

# Que faire quand le midazolam ne suffit plus ?

Dr Bertrand Sardin  
Accompagnement et soins palliatifs



- ***absence de lien d'intérêts déclarés par l'intervenant***

# Quand le Midazolam ne suffit plus : de patients qui nous poussent hors de notre zone de confort thérapeutique

## Syndrome d'Alexandrine [JMGomas]

- J5 20 ampoules de Loxapac + 20 ampoules d'hypnovel

## Patient

- arbre de Noël
  - \* hypnovel + morphine
  - \* neuroleptiques
  - \* propofol 5 mg/kg
  - \* Gamma OH 2 g/h
  - \* Barbituriques

Characteristics	Medical unit				Indication					
	Other unit (N = 37)	PCU (N = 17)	p-value	Immediate risk of death (N = 25)	Refractory Symptom (N = 26)	p-value				
<b>Continuous sedation</b>	36	97.3%	17	100.0%	1.00	25	100.0%	25	96.2%	1.00
<b>Titration</b>	12	32.4%	12	70.6%	0.009	10	40.0%	12	46.2%	0.66
<b>Early prescription</b>	5	13.5%	10	58.8%	0.001	6	24.0%	9	34.6%	0.41
<b>Associated opioids</b>	32	86.5%	17	100.0%	0.17	23	92.0%	23	88.5%	1.00
<b>Induction dose (mg)</b>	N = 14		N = 12		0.74	N = 10		N = 13		0.35
Median (range)	3.0	(0.5–10)	3.0	(0.5–10)		2.5	(0.5–8)	3.0	(0.5–10)	
Mean (sd)	3.8	(3.3)	4.0	(3)		2.9	(2.2)	4.5	(3.8)	
<b>Maintenance dose (mg/h)</b>	N = 37		N = 17		0.20	N = 25		N = 26		0.22
Median (range)	1	(0.2–7)	1.2	(0.2–5)		0.6	(0.2–7)	1.1	(0.2–5)	
Mean (sd)	1.3	(1.4)	1.8	(1.5)		1.2	(1.5)	1.7	(1.5)	
<b>Dose at the time of death (mg/h)</b>	N = 36		N = 17		0.86	N = 24		N = 26		0.27
Median (range)	2.5	(0.2–20)	2.0	(0.4–24)		3.0	(0.2–20)	2.0	(0.4–10)	
Mean (sd)	3.5	(3.7)	4.0	(5.7)		3.8	(4.2)	2.7	(2.5)	



## Deep continuous patient-requested sedation until death: a multicentric study

12 USP + 12 EMSP

8500 patients

**Table 3** Technique for CDSUD

	PCU (n=11)	PCST (n=11)	Total (n=22)	P value
<b>Drugs used</b>				
Dual therapy (midazolam+other drug)	7 (64)	4 (36)	11 (50)	
Midazolam	11 (100)	11 (100)	22 (100)	
Levomepromazine	3 (27)	0	3 (14)	
Hydroxyzine	3 (27)	0	3 (14)	
Diazepam	0	2 (18)	2 (9)	
Cyamemazine	0	1 (9)	1 (4)	
Dipotassium clorazepate	1 (9)	0	1 (4)	
Loxapine	0	1 (9)	1 (4)	
<b>Dosage of midazolam (in mg/24 hours)</b>				
Mean	83 (15–132)	147 (17–480)	115 (15–480)	0.21
Initial	39 (5–100)	132 (17–480)	85 (5–480)	0.01
Final	117 (20–288)	165 (17–480)	152 (17–480)	0.92
Tachyphylaxis	8 (73)	5 (46)	13 (59)	
Duration in days (mean, minimum, maximum)	3.2 (1–7)	2.5 (0.02–14)	3 (0.02–14)	0.15
Proportional sedation until death	6 (54)	1 (9)	7 (17)	0.07

CDSUD, continuous deep sedation until death; PCST, palliative care support team; PCU, palliative care unit.

