l'effet sédatif recherché (3).

Clonazépam (Rivotril®)

Le clonazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe.

En théorie, l'indication du clonazépam injectable est limitée à la prise en charge en urgence des états de mal épileptiques. Dans cette indication, l'effet du clonazépam, administré par voie veineuse directe, est immédiat dans la majorité des cas et son action peut durer 3 heures. Après administration intramusculaire, le T_{max} est approximativement de 3 heures, et la biodisponibilité d'environ 93 %. La liaison aux protéines du clonazépam est d'environ 85 %. Le métabolisme du clonazépam est essentiellement hépatique. La demi-vie d'élimination est comprise entre 20 et 60 heures. Le clonazépam est essentiellement éliminé dans les urines sous forme métabolisée.

Les concentrations plasmatiques cibles à caractère anticonvulsivant du clonazépam varient entre 20 et 70 ng.ml⁻¹. La plupart des patients qui présentaient des concentrations plasmatiques supérieures à 100 ng/ml à l'état d'équilibre ont développé des effets toxiques sévères (par exemple, une augmentation de la fréquence des crises d'épilepsies).

Le métabolisme du clonazépam est essentiellement hépatique. La principale voie métabolique est la réduction aboutissant à la formation de 7-amino-clonazépam. Le clonazépam et le 7-amino-clonazépam peuvent également être métabolisés par hydroxylation aboutissant à trois dérivés hydroxylés. La demi-vie d'élimination comprise entre 30 et 40 heures ne varie pas en fonction de la dose. Le clonazépam est essentiellement éliminé dans les urines sous forme métabolisée. La clairance est proche de 55 ml/min, telle que déterminée après administration intraveineuse, et ce, indépendamment du sexe. Cependant, les valeurs normalisées en fonction du poids ont diminué sous l'effet de l'augmentation du poids corporel. Bien que l'influence de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du clonazépam n'ait pas encore été étudiée en détail, les expériences menées sur une substance très proche appartenant à la famille des nitro-benzodiazépines (nitrazépam) indiquent que la clairance du clonazépam libre pourrait être plus faible chez les patients atteints de cirrhose du foie.

En raison de l'absorption du principe actif de Rivotril sur les tubulures en PVC, le mélange pour perfusion doit être administré immédiatement et habituellement dans les 4 heures.

Son utilisation hors AMM pour des pratiques sédatives en situation palliative reste peu documentée bien qu'il semble être utilisé à cette fin en France, en particulier en EHPAD et à domicile, du fait de sa meilleure accessibilité que le midazolam.

Lorazépam (Témesta®)

Le lorazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant et amnésiant. Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

La résorption du lorazépam est rapide : le t_{max} est compris entre 0,5 et 4 heures. La biodisponibilité est élevée, de l'ordre de 90 %, et n'est pas altérée en cas d'administration intramusculaire.

Le volume de distribution est de 1 L/kg. La clairance totale plasmatique du lorazépam est de 55 ml/min. La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 93 %. La demi-vie d'élimination plasmatique du lorazépam est comprise entre 10 et 20 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 3 jours environ. Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du

développement d'une tolérance. Les benzodiazépines passent la barrière hématoencéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (< 10 %) de lorazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire. L'inactivation du lorazépam se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Certaines populations sont à risque :

- sujet âgé : les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés ;
- insuffisant hépatique (cirrhose) : on note un doublement de la demi-vie ;
- insuffisant rénal : ralentissement de l'élimination des métabolites glucuroconjugués mais sans augmentation de la demi-vie du lorazépam ;
- hémodialyse : elle permet d'éliminer partiellement le lorazépam.

Il est utilisé dans la prise en charge des anxiétés, crises d'angoisse, delirium tremens, sevrages alcooliques.

Le lorazépam est soluble pour une utilisation buccale. Sa forme injectable n'est pas disponible en France.

Dans la littérature internationale, l'induction utilise des doses entre 0,5 et 5 mg en bolus oral, buccal, SC ou IV. Si une administration d'entretien est nécessaire, les auteurs rapportent des doses orale, sublinguale ou IV de 0,5 et 5 mg, toutes les 1 à 2 heures à la demande en dose de charge, puis toutes les 4 à 6 heures en dose d'entretien (297) ou toutes les 1 à 4 heures (soit 4 à 40 mg par jour) (266, 284).

Le lorazépam a été comparé au midazolam chez les patients de réanimation. Les délais de réveil sont plus longs, le risque de sédation excessive est plus élevé, mais la variabilité intra-individuelle est plus basse avec le lorazépam.

Clorazépate (Tranxène®)

La classification et le mode d'action du clorazépate sont similaires à ceux du lorazépam et du diazépam. Sa demi-vie est longue (30 à 50 heures) et il s'administre par voie orale, IM ou IV.

Il est utilisé dans la prise en charge de crises d'angoisse, de delirium tremens, de prémédications d'explorations fonctionnelles, de sevrages alcooliques. Il est aussi utilisé dans la prise en charge d'insomnies.

Après injection IM ou IV de 50 mg de clorazépate dipotassique, celui-ci et son principal métabolite, le desméthyl diazépam, atteignent des concentrations plasmatiques maximales entre une demi-heure et une heure pour la voie intramusculaire, beaucoup plus précocement pour la voie intraveineuse. Le volume de distribution du desméthyl diazépam est de l'ordre de 1 L/kg. La liaison aux protéines est importante, supérieure à 97 %. Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance. Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Le métabolite desméthyl diazépam est également actif. Sa demi-vie est plus importante que celle de la molécule mère (30 à 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule donne naissance à un autre métabolite actif, l'oxazépam. L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Les populations à risque sont les patients :

- âgés : le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses ;

- insuffisants hépatiques : on note une augmentation de la demi-vie, avec baisse de la clairance plasmatique totale.

Certaines études hors contexte de sédation le considèrent peu adapté pour la personnes âgée du fait de sa demi-vie (332, 333).

Il s'avère, en revanche, efficace en relais d'une période de sédation, en prescription transitoire, chez des patients ayant nécessité une sédation après un traumatisme crânien en prévention des épisodes d'agitation au réveil (334).

Enfin, il a été évoqué comme médicament sédatif pour la mise en œuvre des sédations profondes et continues maintenues jusqu'au décès en France dans le cadre de la loi Claeys Léonetti du 2 février 2016. Ses posologies et modalités d'utilisation dans un contexte de sédation en situation palliative ne sont cependant pas décrites à ce jour dans la littérature (3).

► Neuroleptiques

Chlorpromazine (Largactil®)

La chlorpromazine est un antipsychotique neuroleptique. Elle possède des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont dus l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique et des effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie). Son activité antidopaminergique est d'importance moyenne mais l'activité antipsychotique est nette. Les effets extrapyramidaux sont nets mais modérés. Ce médicament possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

Il est utilisé dans la prise en charge d'agitations psychotiques, d'agressivités psychotiques, d'états psychotiques, des prémédications avant anesthésies, des troubles sévères du comportement chez l'enfant avec agitation et agressivité.

La chlorpromazine est rapidement absorbée. Par voie injectable, le délai d'obtention du taux sérique maximal est de 15 à 30 minutes après injection intramusculaire. Les concentrations plasmatiques de chlorpromazine présentent une très forte variabilité interindividuelle.

La chlorpromazine diffuse largement dans les tissus. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique, diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait maternel. Elle est très fortement métabolisée au niveau du foie : formation de métabolites, soit actifs (dérivés hydroxylés, déméthylés, anoxydes), soit inactifs (sulfoconjugués). Ceux-ci peuvent subir un cycle entérohépatique. La chlorpromazine est éliminée essentiellement par voie urinaire et biliaire. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 30 heures ; celle de ses métabolites est beaucoup plus longue (4 semaines ou plus).

La chlorpromazine est décrite pour les sédations en situation palliative en cas de syndrome confusionnel avec délire. Elle est plus sédatrice que l'halopéridol. Outre les syndromes extrapyramidaux, elle peut induire dans ce contexte des hypotensions orthostatiques, des effets anticholinergiques et une cardiotoxicité.

Les doses décrites en induction sont comprises entre 12,5 et 25 mg *per os*, rectal, IM ou IV lente. En entretien, la dose initiale est parfois répétée toutes les 2 ou 4 heures ou un débit continu de 3 à 5 mg/heure est instauré. Enfin, des doses entre 25 et 100 mg toutes les 4 à 12 heures sont parfois rapportées (266, 297).

Lévomépromazine (Nozinan®)

La lévomépromazine est également un antipsychotique neuroleptique dont les propriétés antidopaminergiques et antihistaminiques sont similaires à la chlorpromazine.

Elle est utilisée dans la prise en charge d'agitations psychotiques, d'agressivités psychotiques, d'épisodes dépressifs majeurs, d'états psychotiques, de troubles sévères du comportement chez l'enfant avec agitation et agressivité.

Les concentrations sériques maximales sont atteintes en moyenne au bout de 1 à 3 heures après une prise orale, et 30 à 90 minutes après une injection intramusculaire. La biodisponibilité est de 50 %. La demi-vie de la lévomépromazine est très variable selon les sujets (15 à 80 heures). Les métabolites de la lévomépromazine sont des dérivés sulfoxydés et un dérivé déméthylé actif. L'élimination est urinaire et fécale.

Elle a été décrite dans certaines études sur les sédations en situation palliative dans les dernières 48 heures de vie. La dose moyenne rapportée était alors de 64 mg/jour et la dose médiane de 100 mg/jour avec des écarts de 25 à 250 mg/jour (265, 335, 336).

Cyamémazine (Tercian®)

Comme les autres antipsychotiques neuroleptiques, la cyamémazine possède des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés l'effet antipsychotique recherché et les effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie). Dans le cas de la cyamémazine, l'activité antidopaminergique est d'importance moyenne, l'activité antipsychotique est faible ; les effets extrapyramidaux sont très modérés. La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adréno-lytiques et anticholinergiques marquées.

Elle est indiquée dans les traitements de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Le temps de demi-vie plasmatique de la cyamémazine est de 10 heures. L'élimination de la cyamémazine et de ses deux principaux métabolites (dérivés déméthylés et surtout sulfoxyde) se fait par voie urinaire pendant 72 heures.

Par voie injectable, la cyamémazine est administrée en intramusculaire. La posologie est de 25 à 200 mg/jour, soit une demi à quatre ampoules par jour. La posologie moyenne est de 100 mg par jour pendant 3 à 4 jours.

La forme injectable n'est pas recommandée chez le sujet âgé. La cyamémazine prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT).

De ce fait, bien que la cyamémazine soit utilisée pour des pratiques sédatives en situation palliative dans certains secteurs de soins (réanimation), son utilisation reste globalement peu décrite dans cette indication.

Halopéridol (Haldol®)

Dans la littérature, l'halopéridol a été historiquement utilisé pour des sédations pour syndrome confusionnel avec délire (à différencier de l'anxiété et des formes atypiques d'épilepsie). Une surveillance des effets indésirables à type de syndrome extrapyramidal était alors recommandée.

Les doses décrites en induction sont comprises entre 0,5 et 5 mg *per os*, sublinguale ou sous-cutanée. En entretien, des doses entre 1 et 5 mg en bolus IV toutes les 4 heures ou de 1 à 5 mg par heure en débit continu IV ou SC sont décrites (266).

Certains auteurs ont rapporté un nombre d'échecs de sédations plus important avec ce neuroleptique : ces résultats pouvant cependant aussi être le fait d'un biais d'indication de ce neuroleptique aux sédations les plus complexes (337) et à un effet sédatif moins marqué que les neuroleptiques sédatifs.

► Barbituriques

Les études qui rapportent l'emploi des barbituriques sont anciennes. Elles comparaient les barbituriques aux benzodiazépines à longue durée d'action (1). De rares études rapportent l'utilisation du thiopental en cas de sédations pour symptômes réfractaires (283). Globalement, la littérature ne recommande plus les barbituriques pour les sédations à l'exception du phénobarbital.

Phénobarbital (Gardéнал®)

Le phénobarbital est un barbiturique utilisé dans le cadre des sédations en situation palliative en raison de ses propriétés anticonvulsivantes et hypnotiques.

Les inconvénients liés à son administration peuvent être une excitation paradoxale, des interactions médicamenteuses, notamment en cas d'emploi sur plusieurs jours (inducteur enzymatique puissant), une irritation cutanée au site d'injection (pH alcalin), un risque convulsif en cas d'arrêt brusque et une hépatotoxicité (288).

Environ 80 % du phénobarbital administré par voie orale sont absorbés par le tractus gastro-intestinal ; le pic plasmatique est atteint en 8 h environ chez l'adulte et en 4 h environ chez l'enfant. Après administration parentérale, le pic plasmatique, chez l'enfant comme chez l'adulte, est vraisemblablement atteint plus rapidement que pour une même dose administrée par voie orale (en 4 heures environ). Le phénobarbital est partiellement lié aux protéines plasmatiques (50 % chez l'adulte et 60 % chez l'enfant). La demi-vie plasmatique est de 50 à 140 h chez l'adulte et de 40 à 70 h chez l'enfant. Elle augmente en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et chez le sujet âgé. Le phénobarbital diffuse dans tout l'organisme, notamment dans le cerveau, en raison de sa liposolubilité ; il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Il est à la fois métabolisé dans le foie (en un dérivé hydroxylé inactif, qui est ensuite glucuro ou sulfoconjugué) et excrété par le rein sous forme inchangée (d'autant plus que les urines sont alcalines).

Il peut être administré par voie sous-cutanée (ou intraveineuse) toutes les 4 à 6 heures ou toutes les 8 heures (288). Dans les dernières 48 heures de vie, la dose médiane utilisée était alors de 800 ou 1600 mg/jour avec des écarts variant de 200 à 2500 mg/jour (265). Il semble pouvoir être utilisé en SC continue (338)

Pentobarbital (Nembutal®)

Le pentobarbital induit une inconscience rapide et son effet est prolongé. Il a ainsi été décrit dans les sédations pour symptômes réfractaires non soulagés par les autres thérapeutiques sédatives du fait d'un phénomène de tolérance. Il peut être hépatotoxique. Il est de plus recommandé de ne pas le mélanger à d'autres médicaments lorsqu'il est administré par voie intraveineuse.

L'induction se fait en général avec 2 à 3 mg/kg en bolus lent jusqu'à la perte de vigilance. Des doses d'induction de 200 mg en rectal, SC ou IV toutes les 10 à 15 minutes jusqu'à soulagement sont également décrites. En entretien, un débit continu de 0,5 à 1 mg/kg/h SC ou IV est utilisé (soit en général 50 mg/h). Une dose finale de 600 à 1 600 mg/j peut être atteinte après titration progressive (265, 266).

Thiopental (Pentothal®)

Le thiopental est un barbiturique soufré d'action brève qui, par voie intraveineuse, permet l'induction anesthésique ou une anesthésie générale de courte durée. L'action initiale prédominante est une dépression de la substance réticulée mésencéphalique. Le thiopental ne possède ni propriétés analgésiques, ni myorelaxantes, mais il possède des propriétés anti-convulsivantes.

Il est utilisé dans la prise en charge d'anesthésies générales.

L'utilisation du thiopental est rapportée dans de rares études en cas de sédations en situation palliative pour symptômes réfractaires (283). Il possède l'intérêt d'un délai d'action très court.

Lorsque c'est le cas, une dose d'induction entre 5 et 7 mg/kg en bolus IV est décrite en induction suivie d'une dose de 70 à 180 mg/h en débit continu IV en entretien (266).

► Anesthésiques généraux

Propofol (Diprivan®)

Médicament « idéal » en anesthésie, le propofol reste ainsi délicat à utiliser en service de soins palliatifs (1).

Le principal intérêt du propofol est son délai d'action très court et son élimination rapide. La titration initiale est ainsi raccourcie. Il possède de plus des effets antiémétique, antipruritique et bronchodilatateur (266).

Le propofol agit *via* l'activation des récepteurs GABA_A, l'activation au moins partielle des récepteurs GABA_B, l'inhibition des récepteurs du NMDA et la modulation des canaux calciques lents. Le midazolam et le propofol augmentent l'ouverture du canal GABA_A, mais par des mécanismes distincts ; le midazolam se fixe au site de reconnaissance des benzodiazépines et il augmente l'affinité pour le GABA tandis que le propofol se fixe à un site distinct et possède trois actions différentes. Aux faibles concentrations, le propofol accroît l'affinité du GABA et réduit la désensibilisation du récepteur GABA_A. À plus fortes concentrations, le propofol agit comme un agoniste pour activer directement l'ouverture du canal. Enfin, pour de plus fortes concentrations, le propofol aurait des propriétés antinociceptives, mais par un mécanisme potentiellement différent.

Le propofol est administré par voie intraveineuse. L'injection dans une veine de petit calibre peut provoquer douleur et phlébite. L'action est rapide, en 30 à 40 secondes, et brève, en 5 à 10 minutes. Sa demi-vie courte s'explique par une cinétique triphasique avec une décroissance initiale rapide par redistribution. Le métabolisme est hépatique, implique le cytochrome P450, ainsi que la glucuro- et la sulfoconjugaison. L'élimination est urinaire à 98 % (dont 0,3 % sous forme inchangée) et à 2 % fécale.

Ses effets secondaires possibles sont : dépression respiratoire, effet inotrope négatif (avec risque de bradycardie et d'hypotension), irritation locale au site d'injection, risque infectieux et de pancréatite, syndrome de perfusion au propofol (taux de triglycérides élevé, acidose métabolique, hépatomégalie, rhabdomyolyse, hypotension et bradycardie pouvant évoluer vers une asystolie causant le décès) (288). Un risque de dépression respiratoire est donc possible, notamment à l'induction (apnée, de durée brève mais fortement allongée en cas de coprescription avec d'autres dépresseurs) ainsi qu'une chute de 16 à 30 % de la pression artérielle (339). Enfin, le solvant lipidique du propofol constitue un milieu de culture favorable au développement des germes. Sur le plan pratique, un accès intraveineux est obligatoire, de préférence central et les volumes à administrer sont importants, nécessitant des manipulations fréquentes lors des perfusions continues. Les solutions doivent être conservées un maximum de 12 heures après ouverture des ampoules.

Des doses de 2,5 à 5 mg/kg/min sont habituellement décrites en induction (dose initiale de 20 à 50 mg pour une utilisation urgente) ainsi qu'un débit continu IV d'entretien de 10 à 200 mg/h (265, 284, 297, 340). Une posologie de titration par paliers IV continue de 0,5 mg/kg/h, augmentés toutes les 30 à 60 minutes, jusqu'à une posologie d'entretien de 1 à 2 mg/kg/h IV, sans dépasser 3 mg/kg/h a également été proposée (341).

Une étude a décrit l'utilisation du propofol chez dix patients en phase terminale pour des sédations transitoires en prémédication de soins douloureux. La durée moyenne d'induction pour sédation profonde était de 4 minutes (extrêmes : 2 et 8). La dose d'induction moyenne était de 67 mg (intervalle : 40 à 100). La durée moyenne des interventions était de 13 minutes (extrêmes : 7 et 32). La dose moyenne de propofol utilisée pendant les procédures de soins était de 69 mg (extrêmes : 28 et 105). La quantité totale moyenne de propofol utilisée au cours de la procédure était de 131 mg (intervalle : 58-195). Aucun patient n'a nécessité une augmentation de dose au cours des soins. En moyenne, les patients se sont réveillés 11,5 minutes après arrêt du propofol

(extrêmes entre 7 et 18 minutes) (342). Ces données se rapprochent de celles décrites pour des sédations pré-endoscopiques hors contexte de situation palliative terminale (343).

En réanimation, le propofol est utilisé comme agent de sédation bien qu'en moindre proportion que le midazolam (344).

► **Oxybate de sodium (Xyrem®, Gamma OH®)**

Par voie orale, l'oxybate de sodium (ou gamma hydroxybutyrate de sodium) est utilisé dans la prise en charge de narcolepsies en cas de cataplexie. Il est administré avant le sommeil nocturne, augmente la durée du sommeil des stades 3 et 4 ainsi que la latence du sommeil tandis qu'il réduit la fréquence des épisodes d'endormissement en sommeil paradoxal (SOREMPs). D'autres mécanismes restant à élucider pourraient également être impliqués. Par voie injectable, l'oxybate de sodium est utilisé dans la prise en charge des anesthésies et des sédations.

Le gamma hydroxybutyrate de sodium potentialise les effets inhibiteurs de l'acide gamma-aminobutyrique sur le système nerveux central, avec un effet similaire aux benzodiazépines. Son action passe par deux types de récepteurs spécifiques. Les premiers sont dits de faible affinité et les deuxièmes de haute affinité. Les récepteurs GABA_B sont responsables de la plupart des effets du gamma hydroxy-butyrat de sodium observés en clinique.

L'absorption de l'oxybate de sodium est rapide et presque complète après administration orale ; elle est retardée et diminuée par un repas riche en graisses. L'oxybate de sodium est éliminé principalement par métabolisme avec une demi-vie de 0,5 à 1 heure. La pharmacocinétique n'est pas linéaire ; l'aire sous la courbe (AUC) est multipliée par 3,8 lorsque la dose est doublée de 4,5 g à 9 g. La pharmacocinétique n'est pas modifiée lors de prises répétées.

L'oxybate de sodium est absorbé rapidement après administration orale avec une biodisponibilité absolue d'environ 88 %. Les pics moyens de concentrations plasmatiques (1^{er} et 2^e pics) ont été respectivement de 78 et 142 µg/mL après administration d'une dose quotidienne de 9 g répartie en deux prises équivalentes à 4 heures d'intervalle. Dans huit études pharmacocinétiques, le temps moyen d'atteinte du pic plasmatique (T_{max}) a varié de 0,5 à 2 heures. Après administration orale, les taux plasmatiques en oxybate de sodium augmentent plus que proportionnellement avec la dose. Des doses uniques supérieures à 4,5 g n'ont pas été étudiées. L'administration d'oxybate de sodium immédiatement après un repas riche en graisses entraîne un retard d'absorption (augmentation du T_{max} moyen de 0,75 h à 2 h) ainsi qu'une réduction du pic plasmatique (C_{max}) de 58 % en moyenne et de l'exposition systémique (AUC) de 37 %.

