

juillet
2019

BON USAGE DU MIDAZOLAM

Recommandations aux professionnels de santé
et directions de leurs établissements.

CADRE RÉGLEMENTAIRE

En fin de vie, certains patients peuvent présenter des souffrances réfractaires.

Est défini comme réfractaire tout symptôme dont la perception est jugée insupportable par le patient et qui ne peut être soulagé en dépit des efforts obstinés pour trouver un protocole thérapeutique adapté sans compromettre la conscience du patient. Si la cause de cette souffrance est possiblement réversible, une sédation temporaire pourra être proposée. Il existe deux catégories de sédation :

- les sédations proportionnées, c'est-à-dire de profondeur et de durée proportionnelles au soulagement du symptôme ;
- les sédations profondes et continues, maintenues jusqu'au décès.

Les sédations proportionnées peuvent être légères ou profondes selon l'intensité du symptôme à soulager. La plupart du temps, un niveau de sédation équivalent à un score RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) de -2 ou -3 suffit ; parfois, un niveau de sédation plus profond est nécessaire, souvent en situation d'urgence (RASS -4). Le niveau de sédation recherché peut varier au cours du temps afin de s'adapter aux besoins du patient. De plus, les sédations proportionnées peuvent être transitoires ou continues (maintenues jusqu'au décès) si la durée du symptôme le nécessite. Elles correspondent aux sédations P1 ou P2 et D1, D2 ou D3d de la typologie SEDAPALL :

- ◆ Les sédations proportionnées transitoires peuvent être courtes (dose initiale unique) ou prolongées (dose initiale + dose d'entretien). L'administration d'une dose unique peut en effet parfois permettre une sédation de durée suffisante au soulagement du symptôme (douleur induite courte ou symptôme rapidement soulagé par la réadaptation du traitement de fond). À l'inverse, un symptôme se prolongeant au-delà de la durée d'action de la dose initiale nécessitera une dose d'entretien.
- ◆ Les sédations proportionnées continues peuvent être maintenues jusqu'au décès. Elles diffèrent cependant de la sédation profonde et continue, maintenue jusqu'au décès, par le fait que, comme pour les sédations transitoires, le niveau de sédation s'adapte au degré de soulagement du symptôme. Elles ne sont donc pas forcément profondes.

Pour les sédations profondes et continues, maintenues jusqu'au décès (SPCMD), l'objectif est un niveau de profondeur de la sédation (RASS -4, -5), quels que soient les besoins liés aux symptômes du patient. Le niveau de sédation sera maintenu profond jusqu'au décès du patient (SEDAPALL P2 D3a, b ou c). En l'absence de cause réversible et à l'approche du décès, une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès du patient pourra être proposée.

Il s'agit d'une procédure encadrée par la loi du 2 février 2016¹ créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie. La SPCMD a pour seul objectif d'apaiser les souffrances du patient.

Un patient peut demander une SPCMD dans les deux situations suivantes :

- s'il présente une souffrance réfractaire alors qu'il est atteint d'une affection grave et incurable et que le pronostic vital est engagé à court terme ;
- si, atteint d'une affection grave et incurable, il décide d'arrêter un traitement et que cette décision engage son pronostic vital à court terme et est susceptible d'entraîner une souffrance insupportable.

Avant toute mise en œuvre d'une SPCMD, il est nécessaire de vérifier que le patient a les capacités de discernement nécessaires et que sa demande est libre suite à une information loyale, claire et appropriée.

Chez un patient qui ne peut pas exprimer sa volonté, le médecin peut décider d'arrêter un traitement de maintien en vie au titre du refus de l'obstination déraisonnable, il met alors en œuvre une SPCMD.

Dans le cas où le patient s'y est opposé dans ses directives anticipées mais que le médecin juge celles-ci inappropriées et refuse de les appliquer, il doit mettre en œuvre une procédure collégiale² inscrite au dossier médical du patient (article L. 1111-1 du code de la santé publique).

¹LOI n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie.