# Pourquoi le midazolam ne suffit plus ?

## 1) Parce que parc'que

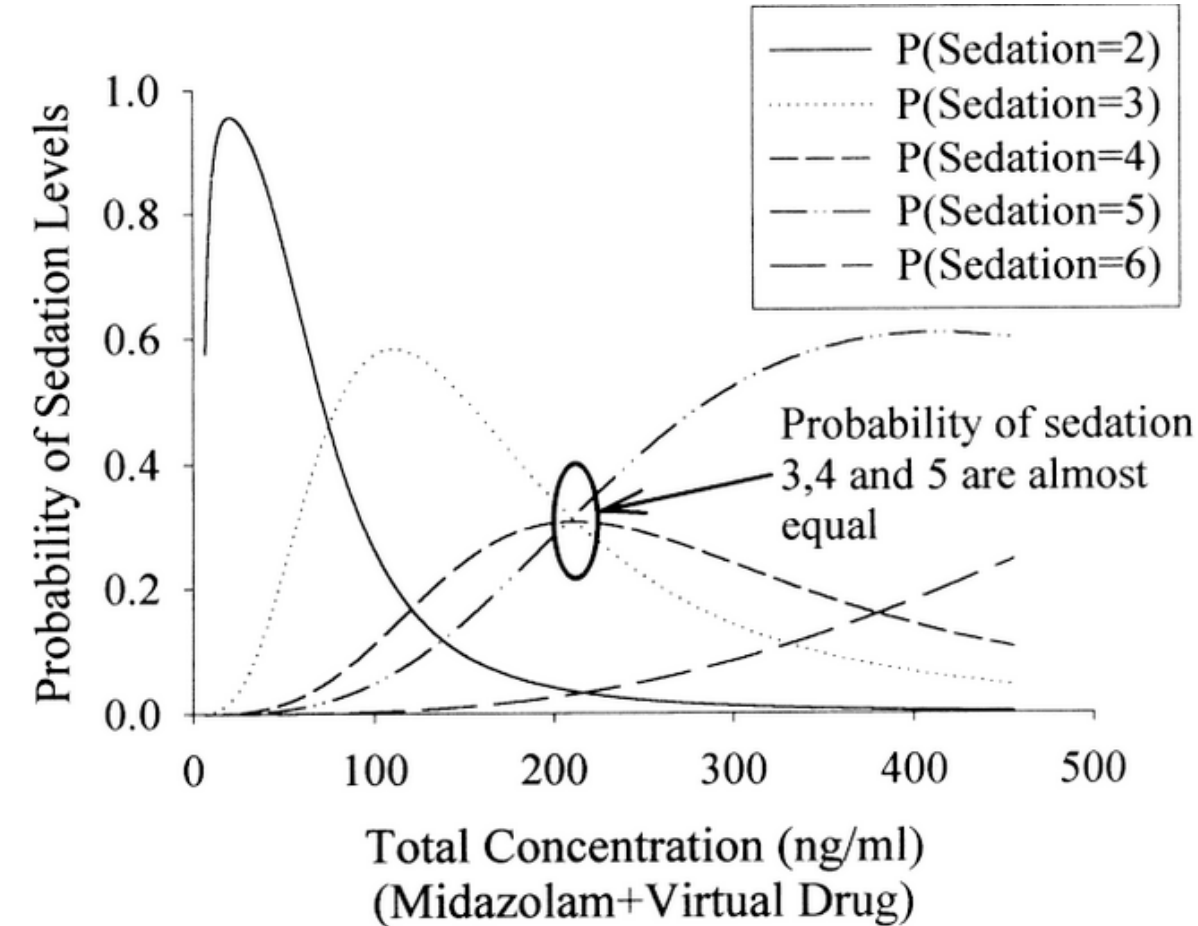
Données de Bolton  
 (ramenées à 60 kg)

1mg → 25 ng/ml  
 2mg → 120-440 ng/ml  
 4mg → 205-800 ng/ml

Jeanne Garnier 2019

- n = 88 patients en intention d'anxiolyse
- A 24h

Richmond	nb patients	%
R 0 ou -1	43	49%
R -2 ou -3	12	14%
R -4 ou -5	14	16%
Décès	19	22%



# Pourquoi le midazolam ne suffit plus ?

## 2) Parce que c'était lui ...parce que c'était moi

Âge  
Cancer  
Tabac  
Alcool  
Corticothérapie

Dose de départ insuffisante : en matière de sédation profonde, terminale, maintenue jusqu'au décès, l'objectif pratique est l'efficacité.