L'élimination de l'oxybate de sodium se fait presque entièrement par biotransformation en dioxyde de carbone, éliminé ensuite par expiration. En moyenne, moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine 6 à 8 heures après administration. L'excrétion fécale est négligeable.

La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium, étudiée chez un nombre limité de patients âgés de plus de 65 ans, n'a pas été différente de celle observée chez des patients âgés de moins de 65 ans.

La pharmacocinétique de l'oxybate de sodium chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Le rein n'intervenant pas de façon significative dans l'excrétion de l'oxybate de sodium, aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients présentant une atteinte rénale ; aucun effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium n'est attendu.

L'oxybate de sodium subit un métabolisme présystémique significatif (premier passage hépatique).

Après administration d'une dose orale unique de 25 mg/kg, l'AUC est multipliée par deux chez le patient cirrhotique, la clairance orale apparente passe de 9,1 chez le volontaire sain à 4,5 mL/min/kg chez le patient de classe A (sans ascite) et à 4,1 mL/min/kg chez le patient de

classe C (avec ascite). La demi-vie d'élimination est significativement augmentée chez les patients de classe C et de classe A comparativement aux sujets témoins ($t_{1/2}$ moyenne de 59 et 32 *versus* 22 minutes). Chez les patients présentant une dysfonction hépatique, la dose initiale d'oxybate de sodium sera réduite de moitié et les réponses aux augmentations de dose seront suivies avec attention.

Dans un contexte de sédation, par voie injectable, l'oxybate de sodium est un narcotique exclusif, sans activité antalgique. Après une latence de 5 à 7 minutes, il provoque un sommeil de 1,5 à 2 heures.

Par voie orale, l'oxybate de sodium est un dépresseur du système nerveux central qui réduit la somnolence diurne excessive et la cataplexie chez les patients narcoleptiques, et modifie l'architecture du sommeil en réduisant le sommeil de nuit fragmenté. Le mécanisme d'action précis de l'oxybate de sodium n'est pas connu, cependant l'oxybate de sodium agirait en favorisant le sommeil à ondes lentes (delta) et en consolidant la durée du sommeil nocturne (345).

Dans une étude rétrospective sur 36 patients d'unité de soins palliatifs, l'oxybate de sodium a permis une sédation confortable avec peu de réveil intempestif (346). La dose d'induction était de 60 mg/kg et la dose moyenne de 30 mg/kg/h avec maintien des traitements opioïdes associés et faibles doses de midazolam en prévention des convulsions. Les effets indésirables ont été engorgement (n = 18), œdème pulmonaire (n = 1) et myoclonies (n = 7).

► **Dexmédétomidine (Dexdor®)**

La dexmédétomidine a obtenu en France une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2013 dans le cadre de sédations légères à modérées correspondant à un score de Rudkin inférieur à 3 ou à un score selon l'échelle de Richmond entre 0 et 3. Elle procure une analgésie (347). Sa commercialisation étant postérieure aux recommandations de l'European Association for Palliative Care (EAPC) et de la SFAP, elle n'y est pas citée. Elle est mentionnée dans une revue de littérature (331).

Dans l'AMM, le cadre de l'indication actuelle de ce médicament est restreint à l'USI (unité de soins intensifs) chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS)) ainsi que la sédation chez l'adulte non intubé avant et/ou pendant des procédures de diagnostic ou chirurgicales nécessitant une sédation, telle qu'une procédure de sédation vigile.

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques. Elle exerce un rétrocontrôle inhibiteur sur la libération de noradrénaline dans la fente synaptique. L'effet sédatif de la dexmédétomidine est lié à l'inhibition noradrénergique centrale. Les effets analgésiques seraient reliés à une action spinale sur les fibres C, une action supra-spinale et à une diminution de la composante affective motivationnelle de la douleur (analgognosie). Les agonistes alpha-2 entraînent une inhibition sympathique et une activation parasympathique *via* les neurones adrénergiques du centre vasomoteur bulbaire pour le sympathique et une stimulation des motoneurones cardiaques vagues du nucléus ambigu (348).

La dexmédétomidine a une AMM pour une administration intraveineuse. Elle a été administrée par voie sous-cutanée, intranasale, transdermique, buccale, ou intramusculaire (349). La biodisponibilité est de 12,6 % par voie orale, de 51 % par voie transdermique, de 80 % par voie buccale et de presque 100 % par voie intramusculaire (350). Le délai d'action est de 15 minutes après administration intraveineuse directe et le pic plasmatique est observé après 1 heure d'administration. La voie SC peut être une alternative en cas d'abord veineux impossible mais le manque de recul pour cette voie d'administration ne permet pas de recommander cette pratique.

L'effet clinique est dose dépendant et retardé (351). Le début de la sédation est observé 30 à 60 minutes après le début de l'administration mais l'équilibre n'est atteint qu'au bout d'une dizaine d'heures pouvant imposer l'administration d'une sédation de transition. Il existerait un effet seuil

(ne pas dépasser 1,5 µg/kg/h). La dexmédétomidine réalise une sédation coopérative avec la possibilité d'un éveil immédiat à la stimulation verbale ; la communication avec le patient et la réalisation d'épreuves cognitives sophistiquées reste possible. Outre cette sédation coopérative, la dexmédétomidine a des propriétés analgésiques propres et un effet d'épargne morphinique.

En réanimation, la dexmédétomidine aurait démontré une supériorité sur l'halopéridol, le midazolam et le lorazepam pour traiter ou prévenir les épisodes de délirium chez les patients intubés. La dexmédétomidine est peu ou pas dépressur respiratoire, ne provoque pas de chute de langue. Il n'existe pas d'interactions connues malgré un métabolisme hépatique. Une bradycardie et une hypotension peuvent survenir, d'autant plus marquées que l'injection est rapide et qu'il existe une hypovolémie. Une hypertension transitoire est possible. Ces effets expliquent que l'administration d'une dose de charge n'est pas recommandée. La dexmédétomidine favoriserait des épisodes de fibrillation auriculaire. Elle représente peut-être une solution pharmacologique à la prise en charge des symptômes réfractaires pouvant aller jusqu'à une sédation tout en respectant la communication du patient.

Plusieurs études de cas font état de son utilisation en soins palliatifs. La dexmédétomidine a été décrite par voie sous-cutanée à la dose de 0,3 µg/kg/h dans un cas de delirium et douleurs réfractaires avec une bonne efficacité initiale : la patiente est restée éveillée (score de Rudkin 2-3), non confuse et sa douleur a été contrôlée (352). Dans un deuxième temps, la posologie a été augmentée jusqu'à 1,14 µg/kg/h, toujours avec un résultat considéré comme satisfaisant : la patiente était sédatur mais réveillable et sa douleur restait contrôlée. La dexmédétomidine a été administrée pendant 21 jours. Dans cette observation, cependant, la dexmédétomidine n'a pas été utilisée comme alternative au midazolam, mais plutôt comme une alternative à une sédation profonde pour symptôme réfractaire. D'autres auteurs ont rapporté trois prises en charge palliatives par la dexmédétomidine de patients présentant l'association de douleurs liées au cancer et de délirium avec une bonne efficacité clinique (353). Enfin, la dexmédétomidine a été utilisée dans un cas d'hémorragie digestive sur une néoplasie pancréatique et a permis une sédation légère et le maintien des relations familiales pendant plus de 72 heures (354). La dexmédétomidine est aussi utilisée comme agent de sédation en première intention dans le cadre de douleurs réfractaires, d'agitation ou lors d'extubations dans le cadre d'une limitation ou arrêt des traitements (355-360).

► **Kétamine**

La kétamine est un anesthésique général non barbiturique, d'action rapide, Il entraîne une anesthésie particulière, dite dissociative, par diminution de l'activité au niveau du néocortex et des structures sous-corticales (thalamus), et augmentation de l'activité au niveau du système limbique et de la substance réticulée.

La Kétamine peut être utilisée, soit comme agent anesthésique unique : particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures ; soit comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques ; soit comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tels le protoxyde d'azote.

Cet état anesthésique est caractérisé par une analgésie profonde et prolongée, une perte de conscience qui se traduit plus par une déconnexion du patient que par un sommeil véritable, la conservation des réflexes pharyngés et laryngés, le maintien ou une discrète augmentation du tonus musculaire, une habituelle stimulation cardiovasculaire et respiratoire. La durée de l'anesthésie est variable avec la dose et la voie d'administration. Le réveil est précoce mais un certain délai est nécessaire avant que le patient ait récupéré un comportement absolument normal. Il est, le plus souvent, progressif et sans agitation ; mais chez certains sujets, des phénomènes psychomimétiques peuvent survenir à la phase d'émergence.

La kétamine est administrable par voie I.V. ou I.M. Son métabolisme s'effectue très rapidement dans le foie, ce dont témoigne la décroissance très rapide des taux plasmatiques. Plusieurs

fractions métaboliques ont été identifiées : l'une d'elles possède une très faible action kétamine-like, de l'ordre de 10 %. L'excrétion est essentiellement urinaire sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique terminale d'élimination est d'environ 3 heures chez l'homme. Le passage transplacentaire de la kétamine est rapide mais limité.

Ce produit est administré par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle. Les recommandations des sociétés savantes concernées doivent être respectées, notamment en cas d'utilisation en situation extra-hospitalière (situation d'urgence ou transport médicalisé).

► **Doses et voie d'administration des principaux médicaments pour sédations en situation palliative**

Le tableau 16 synthétise les doses et voie d'administration des principaux médicaments pour sédations en situation palliative décrits dans la littérature.

Tableau 16. Modalités d'utilisation des principaux médicaments utilisés à visée sédative en situation palliative décrits dans la littérature.

Médicament	Dose initiale	Dose d'entretien	Voie d'administration
Midazolam	0,5-1 mg/h (183, 284)	1-20 mg/h (soit 24-80 mg/j) (284)	IV or SC (183, 265, 266, 274, 279, 284, 361)
	0,2-1 mg/h (279)	20-70 mg/j (dose moyenne), écart courant	
	0,01-0,05 mg /kg (soit pour 70 kg : 0,7-3,5 mg) pendant 2 min (361)	3-450 mg/j (jusqu'à 1 200 mg/j) (183)	
	0,5-1,5 mg/h après dose de charge de 1 à 5 mg (274)	48 dernières heures de la vie : 22-70 mg/j (dose moyenne), 30-45 mg/j (dose médiane), écart 3-1 200 mg/j (265)	
	0,5-5 mg en bolus SC ou IV (266)	20-40 mg/j (écart 5-120 mg/j) (279)	
		0,02 à 0,1 mg /kg /h (= 0,7-3,5 mg/h = 16,8-84 mg/j) ou 25 % de la dose de charge (361)	
		30 - 100 mg/j (25 – 33 % de la dose de charge) (274)	
		0,5-10 mg/h en perfusion	

		continue SC ou IV (soit 20 à 120 mg/j) (266)	
Lorazepam	0,5–5 mg oral, buccal, SC ou IV (266) 0,5-1 mg/h (183) (13)	0,5–10 mg toutes les 1 à 4 heures PO, buccal ou IV (soit 4-40 mg/j) (266) 6-12 mg/jour (183)	Oral, buccal, SC ou IV (266) SC, IV, buccal, transmuqueux (183)
Chlorpromazine	12.5–25 mg PO, rectal, ou bolus IM ou IV lente (266) 25-50 mg/jour (183) 25 mg +/- 25 mg après 30 min (347)	Même dose que la dose initiale toutes les 2 à 4 heures ou 3–5 mg/h en perfusion continue ou 25–100 mg toutes les 4 à 12 heures (266) 30-75 mg/jour (dose moyenne), écart 25-900 mg/jour (183) 50-100 mg/j (maximum 300 mg/j) (347)	PO, rectal, IM, or IV lente (266) SC ou IV (183) IV (347)
Lévomépromazine	2,5–25 mg en bolus (284) 5-12,5 mg/j (279) 12,5-25 mg toutes les 6 heures (347)	12,5 ou 25 mg toutes les 8 h ou 50–75 mg/jour (maximum 300 mg/jour) en perfusion continue (284) 12,5-50 mg/j (279) 48 dernières heures de vie : 64 mg/j (dose moyenne), 100 mg/24 h (dose médiane), écart de 25 à 250 mg/j (265) 50-100 mg/j (maximum 300 mg/j) (347)	Oralement (284) IV (284) SC (279, 284, 347) , IM (279, 284)
Phénobarbital	100–800 mg/j, réduction de la dose après sédation adéquate atteinte	48 dernières heures de vie : 800 – 1 600 mg/j (dose médiane), écart 200	IV, PO, SC, rectale (Massachusetts, 2004)

	(279) 60-120 mg PO, SC ou rectal ; dose de charge possible = 200 mg en bolus (274) 1-3 mg/kg SC ou IV en bolus puis 0,5 mg /kg /h 2-3 mg/kg en bolus (183) 200 mg SC, rectal, or IV (266) Toutes les 10–15 minutes jusqu'à soulagement 25-50 mg toutes les 6 heures (347)	- 2500 mg/j (265) Environ 50 mg/h (= 1 200 mg/j) (274) 600 à 1 600 mg/jour, écart rapporté 200 à 2 500 mg/j (183) 0.5–1 mg/kg/h SC ou IV continue (soit environ 50 mg/h et 600–1 600 mg/j). Titrer jusqu'à soulagement (266) 100-1600 mg/h (347)	SC, rectale (279) SC, IV (183) SC, rectal, or IV (266) SC (347)
Thiopental	5–7 mg/kg en bolus IV (266)	70–180 mg/h IV maintenance dose (266)	IV (266)
Pentobarbital	60–200 mg intra-rectal toutes les 4 à 8 heures (266)	1–2 mg/kg/h en perfusion IV continue. Titrer jusqu'au niveau de sédation souhaité (266)	Rectal, IV (266)
Propofol	0,5 mg/kg/h (284) 1-3 mg/kg/h (183) 2,5–5 mg/kg/min et jusqu'à 20–50 mg si utilisation en urgence (266) 1 mg/kg/h (347)	1–4 mg/kg/h (284) 1-5 mg/kg/h (dose moyenne, écart rapporté 1-9 mg/kg/h) (183) 48 dernières heures de vie : 1 100 mg/24 h (dose moyenne), 500 mg/j (dose médiane), écart 400-9 600 mg/j (265) 10–200 mg/h en perfusion IV continue (266)	IV (183, 266, 284) (347)

		1-5 mg/kg/h (347)	
--	--	----------------------	--

4.2.2 Contexte spécifique du domicile et des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

Plusieurs études ont étudié les médicaments utilisés pour les sédations à domicile et en résidence pour personnes âgées (362). Malgré un accès aux thérapeutiques attendu comme plus difficile, un article belge rapporte une utilisation similaire des médicaments sédatifs à domicile par rapport à celles utilisées en institution (363, 364)

Le midazolam y est également le médicament le plus utilisé (365, 366). L'association de plusieurs médicaments entre eux est également fréquemment décrite à domicile. Comme pour les patients hospitalisés, l'association la plus utilisée est celle d'une benzodiazépine avec un opioïde. Cette association peut être plus fréquente à domicile qu'en institution (367). Les doses de morphine sont alors comprises entre 0,5 et 100 mg/h et les doses de midazolam entre 0,5 et 6 mg/h (364, 368, 369). Des doses moyennes similaires de 40,2 mg/j de midazolam ou de 70,4 mg/j de lévomépromazine ont également été rapportée (370).

L'utilisation du phénobarbital peut y être fréquente (30 %) en cas de sédation dans un contexte d'épilepsie (371). Certains auteurs rapportent cependant un nombre important d'échecs de sédations à domicile par mésusage des médicaments sédatifs (372).

4.2.3 Évaluation et surveillance

► Induction

Comme décrit précédemment, la titration est privilégiée en première intention pour obtenir une sédation proportionnelle à l'objectif thérapeutique (soulagement du symptôme ou niveau de profondeur selon le contexte) (265, 312, 316). L'évaluation de la profondeur de la sédation lors de l'induction nécessite l'utilisation d'un score. Le score de Rudkin a été utilisé jusqu'à présent dans les recommandations françaises (373). L'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS) est cependant aujourd'hui l'échelle la plus recommandée dans les articles internationaux de soins palliatifs. Utilisée initialement en réanimation, elle est validée dans sa version française (374, 375) (cf. annexe 5).

Une sédation est considérée profonde pour un score de Richmond (RASS) à -4 ou -5 ou un Rudkin à 5 (3).

► Entretien

Une phase d'entretien de la sédation est parfois nécessaire en suivant celle d'induction. Là encore, la littérature recommande l'utilisation des scores de Richmond (RASS) ou de Rudkin pour évaluer la profondeur de sédation au cours de son suivi. L'échelle de Richmond (RASS) modifiée est actuellement la plus utilisée en médecine palliative du fait de sa moindre subjectivité et de ces bonnes performances psychométriques dans cette population (376, 377).

Certains utilisent, en complément, des échelles d'hétéro-évaluation de douleur (ALGOPLUS, EOC ou ECPA) (378-380) et de dyspnée (RDOS).

La fréquence des évaluations reste peu décrite. Les recommandations SFAP de 2010 préconisent une surveillance après la phase de titration toutes les 15 mn pendant la première heure puis au minimum deux fois par jour (2).

Le principal risque surveillé dans la littérature est la dépression respiratoire. Les risques d'encombrement et de rétention urinaire sont également décrits. Les auteurs rapportent la difficulté en fin de vie de distinguer les difficultés respiratoires liées à d'éventuels effets des traitements de ceux résultant de la dégradation des fonctions vitales. En cas de suspicion de surdosage, une réduction de dose est recommandée, sans cependant prendre le risque d'un réveil non désiré qui serait préjudiciable pour le patient (3).

Il est nécessaire de poursuivre une hétéro-évaluation de la douleur ou de la dyspnée, notamment au moment des soins (379).

Durant une sédation prolongée, les douleurs provoquées par les soins ou les mobilisations peuvent en effet entraîner un réveil. Une prémédication par bolus d'antalgique plus ou moins associé à un bolus de midazolam est proposée (3).

4.3 Synthèse de la démarche décisionnelle médicamenteuse

Soulignons tout d'abord que, de manière générale, les auteurs soulignent un manque de preuves de qualité pour appuyer toute recommandation de médicament pour des sédations en situation palliative (265, 381, 382). La littérature existante suggère néanmoins globalement la démarche décisionnelle suivante.

Les caractéristiques des études sur les pratiques médicamenteuses pour les sédations en situation palliative terminale sont présentées en annexe 5.

4.3.1 Benzodiazépines : médicaments de première intention

De nombreuses recommandations fournissent des indications sur des médicaments pour une sédation en situation palliative (261, 265, 274, 279, 322, 361, 381, 383, 384).

Parmi elles, six indiquent le midazolam en première intention, parfois pour des situations spécifiques (265, 274, 279, 322, 361, 384).

Ces recommandations sont cohérentes avec les données de la littérature concluant à l'intérêt du midazolam pour la sédation en phase terminale (281, 319, 331, 369, 385). Les articles rapportent de fait globalement que le midazolam est la drogue la plus utilisée (261, 381).

Néanmoins, ces recommandations ne reposent pas sur des essais cliniques contrôlés comparant le midazolam avec d'autres médicaments. Du fait de sa large utilisation, certains auteurs soulignent de plus des mésusages quant aux doses et modalités d'administration du midazolam (386). Enfin, d'autres benzodiazépines à demi-vie plus longue telles que le diazépam, le lorazépam ou le clorazépate sont rapportées dans les articles (381, 387, 388). Le diazépam et le clorazépate en particulier ont été récemment envisagés pour la mise en œuvre des sédations profondes et continues maintenues jusqu'au décès en France, dans la mesure où dans ce contexte, un réveil n'est pas recherché (3).

La question d'un échec du midazolam y est à discuter à tout moment mais il existe deux seuils posologiques repères qui doivent susciter la discussion : 5 mg/h et 10 mg/h. Une augmentation de la posologie de midazolam peut alors être envisagée. Les autres causes d'agitation (douleur, constipation, globe vésical) doivent être éliminées ou traitées (347).

4.3.2 Traitements symptomatiques associés recommandés

L'association de plusieurs médicaments, en particulier des benzodiazépines avec un opioïde en cas de syndrome douloureux ou de détresse respiratoire (297), ou avec un neuroleptique ou barbiturique en cas d'agitation, est fréquemment rapportée (276, 389, 390). L'association de morphine et de diazépam a ainsi été décrite dans un contexte de sédation profonde et continue pour arrêt de ventilation mécanique chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (391). Les sédations pour prémédication de soins chez des patients grands-brûlés associent plus fréquemment des perfusions d'opioïdes à celles de benzodiazépines du fait du syndrome douloureux sous-jacent (392). Comme pour les benzodiazépines, un besoin d'augmentation des doses d'opioïdes en cours de sédation est parfois observé, en particulier à l'approche du décès (295, 393).

L'utilisation des opioïdes seuls n'est pas recommandée à visée sédatrice (394, 395). Cette pratique persiste néanmoins, notamment à domicile (396, 397). Les opioïdes doivent néanmoins être

poursuivis chez des patients sédatisés et précédemment traités par ces médicaments (288, 293, 383).

4.3.3 Neuroleptiques sédatifs et phénobarbital : options médicamenteuses en deuxième intention

Pour le collège des médecins du Québec, l'ajout d'un agent de deuxième ligne est recommandé en cas de besoins de doses élevées de midazolam (20 mg/24 h) (288)(14). Les recommandations françaises précisent en outre qu'il n'est pas logique de remplacer une benzodiazépine par une autre en cas d'échec d'une première (373). Une potentialisation des effets des benzodiazépines et des opioïdes par les neuroleptiques est alors souvent proposée (347).

