

FICHE

Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Prise en charge médicamenteuse des situations d'anxiolyse et de sédation pour les pratiques palliatives en situation d'accès restreint au midazolam

Validée par le Collège le 30 avril 2020

L'essentiel

Prise en charge pharmacologique de l'anxiété

- **Réponse rapide n°1** : Favoriser au maximum l'utilisation de la voie orale (avec une utilisation possible de certains traitements en gouttes ou par voie sublinguale, notamment en cas de troubles de la déglutition) afin d'épargner les formes injectables.
- **Réponse rapide n°2** : Préférer l'utilisation d'une benzodiazépine de demi-vie longue dans les situations d'anxiolyse en continu : clonazépam, diazépam, clorazépate.
- **Réponse rapide n°3** : Se réserver la possibilité d'utiliser d'autres médicaments que les benzodiazépines (hydroxyzine, cyamémazine) au regard des effets indésirables associés aux benzodiazépines.

Pour les pratiques sédatives

- **Réponse rapide n°4** : Envisager une substitution du midazolam pour les sédations en urgence pour détresse (clonazépam ou diazépam) et les sédations intermittentes nocturnes (clonazépam).
- **Réponse rapide n°5** : Réserver l'utilisation du midazolam aux 2 situations suivantes :
 - les sédations brèves (ex. : soins douloureux) ;
 - les sédations en urgence chez un patient dépourvu de voie veineuse (recherche d'une induction rapide).
- **Réponse rapide n°6** : Privilégier l'utilisation d'une benzodiazépine orale lorsque la voie orale est possible (ex. : sédation intermittente nocturne).

Contexte

La France est entrée le 14 mars 2020 dans la situation épidémique de stade 3 vis-à-vis du COVID-19. Dans une lettre du 27 avril 2020, la DGOS a saisi la HAS en vue d'élargir les recommandations relatives à la prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie publiées par la HAS (cf. [RBP HAS 2020](#)), au traitement de l'anxiété dans les situations palliatives.

En effet, l'utilisation de l'ensemble des benzodiazépines (dont le clonazépam, bien qu'étant indiqué uniquement dans la prise en charge de l'épilepsie) et d'autres classes pharmacologiques comme alternative au midazolam dans la prise en charge des situations de sédations et d'anxiolyse, permettra d'épargner le midazolam, en forte tension d'approvisionnement, notamment pour une utilisation chez les patients en réanimation.

Il est à souligner que ces réponses rapides sont établies dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 et dans des situations palliatives qui peuvent donc amener à utiliser les benzodiazépines à titre exceptionnel en dehors de leur AMM.

La HAS élabore ces réponses rapides destinées uniquement à la période d'urgence sanitaire liée à l'épidémie de COVID-19.

Rappel

Ces réponses rapides élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de leur publication sont susceptibles d'évoluer en fonction de nouvelles données.

Prise en charge pharmacologique de l'anxiété

Adaptation posologique

Le traitement sera débuté à la dose minimale efficace avec des posologies initiales proposées à adapter selon la situation clinique du patient (notamment en fonction de l'âge, du poids, des traitements en cours, et des fonctions rénale et hépatique. En particulier chez les personnes âgées fragiles, les doses initiales doivent être diminuées d'au moins 50 %.

Dans le cadre de la prise en charge de l'anxiété en situations palliatives, le renouvellement de la prescription nécessite une réévaluation fréquente du traitement. Il se fera en fonction de l'évolution de la symptomatologie, de l'efficacité et de la tolérance, notamment neuro-psychiatrique et respiratoire pour les benzodiazépines, et pourra nécessiter une adaptation posologique.

Benzodiazépines par voie orale

Il est nécessaire de favoriser au maximum l'utilisation de la voie orale (avec une utilisation possible de certains traitements sous forme galénique adaptée, notamment en cas de troubles de la déglutition : gouttes, dilution du contenu d'une gélule ou absorption par voie sublinguale, afin d'épargner les formes injectables.