²Décret no 2016-1066 du 3 août 2016 modifiant le code de déontologie médicale et relatif aux procédures collégiales et au recours à la sédation profonde et continue jusqu'au décès prévus par la loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie (articles R. 4127-37-1 et suivants du code de la santé publique)

CADRE RÉGLEMENTAIRE (SUITE)

En l'absence de directive anticipée du patient et si le médecin décide l'arrêt des traitements, il doit également suivre une procédure collégiale qui prend la forme d'une concertation avec les membres présents de l'équipe de soins, et de l'avis motivé d'au moins un médecin, appelé en qualité de consultant (un deuxième avis médical peut être nécessaire). Il ne doit exister aucun lien de nature hiérarchique entre le médecin en charge du patient et le consultant.

Dans tous les cas, l'avis de la personne de confiance désignée ou, à défaut, celui de la famille ou des proches sera recueilli et pris en compte.

À l'issue de la procédure collégiale, le médecin prenant en charge le patient prend la décision de réaliser ou non la SPCMD et en inscrit les motifs dans le dossier du patient, ainsi que l'ensemble de la procédure.

La SPCMD pourra alors être débutée uniquement en présence du médecin prescripteur. Le midazolam est la benzodiazépine de référence dans cette utilisation (pour sa rapidité d'action et sa réversibilité). Il s'agit d'une utilisation « hors AMM », mais des recommandations de bonne pratique (RBP) ont été rédigées par la

HAS et l'ANSM. Les opioïdes seuls ne doivent pas être utilisés pour induire une sédation ; ils seront en revanche poursuivis ou renforcés pour contrôler les douleurs et les dyspnées.

La mise en place d'une SPCMD doit s'intégrer dans une démarche d'évaluation régulière du patient et permettre à l'équipe de bénéficier de consignes écrites claires. Dans ce cas précis, un **médecin compétent en soins palliatifs** doit pouvoir être joint 24 h sur 24 pour assurer la continuité de prise en charge.

Elle est soumise à certaines exigences à domicile et en EHPAD :

- ◆ l'appui d'une équipe spécialisée en soins palliatifs,
- ◆ un médecin joignable 24h/24,
- ◆ une infirmière pouvant se déplacer (ou HAD),
- ◆ un relais continu de l'entourage (à domicile),
- ◆ un lit de repli en établissement de santé prévu,
- ◆ une fiche d'urgence palliative prête pour aider le médecin intervenant en situation d'urgence.

MODALITÉS D'APPROVISIONNEMENTS, RÉTROCESSION ET FACTURATION

Le midazolam (HYPNOVEL®) est un médicament inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et réservé à l'usage hospitalier. Un usage hors établissement de santé est toutefois encadré dans des indications en soins palliatifs par les recommandations de la HAS et de l'ANSM précitées. Il est disponible uniquement auprès des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé.

SPCMD ³	Syndrome réfractaire dont douleurs chroniques rebelles en situation de soins palliatifs ³⁻⁴
1/ PRESCRIPTION	
L'ordonnance est rédigée par le médecin en charge du patient (« le médecin en charge du patient, responsable de la décision, rédige la prescription après conseil, le cas échéant, auprès du médecin compétent en soins palliatifs »). Elle doit porter la mention « dans le cadre d'une prise en charge palliative » et préciser la posologie envisagée.	L'ordonnance initiale est rédigée par un médecin hospitalier spécialisé dans les soins palliatifs ; elle doit préciser la posologie et la conduite à tenir en cas d'urgence.
Précision Utile : Si le système d'information le permet, des paramétrages informatiques doivent être établis pour faire apparaître de façon systématique et explicite l'indication de la prescription de midazolam.	
2 A/ MODALITES D'APPROVISIONNEMENT pour la mise en place d'un traitement à domicile ou dans une structure médico-sociale sans PUI (EHPAD...)	
Approvisionnement par RETROCESSION auprès d'une PUI ⁵ **	
La facturation se réalise auprès de la caisse de sécurité sociale du patient.	
2 B/ MODALITES D'APPROVISIONNEMENT pour la mise en place d'un traitement dans une structure médico-sociale avec PUI (EHPAD...)	
Approvisionnement auprès de la PUI sur présentation de l'ordonnance **	

**en cas de SPCMD : La pharmacie peut s'assurer de l'existence d'une procédure collégiale auprès du médecin prescripteur.

³Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. Recommandations HAS. En cours d'actualisation.