Les neuroleptiques sédatifs (chlorpromazine, levomépromazine, méthotréméprazine) sont ainsi proposés en seconde intention en cas d'insuffisance d'une benzodiazépine. Les neuroleptiques antipsychotiques tels que l'halopéridol ne sont globalement pas recommandés pour une sédation dans la littérature, bien qu'ils soient généralement poursuivis chez des patients sédatisés et précédemment traités par ces médicaments (383, 395).

Les neuroleptiques sont néanmoins parfois décrits en première intention, notamment en cas d'états d'agitation délirante (261, 265, 274, 279, 361, 381, 383, 384, 398). Ils ne sont pas recommandés en cas d'antécédents ou de risques épileptiques (288)(14).

Les barbituriques sont également suggérés en tant que médicaments alternatifs dans six recommandations en cas d'inefficacité du midazolam seul (261, 265, 274, 279, 322, 361, 381, 383).

Cependant, globalement, la littérature ne recommande plus les barbituriques à l'exception du phénobarbital. Du fait de ses effets anti-convulsivants, ce médicament est adapté aux situations d'états de mal épileptiques réfractaires aux benzodiazépines ou autres traitements anti-convulsivants, situation dans laquelle les neuroleptiques sont contre-indiqués (265, 288).

4.3.4 Anesthésiques : médicaments de dernière intention

Les anesthésiques généraux sont réservés aux cas réfractaires aux agents précédents, donc en troisième intention. Le propofol est mentionné dans quatre recommandations en tant que médicament sédatif de dernier recours (261, 265, 381, 384). Son utilisation en sédation palliative est en croissance dans certaines structures de soins palliatifs en cas de tolérance aux benzodiazépines et antipsychotiques (347, 399, 400).

Le propofol a été évoqué comme médicament pour la réalisation des sédations profondes et continues (283). Cependant, les études récentes en situation palliative ont été réalisées pour des sédations transitoires, en prémédication de soins douloureux, sur le modèle de son utilisation pour les sédations pré-endoscopiques. Les modalités d'utilisation dans le contexte de sédations prolongées en situations palliatives ne sont donc pas encore établies (340) et les doses recommandées très variables d'une référence à l'autre (3).

Malgré ses limites, la littérature soutient la possibilité pour un soignant non anesthésiste d'utiliser cette molécule sédatrice chez des patients non ventilés mécaniquement après formation et en respectant des dosages définis (343). À ce jour, dans une enquête belge récente, aucun médecin généraliste ne déclarait l'utiliser (363).

Le gammahydroxybutyrate de sodium IV est aussi proposé. Il expose cependant au risque de réveil brutal, notamment en cas d'interruption de l'administration. En cas de sédation SC, la kétamine est aussi décrite, ainsi que la dexmédétomidine, malgré un manque de recul pour cette dernière (347).

4.3.5 Éléments organisationnels à prendre en compte

Le lieu de prise en charge conditionne les produits utilisables, les capacités de surveillance et donc la démarche décisionnelle médicamenteuse. La formation et l'expérience des médecins référents soins palliatifs et de l'équipe soignante interviennent également.

Dans une unité hospitalière comportant ou non des lits de soins palliatifs, toutes les voies sont utilisables mais le choix des produits est conditionné par leur disponibilité, l'expérience de l'équipe médicale et soignante, la collaboration avec d'autres équipes formées à l'usage de certaines molécules. Enfin, en institution ou à domicile, la voie sous-cutanée est la voie d'administration la plus accessible.

5. Validation

5.1 Avis de la commission

Lors de la délibération du 3 décembre 2019, la Commission Recommandations, Pertinence, Parcours, Indicateurs a donné un avis favorable à la recommandation de bonne pratique avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

5.2 Adoption par le Collège de la HAS

Lors de la délibération du 29 janvier 2020, le Collège de la HAS a adopté la recommandation de bonne pratique avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

Annexe 1. Méthode de travail

► Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture) et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. tableau 1).

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

► **Gestion des conflits d'intérêts**

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site unique DPI-Santé : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>.

► **Actualisation**

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 2. Recherche documentaire

► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langues anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2005 à juillet 2018. Une veille a été réalisée jusqu'en juillet 2019.

Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les base de données Medline et Embase
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;

Ci-dessous, la liste des sites consultés :

- Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux – ANAP
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM
- Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
- Agency Medical Directors' Group – AMDG
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR
- Alberta Medical Association
- Allied Health Evidence
- American Academy of Hospice and Palliative Medicine – AAHPM
- American Bar Association – Commission on Law and Aging – ABA
- American College of Physicians – ACP
- American Society of Clinical Oncology – ASCO
- Association canadienne de soins palliatifs – ACSP
- Association francophone pour les soins oncologiques de support – AFSOS
- Association québécoise de soins palliatifs – AQSP
- Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine – ANZCA
- Australian Clinical Practice Guidelines
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures Surgical – ASERNIP
- Bibliothèque interuniversitaire de médecine – BIUM
- *BMJ best practice* – *BMJ BP*
- *BMJ clinical evidence*
- British Columbia Cancer Agency – BC Cancer
- California Technology Assessment Forum – CTAF
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
- Canadian Task Force on Preventive Health Care – CTFPHC
- Cancer Care Ontario – CCO
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC
- Centre belge d'information pharmacothérapeutique – CBIP
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
- Centre for Clinical Effectiveness – CCE
- Centre for Effective Practice
- Centre for Reviews and Dissemination databases
- Centre national des soins palliatifs et de la fin de vie – CNSPFV
- Clinical Knowledge Summaries
- Clinical Practice Guidelines Portal
- CMA Infobase
- Cochrane Library

- Collège des médecins du Québec – CMQ
- College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA
- College of Physicians and Surgeons of British Columbia – CPSBC
- Conseil supérieur de la santé (Belgique) – CSS
- CRD databases
- Department of Health – DH
- European Association for Palliative Care – EAPC
- European Medicines Agency – EMEA
- Expertise collective de l'INSERM – INSERM
- Fédération des médecins suisses – FMH
- Fédération des réseaux de santé en soins palliatifs d'Île-de-France – RESPALIF
- Food and Drug Administration – FDA
- Guideline Advisory Committee – GAC
- Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC
- Guidelines International Network – GIN
- Hartford Institute for Geriatric Nursing
- Haut Conseil de la santé publique – HCSP-i
- Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
- INAHTA
- Institut de recherche en santé publique de l'université de Montréal – IRSPUM
- Institut national du cancer – INCa
- l'Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques – OMÉDIT
- Les soins palliatifs en Franche-Comté
- Medical Services Advisory Committee – MSAC
- Michigan Quality Improvement Consortium – MQIC
- Ministère des Affaires sociales et de la Santé
- Minnesota Medical Association – MMA
- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
- National Pain Center – NPC
- Oncoline – Comprehensive Cancer Centre the Netherlands – IKNL
- Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
- Organisation mondiale de la santé – OMS
- VigiPallia – CNSPFV
- Registered Nurses' Association of Ontario – RAO
- Réseau champ ardennais accompagnement soins palliatifs – RéCAP
- Réseau espace santé cancer Rhône-Alpes
- Royal Australian College of General Practitioners – RACGP
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Société française d'anesthésie et de réanimation – SFAR
- Société française d'accompagnement et de soins palliatifs – SFAP
- Société française de médecine générale – SFMG
- Société française d'étude et de traitement de la douleur – SFETD
- Tripdatabase
- Veterans Affairs Technology Assessment Program
- Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
- Vidal

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline et Embase. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Type d'étude/sujet Termes utilisés	Période	Nombre de références
Soins Palliatifs – Sédation profonde		
– Recommandations	01/2005 – 07/2018	70
ÉTAPE 1 ((exp "terminal care"/or (end\$3 adj3 life adj3 care?).ti,ab,kw. or (terminal adj care?).ti,ab,kw. or ((exp "palliative therapy"/or exp "Palliative Medicine"/or exp "Palliative Care"/or exp "Hospice and Palliative Care Nursing"/) and (exp death/or exp dying/or (death or dying or (end adj3 life) or (terminal\$3 adj ill\$1)).ti,ab,kw.))) AND (exp "deep sedation"/or (deep adj1 sedation).ti,ab,kw. or (palliative adj4 sedation).ti,ab,kw.)) OR (sedation and (death or terminal\$3 or (end adj2 life))).ti,ab,kw.		
ET		
ÉTAPE 2 (consensus or guideline\$1 or position paper or recommendation\$1 or statement\$1 or guidance\$1 or guide).ti. or (practice guideline or good clinical practice or consensus development or health planning guidelines or consensus development conferences as topic or consensus development conferences, nih as topic or guidelines as topic or practice guidelines as topic).sh. or (consensus development conference or consensus development conference, nih or guideline or government publications or guideline).pt.		
– Méta-analyses et revues systématiques	01/2005 – 07/2018	41
ÉTAPE 1		
ET		
ÉTAPE 3 (metaanalys\$3 or meta analys\$3 or systematic\$2 literature search\$3 or systematic\$2 literature review\$3 or systematic\$2 overview\$3 or systematic\$2 review\$3).ti,ab. or (meta-analysis as topic or network meta-analysis or meta-analysis or systematic review).sh. or meta-analysis.pt. or ("cochrane database of systematic reviews" or "cochrane database of systematic reviews online").jn.		
Barbituriques		
ÉTAPE 1	01/2005 – 07/2018	14
ET		
ÉTAPE 4 (barbiturate? or phenobarbital or phenylbarbital or phenylethylbarbituric or phenemal or phenobarbitone or hysteps or luminal or gardenal).ti,ab,kw,tn. or exp "barbituric acid derivative"/or exp Barbiturates/or exp Phenobarbital/		
Anesthésiques		
ÉTAPE 1	01/2005 – 07/2018	57
ET		
ÉTAPE 5 (anesthetic? or propofol or disopropofol or diprivan or disoprivan or fresofol or ivofol or pecofol or aquafol or oxybate or oxybutyrate or somsanit or xyrem).ti,ab,kw,tn. or exp Anesthetics/or exp "anesthetic agent"/or exp propofol/or exp "oxybate sodium"/or exp "Sodium Oxybate"/		
Neuroleptiques sédatifs		
ÉTAPE 1	01/2005 – 07/2018	25
ET		
ÉTAPE 6 (antipsychotic\$ or neuroleptic\$ or tranquil?iz\$3 or chlorpromazine or thorazine or aminazine or largactil or chlodelazine or contomin or fenactil or propaphenin or chlorazine or methotrimeprazine or levopromazine or Levomeprazin or Levomepromazine or Tisercin or Tizercline or Tizertsin).ti,ab,kw,tn. or exp "neuroleptic agent"/or exp "Antipsychotic Agents"/or exp chlorpromazine/or exp levomepromazine/or exp "Methotrimeprazine"/		
Benzodiazépines		
ÉTAPE 1	01/2005 –	14

07/2018

ET
ÉTAPE 7 (benzodiazepine? or midazolam or diazepam or diazepam or faustan or valium or seduxen or sibazon or stesolid or apaurin or relanium or clorazepate or tranxene or tranxilium or clonazepam or antelepsin or rivotril or lorazep\$2 or ativan or orfidal or temesta or tolid or donix or duralozam or durazolam or idalprem or laubeel or sedicepan or sinestron or somagerol).ti,ab,kw,tn. or exp benzodiazepine derivative/or exp Benzodiazepines/or exp midazolam/or exp midazolam maleate/or exp diazepam/or exp "clorazepate dipotassium"/or exp clonazepam/or exp lorazepam/

Agents dépresseurs du système nerveux central

– Essais Cliniques

01/2005 –
07/2018

15

ÉTAPE 1

ET

ÉTAPE 8

random\$.ti,ab. or (cross-over studies or crossover procedure or double-blind method trial or double blind procedure or random allocation or randomization or single-blind method or single blind procedure or controlled clinical trial or multicenter study or randomized controlled trial).sh. OR (clinical trial\$ or comparative stud\$ or versus).ti. or (clinical trial or comparative study).sh.

ET

ÉTAPE 9

((central adj4 nervous adj4 system adj4 depressant\$1) or (CNS adj2 depressant\$1)).ti,ab,kw,tn. or exp *"central depressant agent"/or exp *"Central Nervous System Depressants"/

– Études observationnelles (Études de cohortes, cas témoins)

01/2005 –
07/2018

10

ÉTAPE 1 ET ÉTAPE 9

ET

ÉTAPE 10

(case control stud\$ or cohort\$ or follow up stud\$ or longitudinal stud\$ or prospective stud\$ or retrospective stud\$).ti. or (case-control studies or case- control study or hospital based case control study or population based case control study or cohort studies or cohort analysis or cross-sectional studies or cross-sectional study or epidemiologic studies or follow-up studies or follow up or longitudinal studies or longitudinal study or prospective studies or prospective study or retrospective studies or retrospective study or observational study).sh.

– Revues

01/2005 –
07/2018

12

ÉTAPE 1 ET ÉTAPE 9

ET

ÉTAPE

(review.ti. or review.sh. or review.pt.

11

– Études de cas

01/2005 –
07/2018

12

ÉTAPE 1 ET ÉTAPE 9

ET

ÉTAPE

(case stud\$3 or case report\$1).ti. or (case report or case study).sh. or case reports.pt.

12

Soins palliatifs et douleur

– Recommandations

01/2005 –
07/2018

108

ÉTAPE 2

ET

ÉTAPE

exp analgesia/or exp "Pain"/or exp "Pain Management"/or pain\$.ti.

13

ET

ÉTAPE

exp "palliative therapy"/or exp "Palliative Medicine"/or exp "Palliative Care"/or exp "Hospice and Palliative Care Nursing"/or palliat\$.ti,ab,kw.

14

ET

ÉTAPE

"drug therapy".fs. or exp *"Drug Therapy"/OR ((local adj1 anesthetic\$1) or bupivacain\$1 or buvacaina or bolanaest or bensorcaine or marcain\$1 or carbostesin or levobupivacaine or chirocaine or ropivacaine or lidocaine or xyloneural or lignocaine or octocaine or xylesthesin or xylesthesin or xylocaine or xylocitin or dalcaine).ti,ab,kw,tn. or exp "local anesthetic agent"/or exp "Anesthetics, Local"/or exp "Bupivacaine"/or exp "Levobupivacaine"/or exp "Ropivacaine"/or exp "Lidocaine"/OR (ketamine or ketalar or keta?est or cal?psol or kalipsol).ti,ab,kw,tn. or exp "Ketamine"/OR (Meopa or (nitrous adj1 oxide) or (nitrogen adj1 protoxide) or (laughing adj1 gas)).ti,ab,kw,tn. or exp "Nitrous Oxide"/OR (midazolam or dormicum or versed or propofol or disoprofol or diprivan or disoprivan or

15

Prise en charge médicamenteuse en fin de vie
De l'antalgie en situation palliative avancée à la sédation profonde et continue

fresofol or ivofol or pecofol or aquafol).ti,ab,kw,tn. or exp "Midazolam"/or exp "Propofol"/OR (morphine or morphia or contin or oramorph or duramorph).ti,ab,kw,tn. or exp "Morphine"/OR (opioid\$ or fentanyl or phentanyl or fentanest or sublimaze or dur?gesic or fentora or sulfentan?l or sufenta or methadone or biodone or dolophine or metadol or metasedin or symoron or methadose or methex or phenadone or physeptone or phymet or pinadone or amidone or methaddic).ti,ab,kw,tn. or exp "narcotic analgesic agent"/or exp "Analgesics, Opioid"/or exp "Fentanyl"/or exp "Sufentanil"/or exp "Methadone"/

- Méta-analyses et revues systématiques		01/2005 – 07/2018	89
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 13 ET ÉTAPE 14 ET ÉTAPE 15			
Anesthésiques locaux			
- Recommandations		01/2005 – 07/2018	2
ÉTAPE 2 ET ÉTAPE 16			
	((local adj1 anesthetic\$1) or bupivacain\$1 or buvacaina or bolanaest or bensorcaine or marcain\$1 or carbostesin or levobupivacaine or chirocaine or ropivacaine or lidocaine or xyloneural or lignocaine or octocaine or xylesthesin or xylesthesin or xylocaine or xylocitin or dalcaine).ti,ab,kw,tn. or exp "local anesthetic agent"/or exp "Anesthetics, Local"/or exp "Bupivacaine"/or exp "Levobupivacaine"/or exp "Ropivacaine"/or exp "Lidocaine"/		
- Méta-analyses et revues systématiques		01/2005 – 07/2018	2
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 16			
- Essais contrôlés		01/2005 – 07/2018	17
ÉTAPE 17		random\$.ti,ab. or (cross-over studies or crossover procedure or double-blind method trial or double blind procedure or random allocation or randomization or single-blind method or single blind procedure or controlled clinical trial or multicenter study or randomized controlled trial).sh.	
ET ÉTAPE 16			
- Études comparatives, essais cliniques non contrôlés		01/2005 – 07/2018	5
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 16		(clinical trial\$ or comparative stud\$ or versus).ti. or (clinical trial or comparative study).sh..	
- Études observationnelles 2 (Études de cohortes, cas témoins)		01/2005 – 07/2018	9
ÉTAPE 19		(case control stud\$ or cohort\$ or follow up stud\$ or longitudinal stud\$ or prospective stud\$ or retrospective stud\$).ti. or (case-control studies or case- control study or hospital based case control study or population based case control study or cohort studies or cohort analysis or cross-sectional studies or cross-sectional study or epidemiologic studies or follow-up studies or follow up or longitudinal studies or longitudinal study or prospective studies or prospective study or retrospective studies or retrospective study or observational study).sh.	
ET ÉTAPE 16			
Ketamine			
- Recommandations		01/2005 – 07/2018	0
ÉTAPE 2 ET ÉTAPE 20			
	(ketamine or ketalar or keta?est or cal?psol or kalipsol).ti,ab,kw,tn. or exp "Ketamine"/		
- Méta-analyses et revues systématiques		01/2005 – 07/2018	0
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 20			
- Essais contrôlés		01/2005 – 07/2018	9
ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 20			
- Études comparatives, essais cliniques non contrôlés		01/2005 –	0

Prise en charge médicamenteuse en fin de vie
De l'antalgie en situation palliative avancée à la sédation profonde et continue

ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 20	07/2018	
– Études observationnelles 2 (Études de cohortes, cas témoins)	01/2005 – 07/2018	7
ÉTAPE 19 ET ÉTAPE 20		
Meopa		
– Recommandations	01/2005 – 07/2018	0
ÉTAPE 2 ET ÉTAPE 21 (Meopa or (nitrous adj1 oxide) or (nitrogen adj1 protoxide) or (laughing adj1 gas)).ti,ab,kw,tn. or exp "Nitrous Oxide"/		
– Méta-analyses et revues systématiques	01/2005 – 07/2018	0
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 21		
– Essais contrôlés	01/2005 – 07/2018	0
ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 21		
– Études comparatives, essais cliniques non contrôlés	01/2005 – 07/2018	1
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 21		
– Études observationnelles 2 (Études de cohortes, cas témoins)	01/2005 – 07/2018	0
ÉTAPE 19 ET ÉTAPE 21		
Hypnotiques et sédatifs		
– Recommandations	01/2005 – 07/2018	5
ÉTAPE 2 ET ÉTAPE 22 (midazolam or dormicum or versed or propofol or disopropofol or diprivan or disoprivan or fresofol or ivofol or pecofol or aquafol).ti,ab,kw,tn. or exp "Midazolam"/or exp "Propofol"/		
– Méta-analyses et revues systématiques	01/2005 – 07/2018	2
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 22		
– Essais contrôlés	01/2005 – 07/2018	16
ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 22		
– Études comparatives, essais cliniques non contrôlés	01/2005 – 07/2018	5
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 22		
– Études observationnelles 2 (Études de cohortes, cas témoins)	01/2005 – 07/2018	22
ÉTAPE 19 ET ÉTAPE 22		
Morphine		
– Recommandations	01/2005 – 07/2018	7
ÉTAPE 2 ET ÉTAPE 23 (morphine or morphia or contin or oramorph or duramorph).ti,ab,kw,tn. or exp "Morphine"/		
– Méta-analyses et revues systématiques	01/2005 – 07/2018	9
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 23		
– Essais contrôlés	01/2005 – 07/2018	95
ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 23		
– Études comparatives, essais cliniques non contrôlés	01/2005 – 07/2018	40
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 23		
– Études observationnelles 2 (Etudes de cohortes, cas témoins)	01/2005 – 07/2018	94
ÉTAPE 19 ET ÉTAPE 23		
Opioides		
– Recommandations	01/2005 – 07/2018	27
ÉTAPE 2 ET ÉTAPE 24 (opioid\$ or fentanyl or phentanyl or fentanest or sublimaze or dur?gesic or fentora or sulfentan?l or sufenta or methadone or biodone or dolophine or		

Prise en charge médicamenteuse en fin de vie
De l'antalgie en situation palliative avancée à la sédation profonde et continue

metadol or metasedin or symoron or methadose or methex or phenadone or physeptone or phymet or pinadone or amidone or methaddic).ti,ab,kw,tn. or exp "narcotic analgesic agent"/or exp "Analgesics, Opioid"/or exp "Fentanyl"/or exp "Sufentanil"/or exp "Methadone"/		
- Méta-analyses et revues systématiques	01/2005 – 07/2018	21
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 24		
- Essais contrôlés	01/2005 – 07/2018	95
ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 24		
- Études comparatives, essais cliniques non contrôlés	01/2005 – 07/2018	30
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 24		
- Études observationnelles 2 (Études de cohortes, cas témoins)	01/2005 – 07/2018	128
ÉTAPE 19 ET ÉTAPE 24		
Rotation des opioïdes		
- Recommandations	01/2005 – 07/2018	10
ÉTAPE 2		
ET		
ÉTAPE 25	exp "Analgesics, Opioid"/or exp "Fentanyl"/or exp "Sufentanil"/or exp "Methadone"/or (opiod\$3 or opiat\$3 or morphin\$3 or fentanyl or phentanyl or fentanest or sublimaze or dur?gesic or fentora or sulfentan?l or sufenta or methadon\$3 or biodone or dolophine or metadol or metasedin or symoron or methadose or methex or phenadone or physeptone or phymet or pinadone or amidone or methaddic or buprenorphin\$3 or hydrocodon\$3 or hydromorphon\$3 or levomethadon\$3 or oxycodon\$3 or oxymorphon\$3 or tapentadol\$3).ti,ab,kw,tn	
ET		
ÉTAPE 26	(switch\$4 or rotation\$1 or substitution\$1 or substitut\$2 or conversion\$).ti,ab,kw.	
ET		
ÉTAPE 27	exp cancer pain/or exp chronic pain/or exp pain management/or ((cancer\$3 or chronic\$3 or noncancer\$3) adj5 pain).ti,ab,kw.	
- Méta-analyses et revues systématiques	01/2005 – 07/2018	3
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 25 ET ÉTAPE 26 ET ÉTAPE 27		
- Essais contrôlés randomisés	01/2005 – 07/2018	17
ÉTAPE 25 ET ÉTAPE 26 ET ÉTAPE 27		
ET		
ÉTAPE 28	random\$.ti. or (cross-over studies or crossover procedure or double-blind method or double blind procedure or random allocation or randomization or single-blind method or single blind procedure or randomized controlled trial).sh.	
- Essais contrôlés	01/2005 – 07/2018	8
ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 25 ET ÉTAPE 26 ET ÉTAPE 27		
- Études comparatives, essais cliniques non contrôlés	01/2005 – 07/2018	2
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 25 ET ÉTAPE 26 ET ÉTAPE 27		
- Études observationnelles (Études de cohortes, cas témoins)	01/2005 – 07/2018	27
ÉTAPE 19 ET ÉTAPE 25 ET ÉTAPE 26 ET ÉTAPE 27		
- Revues	01/2005 – 07/2018	15
ÉTAPE 11 ET ÉTAPE 25 ET ÉTAPE 26 ET ÉTAPE 27		
- Études de cas	01/2005 – 07/2018	15
ÉTAPE 12 ET ÉTAPE 25 ET ÉTAPE 26 ET ÉTAPE 27		
Méthadone		
- Recommandations	01/2005 – 09/2018	10
ÉTAPE 2		
ET		
ÉTAPE 29	exp *"Methadone"/or methadon\$3.ti,kw.	
ET		
ÉTAPE 30	exp cancer pain/or exp chronic pain/or exp pain management/or ((cancer\$3 or chronic\$3 or noncancer\$3) adj pain).ti,ab,kw..	