Rappel sur les benzodiazépines per os : demi-vie (t1/2) et dose initiale chez un patient naïf :

- Clonazépam [t1/2 : 4 h] : 10 mg ;
- Oxazépam [t1/2 : 8 h] : 10 mg ;

- Alprazolam [t1/2 : 10-20 h] : 0,25 mg ;
- Lorazépam [t1/2 : 10-20 h] : 1 mg ;
- Bromazépam [t1/2 : 20 h] : 1,5 mg ;
- Clobazam [t1 /2 : 20 h] : 5 mg ;
- Clonazépam [t1/2 : 20-40 h] : 0,3 mg (3 gouttes) ;
- Diazépam [t1/2 : 30-50 h] : 5 mg (15 gouttes) ;
- Prazépam [t1/2 : 30-150h] : 10 mg (20 gouttes) ;
- Clorazépate [t1 /2 : 30-150 h] : 5 mg ;
- Nordazépam [t1 /2 : 30-150 h] : 7,5 mg ;
- Loflazépate d'éthyle [t1 /2 : 77 h] : 1 mg.

Remarque : il est possible d'administrer en sublingual l'oxazépam, le bromazépam, le lorazépam et le clonazépam.

Benzodiazépines par voie injectable

Dans les situations d'anxiolyse en continu, il est préférable d'utiliser une benzodiazépine de demi-vie longue : clonazépam, diazépam, clorazépate.

Rappel sur les benzodiazépines injectable : posologie initiale chez un patient naïf :

- Clonazépam : débiter à 0,25 mg IV ou SC toutes les 12 heures ; possibilité de relais 0,5 mg/24 h dans un soluté de 250 ml ou 500 ml ou en seringue électrique (SE) ;
- Diazépam : 1 à 2 mg IV ou IM (déconseillé en SC) à renouveler toutes les 6 à 8 heures si besoin ;
- Clorazépate : 5 à 10 mg IV ou SC directe toutes les 12 heures ; possibilité de relais IV 10 à 20 mg/24 h dans un soluté de 250 ml ou 500 ml ou en SE (attention mal supporté en perfusion SC).

Autres médicaments

Il est possible d'utiliser d'autres médicaments que les benzodiazépines, notamment au regard des effets indésirables associés à ces dernières.

Autres anxiolytiques

- Hydroxyzine : [t1/2 : 13-20 h] 25 à 50 mg (per os, IV, SC résorption variable) à renouveler en fonction de la symptomatologie et de la tolérance.

Utilisation possible des neuroleptiques dans une visée anxiolytique

- Cyamémazine : 5 à 10 mg (per os/SC/IV) à renouveler en fonction de la symptomatologie et de la tolérance toutes les 8 h.

Médicaments utilisables dans les pratiques sédatives

Rappel préliminaire

La mise en œuvre des pratiques sédatives s'inscrit dans une démarche singulière respectant en particulier la volonté du patient et le recours à une procédure collégiale lorsqu'elle s'impose (cf. [RBP HAS 2020](#)).

Pour les pratiques sédatives, et encore plus dans des conditions d'un accès restreint au midazolam, il est conseillé de se rapprocher d'une équipe compétente en soins palliatifs.

Adaptation posologique

Les posologies initiales proposées sont à adapter en fonction de l'âge, du poids, des traitements en cours, et des fonctions rénale et hépatique. En particulier chez les personnes âgées fragiles, les doses initiales doivent être diminuées de 50 %.

Le renouvellement et les adaptations posologiques se feront en fonction de l'évolution de la symptomatologie, de l'efficacité et de la tolérance.

Pratiques sédatives sans utilisation du midazolam

1. Pour les sédations en urgence pour détresse (recherche d'une induction rapide) avec voie veineuse :
 - Clonazépam : 0,5 à 1 mg en IV, renouvelable après 5 minutes si besoin ;
 - Diazépam : 5 mg en IV renouvelable après 5 minutes si besoin.

Le délai d'action pour ces deux benzodiazépines est comparable à celui du midazolam.

En l'absence de voie IV, l'indication du midazolam reste formelle pour des sédations en urgence pour détresse.

2. Pour les sédations non urgentes (cf. [RBP HAS 2020](#), sédations proportionnées) :
 - Lorsque le patient a une voie veineuse
 - Clonazépam : 0,5 mg en IV, renouvelable une fois après 15 minutes si besoin ;
 - Diazépam : 5 mg en IV pour l'induction, renouvelable une fois après 15 minutes si besoin
 - si une voie veineuse est impossible :
 - Clonazépam : 1 mg en SC pour l'induction, renouvelable une fois après 30 minutes si besoin ;
 - Diazépam : 5 mg en intra-rectal pour l'induction, renouvelable une fois après 15 minutes si besoin.
3. Pour les sédations continues, il est conseillé de se rapprocher d'une équipe compétente en soins palliatifs pour définir les doses d'entretien.
4. Lorsque la voie orale est possible il faut privilégier l'utilisation d'une benzodiazépine orale (cf. encadré ci-dessous).