⁴<http://www.sfap.org/system/files/sedation-phase-terminale.pdf>

⁵Décision du 20 décembre 2004 relative à la vente au public de certaines spécialités pharmaceutiques et certains aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et à leur prise en charge par l'assurance maladie.

ALTERNATIVES POSSIBLES

● L'UTILISATION DU MIDAZOLAM EST RECONNUE DANS LES SITUATIONS SUIVANTES :

1 les indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : sédation vigile, anesthésie et sédation en unité de soins intensifs soit avec prescription réservée à un médecin hospitalier soit administration par médecin spécialisé en anesthésie ou médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire.⁶

2 certaines utilisations hors AMM adossées à une donnée de référence telle que :

- la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès (SPCMD) et les précautions prévues par la loi Léonetti (article L.1110-5-1 et 2 et suivants du CSP) et rappelées dans le guide HAS²
- les symptômes réfractaires, sédations pour détresse en phase terminale notamment, la douleur chronique rebelle rencontrée à l'occasion de soins douloureux, en complément d'un traitement antalgique, après initiation du traitement par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou les soins palliatifs.²⁻³⁻⁴
- la sédation proportionnée transitoire courte dans les indications suivantes⁷ : les complications aiguës à risque vital immédiat (hémorragies cataclysmiques, détresses respiratoires asphyxiques, etc.); la persistance d'un symptôme réfractaire, vécu comme insupportable par le patient et qui ne peut être soulagé en dépit des efforts réalisés pour trouver un protocole thérapeutique adapté sans compromettre la conscience du patient.⁸

⁶RCP Médicament Midazolam.

⁷Guide d'aide à la décision dans la mise en œuvre d'une sédation pour détresse en phase terminale - recommandations SFAP HAS 2013.

⁸La sédation peut concerner la phase palliative ou la phase terminale de la maladie :

• La phase palliative est la période de la prise en charge durant laquelle les objectifs des soins et des traitements sont la prise en compte de la qualité de vie et, chaque fois que possible, la durée de vie, malgré l'impossibilité d'une guérison.

• La phase terminale correspond à la période de la prise en charge durant laquelle le décès est inévitable et proche. Les soins et les traitements n'ont alors pour seul objectif que le maintien de la qualité de la vie.

Dans le cadre de la SPCMD, les alternatives médicamenteuses sont décrites par les documents de référence (HAS et ANSM)² et rappellent que les opioïdes seuls ne doivent pas être utilisés pour induire une sédation. D'autres benzodiazépines éventuellement associées à un neuroleptique peuvent également être utilisés dans ces situations.⁹

● ET LES AUTRES SITUATIONS ?

Les utilisations de midazolam injectable notamment dans l'anxiolyse ou lors d'absence de possibilité de la voie orale ne sont pas reconnues et doivent faire orienter vers d'autres molécules orales ou injectables. L'utilisation de benzodiazépines à demi-vie plus longue est à envisager en respect de la réglementation sur les AMM des médicaments.

Le midazolam dans d'autres situations n'est pas plus reconnu que les autres benzodiazépines. Il ne présente aucune supériorité scientifique et les alternatives doivent être au maximum privilégiées pour les autres situations.

Molécule	Nom de Spécialité	Demi vie d'élimination
Clorazépate	TRANXENE® 20 mg / 2 mL	Métabolite actif entre 30 et 150 heures
Diazépam	VALIUM® 10 mg / 2 mL	Métabolite actif entre 30 et 150 heures
Lorazépam ¹⁰	ATIVAN® 4 mg / mL	10 à 20 heures

⁹https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-03/app_164_guide_pds_sedation_web.pdf

¹⁰Disponible en France uniquement via une démarche de demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative à évaluer avec l'ANSM pour chaque patient. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/ATIVAN-4-mg-ml-solution-injectable>

RESSOURCES LOCALES EN SOINS PALLIATIFS

Sur l'ensemble du territoire, les ressources et compétences en soins palliatifs sont variées. Les professionnels de santé peuvent solliciter les équipes mobiles de soins palliatifs. Elles sont réparties sur tout le territoire régional.