- Méta-analyses et revues systématiques	01/2005 – 09/2018	22
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 29 ET ÉTAPE 30		
- Essais contrôlés	01/2005 – 09/2018	69
ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 29 ET ÉTAPE 30		
- Études comparatives, essais cliniques non contrôlés	01/2005 – 09/2018	25
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 29 ET ÉTAPE 30		
- Études observationnelles (Études de cohortes, cas témoins)	01/2005 – 09/2018	81
ÉTAPE 19 ET ÉTAPE 29 ET ÉTAPE 30		
Sufenta		
- Recommandations	01/2005 – 09/2018	34
ÉTAPE 2 ET ÉTAPE 30 ET ÉTAPE 31 (sufenta or sulfentan?l or sufentan?l).ti,ab,kw. or exp *sufentanil/or exp *sufentanil citrate/		
- Méta-analyses et revues systématiques	01/2005 – 09/2018	56
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 30 ET ÉTAPE 31		
- Essais contrôlés	01/2005 – 09/2018	136
ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 30 ET ÉTAPE 31		
- Études comparatives, essais cliniques non contrôlés	01/2005 – 09/2018	32
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 30 ET ÉTAPE 31		
- Études observationnelles (Études de cohortes, cas témoins)	01/2005 – 09/2018	49
ÉTAPE 19 ET ÉTAPE 30 ET ÉTAPE 31		
Clorazepate		
- Sédation	01/2005 – 09/2018	36
ÉTAPE 2 ET ÉTAPE 32 (clorazepate OR chlorazepate).ti,ab. OR exp clorazepate/OR exp clorazepate dipotassium/ ET ÉTAPE 33 sedat\$.ti,ab. or exp sedation/or exp sedative agent/or exp deep sedation/or exp terminal care/or exp exp palliative therapy/or exp palliative Medicine/OR exp palliative care/..		
- Recommandations	01/2005 – 09/2018	15
ÉTAPE 2 ET ÉTAPE 32		
- Méta-analyses et revues systématiques	01/2005 – 09/2018	13
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 32		
- Essais contrôlés	01/2005 – 09/2018	7
ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 32		
- Études comparatives, essais cliniques non contrôlés	01/2005 – 09/2018	6
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 32		
- Études observationnelles (Études de cohortes, cas témoins)	01/2005 – 09/2018	10
ÉTAPE 19 ET ÉTAPE 32		
Lidocaïne en emplâtre dans les douleurs provoquées		
ÉTAPE 34 exp lidocaïne/OR (lidocaïne OR versatis).ti,ab,kw.	01/2005 – 10/2018	44
ET ÉTAPE 35 exp poultice/OR exp transdermal patch/OR exp transdermal drug administration/OR exp transdermal drug delivery system/OR exp skin absorption/OR exp administration, cutaneous/OR (plaster\$1 OR poultice\$1 OR patch\$2 OR topical).ti,ab,kw.		
ET ÉTAPE (exp pain/OR pain.ti,kw.) AND exp *Patient Care/ae [Adverse Effects]		

36			
Antidépresseurs tricycliques en intraveineux dans les douleurs rebelles			
ÉTAPE 35	exp antidepressive agents, tricyclic/OR exp tricyclic antidepressant agent/OR (tricyclic ADJ2 antidepress\$4).ti,ab,kw.	01/2005 – 10/2018	49
ET			
ÉTAPE 36	exp intravenous drug administration/OR exp intravenous anesthesia/OR exp intravenous anesthetic agent/OR exp administration, intravenous/OR exp anesthesia, intravenous/OR exp anesthetics, intravenous/OR exp infusions, intravenous/OR exp injections, intravenous/OR ((intravenous OR iv) ADJ2 (infusion\$1 OR transfusion\$1 OR injection\$1 OR drip OR administration OR medication OR therapy OR delivery)).ti,ab,kw.		
ET			
ÉTAPE 37	exp intractable pain/OR exp chronic pain/OR exp pain, intractable/OR ((pain\$1) ADJ3 (intractable OR refractory OR persistent OR chronic)).ti,ab,kw.		
Nefopam dans les douleurs rebelles			
ÉTAPE 37		01/2005 – 10/2018	53
ET			
ÉTAPE 38	exp nefopam/OR (nefopam OR acupan).ti,ab,kw.		
Sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès			
– Service de réanimation		01/2005 – 10/2018	36
ÉTAPE 39	exp terminal care/OR exp terminally ill patient/OR exp terminal disease/OR ((end\$1 adj4 life adj4 care\$1) OR (EOL adj care\$1) OR (terminal adj care\$1)).ti,ab,kw. OR ((exp palliative therapy/OR exp palliative nursing/) AND (exp death/OR (dying OR death OR "Terminally ill" OR "end of life")).ti,ab,kw.))		
ÉTAPE 40	exp deep sedation/OR exp continuous deep sedation/OR (continuous adj4 deep adj4 sedation).ti,ab,kw.		
ÉTAPE 41	((continuous OR deep) adj5 sedation adj5 death) OR ((continuous OR deep) adj5 sedation adj5 (end\$1 adj2 life)) OR "end of life sedation" OR "sedation at the end of life".ti,ab,kw.		
ÉTAPE 42	(ÉTAPE 39 ET ÉTAPE 40) OR ÉTAPE 41		
ET			
ÉTAPE 43	exp intensive care unit/OR exp intensive care/OR exp intensive care nursing/OR ((critical\$1 adj care\$1) OR (intensive\$1 adj care\$1)).ti,ab.		
– Recommandations		01/2005 – 10/2018	39
ÉTAPE 2 ET ÉTAPE 42			
– Méta-analyses et revues systématiques		01/2005 – 10/2018	8
ÉTAPE 3 ET ÉTAPE 42			
– Revues		01/2005 – 10/2018	20
ÉTAPE 11 ET ÉTAPE 42			
– France		01/2005 – 10/2018	26
ÉTAPE 42			
ET			
ÉTAPE 43	exp France/OR (france or french).ti,ab,kw,la,ad,ae,cp,in,lg,mc,oi,pl.		

Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'à juillet 2019.

► Critères de sélection des articles

La revue systématique de la littérature a été limitée aux études relatives à l'efficacité ou la sécurité des interventions proposées.

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'utilisateurs) publiées depuis 2005 ;
- revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais depuis 2005 ;
- essais contrôlés randomisés ou non, publiés depuis 2005 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- études de cohorte ou études comparatives publiées depuis 2005 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

► Résultats

Nombre références identifiées : 2 390

Nombres de références analysées : 589

Nombre de références retenues : 408

Annexe 3. Ratio de changement d'opioïde et de voie d'administration ; d'après Poulain *et al.* (2019) (78).

Le tableau se lit de gauche à droite : * ratios étayés par des données de la littérature ; § ratios issus de l'expérience clinique des experts

Dose	Morphine PO (mg/24 h)	Morphine IV (mg/24 h)	Morphine SC (mg/24 h)	Oxycodone PO (mg/24 h)	Oxycodone IV ou SC (mg/24 h)	Patch Fentanyl (µg/h)	Hydro- morphine PO (mg/24 h)	Méthadone PO (mg/24 h)
Morphine PO (mg/24 h)	-	3:1* diviser la dose de morphine PO par 3	2:1* diviser la dose de morphine PO par 2	2: 1* diviser la dose de morphine PO par 2	3:1* diviser la dose de morphine PO par 3	100:1* diviser la dose de morphine PO par 100, et multiplier par 1 000 pour convertir en µg puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	7,5:1* diviser la dose de morphine PO par 7,5	Pas de dose de fond de la méthadone, mais titration avec prise unitaire de méthadone = 1/10* de la dose journalière de morphine PO, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises
Morphine IV (mg/24 h)	1:2* multiplier la dose de morphine IV par 2	-	1:1* même dose	1:1§ même dose	1:1* même dose	50:1* diviser la dose de morphine IV par 50 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	3,75:1§ diviser la dose de morphine IV par 3,75	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/5 de la dose journalière de morphine IV, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises

Prise en charge médicamenteuse en fin de vie
De l'antalgie en situation palliative avancée à la sédation profonde et continue

Dose	Morphine PO (mg/24 h)	Morphine IV (mg/24 h)	Morphine SC (mg/24 h)	Oxycodone PO (mg/24 h)	Oxycodone IV ou SC (mg/24 h)	Patch Fentanyl (µg/h)	Hydro- morphine PO (mg/24 h)	Méthadone PO (mg/24 h)
Morphine SC (mg/24 h)	1:2* multiplier la dose de morphine SC par 2	1,5:1 ^s diviser la dose de morphine SC par 1,5	-	1:1 ^s même dose	1:1* même dose	50:1 ^s diviser la dose de morphine SC par 50 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	3,75:1 ^s diviser la dose de morphine SC par 3,75	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/5 ^s de la dose journalière de morphine SC, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises
Oxycodone PO (mg/24 h)	1:1,5* multiplier la dose d'oxycodone PO par 1,5	1:0,5 ^s multiplier la dose d'oxycodone PO par 0,5	1:0,75 ^s multiplier la dose d'oxycodone PO par 0,75	-	2:1* diviser la dose d'oxycodone PO par 2	67:1 ^s diviser la dose d'oxycodone PO par 67 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	5:1 ^s diviser la dose d'oxycodone PO par 5	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/6,7 ^s de la dose journalière d'oxycodone PO, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises

Prise en charge médicamenteuse en fin de vie
De l'antalgie en situation palliative avancée à la sédation profonde et continue

Dose	Morphine PO (mg/24 h)	Morphine IV (mg/24 h)	Morphine SC (mg/24 h)	Oxycodone PO (mg/24 h)	Oxycodone IV ou SC (mg/24 h)	Patch Fentanyl (µg/h)	Hydro- morphone PO (mg/24 h)	Méthadone PO (mg/24 h)
Oxycodone IV ou SC (mg/24 h)	1:2* multiplier la dose d'oxycodone IV par 2	1:1* même dose	1:1* même dose	1:1,25* multiplier la dose d'oxycodone IV par 1,25	-	50:1 ^s diviser la dose d'oxycodone IV par 50 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	3,75:1 ^s diviser la dose d'oxycodone IV par 3,75	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/5 ^s de la dose journalière d'oxycodone IV, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises
Patch Fentanyl (µg/h)	1:70* multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 70 pour obtenir la dose de morphine PO	1:35* multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 35 pour obtenir la dose de morphine IV	1:35 ^s multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 35 pour obtenir la dose de morphine SC	1:35 ^s multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 35 pour obtenir la dose d'oxycodone PO	1:23 ^s multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 23 pour obtenir la dose d'oxycodone IV	-	1:9,3 ^s multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 9,3 pour obtenir la dose d'hydro- morphone PO	titration avec prise unitaire de méthadone = multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 ^s pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 7 pour obtenir la dose de méthadone par prise, sans dépasser 30 mg par prise et 6 prises par jour, avec délai

Prise en charge médicamenteuse en fin de vie
De l'antalgie en situation palliative avancée à la sédation profonde et continue

Dose	Morphine PO (mg/24 h)	Morphine IV (mg/24 h)	Morphine SC (mg/24 h)	Oxycodone PO (mg/24 h)	Oxycodone IV ou SC (mg/24 h)	Patch Fentanyl (µg/h)	Hydro- morphone PO (mg/24 h)	Méthadone PO (mg/24 h)
								minimum de 1h entre les prises
Hydromorphone PO (mg/24 h)	1:5* multiplier la dose d'hydro- morphone PO par 5	1:1,67 ^s multiplier la dose d'hydro- morphone PO par 1,67	1:2,5 ^s multiplier la dose d'hydro- morphone PO par 2,5	1:2,5 ^s multiplier la dose d'hydro- morphone PO par 2,5	1:1,67 ^s multiplier la dose d'hydro- morphone PO par 1,67	20:1 ^s diviser la dose d'hydro- morphone PO par 20 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	-	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/2 ^s de la dose journalière d'hydromorphone PO, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises
Méthadone PO (mg/24 h)	1:2 ^s multiplier la dose de méthadone par 2	1:1 ^s même dose	1:1 ^s même dose	1:1 ^s même dose	1:1 ^s même dose	50:1 ^s diviser la dose de méthadone par 50 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	1: 0,27 ^s multiplier la dose de méthadone par 0,27	-

Annexe 4. Protocoles de conversion des opioïdes vers la méthadone

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

Le protocole de conversion à la méthadone 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 cette 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 équivalent 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^e et le 6^e jours ;
- la dose unitaire de méthadone représente 10 % de la dose en MEO par 24 h, sans dépasser 30 mg par prise ;
- après une 1^{re} dose, une 2^e 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 trois doses/24 h, la dose unitaire est augmentée de 30 à 50 % ;
- à partir du 6^e jour, possibilité de passer à deux prises/jour en cas de dose stable depuis 48 heures. La dose des 48 h divisée par 4 sera administrée toutes les 12 h. De plus, en cas de nécessité d'interdose, 1/6^e de la dose fixe des 24 h pourra être administrée toutes les 3 h.

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 relais 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 équivalent oral* (MEO) selon les ratios habituels ; vérifier les autres médicaments pris par le patient susceptibles 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 trois prises (dose de 24 h/3) par voie orale sur 24 heures 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 2 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 trois 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 trois prises par jour.

Annexe 5.Échelle de vigilance-agitation de *Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS – version française)*

Niveau	Description	Définition	
+ 4	Combatif	Combatif ou violent, danger immédiat envers l'équipe	
+ 3	Très agité	Tire, arrache tuyaux et cathéters, et/ou agressif envers l'équipe	
+ 2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur	
+ 1	Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressifs	
0	Éveillé et calme		
- 1	Somnolent	Non complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10 s)	stimulation verbale
- 2	Diminution légère de la vigilance	Ne reste éveillé que brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10 s)	
- 3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (exemple : ouverture des yeux) mais sans contact visuel	
- 4	Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, mais n'importe quel mouvement à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)	stimulation physique
- 5	Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)	

Guide de passation

- Observer le patient sans faire de bruit.
- S'il manifeste une activité motrice spontanée : quantifier le niveau d'agitation :
 - si les mouvements sont plutôt orientés, non vigoureux, non agressifs, peu fréquents : coter + 1 ;
 - si les mouvements sont plutôt peu orientés, assez vigoureux, fréquents (ou que le patient est désadapté du respirateur) : coter + 2 ;
 - si le patient tire sur un cathéter, tente de quitter le lit, et/ou qu'il est agressif envers l'équipe : coter + 3 ;
 - si le patient présente un danger immédiat pour l'équipe, coter + 4.
- Si le patient est calme, les yeux ouverts : coter RASS 0. S'il répond aux ordres simples, en plus d'être évalué RASS 0, il peut être estimé comme conscient.
- Si le patient est calme, les yeux fermés : quantifier le niveau d'hypovigilance (ou d'endormissement).
- S'adresser au patient par son nom sans le toucher, en utilisant une voix de plus en plus forte et d'autant plus forte que le patient est susceptible d'être sourd (sujet âgé, séjour prolongé en réanimation : bouchon de cérumen, toxicité des antibiotiques et du furosémide) :
 - si le patient ouvre les yeux et vous regarde (contact pupilles à pupilles) de manière soutenue (supérieur à 10 secondes) lorsque vous continuez à lui parler : coter -1 ;
 - si le patient ouvre les yeux et vous regarde (contact pupilles à pupilles) de manière non soutenue (inférieur à 10 secondes) lorsque vous continuez à lui parler : coter -2 ;
 - si le patient fait un mouvement, y compris une ouverture des yeux mais qu'il n'existe pas de contact visuel (contact pupilles à pupilles) : coter -3 ;
 - si le patient ne fait aucun mouvement, y compris en l'appelant avec une voix forte : frictionner d'abord l'épaule puis le sternum sans être nociceptif :
 - si le patient fait un mouvement, y compris une ouverture des yeux, qu'il vous regarde ou non, coter - 4,
 - si le patient ne fait aucun mouvement : coter - 5.

Annexe 6. Caractéristiques des études sur les pratiques médicamenteuses pour les sédations en situation palliative terminale

Les caractéristiques des principales études mentionnées concernant les sédations en situation palliative terminale sont synthétisées dans le tableau suivant.