Exemples : anxiolyse ou sédation intermittente nocturne

En pratique, on observe une bonne anxiolyse avec des doses faibles de clonazépam : 0,25 à 0,5 mg/24 h (en deux injections par exemple). Une dose plus forte (1 mg/24 h) permet d'obtenir une sédation légère (RASS -2).

Pour les sédations intermittentes nocturnes, le clonazépam en une injection ou prise per os le soir paraît adapté. L'expérience montre que l'on peut se passer du midazolam dans ces situations.

Avec de faibles doses en injection unique en début de nuit (de l'ordre de 0,5 mg IV ou SC) de clonazépam, l'effet se prolonge sur la nuit avec une qualité de sommeil similaire à celle d'une sédation intermittente nocturne au midazolam en continu, sans trop de répercussion sur la vigilance le lendemain matin. Des doses encore plus faibles ont été utilisées avec succès chez des patients âgés (0,3 mg IV ou SC ce qui correspond à 3 gouttes per os de clonazépam). L'administration d'une deuxième dose de clonazépam pour insomnie en milieu de nuit a des conséquences néfastes sur la vigilance du lendemain.

Remarque : Dans les pratiques sédatives, associer un neuroleptique sédatif (chlorpromazine ou lévomépromazine) permet de diminuer le besoin en benzodiazépine en gardant à l'esprit qu'un neuroleptique ne doit pas être utilisé seul lors d'une pratique sédative.

Pratiques sédatives avec utilisation midazolam

L'utilisation du midazolam est à réserver pour :

- les sédations brèves en particulier pour les soins douloureux quand le protoxyde d'azote n'est pas suffisant, mal adapté (cf. [Lettre Ansm sur le MEOPA](#)) ou non disponible ;
- les sédations en urgence chez un patient dépourvu de voie veineuse lorsque l'on recherche une induction rapide. En effet, la résorption du diazépam et du clonazépam est plus lente et aléatoire que celle du midazolam.

Remarque : En s'assurant des règles d'hygiène et de stabilité des produits, optimiser l'utilisation des ampoules de midazolam (principe d'économie).

Autres alternatives à l'utilisation du midazolam à visée sédative dans des lieux de soins très spécifiques (services hospitaliers formés, unité de soins palliatifs, réanimation)

D'autres médicaments peuvent être utilisés en deuxième intention (cf. [RBP HAS 2020](#)), à condition d'être indiqués ou prescrits par un médecin expérimenté, et administrés dans un contexte de surveillance adapté, parmi lesquelles :

- la kétamine, notamment en cas de douleur associée (potentialisation, co-antalgie) ;
- le propofol ;
- le phénobarbital ;
- l'oxybate de sodium (gamma hydroxybutyrate ou « Gamma OH ») ;
- la dexmédétomidine.

Annexe : Rappel de pharmacocinétique sur les benzodiazépines

Toutes les benzodiazépines ont les mêmes propriétés : anxiolytiques, amnésiantes, myorelaxantes, anticonvulsivantes et sédatives. Ces médicaments sont très anciens. Ils ont été utilisés initialement pour traiter l'anxiété ou l'insomnie, puis comme anticonvulsivants et enfin comme sédatifs, y compris pour l'induction d'une anesthésie.

Propriétés physico-chimiques

Les benzodiazépines ont toutes une structure chimique assez similaire caractérisée par un noyau benzène mais avec des propriétés différentes. Le diazépam, molécule très liposoluble se retrouve sous forme non ionisée au pH physiologique (pKa = 3,4) ce qui facilite le passage des membranes cellulaires. C'est une base faible peu soluble dans l'eau, devant être conservée dans un solvant huileux contenant du propylène-glycol. Il est adsorbé par les matières plastiques : le maintien prolongé dans une seringue est fortement déconseillé. Compte-tenu de la précipitation du diazépam pour des concentrations > 0,2 mg/ml, son administration au PSE est inappropriée et plus encore en SC (douleur) Le clonazépam est lui aussi très liposoluble, mais insoluble dans l'eau. Au pH physiologique, il est largement sous forme non ionisée et passe facilement les membranes, d'où une action cérébrale très rapide. Comme pour le diazépam, une partie du produit est adsorbé par les seringues en PVC. Le midazolam est hydrosoluble, très stable en solution aqueuse sous forme de chlorhydrate, mieux toléré localement que le diazépam. Au pH physiologique, sa liposolubilité est proche de celle du diazépam. Le passage vers le système nerveux central est rapide.