Souvent patients non naïfs

Pourquoi le midazolam ne suffit plus ?  
3) Parce que ça fait mal et que les  
benzodiazépines n'ont pas d'effet antalgique



Pourquoi le midazolam ne suffit plus



## 4) Parce les BZD n'ont pas montré une efficacité supérieure aux antipsychotiques

### SIFH

#### System Integration Failure Hypothesis

Neuro-Inflammation  
Dégénérescence Neuronale  
Stress oxydatif  
Altérations neurotransmetteurs  
Aberrations neuro-endocrines  
Dysfonction mélatonine

### Delirium en fin de vie

- Cytokines pro-inflammatoires
- Syndromes paranéoplasiques type
  - encéphalomyélite para néo
  - Hématologiques : anémie, CIVD
  - Troubles hydroélectrolytiques et métaboliques
    - DéOH – hypovolémie
    - Ca Na Mg P
    - Thiamine
    - Glycémie
    - Hypothyroïdie
    - Hypocorticisme
    - Encephalopathies métaboliques
    - SRIS
    - Syndromes de sevrage
    - Effet iatrogènes drogues
      - Opioïdes et BZD
      - Anticholinergiques
      - Antidépresseurs etc...

# Que faire en pratique ?

- 1) Augmenter la dose de midazolam  
l'augmentation est nécessaire et la dose doit être suffisante
- 2) Associer systématiquement un morphinique à dose suffisante
- 3) Utiliser l'effet sédatif des neuroleptiques
- 4) Recours à un hypnotique vrai à dose hypnotique (celui qui est immédiatement disponible)
  - propofol
  - kétamine
  - Gamma OH
  - dexmédétomidine
  
  - barbituriques
- 5) Si les limitations organisationnelles ne doivent pas être un obstacle à la mise en place d'une sédation profonde à domicile, l'échec d'une sédation profonde doit faire envisager un transfert vers une structure de soin adaptée.

#### **Encadré 4. Compétences et conditions nécessaires à la mise en œuvre d'une sédation.**

1° Les équipes doivent avoir une compétence en soins palliatifs (expérience, formations) pour pratiquer une sédation. Si cette compétence n'est pas présente, il y a nécessité de faire appel à des personnes ressources (équipe mobile d'accompagnement et de soins palliatifs, réseau de soins palliatifs, USP, etc.).

2° Les conditions préalables suivantes sont nécessaires pour pouvoir réaliser une sédation dans certaines structures (EHPAD, etc.) et à domicile :

- personnel référent, compétent en soins palliatifs, prévenu et joignable ;
- disponibilité du médicament ou accessibilité d'une pharmacie hospitalière autorisée à la rétrocession de médicaments ;
- disponibilité du médecin pour faire des visites régulières ;
- possibilité d'un suivi infirmier régulier ;
- possibilité de contacter un médecin ou un infirmier à tout moment ;
- assentiment de l'entourage (famille, proches, auxiliaires de vie, etc.) et présence continue pour que la sédation ait lieu au domicile.

Si ces conditions ne sont pas remplies, la sédation ne doit pas être réalisée dans ces lieux. Un transfert en milieu hospitalier adapté doit être envisagé.

Dose initiale

Dose Entretien

*Alternative première ligne : MDZ + neuroleptiques*

Voie IV	chlorpromazine	25 mg ± 25 mg après 30 mn	50 -100 mg.j <sup>-1</sup> (Max 300 mg.j <sup>-1</sup> )
---------	----------------	---------------------------	--

Voie SC	halopéridol	titration 1-2 mg/30mn (max 5mg)	5-15 mg.j <sup>-1</sup>
	lévomépromazine	12.5-25mg toutes les 6h	50 à 100 mg/j <sup>-1</sup> (Max 300mg.j <sup>-1</sup> )

*Alternatives deuxième ligne (Echec MDZ+neuroleptiques)*

Voie IV	Propofol	1 à 3 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	1-5 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>
	Kétamine	2 mg/kg	50 – 150 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>
	Dexmédétomidine	0.7 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	0.4 – 1.5 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>