Étude	Lieu	Type d'étude	Nombre patients	Sédations (%)	Principales indications	Principaux médicaments	Caractéristiques	Durée
Alonso-Babarro 2010 (290)	Domicile	Rétrospective	265	12,0	Confusion (62 %) Dyspnée (14 %)	Midazolam Lévomépromazine	Titration jusqu'à contrôle des symptômes	Moyenne : 2,6 jours Ecart : 1-10 jours
Bulli 2007 (368)	Hôpital Domicile	Prospective	1075	13,0	Non décrit	Benzodiazépines Opioïdes Antipsychotiques	Continu Profond	=<1 jour : 68 % 2-4 jours : 25 % 5-10 jours : 6 %
Cameron 2004 (401)	Unité de soins palliatifs	Prospective	20	20,0	Agitation (45 %) Nausée (25 %) Convulsions (15%) Dyspnée (10 %) Douleur (5 %)	Non reporté	Non reporté	Non reporté
Caraceni 2012 (291)	Centre de lutte contre le cancer	Rétrospective	129	64,0	Dyspnée (37 %) Confusion (31 %)	Benzodiazépines (48 %) Antipsychotiques (45 %) Antipsychotiques + benzodiazépines (26 %)	Non reporté	Médiane : 18 heures
Ciais 2017 (342)	Unité de soins palliatifs	Prospective	10	Non reporté	Soins douloureux	Propofol	Transitoire Profonde	Moyenne : 28 minutes
Chiu 2001 (315)	Unité de soins palliatifs	Prospective	276	25,0	Confusion (57 %) Dyspnée (23 %)	Halopéridol (50 %) Midazolam (24 %)	Intermittent (63 %) Continu (37 %)	Médiane : 5 jours
Fainsinger	Unité de	Rétrospective	76	29,0	Confusion (87 %)	Midazolam (91 %)	Continu (61 %)	Moyenne :

Prise en charge médicamenteuse en fin de vie
De l'antalgie en situation palliative avancée à la sédation profonde et continue

1998 (314)	soins palliatifs				Dyspnée (4 %)	Chlorpromazine + Lorazépam (9 %)	Intermittent (30 %)	2,5 jours Médiane : 1 jour
Fainsinger 2000 (326)	Hôpital et unité de soins palliatifs	Prospective	150	7,0	Confusion Dyspnée	Non reporté	Non reporté	Ecart : 1 – 5 jours
Kohara 2005 (292)	Unité de soins palliatifs	Rétrospective	124	51,0	Dyspnée (63 %) Agitation (40 %)	Midazolam (98 %) Halopéridol (84 %)	Continu (69 %) Intermittent (30 %)	Moyenne : 3,4 jours
Maltoni 2009 (321)	4 hôpitaux	Prospective	518	51,5	Symptômes réfractaires (53 %) Phase terminale (41 %)	Lorazépam (38 %) Chlorpromazine (38 %)	Continu (44 %) Intermittent (56 %) Profond (38 %) Moyen (62 %)	Moyenne : 4 jours Médiane : 2 jours
Maltoni, 2012 (402)	2 unités de soins palliatifs	Prospective	327	22,0	Confusion (61 %) Déresse existentielle (38%)	Benzodiazépines (76 %) Antipsychotiques (38 %)	Continu (92 %) Intermittent (6 %)	Moyenne : 32,2 heures Ecart : 25-253 jours
Mercadante 2009 (293)	Unité de soins palliatifs	Prospective	77	54,5	Dyspnée (59,5 %) Confusion (57,1%) Déresse psychologique (11,9 %) Douleur (9,5 %)	Midazolam	Intermittente/défini- ve (28,3 %) Continue (66,7 %)	Moyenne : 6,6 jours
Morita 1999 (403)	Unité de soins palliatifs	Prospective	71	45,0	Agitation (42 %) Dyspnée (41 %) Douleur (13 %) Nausée (14 %) Convulsions (1,4 %) Déresse psychologique (1,4 %)	Opioides (37 %) Midazolam (31 %) Halopéridol (31 %)	Intermittente (61 %) Continue (39 %) Modérée (80 %) Profonde (20 %)	Non reporté
Morita	Unité de	Prospective	87	47,0	Agitation (67 %)	Non reporté	Intermittente (67	Médiane :

Prise en charge médicamenteuse en fin de vie
De l'antalgie en situation palliative avancée à la sédation profonde et continue

1999 (404)	soins palliatifs				Dyspnée (40 %) Douleur (18 %) Nausée (6 %) Myoclonies (1 %)		%) Continue (33 %) Modérée (41 %) Profonde (49 %)	3 jours
Morita 2005 (405)	Unité de soins palliatifs	Prospective	102	19,0	Fatigue (44 %) Dyspnée (41 %) Confusion (34 %) Souffrance psycho- existentielle (1 patient)	Midazolam (76 %) Phénobarbital (34 %)	Intermittente et modérée puis continue profonde (66 %)	< 1 jour pour 24 %
Muller-Busch 2003 (406)	Unité de soins palliatifs	Rétrospective	548	15,0	Douleur (38 %) Dyspnée (23 %)	Midazolam	Titration jusqu'à contrôle des symptômes puis intermittent si contrôle possible	Environ 60 heures
RadhaKrishna 2012 (407)	Centre de lutte contre le cancer	Rétrospective	238	29,0	Anxiété (24 %) Dyspnée (21 %)	Midazolam Halopéridol	Titration jusqu'à contrôle des symtômes	Non reporté
Rietjens 2008 (408)	Unité de soins palliatifs aigue	Rétrospective	157	43,0	Agitation terminale (62 %) Dyspnée (47 %)	Midazolam (75 %) Propofol (15 %)	Non reporté	Médiane : 19 heures
Stone 1997 (335)	Équipe mobile hospitalière et unité de soins palliatifs	Rétrospective	115	26,0	Confusion (60 %) Angoisse (27 %)	Midazolam (80 %) Halopéridol (37 %)	Non reporté	Moyenne : 1,3 jours
Sykes 2003 (336)	Unité de soins palliatifs	Rétrospective	237	34,0	Non reporté	Midazolam Méthotriméprazine	Non reporté	Non reporté
Ventafridda 1990 (330)	Domicile	Prospective	120	52,5	Dyspnée (52,4 %) Douleur (49,2 %) Confusion (17,5 %)	Diazépam Chlorpromazine Halopéridol Morphine	Proportionnelle Continue	Moyenne : 2,1 jours

Prise en charge médicamenteuse en fin de vie
De l'antalgie en situation palliative avancée à la sédation profonde et continue

					Vomissement (7,9 %)	Méthadone		
Vitetta 2005 (295)	Unité de soins palliatifs	Rétrospective	102	67,0	Non reporté	Benzodiazépines Halopéridol	Titration jusqu'à contrôle des symptômes puis intermittent	Non reporté

Références

1. Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes : recommandations chez l'adulte et spécificités au domicile et en gériatrie. Paris: SFAP; 2009.
2. Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes : recommandations dans les situations spécifiques et complexes. Paris: SFAP; 2010.
3. Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès. Mise en oeuvre médicamenteuse. Paris: SFAP; 2017.
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées - Point d'information. Saint-Denis : ANSM; 2017.
5. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis: AFSSAPS; 2010.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f8ed3dd2a116934a6fe38cf56367eb8.pdf
6. World Health Organization. Cancer pain relief Geneva: WHO; 1986.
7. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93(3):247-57.
8. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, *et al.* Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2542-54.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2001.19.9.2542>
9. Hanks GW, Reid C. Contribution to variability in response to opioids. *Support Care Cancer* 2005;13(3):145-52.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-004-0730-2>
10. Vissers KC, Besse K, Hans G, Devulder J, Morlion B. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence? *Pain Pract* 2010;10(2):85-93.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00335.x>
11. Bruera E, Paice JA. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:e593-9.
http://dx.doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e593
12. Portenoy RK, Coyle N. Controversies in the long-term management of analgesic therapy in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(5):307-19.
13. de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(5):378-84.
14. Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, Li Z, Calderon B, Palmer JL, *et al.* Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer* 2010;116(2):520-8.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24754>
15. Muller-Busch HC, Lindena G, Tietze K, Woskanjan S. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. *Eur J Pain* 2005;9(5):571-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.12.003>
16. Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M. Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patients with cancer-related pain. *Palliat Med* 2003;17(2):185-90.
<http://dx.doi.org/10.1191/0269216303pm658oa>
17. Holmquist G. Opioid metabolism and effects of cytochrome *Pain Med* 2009;10(Suppl):S20-9.
18. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin. Proc* 2009;84:613-24.
19. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(4):338-54.
20. Pasternak GW. Opioids and their receptors: Are we there yet? *Neuropharmacology* 2014;76 Pt B:198-203.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.039>
21. Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghesi PS, *et al.* International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev* 1996;48(4):567-92.
22. Raehal KM, Schmid CL, Groer CE, Bohn LM. Functional selectivity at the mu-opioid receptor: implications for understanding opioid analgesia and tolerance. *Pharmacol Rev* 2011;63(4):1001-19.
<http://dx.doi.org/10.1124/pr.111.004598>
23. Riley J, Ross JR, Gretton SK, A'Hern R, du Bois R. Proposed 5-step World Health Organization analgesic and side effect ladder. *Eur J Pain* 2007;11(1 Suppl):23-30.
24. Gonzalez-Barboteo J, Alentorn XG, Manuel FA, Candel VA, Eito MA, Sanchez-Magro I, *et al.* Effectiveness of opioid rotation in the control of cancer pain: the ROTODOL study. *J Opioid Manag* 2014;10(6):395-403.
<http://dx.doi.org/10.5055/jom.2014.0236>
25. Morita T, Takigawa C, Onishi H, Tajima T, Tani K, Matsubara T, *et al.* Opioid rotation from morphine to

fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(1):96-103.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.12.010>

26. Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med J Aust* 1999;170(2):68-71.

27. Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996;12(3):182-9.

28. Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, Chida M, Shimoyama N, Miura T, *et al.* Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(4):296-304.
<http://dx.doi.org/10.1093/jcco/hyn010>

29. Dima D, Tomuleasa C, Frinc I, Pasca S, Magdo L, Berindan-Neagoe I, *et al.* The use of rotation to fentanyl in cancer-related pain. *J Pain Res* 2017;10:341-8.
<http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s121920>

30. Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, Aruga E, Ogata T, Uemori M. A double-blind, randomized comparative study to investigate the morphine to hydromorphone conversion ratio in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(5):442-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/jcco/hyy046>

31. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolis M, Ohashi H, Hirose K, Matsumura T. Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. *Clin Drug Investig* 2014;34(7):501-11.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40261-014-0204-3>

32. Minami S, Kijima T, Nakatani T, Yamamoto S, Ogata Y, Hirata H, *et al.* Opioid switch from low dose of oral oxycodone to transdermal fentanyl matrix patch for patients with stable thoracic malignancy-related pain. *BMC Palliat Care* 2014;13:46.
<http://dx.doi.org/10.1186/1472-684x-13-46>

33. Mercadante S, Porzio G, Adile C, Aielli F, Cortegiani A, Dickenson A, *et al.* Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2014;30(10):2063-8.
<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2014.934793>

34. Lee KH, Kim MK, Hyun MS, Kim JY, Park KU, Song HS, *et al.* Clinical effectiveness and safety of OROS(R) hydromorphone in break-through cancer pain treatment: a multicenter, prospective, open-label study in Korean patients. *J Opioid Manag* 2012;8(4):243-52.
<http://dx.doi.org/10.5055/jom.2012.0122>

35. Lundorff L, Sjogren P, Hansen OB, Jonsson T, Nielsen PR, Christrup L. Switching from high doses of pure mu-opioid agonists to transdermal buprenorphine in patients with cancer: a feasibility study. *J Opioid Manag* 2013;9(4):255-62.
<http://dx.doi.org/10.5055/jom.2013.0166>

36. Aurilio C, Pace MC, Pota V, Sansone P, Barbarisi M, Grella E, *et al.* Opioids switching with transdermal systems in chronic cancer pain. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:61.
<http://dx.doi.org/10.1186/1756-9966-28-61>

37. McNamara P. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. *Palliat Med* 2002;16(5):425-34.
<http://dx.doi.org/10.1191/0269216302pm536oa>

38. Gagnon B, Bielech M, Watanabe S, Walker P, Hanson J, Bruera E. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. *Support Care Cancer* 1999;7(4):265-70.

39. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996;64(3):527-34.

40. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(9):135-42.
<http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2018.0135>

41. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med* 2011;25(5):494-503.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269216310384902>

42. Tani M, Fuku A, Terashita S, Kashiwagi H, Yukawa H, Yamaue H. Early conversion from oral morphine to transdermal fentanyl in patients with cancer pain. *Hepatogastroenterology* 2008;55(86-87):1545-8.

43. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006;32(4):304-15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.03.001>

44. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Issue 3:CD004847.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004847>

45. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 2009;37(4):632-41.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.12.024>

46. Korkmazsky M, Ghandehari J, Sanchez A, Lin HM, Pappagallo M. Feasibility study of rapid opioid rotation and titration. *Pain physician* 2011;14(1):71-82.

47. Reddy AS, Yennurajalingam S, Pulivarthi K, Kwon JH, Frisbee-Hume S. Indications, outcomes, and factors associated with successful opioid rotation in cancer patients presenting to an outpatient supportive care center. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Suppl 1).

48. Reddy A, Yennurajalingam S, Pulivarthi K, Palla SL, Wang X, Kwon JH, *et al.* Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid

rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist* 2013;18(2):212-20.

<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0269>

49. Mercadante S, Valle A, Porzio G, Fusco F, Aielli F, Adile C, *et al.* Opioid switching in patients with advanced cancer followed at home. A retrospective analysis. *J Pain Symptom Manage* 2013;45(2):298-304.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.02.025>

50. Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med* 2012;13(4):562-70.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01357.x>

51. MacKintosh D, Brady A, Carr S. Dangerous rotations. Switching from high-dose oxycodone to morphine. *Progr Palliat Care* 2015;23(2):88-91.

<http://dx.doi.org/10.1179/1743291X14Y.0000000107>

52. Syrjala KL, Chapko ME. Evidence for a biopsychosocial model of cancer treatment-related pain. *Pain* 1995;61(1):69-79.

53. Keefe FJ, Abernethy AP, L CC. Psychological approaches to understanding and treating disease-related pain. *Annu Rev Psychol* 2005;56:601-30.

<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.psych.56.091103.070302>

54. Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs* 2001;61(7):955-77.

<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200161070-00005>

55. Smith HS. Variations in opioid responsiveness. *Pain physician* 2008;11(2):237-48.

56. Cherny NJ, Chang V, Frager G, Ingham JM, Tiseo PJ, Popp B, *et al.* Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer* 1995;76(7):1283-93.

57. Frasca M, Salas S. Réflexion sur la recherche clinique en soins palliatifs à travers un essai thérapeutique sur l'effet antalgique de l'association kétamine-morphine. *Méd Palliat* 2009;8(1):7-14.

58. Smith HS, Peppin JF. Toward a systematic approach to opioid rotation. *J Pain Res* 2014;7:589-608.

<http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s55782>

59. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, *et al.* Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Supplement_4):iv166-iv91.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy152>

60. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, *et al.* Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13(2):e58-68.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70040-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70040-2)

61. Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Eyssen M, Benahmed N, Desomer A. Thérapies de soutien en cas de cancer - partie 3 : Traitement de la

douleur : pratiques les plus courantes. Résumé. Bruxelles: KCE; 2013.

62. Roulet L, Luthy C, Garin N, Di Pollina de Gold L, Zoccatelli D, Escher Imhof M, *et al.* Rotation des opioïdes: de la théorie à la pratique. Recommandations interdisciplinaires du réseau douleur des HUG. *Rev Med Suisse* 2011;7(301):1400-6.

63. Australian Adult Cancer Pain Management Working Group. Guidelines: Cancer pain management/Pharmacological management [En ligne]: Cancer Council Australia; 2016.

64. Eddy NB, Lee LE, Jr. The analgesic equivalence to morphine and relative side action liability of oxymorphone (14-hydroxydihydro morphinone). *J Pharmacol Exp Ther* 1959;125(2):116-21.

65. Reddy A, Yennurajalingam S, Desai H, Reddy S, de la Cruz M, Wu J, *et al.* The opioid rotation ratio of hydrocodone to strong opioids in cancer patients. *Oncologist* 2014;19(11):1186-93.

<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0130>

66. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997;73(1):37-45.

67. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996;78(4):852-7.

[http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19960815\)78:4<852::aid-cnrc23>3.0.co;2-t](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19960815)78:4<852::aid-cnrc23>3.0.co;2-t)

68. Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E. Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain* 1997;72(1-2):79-85.

69. Jia SS, Shang L, Li ME, Zhao DM, Xu WH, Wang YQ. Modified glasgow prognostic score predicting high conversion ratio in opioid switching from oral oxycodone to transdermal fentanyl in patients with cancer pain. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):7606-12.

70. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Fujimoto S, Konishi H, Otsuji E, *et al.* Factors predicting requirement of high-dose transdermal fentanyl in opioid switching from oral morphine or oxycodone in patients with cancer pain. *Clin J Pain* 2011;27(8):664-7.

<http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0b013e3182168fed>

71. Hayashi T, Ikehata S, Matsuzaki H, Yasuda K, Makiyama T, Futamura A, *et al.* Influence of serum albumin levels during opioid rotation from morphine or oxycodone to fentanyl for cancer pain. *Biol Pharm Bull* 2014;37(12):1860-5.

72. Rennick A, Atkinson T, Cimino NM, Strassels SA, McPherson ML, Fudin J. Variability in Opioid Equivalence Calculations. *Pain Med* 2016;17(5):892-8.

<http://dx.doi.org/10.1111/pme.12920>

73. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic

dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(3):426-39.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.001>

74. Anderson R, Saiers JH, Abram S, Schlicht C. Accuracy in equianalgesic dosing. conversion dilemmas. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(5):397-406.

75. Fine PG, Portenoy RK. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(3):418-25.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.002>

76. Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res* 2018;11:2587-601.

<http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s170269>

77. Michenot N. La morphine dans le cadre du changement d'opioïdes ou de voie d'administration, chez l'adulte avec une douleur due au cancer *Bull Cancer* 2018;105(11):1052-73.

78. Poulain M, Michenot N, Rostaing S, Collin E, Delorme C, Baron L, *et al.* Douleur due au cancer : changement d'opioïde fort ou de voie d'administration. *Douleurs* 2019;20:211-5.

79. Integraa kankercentrum Nederland. *Pain* (2.1). Utrecht: IKNL; 2016.

80. Peng Z, Zhang Y, Guo J, Guo X, Feng Z. Patient-Controlled Intravenous Analgesia for Advanced Cancer Patients with Pain: A Retrospective Series Study. *Pain Res Manag* 2018;2018.

<http://dx.doi.org/10.1155/2018/7323581>

81. Good P, Jackson K, Brumley D, Ashby M. Intranasal sufentanil for cancer-associated breakthrough pain. *Palliat Med* 2009;23(1):54-8.

<http://dx.doi.org/10.1177/0269216308100249>

82. Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med* 2011;25(5):597-603.

<http://dx.doi.org/10.1177/0269216310392101>

83. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(11):2027-30.

<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601365>

84. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data. *Support Care Cancer* 2004;12(11):762-6.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-004-0650-1>

85. Kim HJ, Kim YS, Park SH. Opioid rotation versus combination for cancer patients with chronic uncontrolled pain: a randomized study. *BMC palliative care* 2015;14:41.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12904-015-0038-7>

86. Davis MP, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol* 2005;6(9):696-704.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(05\)70317-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(05)70317-x)

87. Poulain P, Michenot N, Delorme T, Filbet M, Hubault P, Jovenin N, *et al.* Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie. *Douleurs* 2014;15(4):146-59.

88. McKenna M, Nicholson AB. Use of methadone as a coanalgesic. *J Pain Symptom Manage* 2011;42(6):e4-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.06.005>

89. Wallace E, Ridley J, Bryson J, Mak E, Zimmermann C. Addition of methadone to another opioid in the management of moderate to severe cancer pain: a case series. *J Palliat Med* 2013;16(3):305-9.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2012.0335>

90. Courtemanche F, Dao D, Gagne F, Tremblay L, Neron A. Methadone as a coanalgesic for palliative care cancer patients. *J Palliat Med* 2016;19(9):972-8.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2015.0525>

91. Salpeter SR, Buckley JS, Bruera E. The use of very-low-dose methadone for palliative pain control and the prevention of opioid hyperalgesia. *J Palliat Med* 2013;16(6):616-22.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2012.0612>

92. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Issue 4:CD003971.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003971.pub3>

93. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;Issue 7:CD012592.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012592.pub2>

94. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;Issue 2:CD003971.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003971.pub3>

95. Shunkina-Prokip S, Hromovik B. Methadone as an alternative analgesic for palliative patients. *Farmatsiia* 2016;4:21-8.

96. McLean S, Twomey F. Methods of rotation from another strong opioid to methadone for the management of cancer pain: A systematic review of the available evidence. *J Pain Symptom Manage* 2015;50(2):248-59 e1.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.02.029>

97. Good P, Afsharimani B, Movva R, Haywood A, Khan S, Hardy J. Therapeutic challenges in cancer pain management: a systematic review of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2014;28(3):197-205.

<http://dx.doi.org/10.3109/15360288.2014.938883>

98. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, *et al.* Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008;12(8):1040-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.01.013>

99. Lauretti GR, Rizzo CC, Mattos AL, Rodrigues SW. Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. *Br J Cancer* 2013;108(2):259-64.
<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.593>
100. Cubero DI, del Giglio A. Early switching from morphine to methadone is not improved by acetaminophen in the analgesia of oncologic patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Support Care Cancer* 2010;18(2):235-42.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-009-0649-8>
101. Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen O, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? a randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer* 2011;47(16):2463-70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.047>
102. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20(1):191-4.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1259-9>
103. Koyyalagunta D, Bruera E, Solanki DR, Nouri KH, Burton AW, Toro MP, *et al.* A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. *Pain physician* 2012;15(3 Suppl):ES39-58.
104. Mercadante S, Bruera E. The effect of age on opioid switching to methadone: a systematic review. *J Palliat Med* 2012;15(3):347-51.
<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2011.0198>
105. Benitez-Rosario MA, Salinas-Martin A, Aguirre-Jaime A, Perez-Mendez L, Feria M. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors. *J Pain Symptom Manage* 2009;37(6):1061-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.05.016>
106. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? *Palliat Med* 2011;25(5):488-93.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269216310397687>
107. Haumann J, van Kuijk SMJ, Geurts JW, Hoebbers FJP, Kremer B, Joosten EA, *et al.* Methadone versus fentanyl in patients with radiation-induced nociceptive pain with head and neck cancer: A randomized controlled noninferiority trial. *Pain Pract* 2018;18(3):331-40.
<http://dx.doi.org/10.1111/papr.12609>
108. Treillet E. Douleur chronique cancéreuse : place de la méthadone [thèse] [docteur en médecine]. Paris: Université Paris Descartes; 2011.
109. Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment--a review. *Int J Clin Pract* 2009;63(7):1095-109.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01990.x>
110. Weschules DJ, Bain KT. A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain. *Pain Med* 2008;9(5):595-612.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00461.x>
111. 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;62(2):141-6.
112. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 1998;16(10):3216-21.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.1998.16.10.3216>
113. Morley JS, Makin MK. The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids. *Pain Rev* 1998;5:51-8.
114. Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J, Bruera E. Capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain: clinical and economic considerations. *Cancer Treat Rev* 1996;22 Suppl A:131-6.
115. Hagen NA, Wasylenko E. Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(5):369-75.
116. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3307-12.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.1999.17.10.3307>
117. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5229-34.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.13.128>
118. Mercadante S. Switching methadone: a 10-year experience of 345 patients in an acute palliative care unit. *Pain Med* 2012;13(3):399-404.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01334.x>
119. 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;28(3):359-66.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.ftd.0000211827.03726.e4>
120. Porta-Sales J, Garzon-Rodriguez C, Villavicencio-Chavez C, Llorens-Torrome S, Gonzalez-Barboteo J. Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study. *Oncologist* 2016;21(8):981-7.
<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0503>
121. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, *et al.* Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in

cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19(11):2898-904.

<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2001.19.11.2898>

122. Benitez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martin A, Martinez-Castillo LP, Martin-Ortega JJ. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 2004;101(12):2866-73.

<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20712>

123. Leppert W. The role of methadone in opioid rotation-a Polish experience. *Support Care Cancer* 2009;17(5):607-12.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-008-0537-7>

124. Ayonrinde OT, Bridge DT. The rediscovery of methadone for cancer pain management. *Med J Aust* 2000;173(10):536-40.

125. Scholes CF, Gonty N, Trotman IF. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. *Eur J Cancer Care* 1999;8(1):26-9.