Pharmacocinétique

Ces trois benzodiazépines ont des cinétiques très différentes : action courte pour le midazolam, longue pour le diazépam et le clonazépam. Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

En urgence, quel que soit le produit utilisé, l'administration intraveineuse directe est la voie la plus efficace. La résorption des benzodiazépines est variable selon les molécules et dépend de la voie d'administration. La biodisponibilité du midazolam per os est faible (35 à 70 % du fait d'un effet premier passage hépatique non observé avec les deux autres molécules) ; en urgence, ce n'est pas une bonne voie d'administration. En l'absence d'accès à une voie veineuse, le midazolam est utilisable par voie sublinguale, intranasale, sous cutanée ou intramusculaire avec un pic plasmatique qui reste inférieur en moyenne à 30 min. La biodisponibilité du diazépam IM est aléatoire et son pic de concentration est retardé. La biodisponibilité du clonazépam IM est bonne mais le pic plasmatique est retardé (3 h) bien au-delà de celui de la voie orale (1,7 h).

Pour tous ces médicaments, il est noté une grande variabilité interindividuelle alors même que les études de cinétique standardisent les protocoles (site d'injection, vitesse d'injection, etc.). Une adaptation individuelle des posologies est donc indispensable. Dans ce contexte, les doses préconisées ne peuvent qu'être indicatives.

La voie intranasale (clonazépam) qui a pu être proposée dans le traitement des crises convulsives paraît inadaptée en cas de détresse respiratoire. Le clonazépam et le diazépam agissent plus rapidement par voie intrarectale que par voie IM, à condition d'utiliser les formes injectables contenant du propylène glycol. La biodisponibilité reste cependant trop aléatoire pour une utilisation clinique à visée sédative.

		Diazépam	Midazolam	Clonazépam	
Pharmacocinétique	Biodisponibilité	IM	irrégulière	90%	93%
		orale	80%	35-50% 1	90%
	Pic plasmatique (Tmax)	IM	1 h 2	≈ 30 min	3 h
		orale	0,5-1,5 h	inadapté	1,7 h
	Liaison protéique 3		98%	96%	86%
	Demi-vie d'élimination		32-47 h	1,5-2,5 h 4	30-40 h
	Métabolisme		hépatique	hépatique	hépatique
Métabolites actifs 5		oui	non	±	
Pharmacodynamique	Début d'effet	IV	1 min	1 min	1 min
	Pic d'effet	IV	3-4 min	3-5 min	35 min
	Durée d'un bolus	IV	1-6 h	15-80 min	3 h

1 Effet du premier passage hépatique, non observé par voie sublinguale ou intranasale

2 Douleur à l'injection

3 Facteur de variabilité interindividuelle

4 Grande variabilité interindividuelle

5 Facteur de prolongation de la 1/2 vie

La voie sous cutanée bien qu'elle soit utilisée en pratique courante n'est pas mentionnée car les données disponibles ne concernent que le midazolam. L'effet du médicament peut précéder le pic plasmatique.

Eu égard à la très grande difficulté, déjà ancienne, d'approvisionnement du clorazépate sur l'ensemble du territoire, cette benzodiazépine n'a pas été identifiée dans le tableau. Pour autant, elle peut être utilisée par les médecins qui en auraient à leur disposition.

Ressources

Ces réponses rapides évolueront avec le développement des connaissances sur le COVID-19. Elles viennent compléter les sites, documents et guides développés par les sociétés savantes.