● **22 équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP) :** CH Auxerre, CH Beaune, HNFC, CHU Besançon, CH Chalon-sur-Saône, CHI Haute Côte d'Or, CHU Dijon, CH Dôle, CH Gray, CH Joigny, CH Lons-le-Saunier, CH Saint-Claude, CH Macon, CH Montceau-Mines, CH Nevers, Emerald 58, Opale 89, CH Paray-le-Monial, CH Pontarlier, CH Sens, CH Tonnerre, CH Vesoul.

Pour accueillir les patients en hospitalisation, 6 unités de soins palliatifs sont ouvertes (CHU Besançon, CHU Dijon, HNFC, CH Nevers, CH Macon, CH Sens) et 52 établissements disposent de 224 lits identifiés de soins palliatifs.

Pour la pédiatrie, deux ressources régionales proposent des appuis : les équipes ressources régionales en soins palliatifs pédiatriques (ERRSPP) aux CHU de Dijon et de Besançon.

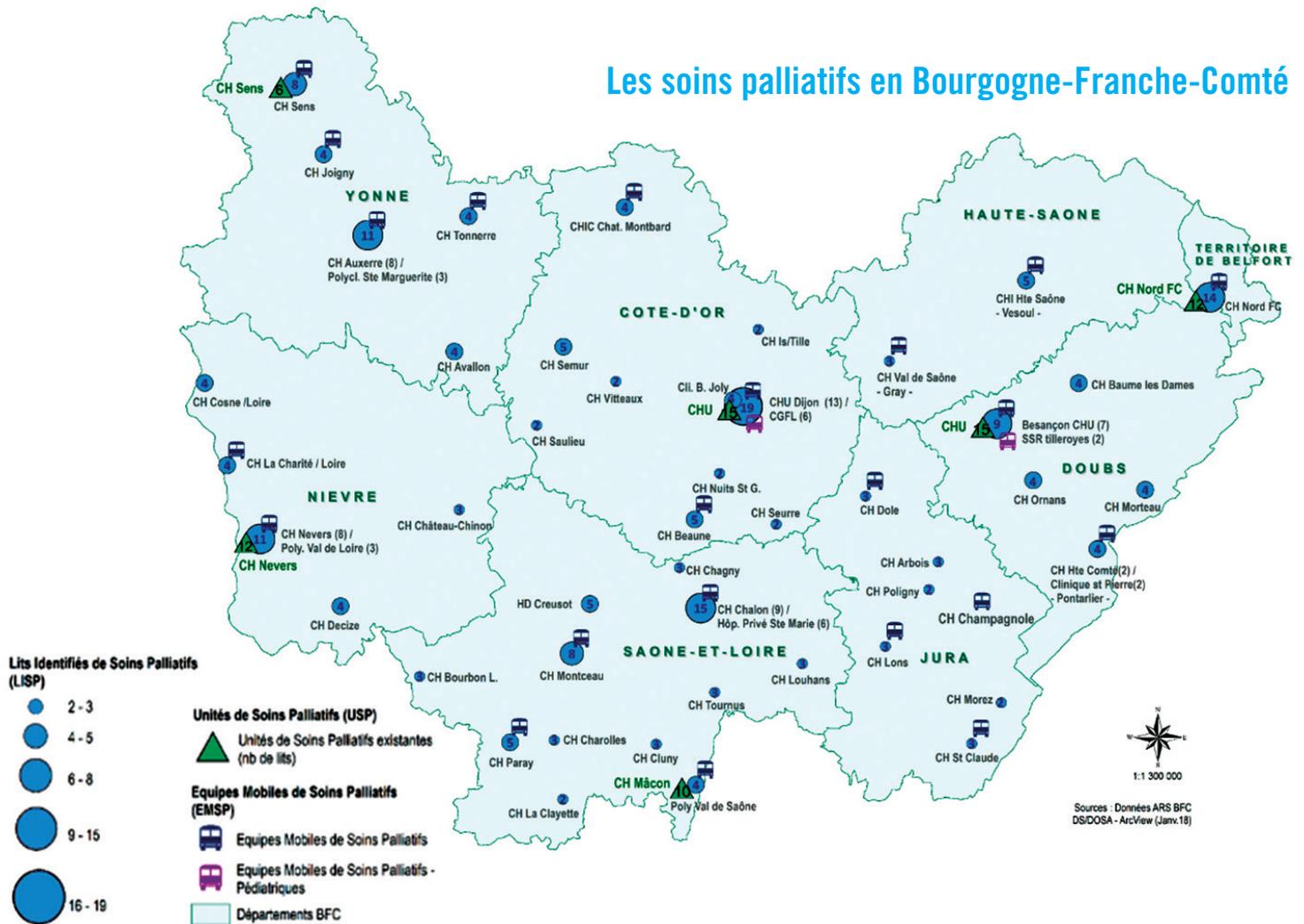
Un annuaire est disponible sur le site de la Société Française d'Accompagnement et de soins palliatifs SFAP : <http://www.sfap.org/annuaire>