126. 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;17(2):206-11.

<http://dx.doi.org/10.1191/0269216303pm6960a>

127. Cornish CJ, Keen JC. An alternative low-dose ad libitum schedule for conversion of other opioids to methadone. *Palliat Med* 2003;17(7):643-4.

<http://dx.doi.org/10.1191/0269216303pm820xx>

128. Walmsley R, Robson P, Lee MA. Use of methadone for uncontrolled pain: an alternative dosing regimen. *J Pain Symptom Manage* 2010;40(6):e3-4.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.09.003>

129. Nauck F, Ostgathe C, Dickerson ED. A German model for methadone conversion. *Am J Hosp Palliat Care* 2001;18(3):200-2.

<http://dx.doi.org/10.1177/104990910101800312>

130. Ostgathe C, Voltz R, Van Aaken A, Klein C, Sabatowski R, Nauck F, *et al.* Practicability, safety, and efficacy of a "German model" for opioid conversion to oral levo-methadone. *Support Care Cancer* 2012;20(9):2105-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1320-8>

131. Rhondali W, Tremellat F, Ledoux M, Ciais JF, Bruera E, Filbet M. Methadone rotation for cancer patients with refractory pain in a palliative care unit: an observational study. *J Palliat Med* 2013;16(11):1382-7.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2013.0222>

132. Durand de Grossouvre N, Monplaisi P, Laffargue N, Poulain P. Équilibration de la douleur en soins palliatifs chez un patient atteint de cancer par une analgésie autocontrôlée par méthadone : une alternative possible à la prise de doses fixes. *Douleur* 2014;15(5):244-7.

133. Plonk WM. Simplified methadone conversion. *J Palliat Med* 2005;8(3):478-9.

134. Baumrucker SJ, Jbara M, Rogers RM. A new mathematical approach to methadone conversion. *J Pharmacol Pharmacother* 2016;7(2):93-5.

<http://dx.doi.org/10.4103/0976-500x.184773>

135. Poulain P, Berleur MP, Lefki S, Lefebvre D, Chvetzoff G, Serra E, *et al.* Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain: The EQUI METH2 trial (Methadone for cancer-related pain). *J Pain Symptom Manage* 2016;52(5):626-36 e1.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.05.022>

136. Mercadante S, Bruera E. Methadone as a first-line opioid in cancer pain management: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2018;55(3):998-1003.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.10.017>

137. Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Barresi L. Methadone response in advanced cancer patients with pain followed at home. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(3):188-92.

138. De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V, Ripamonti C. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2836-42.

<http://dx.doi.org/10.1200/jco.1996.14.10.2836>

139. Haumann J, Geurts JW, van Kuijk SM, Kremer B, Joosten EA, van den Beuken-van Everdingen MH. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer* 2016;65:121-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.025>

140. 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;1(4):203-7.

141. 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;16(11):3656-61.

<http://dx.doi.org/10.1200/jco.1998.16.11.3656>

142. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, *et al.* Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004;22(1):185-92.

<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2004.03.172>

143. Peirano GP, Mammana GP, Bertolino MS, Pastrana T, Vega GF, Russo J, *et al.* Methadone as first-line opioid treatment for cancer pain in a developing country palliative care unit. *Support Care Cancer* 2016;24(8):3551-6.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3191-5>

144. Kapur BM, Hutson JR, Chibber T, Luk A, Selby P. Methadone: a review of drug-drug and pathophysiological interactions. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48(4):171-95.

<http://dx.doi.org/10.3109/10408363.2011.620601>

145. Poulain P, Treillet E. Dans la douleur rebelle du cancer : la méthadone bien sûre ? Bien sûr ! Douleurs 2017;18(4):188-99.
146. Hagen NA, Moulin DE, Brasher PM, Biondo PD, Eliasziw M, Watanabe SM, *et al.* A formal feasibility study of sublingual methadone for breakthrough cancer pain. *Palliat Med* 2010;24(7):696-706.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269216310375999>
147. Santiago-Palma J, Khojainova N, Kornick C, Fischberg DJ, Primavera LH, Payne R, *et al.* Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain: safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl. *Cancer* 2001;92(7):1919-25.
148. Reddy S, Hui D, El Osta B, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, *et al.* The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med* 2010;13(1):33-8.
<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2009.0184>
149. Walker PW, Klein D, Kasza L. High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases. *Pain* 2003;103(3):321-4.
150. Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(11):747-53.
<http://dx.doi.org/10.1002/pds.1112>
151. Moryl N, Coyle N, Foley KM. Managing an acute pain crisis in a patient with advanced cancer: "this is as much of a crisis as a code". *JAMA* 2008;299(12):1457-67.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.12.1457>
152. Reddy A, Schuler US, de la Cruz M, Yennurajalingam S, Wu J, Liu D, *et al.* Overall Survival among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation to Methadone Compared to Other Opioids. *J Palliat Med* 2017;20(6):656-61.
<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2016.0316>
153. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Cancer* 1998;82(6):1167-73.
154. Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R, *et al.* Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain* 2002;96(3):325-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959\(01\)00465-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00465-1)
155. Walker PW, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, *et al.* Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio? *J Palliat Med* 2008;11(8):1103-8.
<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2007.0285>
156. Bhimji K. Opioid rotation from methadone: fraught with difficulties. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(4):334-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.02.006>
157. Gonzalez-Barboteo J, Porta-Sales J, Sanchez D, Tuca A, Gomez-Batiste X. Conversion from parenteral to oral methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2008;22(3):200-5.
<http://dx.doi.org/10.1080/15360280802251199>
158. Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, Compton P, Farrar JT, Haigney MC, *et al.* Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain* 2014;15(4):321-37.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2014.01.494>
159. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011;25(5):525-52.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269216311406313>
160. Lossignol D, Libert I, Michel B, Rousseau C, Obiols-Portis M. Intravenous methadone for severe cancer pain: A presentation of 10 cases. *ISRN Pain* 2013;2013:452957.
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/452957>
161. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;115(4):934-43.
<http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182662e30>
162. Sawynok J. Topical and peripheral ketamine as an analgesic. *Anesth Analg* 2014;119(1):170-8.
<http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000246>
163. Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson A. Toward a rational taxonomy of analgesic drugs. Dans: *Pharmacology of Pain* 2010. p. 27-41.
164. Deleens R, Hadjiat Y. Douleur et opioïdes forts : des recommandations d'experts aux nouvelles réflexions. Du bon usage des opioïdes. *Douleurs* 2015;16(5):238-45.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.douler.2015.07.001>
165. 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;20(4):246-52.
166. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol* 2012;30(29):3611-7.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.42.1081>
167. Salas S, Frasca M, Planchet-Barraud B, Burucoa B, Pascal M, Lapiana JM, *et al.* Ketamine analgesic effect by continuous intravenous infusion in refractory cancer pain: considerations about the clinical research in palliative care. *J Palliat Med* 2012;15(3):287-93.
<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2011.0353>

168. Ishizuka P, Garcia JB, Sakata RK, Issy AM, Mulich SL. Assessment of oral S+ ketamine associated with morphine for the treatment of oncologic pain. *Rev Bras Anesthesiol* 2007;57(1):19-31.
169. 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;90(6):1528-33.
170. 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;35(1):39-44.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2004.00727.x>
171. 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;22(4):834-42.
172. Jackson K, Ashby M, Howell D, Petersen J, Brumley D, Good P, *et al.* The effectiveness and adverse effects profile of "burst" ketamine in refractory cancer pain: The VCOG PM 1-00 study. *J Palliat Care* 2010;26(3):176-83.
173. Benitez-Rosario MA, Salinas-Martin A, Gonzalez-Guillermo T, Feria M. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio. *J Pain Symptom Manage* 2011;41(6):1098-105.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.08.017>
174. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;Issue 6:CD003351.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003351.pub3>
175. Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996;43(4):379-83.
<http://dx.doi.org/10.1007/bf03011718>
176. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med* 2013;14(10):1505-17.
<http://dx.doi.org/10.1111/pme.12182>
177. Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003;26(3):867-75.
178. 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;3:277-84.
179. Zgaia AO, Irimie A, Sandesc D, Vlad C, Lisencu C, Rogobete A, *et al.* The role of ketamine in the treatment of chronic cancer pain. *Clujul Med* 2015;88(4):457-61.
<http://dx.doi.org/10.15386/cjmed-500>
180. Pickering G, Morel V, Micallef J. Ketamine et douleur chronique : une revue narrative de son efficacité et sécurité. *Thérapie* 2018;73(6):529-39.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2018.06.001>
181. Aneurin Bevan University Health Board. Specialist guidelines for using ketamine. Caerleon: NHS Wales; 2015.
<http://www.wales.nhs.uk/sites3/page.cfm?orgid=814&pid=49439>
182. BC Centre for Palliative Care. Inter-professional palliative symptom management guidelines New Westminster: BC-CPC; 2017.
<http://www.bc-cpc.ca/cpc/wp-content/uploads/2017/11/BCPC-Clinical-Best-Practices-Nov29-rev8.pdf>
183. Collège des médecins du Québec, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Ordre professionnel des inhalothérapeutes du Québec. La sédation analgésie. Montréal: CMQ; 2015.
<http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2015-04-01-fr-sedation-analgésie.pdf>
184. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017 - Point d'Information. Saint-Denis : ANSM; 2017.
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Inscription-sur-la-liste-des-stupefiants-des-preparations-injectables-a-base-de-ketamine-a-compter-du-24-avril-2017-Point-d-Information>
185. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Kétamine : risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées - Lettre aux professionnels de santé. Saint-Denis : ANSM; 2017.
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ketamine-risque-d-atteintes-uro-nephrologiques-endocriniennes-et-hepatiques-graves-lors-d-utilisations-prolongees-et-ou-a-doses-elevees-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
186. Stanton TR, Wand BM, Carr DB, Birklein F, Wasner GL, O'Connell NE. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Issue 8:CD004598.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004598.pub3>
187. Comité analyse et maîtrise du risque (CAMR). Intoxication aux anesthésiques locaux. Aide cognitive pour gestion de crise au bloc opératoire [en ligne]. Paris: Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR); 2016.
<https://sfar.org/wp-content/uploads/2019/09/Intoxication-aux-anesthésiques-locaux.pdf>
188. 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;7(3):138-40.
189. Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, Singh C, Haji AG, Jain D. A phase II pilot study to evaluate use of

intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2009;37(1):85-93.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.12.023>

190. Salas S, Auquier P, Duffaud F, Garnier SR, Deschamps M, Honore S, *et al.* Efficacy of lidocaine in patients receiving palliative care with opioid-refractory cancer pain with a neuropathic component: study protocol for a randomized controlled study. *Trials* 2014;15:318.

<http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-318>

191. Lee JT, Sanderson CR, Xuan W, Agar M. Lidocaine for Cancer Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Palliat Med* 2019;22(3):326-34.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2018.0257>

192. Seah DSE, Herschtal A, Tran H, Thakerar A, Fullerton S. Subcutaneous Lidocaine Infusion for Pain in Patients with Cancer. *J Palliat Med* 2017;20(6):667-71.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2016.0298>

193. Peixoto RD, Hawley P. Intravenous lidocaine for cancer pain without electrocardiographic monitoring: a retrospective review. *J Palliat Med* 2015;18(4):373-7.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2014.0279>

194. 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;7(5):660-7.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2004.7.660>

195. Beloeil H, Viel E, Navez ML, Fletcher D, Peronnet D. Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32(4):275-84.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2013.02.021>

196. 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(2-3):443-9.

197. Ertas IE, Sehirali S, Ozsezgin Ocek S, Sancı M, Arbak G, Yildirim Y. The effectiveness of subcutaneously implanted epidural ports for relief of severe pain in patients with advanced-stage gynecological cancer: a prospective study. *Agri* 2014;26(1):8-14.

<http://dx.doi.org/10.5505/agri.2014.14227>

198. Institut national du cancer. Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer. Boulogne Billancourt: INCa; 2012.

199. Narang S, Srinivasan SK, Zinboonyahoon N, Sampson CE. Upper antero-medial thigh as an alternative site for implantation of intrathecal pumps: A case series. *Neuromodulation* 2016;19(6):655-63.

<http://dx.doi.org/10.1111/ner.12469>

200. Deer TR, Prager J, Levy R, Rathmell J, Buchser E, Burton A, *et al.* Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by

intrathecal (intraspinale) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2012;15(5):436-64; discussion 64-6.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1403.2012.00476.x>

201. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E, Eldabe S, *et al.* The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation* 2017;20(2):96-132.

<http://dx.doi.org/10.1111/ner.12538>

202. Deer TR, Hayek SM, Pope JE, Lamer TJ, Hamza M, Grider JS, *et al.* The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Trial of Intrathecal Drug Delivery Infusion Therapy. *Neuromodulation* 2017;20(2):133-54.

<http://dx.doi.org/10.1111/ner.12543>

203. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Lamer TJ, Veizi IE, Erdek M, *et al.* The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Intrathecal Drug Delivery: Guidance for Improving Safety and Mitigating Risks. *Neuromodulation* 2017;20(2):155-76.

<http://dx.doi.org/10.1111/ner.12579>

204. Dupouiron D, Leblanc D, Demelliez-Merceron S, Bore F, Seegers V, Dubois PY, *et al.* Optimizing Initial Intrathecal Drug Ratio for Refractory Cancer-Related Pain for Early Pain Relief. A Retrospective Monocentric Study. *Pain Med* 2019.

<http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnz096>

205. Association francophone des soins oncologiques de support. Prise en charge de la douleur cancéreuse: Antalgie intrathécale. Bègles: AFSOS; 2014.

206. Direction générale de l'offre de soins, Institut national du cancer. INSTRUCTION N° DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer Bulletin Officiel Santé Protection sociale Solidarité 2017;(2017/4).

207. Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, *et al.* Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 2002;20(19):4040-9.

<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2002.02.118>

208. Mitchell A, McGhie J, Owen M, McGinn G. Audit of intrathecal drug delivery for patients with difficult-to-control cancer pain shows a sustained reduction in pain severity scores over a 6-month period. *Palliat Med* 2015;29(6):554-63.

<http://dx.doi.org/10.1177/0269216315570514>

209. Carvajal G, Dupouiron D, Seegers V, Lebrec N, Bore F, Dubois PY, *et al.* Intrathecal drug delivery systems for refractory pancreatic cancer pain: Observational follow-up study Over an 11-year period in a comprehensive cancer center. *Anesth Analg* 2018;126(6):2038-46.

<http://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000002903>

210. Kurita GP, Benthien KS, Nordly M, Mercadante S, Klepstad P, Sjogren P. The evidence of neuraxial administration of analgesics for cancer-related pain: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59(9):1103-15.
<http://dx.doi.org/10.1111/aas.12485>
211. Patel N, Huddart M, Makins H, Mitchell T, Gibbins JL, Graterol J, *et al.* 'Was it worth it?' Intrathecal analgesia for cancer pain: A qualitative study exploring the views of family carers. *Palliat Med* 2018;32(1):287-93.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269216317723777>
212. Hawley P, Beddard-Huber E, Grose C, McDonald W, Lobb D, Malysh L. Intrathecal infusions for intractable cancer pain: a qualitative study of the impact on a case series of patients and caregivers. *Pain Res Manag* 2009;14(5):371-9.
213. Staquet H, Dupoiron D, Nader E, Menei P. Intracerebroventricular pain treatment with analgesic mixtures including ziconotide for intractable pain. *Pain physician* 2016;19(6):E905-15.
214. Dupoiron D, Bore F, Lefebvre-Kuntz D, Brenet O, Debourmont S, Dixmierias F, *et al.* Ziconotide adverse events in patients with cancer pain: a multicenter observational study of a slow titration, multidrug protocol. *Pain physician* 2012;15(5):395-403.
215. Alicino I, Giglio M, Manca F, Bruno F, Puntillo F. Intrathecal combination of ziconotide and morphine for refractory cancer pain: a rapidly acting and effective choice. *Pain* 2012;153(1):245-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.002>
216. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, *et al.* Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(1):63-70.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.1.63>
217. Dupoiron D, Richard H, Chabert-Desnot V, Devys C, Leynia P, Boisdron-Celle M. In vitro stability of low-concentration ziconotide alone or in admixtures in intrathecal pumps. *Neuromodulation* 2014;17(5):472-82; discussion 82.
<http://dx.doi.org/10.1111/ner.12142>
218. Robert J, Sorrieul J, Rossignol E, Beaussart H, Kieffer H, Folliard C, *et al.* Chemical stability of morphine, ropivacaine, and ziconotide in combination for intrathecal analgesia. *Int J Pharm Compd* 2017;21(4):347-51.
219. Dupoiron D, Devys C, Bazin C, Folliard C, Lebre C, Bore F, *et al.* Rationale for prospective assays of intrathecal mixtures including morphine, ropivacaine and ziconotide: Prevention of adverse events and feasibility in clinical practice. *Pain physician* 2015;18(4):349-57.
220. Reck T, Chang EC, Bechir M, Kallenbach U. Applying a part of the daily dose as boli may improve intrathecal opioid therapy in patients with chronic pain. *Neuromodulation* 2016;19(5):533-40.
<http://dx.doi.org/10.1111/ner.12391>
221. Eldabe S, Duarte RV, Madzinga G, Batterham AM, Brookes ME, Gulve AP, *et al.* Comparison of the effects of intermittent boluses to simple continuous infusion on patients' global perceived effect in intrathecal therapy for pain: A randomized double-blind crossover study. *Pain Med* 2017;18(5):924-31.
<http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnw229>
222. Dupoiron D. Analgésie intrathécale en cancérologie. Principes état des lieux et perspectives. *Douleurs* 2016;17(3):128-34.
223. Mercadante S, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain* 2016;157(12):2657-63.
<http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000721>
224. Vasseur G. Prévalence des douleurs induites par les soins en hospitalisation à domicile [thèse] [doctorat en médecine]. Amiens: Université de Picardie Jules verne D'amiens; 2018.
225. Ambrogi V, Tezenas du Montcel S, Collin E, Coutaux A, Bourgeois P, Bourdillon F. Care-related pain in hospitalized patients: severity and patient perception of management. *Eur J Pain* 2015;19(3):313-21.
<http://dx.doi.org/10.1002/ejp.549>
226. Hôpitaux Universitaires de Genève. Le bon antalgique au bon moment (adultes). 2014.
227. Goynaud ML. Prise en charge préventive de la douleur induite par les actes diagnostiques et thérapeutiques : étude observationnelle des pratiques dans les services d'urgences des Pyrénées-Atlantiques et des Landes [docteur en médecine]. Bordeaux: Université de Bordeaux; 2016.
228. Davies AN. Breakthrough cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18(6):420.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11916-014-0420-9>
229. National Institute for Health and Care Excellence. Opioids for pain relief in palliative care overview. London: NICE; 2017.
230. Association francophone pour les soins oncologiques de support, Société française d'études et de traitement de la douleur, Société française d'accompagnement et de soins palliatifs, Poulain P, Michenot N, Ammar D, *et al.* Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse. Version Courte. Nice: SFETD; 2011.
http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/fentanyl_transmuqueux_2011_vc.pdf
231. Haute Autorité de Santé. Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer. Fiche bon usage des médicaments [Mise à jour]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/fbum_adp_mai_juillet2014.pdf

232. Mercadante S. Breakthrough pain in cancer patients: prevalence, mechanisms and treatment options. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28(5):559-64.
<http://dx.doi.org/10.1097/aco.0000000000000224>
233. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société française de médecine d'urgence, Vivien B, Adnet F, Bounes V, Cheron G, *et al.* Sédation et analgésie en structure d'urgence. (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). *Ann Fr Med Urgence* 2011;57-71.
234. Hériard-Dubreuil Nollet C. Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale en 2014 [thèse] [doctorat en médecine]. Paris: Université Paris Descartes - Faculté de Médecine ; 2015.
235. Cazarim GDS, Vercosa N, Carneiro L, Pastor R, da Silva EFV, Barrucand L, *et al.* A 50-50% mixture of nitrous oxide-oxygen in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A randomized and prospective clinical trial. *PloS one* 2018;13(4):e0195574.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0195574>
236. Livingston M, Lawell M, McAllister N. Successful use of nitrous oxide during lumbar punctures: A call for nitrous oxide in pediatric oncology clinics. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(11).
<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26610>
237. Loberg M, Furholm S, Hoff I, Aabakken L, Hoff G, Bretthauer M. Nitrous oxide for analgesia in colonoscopy without sedation. *Gastrointest Endosc* 2011;74(6):1347-53.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2011.07.071>
238. Serrie A, Krakowski I, Delorme C, Beltramo P, Allaert F-A. Analgésie inhalatoire : expérience et soulagement des patients (Étude SérénA). *Douleurs* 2012;13(3):115-23.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.douleur.2012.03.006>
239. Krakowski I, Baylot D, Chvetzoff G, Collin E, Coulouma R, Dixmieras F, *et al.* Prise en charge de la douleur au cours des procédures invasives en cancérologie : efficacité et acceptabilité du mélange inhalé 50 % N₂O/O₂ (MEOPA). *Douleur et Analgésie* 2010;23(2):113-20.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11724-010-0197-5>
240. Liu Q, Gao LL, Dai YL, Li YX, Wang Y, Bai CF, *et al.* Nitrous oxide/oxygen mixture for analgesia in adult cancer patients with breakthrough pain: A randomized, double-blind controlled trial. *Eur J Pain* 2018;22(3):492-500.
<http://dx.doi.org/10.1002/ejp.1144>
241. Pautex S, Vogt-Ferrier N, Zulian GB. Breakthrough pain in elderly patients with cancer: treatment options. *Drugs Aging* 2014;31(6):405-11.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40266-014-0181-5>
242. Spruyt O, Westerman D, Milner A, Bressel M, Wein S. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of methoxyflurane for procedural pain of a bone marrow biopsy. *BMJ Support Palliat Care* 2014;4(4):342-8.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2013-000447>
243. Nguyen NQ, Toscano L, Lawrence M, Moore J, Holloway RH, Bartholomeusz D, *et al.* Patient-controlled analgesia with inhaled methoxyflurane versus conventional endoscopist-provided sedation for colonoscopy: a randomized multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2013;78(6):892-901.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2013.05.023>
244. Wasiak J, Mahar PD, Paul E, Menezes H, Spinks AB, Cleland H. Inhaled methoxyflurane for pain and anxiety relief during burn wound care procedures: an Australian case series. *Int Wound J* 2014;11(1):74-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01067.x>
245. Jephcott C, Grummet J, Nguyen N, Spruyt O. A review of the safety and efficacy of inhaled methoxyflurane as an analgesic for outpatient procedures. *Br J Anaesth* 2018;120(5):1040-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.011>
246. Frangos J, Mikkonen A, Down C. Derivation of an occupational exposure limit for an inhalation analgesic methoxyflurane (Penthrox((R))). *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;80:210-25.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.012>
247. Nguyen NQ, Toscano L, Lawrence M, Phan VA, Singh R, Bampton P, *et al.* Portable inhaled methoxyflurane is feasible and safe for colonoscopy in subjects with morbid obesity and/or obstructive sleep apnea. *Endosc Int Open* 2015;3(5):E487-93.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392366>
248. Grummet J, Huang S, Konstantatos A, Frydenberg M. The 'green whistle': a novel method of analgesia for transrectal prostate biopsy. *BJU Int* 2012;110 Suppl 4:85-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11613.x>
249. Lee C, Woo HH. Penthrox inhaler analgesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *ANZ J Surg* 2015;85(6):433-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/ans.12694>
250. Huang S, Pepdjonovic L, Konstantatos A, Frydenberg M, Grummet J. Penthrox alone versus Penthrox plus periprostatic infiltration of local analgesia for analgesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *ANZ J Surg* 2016;86(3):139-42.
<http://dx.doi.org/10.1111/ans.12974>
251. Gaskell AL, Jephcott CG, Smithells JR, Sleight JW. Self-administered methoxyflurane for procedural analgesia: experience in a tertiary Australasian centre. *Anaesthesia* 2016;71(4):417-23.
<http://dx.doi.org/10.1111/anae.13377>
252. Page N, Nirabhawane V. Intranasal ketamine for the management of incidental pain during wound dressing in cancer patients: A pilot study. *Indian J Palliat Care* 2018;24(1):58-60.
http://dx.doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_143_17
253. Gatbois E, Balladur E, Gisolet G, Galinski M. Evaluation de l'utilisation du MEOPA en HAD: étude MEOPHAD. Résultats préliminaires. Paris: CNRD; 2011.