[Voir toutes les réponses rapides de la Haute Autorité de santé dans le cadre du COVID-19.](#)

Pour les professionnels

- Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs. Outils et ressources soins palliatifs et Covid 19. <http://www.sfap.org/actualite/outils-et-ressources-soins-palliatifs-et-covid-19>

Références bibliographiques

- Allcroft P, Margitanovic V, Greene A, Agar MR, Clark K, Abernethy AP, et al. The role of benzodiazepines in breathlessness: a single site, open label pilot of sustained release morphine together with clonazepam. *J Palliat Med* 2013;16(7):741-4. <http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2012.0505>
- American Psychiatric Association, Stein MB, McIntyre JS, Goin MK, Pollack MH, Roy-Byrne P, et al. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Second edition. Dans: *APA practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders: comprehensive guidelines and guideline watches*. Arlington: APA; 2009. https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/panicdisorder.pdf
- Atkin N, Vickerstaff V, Candy B. 'Worried to death': the assessment and management of anxiety in patients with advanced life-limiting disease, a national survey of palliative medicine physicians. *BMC palliative care* 2017;16(1):69-
<http://dx.doi.org/10.1186/s12904-017-0245-5>
- Browne TR. Clonazepam. A review of a new anticonvulsant drug. *Arch Neurol* 1976;33(5):326-32. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1976.00500050012003>
- Burke AL. Palliative care: an update on "terminal restlessness". *Med J Aust* 1997;166(1):39-42.
- Caldirola D, Alciati A, Riva A, Perna G. Are there advances in pharmacotherapy for panic disorder? A systematic review of the past five years. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(12):1357-68. <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2018.1504921>
- Chidiac C, Feuer D, Naismith J, Flatley M, Preston N. Emergency palliative care planning and support in a COVID-19 pandemic. *J Palliat Med* 2020. <http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2020.0195>
- Chouinard G, Labonte A, Fontaine R, Annable L. New concepts in benzodiazepine therapy: rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983;7(4-6):669-73. [http://dx.doi.org/10.1016/0278-5846\(83\)90043-x](http://dx.doi.org/10.1016/0278-5846(83)90043-x)
- Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I, Foletti G. Comparative single-dose pharmacokinetics of clonazepam following intravenous, intramuscular and oral administration to healthy volunteers. *Eur Neurol* 2003;49(3):173-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000069089>
- Dokkedal-Silva V, Berro LF, Galduroz JCF, Tufik S, Andersen ML. Clonazepam: indications, side effects, and potential for nonmedical use. *Harv Rev Psychiatry* 2019;27(5):279-89. <http://dx.doi.org/10.1097/HRP.0000000000000227>
- Fusi-Schmidhauser T, Preston NJ, Keller N, Gamondi C. Conservative management of COVID-19 patients-emergency palliative care in action. *J Pain Symptom Manage* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.03.030>
- Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: upping the care on downers: the evidence of risks, benefits and alternatives. *J Clin Med* 2018;7(2). <http://dx.doi.org/10.3390/jcm7020017>
- Haute Autorité de Santé. Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? Guide parcours de soins. Actualisation janvier 2020. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/app_164_guide_pds_sedation_web.pdf
- Haute Autorité de Santé. 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. Texte des recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/reco_fin_vie_med.pdf
- Henderson M, MacGregor E, Sykes N, Hotopf M. The use of benzodiazepines in palliative care. *Palliat Med* 2006;20(4):407-12. <http://dx.doi.org/10.1191/0269216306pm11510a>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. COVID-19 et les soins palliatifs en contexte de pénuries pendant la pandémie. Réponse rapide. Québec: INESSS; 2020. https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Soins_palliatifs.pdf
- Kamell A, Smith LK. Attitudes toward use of benzodiazepines among U.S. hospice clinicians: survey and review of the literature. *J Palliat Med* 2016;19(5):516-22. <http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2015.0376>
- Maglalang PD, Rautiola D, Siegel RA, Fine JM, Hanson LR, Coles LD, et al. Rescue therapies for seizure emergencies: new modes of administration. *Epilepsia* 2018;59 Suppl 2:207-15. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.14479>