Le **Comité Régional d'Animation des Soins Palliatifs (CRASP)**, placé auprès de l'ARS, est en charge de l'animation territoriale en soins palliatifs et s'emploie à promouvoir le développement de la prise en charge et de la culture palliative dans la région. Il regroupe des représentants de plusieurs EMSP-ERRSP, USP, associations de bénévoles, fédérations hospitalières et URPS. Il est co-piloté par deux médecins responsables d'EMSP.

L'**Espace de Réflexion Éthique Bourgogne-Franche-Comté** est mobilisable sur les questions d'éthique.

RESSOURCES LOCALES EN SOINS PALLIATIFS (SUITE)

Les soins palliatifs en Bourgogne-Franche-Comté



ONT PARTICIPÉ À L'ÉLABORATION DE CE DOCUMENT

Référents ARS - Relecteurs

Pascal AVEZOU

Chef de projet Filières de Soins - DOS
Pascal.AVEZOU@ars.sante.fr

Rachel BLANC

Responsable Parcours Personnes Agées
Rachel.BLANC@ars.sante.fr

Hélène DUPONT

Lien avec OMEDIT/PRM
Helene.DUPONT@ars.sante.fr

Dr Zahia HADDAD

Lien avec comité régional de soins palliatifs
Zahia.Haddad-Guichard@ch-chaalon71.fr

Dr Agnès MEILLIER

Référente médicale Parcours Personne Agée
Agnes.MEILLIER@ars.sante.fr

Juliette MUFFET

Lien avec OMEDIT/PRM - Interne en pharmacie

Loïc PHILIPPE

Pharmacien Inspecteur - Direction de la Santé Publique
Loic.PHILIPPE@ars.sante.fr

Groupe de Travail

Pr Régis AUBRY

Responsable du pôle Autonomie Handicap -
 CHU de Besançon
raubry@chu-besancon.fr

Dr Véronique ALAVOINE

Chef de Service Unité Soins Palliatifs -
 La Mirandière - CHU de Dijon Bourgogne
veronique.alavoine@chu-dijon.fr

Julie BERTHOU CONTRERAS

OMÉDIT Bourgogne-Franche-Comté
jberthou@chu-besancon.fr

Philippe FAGNONI

OMÉDIT Bourgogne-Franche-Comté
philippe.fagnoni@chu-dijon.fr

Noémie LE DU

OMÉDIT Bourgogne-Franche-Comté
nledu@chu-besancon.fr

Patricia DEMOLY-POURET

Pharmacien -
 PUI GCS des établissements sanitaire
 et médico-sociaux du Nord Franche-Comté
pdemoly@chsl-d-lechenois.fr

Dr Zahia HADDAD

Lien avec comité régional de soins palliatifs
Zahia.Haddad-Guichard@ch-chaalon71.fr

BON USAGE DU MIDAZOLAM
 juillet 2019

Omédit Bourgogne-Franche-Comté
 CHU de Besançon
 3, boulevard Alexander Fleming
 25 030 BESANCON cedex
 Tél. : 03.81.66.83.02.
 Site : https://www.bourgogne-franche-comte.ars.sante.fr/recherche-globale?search_ars=omedit

Agence régionale de santé
 de Bourgogne-Franche-Comté
 Le Diapason, 2 place des Savoirs
 - CS 73535 -
 21035 DIJON cedex
 Tél. : 0808 807 107
 Site : www.bourgogne-franche-comte.ars.sante.fr
 Directeur de la publication : Pierre Pribile