254. Verrat A. Évaluation du recours au MEOPA en médecine de ville [Thèse] Paris: Faculté de médecine Paris Descartes; 2012.
<https://www.reseau-lcd.org/documentation/>
255. Capriz F, Alberge MC, Couderc AL. MEOPA et sujet âgé : faisabilité et freins à son utilisation en institution. *Douleurs* 2012;13(4):175-80.
256. Chung WJ, Pharo GH. Successful use of ketamine infusion in the treatment of intractable cancer pain in an outpatient. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(1):2-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.09.004>
257. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, Direction générale de la santé. Circulaire DHOS/02/DGS/SD 5 D n°2002-98 du 19 février 2002 relative à l'organisation des soins palliatifs et de l'accompagnement, en application de la loi n°99-477 du 9 juin 1999, visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs. 2002.
258. Levy-Soussan M. Traitements étiologiques/soins de support/soins palliatifs : quelle continuité. *Rev du Prat* 2009;59(6):776-7.
259. Van Mechelen W, Aertgeerts B, De Ceulaer K, Thoosen B, Vermandere M, Warmenhoven F, *et al.* Defining the palliative care patient: a systematic review. *Palliat Med* 2013;27(3):197-208.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269216311435268>
260. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005;330(7498):1007-11.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.330.7498.1007>
261. Cherny NI. ESMO clinical practice guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii143-52.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu238>
262. Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, Haas CE, Luce JM, Rubenfeld GD, *et al.* Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College [corrected] of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36(3):953-63.
<http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181659096>
263. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, *et al.* Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [Update]. *J Clin Oncol* 2017;35(1):96-112.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.70.1474>
264. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, *et al.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(8):733-42.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1000678>
265. de Graeff A, Dean M. Palliative sedation therapy in the last weeks of life: a literature review and recommendations for standards. *J Palliat Med* 2007;10(1):67-85.
<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2006.0139>
266. Hahn MP. Review of palliative sedation and its distinction from euthanasia and lethal injection. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2012;26(1):30-9.
<http://dx.doi.org/10.3109/15360288.2011.650353>
267. Federatie Palliatieve Zorg Vlaanderen. Palliatieve sedatie-richtlijn voor de praktijk. Vilvoorde: FPZV; 2012.
http://www.pallialine.be/template.asp?f=rl_palliatieve_sedatie.htm
268. Irish Association for Palliative Care. Palliative sedation. Discussion paper [En ligne]. Dublin: IAPC; 2011.
269. Royal Dutch Medical Association. Guideline for Palliative Sedation Utrecht: KNMG; 2009.
https://palliativedrugs.com/download/091110_KNMG_Guideline_for_Palliative_sedation_2009_2_%5B1%5D.pdf
270. Norwegian Medical Association. Guidelines of the Norwegian Medical Association on palliative sedation. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2015;135(3):220-1.
<http://dx.doi.org/doi:10.4045/tidsskr.14.1116>
271. BC Centre for Palliative Care. Inter-professional palliative symptom management guidelines. Refractory symptoms and palliative sedation. New Westminster: BC-CPC; 2017.
<https://www.fraserhealth.ca/-/media/Project/FraserHealth/FraserHealth/Health-Professionals/Professionals-Resources/Hospice-palliative-care/Refractory-symptoms-and-palliative-sedation-therapy.pdf>
272. Champlain Hospice palliative, Rice J. The Champlain region palliative sedation therapy. Clinical practice and medication guidelines. Ottawa: CHP; 2018.
273. Alberta Health Services. Palliative sedation, adult all locations. Edmonton: AHS; 2018.
<https://extranet.ahsnet.ca/teams/policydocuments/1/klink/et-klink-ckv-palliative-sedation-adult-all-locations.pdf>
274. Hospice & Palliative Care Federation of Massachusetts. Palliative sedation protocol [en ligne] 2004.
https://cdn.ymaws.com/www.hospicefed.org/resource/resmgr/hpcfm_pdf_doc/pal_sed_protocol_2004.pdf
275. Verkerk M, van Wijlick E, Legemaate J, de Graeff A. A national guideline for palliative sedation in the Netherlands. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(6):666-70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.01.005>
276. Lux MR, Protus BM, Kimbrel J, Grauer P. A survey of hospice and palliative care physicians regarding palliative sedation practices. *Am J Hosp Palliat Care* 2017;34(3):217-22.
<http://dx.doi.org/10.1177/1049909115615128>
277. Hasselaar JG, Verhagen SC, Wolff AP, Engels Y, Crul BJ, Vissers KC. Changed patterns in Dutch palliative sedation practices after the introduction of a national guideline. *Arch Intern Med* 2009;169(5):430-7.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.613>

278. Società Italiana Di Cure palliative. Raccomandazioni della SICIP sulla sedazione terminale/sedazione palliativa. Milano: SICIP; 2007.
<https://www.fondazioneiuv.org/wp-content/uploads/2017/01/Sedazione-Terminale-Sedazione-Palliativa.pdf>
279. Morita T, Bito S, Kurihara Y, Uchitomi Y. Development of a clinical guideline for palliative sedation therapy using the Delphi method. *J Palliat Med* 2005;8(4):716-29.
<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2005.8.716>
280. Abarshi E, Rietjens J, Robijn L, Caraceni A, Payne S, Deliens L, *et al*. International variations in clinical practice guidelines for palliative sedation: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2017;7(3):223-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2016-001159>
281. Claessens P, Menten J, Schotsmans P, Broeckeaert B. Palliative sedation: a review of the research literature. *J Pain Symptom Manage* 2008;36(3):310-33.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.10.004>
282. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Sedación paliativa del PRCPEX. Madrid: SECPAL.
<http://www.secpal.com/Documentos/Blog/guia-de-sedacion.pdf>
283. Levy MH, Cohen SD. Sedation for the relief of refractory symptoms in the imminently dying: a fine intentional line. *Semin Oncol* 2005;32(2):237-46.
284. European Association for Palliative Care, Cherny NI, Radbruch L. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med* 2009;23(7):581-93.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269216309107024>
285. Billings JA. Humane terminal extubation reconsidered: the role for preemptive analgesia and sedation. *Crit Care Med* 2012;40(2):625-30.
<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318228235d>
286. Seale C. End-of-life decisions in the UK involving medical practitioners. *Palliat Med* 2009;23(3):198-204.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269216308102042>
287. Schildmann J, Schildmann E. Clinical and ethical challenges of palliative sedation therapy. The need for clear guidance and professional competencies. *Int J Clin Pract* 2013;67(11):1086-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12227>
288. Collège des médecins du Québec, Société québécoise des médecins de soins palliatifs. La sédation palliative en fin de vie. Montréal: CMQ; 2016.
<http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2016-08-29-fr-sedation-palliative-fin-de-vie.pdf>
289. Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Recours, à la demande du patient, à une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès : (SPCMJD) Évaluation du caractère réfractaire de la souffrance. Fiche repère SFAP. Paris: SFAP; 2017.
http://www.sfap.org/system/files/refractaire_v5_24052017_0.pdf
290. Alonso-Babarro A, Varela-Cerdeira M, Torres-Vigil I, Rodriguez-Barrientos R, Bruera E. At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. *Palliat Med* 2010;24(5):486-92.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269216309359996>
291. Caraceni A, Zecca E, Martini C, Gorni G, Campa T, Brunelli C, *et al*. Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. *Support Care Cancer* 2012;20(6):1299-307.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1217-6>
292. 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;8(1):20-5.
<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2005.8.20>
293. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, David F, Casuccio A. Controlled sedation for refractory symptoms in dying patients. *J Pain Symptom Manage* 2009;37(5):771-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.04.020>
294. Rietjens J, van Delden J, Onwuteaka-Philipsen B, Buiting H, van der Maas P, van der Heide A. Continuous deep sedation for patients nearing death in the Netherlands: descriptive study. *BMJ* 2008;336(7648):810-3.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39504.531505.25>
295. Vitetta L, Kenner D, Sali A. Sedation and analgesia-prescribing patterns in terminally ill patients at the end of life. *Am J Hosp Palliat Care* 2005;22(6):465-73.
<http://dx.doi.org/10.1177/104990910502200601>
296. Plonk WM, Jr., Arnold RM. Terminal care: the last weeks of life. *J Palliat Med* 2005;8(5):1042-54.
<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2005.8.1042>
297. Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(2):90-100.
<http://dx.doi.org/10.1038/ncponc1034>
298. du Couedic L, Morel V, Trehello L, Trehony A, Robert M, Sandron D. La BPCO : parent pauvre des soins palliatifs ? *Rev Mal Respir* 2012;29(9):1088-94.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2012.04.010>
299. Godbout K, Tremblay L, Lacasse Y. A distress protocol for respiratory emergencies in terminally ill patients with lung cancer or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hosp Palliat Care* 2016;33(9):817-22.
<http://dx.doi.org/10.1177/1049909115599952>
300. McGrath P, Leahy M. Catastrophic bleeds during end-of-life care in haematology: controversies from Australian research. *Support Care Cancer* 2009;17(5):527-37.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-008-0506-1>

301. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, Derni S, Fabbri L, Martini F, *et al.* Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1378-83.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2011.37.3795>
302. Beller EM, van Driel ML, McGregor L, Truong S, Mitchell G. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;Issue 1:CD010206.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010206.pub2>
303. Song HN, Lee US, Lee GW, Hwang IG, Kang JH, Eduardo B. Long-term intermittent palliative sedation for refractory symptoms at the end of life in two Cancer patients. *J Palliat Med* 2015;18(9):807-10.
<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2014.0357>
304. Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. SEDAPALL Typologie des pratiques sédatives à visée palliative en fin de vie. Paris: SFAP; 2017.
http://www.sfap.org/system/files/sedapall_vf1.pdf
305. Kettler D, Nauck F. Palliative care and involvement of anaesthesiology: current discussions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(2):173-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e328337331d>
306. Rousseau P. Existential suffering and palliative sedation: a brief commentary with a proposal for clinical guidelines. *Am J Hosp Palliat Care* 2001;18(3):151-3.
<http://dx.doi.org/10.1177/104990910101800303>
307. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Terminal sedation for existential distress. *Am J Hosp Palliat Care* 2000;17(3):189-95.
<http://dx.doi.org/10.1177/104990910001700313>
308. Koike K, Terui T, Takahashi Y, Hirayama Y, Mizukami N, Yamakage M, *et al.* Effectiveness of multidisciplinary team conference on decision-making surrounding the application of continuous deep sedation for terminally ill cancer patients. *Palliat Support Care* 2015;13(2):157-64.
<http://dx.doi.org/10.1017/s1478951513000837>
309. Anquinet L, Rietjens J, van der Heide A, Bruinsma S, Janssens R, Deliens L, *et al.* Physicians' experiences and perspectives regarding the use of continuous sedation until death for cancer patients in the context of psychological and existential suffering at the end of life. *Psychooncology* 2014;23(5):539-46.
<http://dx.doi.org/10.1002/pon.3450>
310. American Medical Association Council on Ethical and Judicial Affairs. Sedation to unconsciousness in end-of-life care. Chicago: American Medical Association; 2011.
<https://www.ama-assn.org/sites/ama-assn.org/files/corp/media-browser/public/about-ama/councils/Council%20Reports/council-on-ethics-and-judicial-affairs/a08-ceja-palliative-sedation.pdf>
311. Quill TE, Lo B, Brock DW, Meisel A. Last-resort options for palliative sedation. *Ann Intern Med* 2009;151(6):421-4.
312. Soh TL, Krishna LK, Sim SW, Yee AC. Distancing sedation in end-of-life care from physician-assisted suicide and euthanasia. *Singapore Med J* 2016;57(5):220-7.
<http://dx.doi.org/10.11622/smedj.2016086>
313. Imai K, Morita T, Yokomichi N, Mori M, Naito AS, Tsukuura H, *et al.* Efficacy of two types of palliative sedation therapy defined using intervention protocols: proportional vs. deep sedation. *Support Care Cancer* 2018;26(6):1763-71.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-4011-2>
314. Fainsinger RL, Landman W, Hoskings M, Bruera E. Sedation for uncontrolled symptoms in a South African hospice. *J Pain Symptom Manage* 1998;16(3):145-52.
315. Chiu TY, Hu WY, Lue BH, Cheng SY, Chen CY. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(6):467-72.
316. Kirk TW, Mahon MM. National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) position statement and commentary on the use of palliative sedation in imminently dying terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(5):914-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.01.009>
317. Cellarius V. 'Early terminal sedation' is a distinct entity. *Bioethics* 2011;25(1):46-54.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8519.2009.01747.x>
318. National Ethics Committee. The ethics of palliative sedation as a therapy of last resort. *Am J Hosp Palliative Care* 2006;23(6):483-91.
<http://dx.doi.org/10.1177/1049909106294883>
319. Gurschick L, Mayer DK, Hanson LC. Palliative Sedation: An Analysis of International Guidelines and Position Statements. *Am J Hosp Palliat Care* 2015;32(6):660-71.
<http://dx.doi.org/10.1177/1049909114533002>
320. Miccinesi G, Rietjens JA, Deliens L, Paci E, Bosshard G, Nilstun T, *et al.* Continuous deep sedation: physicians' experiences in six European countries. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(2):122-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.07.004>
321. Maltoni M, Pittureri C, Scarpi E, Piccinini L, Martini F, Turci P, *et al.* Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Ann Oncol* 2009;20(7):1163-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdp048>
322. Legemaate J, Verkerk M, van Wijlick E, de Graeff A. Palliative sedation in the Netherlands: starting-points and contents of a national guideline. *Eur J Health Law* 2007;14(1):61-73.
323. Rainbow J, Browne G, Lam L. Controlling seizures in the prehospital setting: Diazepam or midazolam? *J Paed Child Health* 2002;38(6):582-6.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1754.2002.00046.x>
324. Akin A, Bayram A, Esmaoglu A, Tosun Z, Aksu R, Altuntas R, *et al.* Dexmedetomidine vs midazolam for premedication of pediatric patients undergoing anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2012;22(9):871-6.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2012.03802.x>

325. Björkman S, Rigemar G, Idvall J. Pharmacokinetics of midazolam given as an intranasal spray to adult surgical patients. *Br J Anaesth* 1997;79(5):575-80.

<http://dx.doi.org/10.1093/bja/79.5.575>

326. Fainsinger RL, Waller A, Bercovici M, Bengtson K, Landman W, Hosking M, et al. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat Med* 2000;14(4):257-65.

<http://dx.doi.org/10.1191/026921600666097479>

327. Prado BL, Gomes DBD, Uson Junior PLS, Taranto P, Franca MS, Eiger D, et al. Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. *BMC Palliat Care* 2018;17(1):13.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12904-017-0264-2>

328. Cheng C, Roemer-Becuwe C, Pereira J. When midazolam fails. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(3):256-65.

329. Bolon M, Boulieu R, Flamens C, Paulus S, Bastien O. Sédation par le midazolam en réanimation: aspects pharmacologiques et pharmacocinétiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21(6):478-92.

330. Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, Tamburini M, Cassileth BR. Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. *J Palliat Care* 1990;6(3):7-11.

331. Bodnar J. A Review of Agents for Palliative Sedation/Continuous Deep Sedation: Pharmacology and Practical Applications. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2017;31(1):16-37.

<http://dx.doi.org/10.1080/15360288.2017.1279502>

332. Martin L, Fernandez C, Reveille J, Oliary J, Barretreau H. Long-acting benzodiazepine use in patients aged 75 years and more in a French general hospital *Int J Clin Pharmacy* 2013;35(5 Suppl 2):966.

333. Lopez-Sepulveda R, Martin Sances MS, Anaya Ordonez S, Garcia Lirola MA, Espinola Garcia ME. Impact of conciliation in institutionalised geriatric patients. *Eur J Hosp Pharm* 2016;23(Suppl 1):A4.

334. Reynaud-Davin I, Francony G, Fauvage B, Canet C, Coppo F, Payen JF. Évaluation d'un protocole d'arrêt de la sédation chez le patient cérébrolésé. *Ann Fr Anesth Réanim* 2012;31(2):109-13.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2011.10.018>

335. Stone P, Phillips C, Spruyt O, Waight C. A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. *Palliat Med* 1997;11(2):140-4.

<http://dx.doi.org/10.1177/026921639701100208>

336. 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;163(3):341-4.

337. Franken LG, de Winter BCM, Masman AD, van Dijk M, Baar FPM, Tibboel D, et al. Population

pharmacodynamic modelling of midazolam induced sedation in terminally ill adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(2):320-30.

<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13442>

338. Hosgood JR, Kimbrel JM, McCrate Protus B, Grauer PA. Evaluation of subcutaneous phenobarbital administration in hospice patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2016;33(3):209-13.

<http://dx.doi.org/10.1177/1049909114555157>

339. Wysowski DK, Pollock ML. Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. *Anesthesiology* 2006;105(5):1047-51.

340. McWilliams K, Keeley PW, Waterhouse ET. Propofol for terminal sedation in palliative care: a systematic review. *J Palliat Med* 2010;13(1):73-6.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2009.0126>

341. Lundstrom S, Zachrisson U, Furst CJ. When nothing helps: propofol as sedative and antiemetic in palliative cancer care. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(6):570-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.05.017>

342. Ciais JF, Tremellat F, Castelli-Prieto M, Jestin C. Sedation by propofol for painful care procedures at the end of life: A pilot study. *Propofol 1. J Palliat Med* 2017;20(3):282-4.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2016.0184>

343. Gollaher T, Baker K. Administration of propofol for sedation of non-mechanically ventilated patients in non-critical care areas by anesthesia providers and non-anesthesia trained healthcare providers: a systematic review. *JB I library of systematic reviews* 2012;10(46):2944-97.

344. Sztark F, Lagneau F. Médicaments de la sédation et de l'analgésie. *Ann Fr Anesth Réanim* 2008;27(7-8):560-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2008.04.008>

345. Snead OC, 3rd, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005;352(26):2721-32.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr044047>

346. Ciais JF, Jacquin PH, Pradier C, Castelli-Prieto M, Baudin S, Tremellat F. Using Sodium Oxybate (Gamma Hydroxybutyric Acid) for Deep Sedation at the End of Life. *J Palliat Med* 2015;18(10):822.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2015.0221>

347. Sardin B, Marsaud JP, Quesnel PA, Terrier G, Bourzeix JV, Grouille D. Quand le midazolam ne suffit plus. Mise au point et protocoles de Limoges. *Méd Palliat* 2018;17(3):148-66.

348. Bay T, Eghorn LF, Klein AB, Wellendorph P. GHB receptor targets in the CNS: focus on high-affinity binding sites. *Biochem Pharmacol* 2014;87(2):220-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.10.028>

349. Servin F. Pharmacologie des benzodiazépines utilisées en anesthésieréanimation. Dans: *Encycl Méd*

Chir, Anesthésie-Réanimation. tome 11995. p. 36-369-B-10.

350. Prommer E. Review article: dexmedetomidine: does it have potential in palliative medicine? *Am J Hosp Palliat Care* 2011;28(4):276-83.

<http://dx.doi.org/10.1177/1049909110389804>

351. Pichot C, Longrois D, Ghignone M, Quintin L. Dexmedetomidine et clonidine : revue de leurs propriétés pharmacodynamiques en vue de définir la place des agonistes alpha-2 adrenergiques dans la sédation en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim* 2012;31(11):876-96.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2012.07.018>

352. Hilliard N, Brown S, Mitchinson S. A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit. *Palliat Med* 2015;29(3):278-81.