19. Nardi AE, Freire RC, Mochcovitch MD, Amrein R, Levitan MN, King AL, et al. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(1):120-6. <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823fe4bd>
20. Patel SI, Bimbaum AK, Cloyd JC, Leppik IE. Intravenous and intramuscular formulations of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2015;29(12):1009-22. <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-015-0289-0>
21. Perna G, Alciati A, Riva A, Micieli W, Caldirola D. Long-term pharmacological treatments of anxiety disorders: an updated systematic review. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18(3):23. <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-016-0668-3>
22. Rudolph U, Davies MF, Barr J. Essentiel drugs in anesthetic practice. Benzodiazepines. Dans: Evers A, Maze M, Kharasch E, ed. *Anesthetic pharmacology*. 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 466-77.
23. Schneider JJ, Good P, Ravenscroft PJ. Effect of tubing on loss of clonazepam administered by continuous subcutaneous infusion. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(6):563-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.09.008>
24. Schols-Hendriks MW, Lohman JJ, Janknegt R, Kortens JJ, Merkus FW, Hooymans PM. Absorption of clonazepam after intranasal and buccal administration. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(4):449-51. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1995.tb04476.x>
25. Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Typologie des pratiques sédatives à visée palliative en fin de vie. SEDAPALL V1.0. Paris: SFAP; 2017. http://www.sfap.org/system/files/sedapall_vf1.pdf
26. Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Les recommandations sur la sédation [En ligne]. Paris: SFAP; 2020. <http://www.sfap.org/rubrique/les-recommandations-sur-la-sedation>
27. Treiman DM. Pharmacokinetics and clinical use of benzodiazepines in the management of status epilepticus. *Epilepsia* 1989;30 Suppl 2:S4-10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05824.x>
28. Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Mezzasalma MA, Lopes FL, Zin W. Double-blind clonazepam vs placebo in panic disorder treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(4):1025-9. <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2000000600008>
29. van Hoogdalem E, de Boer AG, Breimer DD. Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. *Clin Pharmacokinet* 1991;21(1):11-26. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199121010-00002>
30. Wang SM, Kim JB, Sakong JK, Suh HS, Oh KS, Woo JM, et al. The efficacy and safety of clonazepam in patients with anxiety disorder taking newer antidepressants: a multicenter naturalistic study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016;14(2):177-83. <http://dx.doi.org/10.9758/cpn.2016.14.2.177>

Méthode d'élaboration et avertissement

La méthode retenue pour cette réponse rapide est basée sur une synthèse narrative des données disponibles les plus pertinentes, les recommandations nationales et internationales, ainsi que sur une consultation des parties prenantes (par voie électronique).

Ce document a été élaboré collégialement entre la Haute Autorité de santé et les référents de la Société française d'accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP), de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) et de l'Association francophone des soins oncologiques de support (Afsos), à partir d'une réflexion menée par la SFAP prenant en compte les données bibliographiques et les retours d'expériences de ces dernières semaines de pratiques palliatives sans midazolam.

Validation par le collège de la HAS en date du 30 avril 2020.

Liste des participants

Haute Autorité de santé : M. Emmanuel Nouyrigat, chef de projet SBPP ; Mme Chloé Rebstock, chef de projet SEM ; Dr Claire Brotons, adjointe au chef de service SEM ; M. Aurélien Dancoisne, documentaliste ; Mme Juliette Chazareng, assistante documentaliste.

Conseils nationaux professionnels, sociétés savantes et organisations professionnelles :

Pr Régis Aubry* (SFAP), médecin de soins palliatifs, gériatre ; Dr Claire Fourcade* (SFAP), médecin de soins palliatifs ; Pr Frédéric Guirimand* (SFAP), anesthésiste-réanimateur, médecin de soins palliatifs ; Dr Olivier Mermet* (SFAP), médecin généraliste, médecin de soins palliatifs ; Dr Nathalie Michenot* (SFAP), médecin de soins palliatifs ; Pr Vincent Morel* (SFAP), pneumologue, médecin de soins palliatifs ; Pr Florian Naudet (SFPT), psychiatre, thérapeute ; Pr Gisèle Pickering (SFPT), médecin généraliste, pharmacologue clinicien, algologue ; Dr Philippe Poulain* (Afsos), anesthésiste-réanimateur ; Dr Marine Sahut-d'Izarn* (SFAP), pneumologue, médecin de soins palliatifs.

* expert ayant participé à la réflexion préalable menée par la SFAP

Ces réponses rapides sont élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de leur publication, elles sont susceptibles d'évoluer en fonction de nouvelles données.

Ces réponses rapides sont fondées sur ce qui apparaît souhaitable ou nécessaire au moment où elles sont formulées. Elles ne prennent pas en compte les capacités d'approvisionnement en équipements de protection individuelle.