	Gamma-OH	50 mg.kg <sup>-1</sup>	15-35 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>
--	----------	------------------------	--

Voie SC	Phénobarbital	25 – 50 mg toutes les 6 heures	100 -600 mg.j <sup>-1</sup>
	Kétamine	5 mg.kg <sup>-1</sup>	5 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>
	Dexmédétomidine	0.7 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	0.4 – 1.5 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>

# Retex : retour d'expérience

- Aucun plan ne résiste au premier coup de canon (*Von Moltke*).
- Sédation doit être contextualisée
  - En fonction du lieu (USP versus domicile)
  - Du terrain
  - Des risques prévisibles de tachyphylaxie
- Les limitations réglementaires constatées au domicile ne doivent pas être un obstacle à la réalisation d'une sédation :  
« l'intendance suivra » (*De Gaulle*)
- Les limitations pharmacologiques peuvent impliquer un transfert hospitalier
- Difficultés d'accès au MDZ ( *Bretonnière JPSM 2021 sous presse*)

# Le propofol

- L'agent hypnotique de l'anesthésie intraveineuse
- Liquide blanc (intralipide)
- Durée de conservation = 6 heures
- (risque septique)
- Demi vie ultra courte :
- réveil explosif possible.
- Voie IV exclusive

Présentation 10 mg/ml

Ampoules de 20 ml

Flacons de 50 ml

Flacons de 100 ml

- **Systeme nerveux central**
  - Effet sédatif- hypnotique proportionnel à la dose
  - Effet anti-émétisant
  - Anti-psychotique
- **CV**
  - Risque hypotension si hypovolémie
- **Possibilité apnée si bolus**
- **Propofol Related Infusion Syndrome**
  - Doses > 5mg/kg/h Durées > 48 h
  - Tableau de défaillance CV

# PRIS

- Doses > 5 mg/kg/heure
- Administration > 48 heures
- Défaillance cardiovasculaire
  - Choc cardiogénique ± Arythmies
  - Acidose métabolique et hyperkaliémie
  - Insuffisance rénale
  - Rhabdomyolyse



# The Use of Propofol for Continuous Deep Sedation at the End of Life: A Definitive Guide

John Bodnar 

- Minimum starting rate should be 15 mcg/kg/min
- Minimum starting rate should be 30 mcg/kg/min if any of the following interventions

have failed:

Midazolam 10 mg bolus or hourly infusion

Diazepam 20 mg bolus

Lorazepam 10 mg within 4 hours Phenobarbital 400 mg within 12 hours

- Minimum starting rate should be 60 mcg/kg/min for terminal withdrawal of mechanical ventilation from an alert patient
- Titrate every 20 minutes in increments of 5 mcg/kg/min up to infusion dose of 30 mcg/kg/min. Beyond that, increase in increments of 10–20 mcg/kg/min.
- No maximum infusion rate. Increase until targeted sedation is achieved. Specify objective scale for sedation. Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) is preferred. For use with propofol RASS -5 is typically targeted, however on rare occasions -4 is adequate.

Infusion will take as long as 20 minutes to reach peak effect so if patient is profoundly symptomatic consider bolusing until infusion takes full effect and/or during titration as described below

## Rapid Sedation with Bolus

- Administer 0.5 mg/kg over 10 seconds.
- If effective, repeat 0.5 mg/kg every five minutes as needed until infusion is adequate to maintain comfort.
- If 0.5 mg bolus is ineffective, administer 1 mg/kg over 10 seconds and repeat every five minutes as needed until infusion is adequate to maintain comfort.

OR

- Administer incremental bolus of 20 mg, 40 mg, or 80 mg and base starting infusion rate based upon positive effect: 20 mg bolus – Starting rate 40 mcg/kg/min 40 mg bolus – Starting rate 70 mcg/kg/min 80 mg bolus – Starting rate 150 mcg/kg/min
- To maintain sedation during rate increase, administer 40 mg q 5 min until new infusion rate takes Effect

1 mg/kg/h  
 3mg/kg/h

# Propofol à domicile ?

Rétrocession hospitalière

Présentation 10 mg/ml Trois conditionnements : 20 ml 50 ml et 100 ml

3mg/kg/heure pour 60 kg = 180 mg / h soit 18 cc /heures

Seringue de 50 ml = 500mg durée de perfusion 2,7 heures

PCA 100 ml durée de perfusion 5,4 heures

PCA 200ml 10,8 heures

Mais Durée de conservation théorique 6 heures (risque septique)

5mg/kg/heures 300mg /heures soit 30 cc /heure....

Quid d'éventuels bolus ...

# La Kétamine

- Administration toutes voies
  - IV - IM - PO – IN - IR
  - SC possible mais irritant ( dilution++)
- Délai action
  - 20 à 60 s IV
  - $\leq 5$  mn IM

## Présentation

Ampoules 5 ml = 50 mg  
Ampoules 5 ml = 250 mg

- **Systeme nerveux central**
  - Effet analgésique et anti hyperesthésique à faible dose
  - Effet sédatif/hypnotique à dose anesthésique dose dépendant
  - Association BZD recommandée / Neuroleptiques déconseillée
- **Peu dépresseur respiratoire**
  - ↑ sécrétions salivaires - déglutition conservée - pas de chute de langue
  - Effet bronchodilatateur
- **Bonne stabilité cardiovasculaire**
- **Hypersécrétion lacrymale possible**
- **Non recommandée si pathologie intracrânienne avec HIC**

# Anesthésie

- Induction
  - 1-2 mg/kg IV
  - 5-7 mg/kg IM
- Entretien
  - 15-45  $\mu\text{g/kg/mn}$
  - soit 50-150 mg/h (60 kg)

# La Kétamine en sédation palliative ?

- Essentiellement des cas cliniques

Carter 2008	Agitation réfractaire H- 38 ans	500 mg ( $\pm$ 8mg/kg)	150 mg/h ( $\pm$ 2,5 mg/kg/h)
Shlamowitz 2013	Oedème de Quinke F- 96 ans	150 mg ( $\pm$ 2,5 mg/kg)	150 mg toutes les 30 min
Berger 2000	Agitation /douleurs Réfractaires 9 patients	Kétamine 2 mg/ml Fentanyl 5 $\mu$ g/ml MDZ 0,1 mg/ml	Debit pour sédation satisfaisante 5-13 ml/h

- Sédation pour état de mal asthmatique

Miller 2011		Bolus 0,5 – 2 mg/kg	Entretien 0,5 – 2 mg/kg/h
-------------	--	---------------------	---------------------------

# Dexmédétomidine - Barbituriques

- Dexmédétomidine
  - Mécanisme différent ( inhibition Nad locus ceruleus)
  - Mais puissance faible
- Barbituriques
  - Agents puissants
  - Administration en continu est à redécouvrir
- Gamma-OH

Dose initiale

Dose Entretien

*Alternative première ligne : MDZ + neuroleptiques*

Voie IV	chlorpromazine	25 mg ± 25 mg après 30 mn	50 -100 mg.j <sup>-1</sup> (Max 300 mg.j <sup>-1</sup> )
---------	----------------	---------------------------	--

Voie SC	halopéridol	titration 1-2 mg/30mn (max 5mg)	5-15 mg.j <sup>-1</sup>
	lévomépromazine	12.5-25mg toutes les 6h	50 à 100 mg/j <sup>-1</sup> (Max 300mg.j <sup>-1</sup> )

*Alternatives deuxième ligne (Echec MDZ+neuroleptiques)*

Voie IV	Propofol	1 à 3 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	1-5 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>
	Kétamine	2 mg/kg	50 – 150 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>
	Dexmédétomidine	0.7 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	0.4 – 1.5 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>

	Gamma-OH	50 mg.kg <sup>-1</sup>	15-35 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>
--	----------	------------------------	--

Voie SC	Phénobarbital	25 – 50 mg toutes les 6 heures	100 -600 mg.j <sup>-1</sup>
	Kétamine	5 mg.kg <sup>-1</sup>	5 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>
	Dexmédétomidine	0.7 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	0.4 – 1.5 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>