<http://dx.doi.org/10.1177/0269216314556923>

353. Komasa N, Kimura Y, Hato A, Ikegaki J. Three successful cases of continuous dexmedetomidine infusion for the treatment of intractable delirium associated with cancer pain. *Masui* 2013;62(1450):2.

354. Komasa N, Ikegaki J. [A case of dexmedetomidine administration for slight end-stage sedation in a patient with sudden continuous bleeding]. *Masui* 2014;63(5):568-71.

355. Soares LG, Naylor C, Martins MA, Peixoto G. Dexmedetomidine: a new option for intractable distress in the dying. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(1):6-8.

356. Majumdar M, Wilks B, Charlesworth D. Safe and efficacious use of dexmedetomidine over a prolonged duration for anxiolysis and as an adjunct to analgesia during end-of-life care. *J Palliat Care* 2015;31(4):265-7.

<http://dx.doi.org/10.1177/082585971503100409>

357. Kent CD, Kaufman BS, Lowy J. Dexmedetomidine facilitates the withdrawal of ventilatory support in palliative care. *Anesthesiology* 2005;103(2):439-41.

358. O'Hara C, Tamburro RF, Ceneviva GD. Dexmedetomidine for Sedation during Withdrawal of Support. *Palliat Care* 2015;9:15-8.

<http://dx.doi.org/10.4137/pct.s27954>

359. Barends CRM, Absalom A, van Minnen B, Vissink A, Visser A. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PloS one* 2017;12(1):e0169525-e.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0169525>

360. Radek L, Kallionpää RE, Karvonen M, Scheinin A, Maksimow A, Langsjo J, et al. Dreaming and awareness during dexmedetomidine- and propofol-induced unresponsiveness. *Br J Anaesth* 2018;121(1):260-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2018.03.014>

361. Schuman ZD, Abraham JL. Implementing institutional change: an institutional case study of palliative sedation. *J Palliat Med* 2005;8(3):666-76.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2005.8.666>

362. Anquinet L, Rietjens JA, Vandervoort A, van der Steen JT, Vander Stichele R, Deliens L, et al. Continuous deep sedation until death in nursing home residents with dementia: a case series. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(10):1768-76.

<http://dx.doi.org/10.1111/jgs.12447>

363. Papavasiliou EE, Chambaere K, Deliens L, Brearley S, Payne S, Rietjens J, et al. Physician-reported practices on continuous deep sedation until death: A descriptive and comparative study. *Palliat Med* 2014;28(6):491-500.

<http://dx.doi.org/10.1177/0269216314530768>

364. Rosengarten OS, Lamed Y, Zisling T, Feigin A, Jacobs JM. Palliative sedation at home. *J Palliat Care* 2009;25(1):5-11.

365. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Fusco F, Aielli F, Adile C, et al. Palliative sedation in advanced cancer patients followed at home: a retrospective analysis. *J Pain Symptom Manage* 2012;43(6):1126-30.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.06.027>

366. Porzio G, Aielli F, Verna L, Micolucci G, Aloisi P, Ficorella C. Efficacy and safety of deep, continuous palliative sedation at home: a retrospective, single-institution study. *Support Care Cancer* 2010;18(1):77-81.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-009-0632-4>

367. Mercadante S, Masedu F, Mercadante A, Marinangeli F, Aielli F. Attitudes of palliative home care physicians towards palliative sedation at home in Italy. *Support Care Cancer* 2017;25(5):1615-20.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-3581-3>

368. Bulli F, Miccinesi G, Biancalani E, Fallai M, Mannocci M, Paci E, et al. Continuous deep sedation in home palliative care units: case studies in the Florence area in 2000 and in 2003-2004. *Minerva Anestesiol* 2007;73(5):291-8.

369. Rys S, Mortier F, Deliens L, Bilsen J. The practice of continuous sedation until death in nursing homes in Flanders, Belgium: a nationwide study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(10):1869-76.

<http://dx.doi.org/10.1111/jgs.13073>

370. Calvo-Espinos C, Ruiz de Gaona E, Gonzalez C, Ruiz de Galarreta L, Lopez C. Palliative sedation for cancer patients included in a home care program: a retrospective study. *Palliat Support Care* 2015;13(3):619-24.

<http://dx.doi.org/10.1017/s1478951514000200>

371. Pompili A, Telera S, Villani V, Pace A. Home palliative care and end of life issues in glioblastoma multiforme: results and comments from a homogeneous cohort of patients. *Neurosurg Focus* 2014;37(6):E5.

<http://dx.doi.org/10.3171/2014.9.focus14493>

372. Anquinet L, Raus K, Sterckx S, Smets T, Deliens L, Rietjens JA. Similarities and differences between continuous sedation until death and euthanasia - professional caregivers' attitudes and experiences: a focus group study. *Palliat Med* 2013;27(6):553-61.

<http://dx.doi.org/10.1177/0269216312462272>

373. Blanchet V, Viallard ML, Aubry R. Sédation en médecine palliative : recommandations chez l'adulte et spécificités au domicile et en gériatrie. *Méd Palliat* 2010;9(2):59-70.

374. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, *et al.* The Richmond agitation-sedation scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1338-44.

<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2107138>

375. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Verdier R, Henriette K, Lefrant JY, *et al.* Validation de l'échelle de vigilance-agitation de Richmond traduite en langue française. *Ann Fr Anesth Réanim* 2006;25(7):696-701.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2006.02.017>

376. Krooupa AM, Vivat B, McKeever S, Marcus E, Sawyer J, Stone P. Identification and evaluation of observational measures for the assessment and/or monitoring of level of consciousness in adult palliative care patients: A systematic review for I-CAN-CARE. *Palliat Med* 2019;269216319871666.

<http://dx.doi.org/10.1177/0269216319871666>

377. Benitez-Rosario MA, Castillo-Padros M, Garrido-Bernet B, Gonzalez-Guillermo T, Martinez-Castillo LP, Gonzalez A. Appropriateness and reliability testing of the modified Richmond Agitation-Sedation Scale in Spanish patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2013;45(6):1112-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.05.015>

378. Frasca M, Burucoa B, Domecq S, Robinson N, Dousset V, Cadenne M, *et al.* Validation of the Behavioural Observation Scale 3 for the evaluation of pain in adults. *Eur J Pain* 2017;21(9):1475-84.

<http://dx.doi.org/10.1002/ejp.1049>

379. Campbell ML, Templin T, Walch J. A respiratory distress observation scale for patients unable to self-report dyspnea. *J Palliat Med* 2010;13(3):285-90.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2009.0229>

380. Sahut d'Izarn M, Chinnet T, Guirimand F. Dyspnée en soins palliatifs : épidémiologie, neurophysiologie et évaluation. *Méd Palliat* 2016;15(2):69-77.

381. Dean MM, Cellarius V, Henry B, Oneschuk D, Librach Canadian Society Of Palliative Care Physicians Taskforce SL. Framework for continuous palliative sedation therapy in Canada. *J Palliat Med* 2012;15(8):870-9.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2011.0498>

382. Braun TC, Hagen NA, Clark T. Development of a clinical practice guideline for palliative sedation. *J Palliat Med* 2003;6(3):345-50.

<http://dx.doi.org/10.1089/109662103322144655>

383. Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce, Dean MM, Cellarius V, Henry B, Oneschuk D. Framework for continuous palliative sedation therapy in Canada. *J Palliat Med* 2012;15(8):870-9.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2011.0498>

384. Integraa kankercentrum Nederland. Palliative sedation (2.0). Utrecht: IKNL; 2010.

385. Swart SJ, van der Heide A, Brinkkemper T, van Zuylen L, Perez R, Rietjens J. Continuous palliative sedation until death: practice after introduction of the Dutch national guideline. *BMJ Support Palliat Care* 2012;2(3):256-63.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2011-000063>

386. Beneton A, Vallard A, Brosse C, Poenou G, Pacaut C, Magne N, *et al.* Appel à une meilleure utilisation du midazolam en fin de vie : évaluation des pratiques professionnelles dans un service d'oncologie médicale. *Bull Cancer* 2017;104(11):929-36.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.003>

387. Forde R, Materstvedt LJ, Markestad T, Kongsgaard UE, von Hofacker S, Brelin S, *et al.* Palliative sedation at the end of life. Revised guidelines. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2015;135(3):220-1.

<http://dx.doi.org/10.4045/tidsskr.14.1116>

388. Schur S, Weixler D, Gabl C, Kreye G, Likar R, Masel EK, *et al.* Sedation at the end of life - a nationwide study in palliative care units in Austria. *BMC Palliat Care* 2016;15:50.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12904-016-0121-8>

389. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011;25(5):504-15.

<http://dx.doi.org/10.1177/0269216311406577>

390. Bobb B. A Review of Palliative Sedation. *Nurs Clin North Am* 2016;51(3):449-57.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cnur.2016.05.008>

391. Dreyer PS, Felding M, Klitnaes CS, Lorenzen CK. Withdrawal of invasive home mechanical ventilation in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis: ten years of Danish experience. *J Palliat Med* 2012;15(2):205-9.

<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2011.0133>

392. Pham TN, Otto A, Young SR, Kramer CB, Heimbach DM, Gibran NS, *et al.* Early withdrawal of life support in severe burn injury. *J Burn Care Res* 2012;33(1):130-5.

<http://dx.doi.org/10.1097/BCR.0b013e31823e598d>

393. Oosten AW, Oldenmenger WH, van Zuylen C, Schmitz PI, Bannink M, Lieveer PJ, *et al.* Higher doses of opioids in patients who need palliative sedation prior to death: cause or consequence? *Eur J Cancer* 2011;47(15):2341-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.057>

394. Robijn L, Cohen J, Rietjens J, Deliens L, Chambaere K. Trends in continuous deep sedation until death between 2007 and 2013: A repeated nationwide survey. *PLoS One* 2016;11(6):e0158188.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158188>

395. Schildmann EK, Schildmann J, Kieseewetter I. Medication and monitoring in palliative sedation therapy: a systematic review and quality assessment of published guidelines. *J Pain Symptom Manage* 2015;49(4):734-46.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.08.013>

396. Reuzel RP, Hasselaar GJ, Vissers KC, van der Wilt GJ, Groenewoud JM, Crul BJ. Inappropriateness of using opioids for end-stage palliative sedation: a Dutch study. *Palliat Med* 2008;22(5):641-6.

<http://dx.doi.org/10.1177/0269216308091867>

397. Borgsteede SD, Rhodius CA, De Smet PA, Pasman HR, Onwuteaka-Philipsen BD, Rurup ML. The use of opioids at the end of life: knowledge level of pharmacists and cooperation with physicians. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(1):79-89.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-010-0901-7>

398. Gambles M, McGlinchey T, Latten R, Dickman A, Lowe D, Ellershaw JE. How is agitation and restlessness managed in the last 24 h of life in patients whose care is supported by the Liverpool care pathway for the dying patient? *BMJ Support Palliat Care* 2011;1(3):329-33.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2011-000075>

399. Herndon CM, Zimmerman E. High-dose propofol drip for palliative sedation: a case report. *Am J Hosp Palliat Care* 2008;25(6):492-5.

<http://dx.doi.org/10.1177/1049909108319268>

400. Covarrubias-Gomez A, Lopez Collada-Estrada M. Propofol-based palliative sedation to treat antipsychotic-resistant agitated delirium. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2017;31(3-4):190-4.

<http://dx.doi.org/10.1080/15360288.2017.1315476>

401. Cameron D, Bridge D, Blitz-Lindeque J. Use of sedation to relieve refractory symptoms in dying patients. *S Afr Med J* 2004;94(6):445-9.

402. Maltoni M, Miccinesi G, Morino P, Scarpi E, Bulli F, Martini F, *et al.* Prospective observational Italian study on palliative sedation in two hospice settings: differences in casemixes and clinical care. *Support Care Cancer* 2012;20(11):2829-36.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-012-1407-x>

403. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Do hospice clinicians sedate patients intending to hasten death? *J Palliat Care* 1999;15(3):20-3.

404. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The decision-making process in sedation for symptom control in Japan. *Palliat Med* 1999;13(3):262-4.

<http://dx.doi.org/10.1177/026921639901300313>

405. Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, Miyoshi M, Nakaho T, Nishitaten K, *et al.* Ethical validity of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(4):308-19.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.03.016>

406. Muller-Busch HC, Andres I, Jehser T. Sedation in palliative care - a critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliat Care* 2003;2(1):2.

<http://dx.doi.org/10.1186/1472-684x-2-2>

407. Radha Krishna LK, Poulouse VJ, Goh C. The use of midazolam and haloperidol in cancer patients at the end of life. *Singapore Med J* 2012;53(1):62-6.

408. Rietjens JA, van Zuylen L, van Veluw H, van der Wijk L, van der Heide A, van der Rijt CC. Palliative sedation in a specialized unit for acute palliative care in a cancer hospital: comparing patients dying with and without palliative sedation. *J Pain Symptom Manage* 2008;36(3):228-34.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.10.014>

Droit d'auteur

Ce document est publié par la Haute Autorité de santé qui en détient les droits. À l'exception des contenus auxquels sont attachés des droits de propriété intellectuelle de tiers, les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées conformément aux articles L. 321-1 et suivants du code des relations entre le public et l'administration. La réutilisation de ces documents est soumise à la condition qu'ils ne soient pas altérés, leur sens dénaturé et que leur source et la date de leur dernière mise à jour soient mentionnés.

Les éléments suivants, auxquels sont attachés des droits de propriété intellectuelle de tiers, ne sont pas réutilisables sans l'accord préalable des intéressés :

-[préciser le nom et l'auteur des documents]

Si vous souhaitez reproduire ou réutiliser ces contenus, merci de bien vouloir contacter le Service juridique de la Haute Autorité de Santé pour connaître les conditions applicables à leur utilisation à l'adresse suivante : [service.juridique\[at\]has-sante.fr](mailto:service.juridique[at]has-sante.fr).

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail et/ou de lecture :

Société française de pharmacologie et de thérapeutique* (SFPT)

Collège de la médecine générale* (CMG)

Collège infirmier français* (CIF)

Fédération Jusqu'à la mort accompagner la vie* (JALMALV)

Société française d'anesthésie-réanimation* (SFAR)

Société française d'accompagnement et de soins palliatifs* (SFAP)

Collège de la pharmacie d'officine et pharmacie hospitalière* (CPOPH)

Société de réanimation de langue française* (SRLF)

Société française d'étude et de traitement de la douleur* (SFETD)

Conseil national professionnel de gériatrie*

Société française du cancer*

France Assos Santé

Association francophone des soins oncologiques de support* (Afsos)

Association pour le droit à mourir dans la dignité (ADMD)

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

Le Centre national des soins palliatifs et de la fin de vie (CNSPFV) a été sollicité au moment de la phase de lecture.

► Groupe de travail

Pr Régis Aubry, médecin de soins palliatifs, gériatre, Besançon - président du groupe de travail

Dr Matthieu Frasca, médecin de soins palliatifs, algologue, Bordeaux - chargé de projet

Dr Marie Péchard, médecin de soins palliatifs, algologue, Saint-Cloud - chargée de projet

Dr Erwan Treillet, médecin de soins palliatifs, algologue, Colmar - chargé de projet

M. Emmanuel Nouyrigat, Saint-Denis - chef de projet HAS

Mme Marie Augé-Caumon, docteur en pharmacie d'officine, Paris

Dr Gisèle Chvetzoff, oncologue, Lyon

Dr Jean-Claude Darrieux, médecin généraliste, Les Essarts-Le Roi

Dr Denis Dupoirion, anesthésiste-réanimateur, Angers

Mme Barbara Edda Messi, infirmière, Paris

Mme Julie Fulcrand, docteur en pharmacie, pharmacie clinique, Valenciennes

M. Sylvain Gueho, ANSM, Saint-Denis

Dr Charles-Henry Guez, médecin généraliste, Sainte-Foy-lès-Lyon

Dr Godefroy Hirsch, médecin de soins palliatifs, Blois

Dr Matthieu Le Dorze, anesthésiste-réanimateur, Paris

Dr Marie-Suzanne Léglise, médecin gériatre, Montpellier

Dr Nathalie Michenot, médecin de soins palliatifs, Le Chesnay

Dr Philippe Poulain, anesthésiste-réanimateur, Tarbes

Pr Jean Reignier, médecine intensive-réanimation, Nantes

Mme Brigitte Revol-Hérissou, infirmière, Villecresnes

Dr Bertrand Sardin, anesthésiste-réanimateur, Limoges

(#) Expert en désaccord avec la version définitive de la recommandation de bonne pratique.

► **Groupe de lecture**

Dr Gilles Allano, anesthésiste-réanimateur, algologue, Lorient

Dr Laurent Baron, médecin généraliste, Tarbes

Dr Carole Bouleuc, oncologue, Paris

Dr Élodie Brunel, anesthésiste-réanimateur, Toulouse

Dr Françoise Capriz, médecin gériatre, algologue, Nice

Dr Jean Chasseriau, médecin généraliste retraité, Rochefort

Dr Romain Chiquet, médecin généraliste, algologue, Lille

Dr Jean-François Ciais, anesthésiste-réanimateur, médecin de soins palliatifs, Monaco

Mme Frédérique Claudot, juriste, docteur en droit, droit de la santé et éthique, Vandœuvre-lès-Nancy

Dr Bich Dang Vu-Hellet, médecin de soins palliatifs, algologue, Férolles-Attilly

Mme Monique Debard, cadre de santé paramédical, Paris

Dr Thierry Delorme, médecin généraliste, algologue, Angers

Dr Sophie Demeret, médecin réanimateur, neurologue, Paris

Dr Mario Di Palma, oncologue médical, Paris

Mme Bernadette Dupire, docteur en pharmacie, Paris

Dr Adrien Evin, médecin de soins palliatifs, Nantes

Dr Michaela Fabre, médecin de soins palliatifs, algologue, Le Puy-en-Velay

Dr Gwladys Fontaine, médecin algologue, Senlis

Dr Jean-Marie Gomas, médecin de soins palliatifs, algologue, gériatre, Paris

Dr Virginie Guastella, algologue, médecin de soins palliatifs, Cebazat

Dr Frédéric Guirimand, médecin de soins palliatifs, Paris

M. Vincent Kuntz, docteur en pharmacie, Strasbourg

Dr Sophie Laurent, médecin algologue, Villejuif

Dr Marie-Thérèse Leblanc-Briot, représentante de patients et usagers, médecin en gériatrie et soins palliatifs, Château-Gontier

Pr Anne-Marie Lehr-Drylewicz, médecin généraliste, Tours

Dr Antoine Lemaire, médecin de soins palliatifs, algologue, Valenciennes

Dr Michèle Lévy-Soussan, médecin interniste, Paris

Mme Évelyne Malaquin-Pavan, infirmière, Paris

Dr Olivier Mermet, médecin généraliste, Saint-Pourçain-sur-Sioule

Pr Fabrice Michel, anesthésiste-réanimateur, Marseille

Mme Eva Molina, infirmière, Saint-Cloud

Dr Dominique Monnin, anesthésiste-réanimateur, Bordeaux

Pr Stéphane Moreau, hématologie clinique, Limoges

Dr Ségolène Perruchio, médecin de soins palliatifs, Puteaux

Dr Colette Peyrard, représentante de patients et usagers, anesthésiste retraitée, Vienne

Dr Stéphane Picard, médecin de soins palliatifs, Paris

Pr Gisèle Pickering, médecin généraliste, pharmacologue clinicien, algologue, Clermont-Ferrand

Dr Paul-Antoine Quesnel, médecin généraliste, Limoges

Pr René Robert, médecine intensive-réanimation, Poitiers

M. Eric Ruspini, docteur en pharmacie, Gerbéviller

Dr Stéphanie Träger, oncologue médical, Stains

Mme Anaïs Varlet-Bécu, infirmière, Senones

Dr Jean-Luc Vidal, médecin de soins palliatifs, Avignon

Dr Christine Villatte-De Figueiredo, médecin algologue, Clermont-Ferrand

Dr Justine Weber, médecin généraliste, Strasbourg

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Fiche descriptive

Titre	Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	Mieux définir les modalités d'utilisation des traitements médicamenteux, en particulier hors AMM, en situation palliative et phase terminale chez l'adulte : • pour l'antalgie des douleurs rebelles ou la prévention des douleurs rebelles provoquées ; • pour la sédation, qu'elle soit proportionnée ou profonde et continue maintenue jusqu'au décès ; • y compris, le cas échéant, les modalités spécifiques au domicile.
Patients ou usagers concernés	Tout patient adulte relevant de soins palliatifs souffrant de douleurs rebelles ou nécessitant une sédation
Professionnel(s) concerné(s)	Tout professionnel de santé confronté aux patients en situations palliatives.
Demandeur	Direction générale de la santé (DGS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : M. Emmanuel Nouyrigat, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Pierre Gabach) Secrétariat : Mme Sladana Praizovic
Recherche documentaire	De janvier 2005 à juillet 2018, puis veille jusqu'à juillet 2019 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique) Réalisée par M. Philippe Canet, avec l'aide de Mme Laurence Frigère (chef du service documentation – veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Dr Matthieu Frasca, médecin de soins palliatifs, algologue, Bordeaux - chargé de projet Dr Marie Péchard, médecin de soins palliatifs, algologue, Saint-Cloud - chargée de projet Dr Erwan Treillet, médecin de soins palliatifs, algologue, Colmar - chargé de projet
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (président : Pr Régis Aubry, médecin de soins palliatifs, gériatre, Besançon), groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur le site DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en janvier 2020
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Argumentaire scientifique et fiches outils, téléchargeables sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Guide du parcours de soins disponible sur le site de la HAS : « Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? »

~



Erreur ! Signet non défini.Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur