

**Pertinence et modalités d'utilisation
du midazolam en intranasal en soins
palliatifs :
D'une revue de la littérature
à la pratique**

Dr Adrien EVIN

Maître de conférence - Praticien hospitalier

Nantes Université/ CHU de Nantes

01/12/2023

Problématique

Particularités des patients en soins palliatifs :

- Abord veineux => absent
- Abord sous cutané => aléatoire
- Nécessité d'action rapide pour l'anxiété et les symptômes réfractaires

Problématique

Midazolam souvent utilisé :

- Anxiété
- Sédation

Essor de la voie nasale

Méthode

Objectifs :

- Connaître la littérature scientifique relative aux soins palliatifs
- États des lieux des connaissances sur le midazolam intranasal
- Application à notre pratique

Méthode

Revue de la littérature en deux temps :

- Revue de la littérature midazolam intranasal en soins palliatifs
- Revue de la littérature narrative sur le midazolam intranasal (pharmacocinétique, indications/doses, effets indésirables)

Méthode

Méthodologie de la recherche :

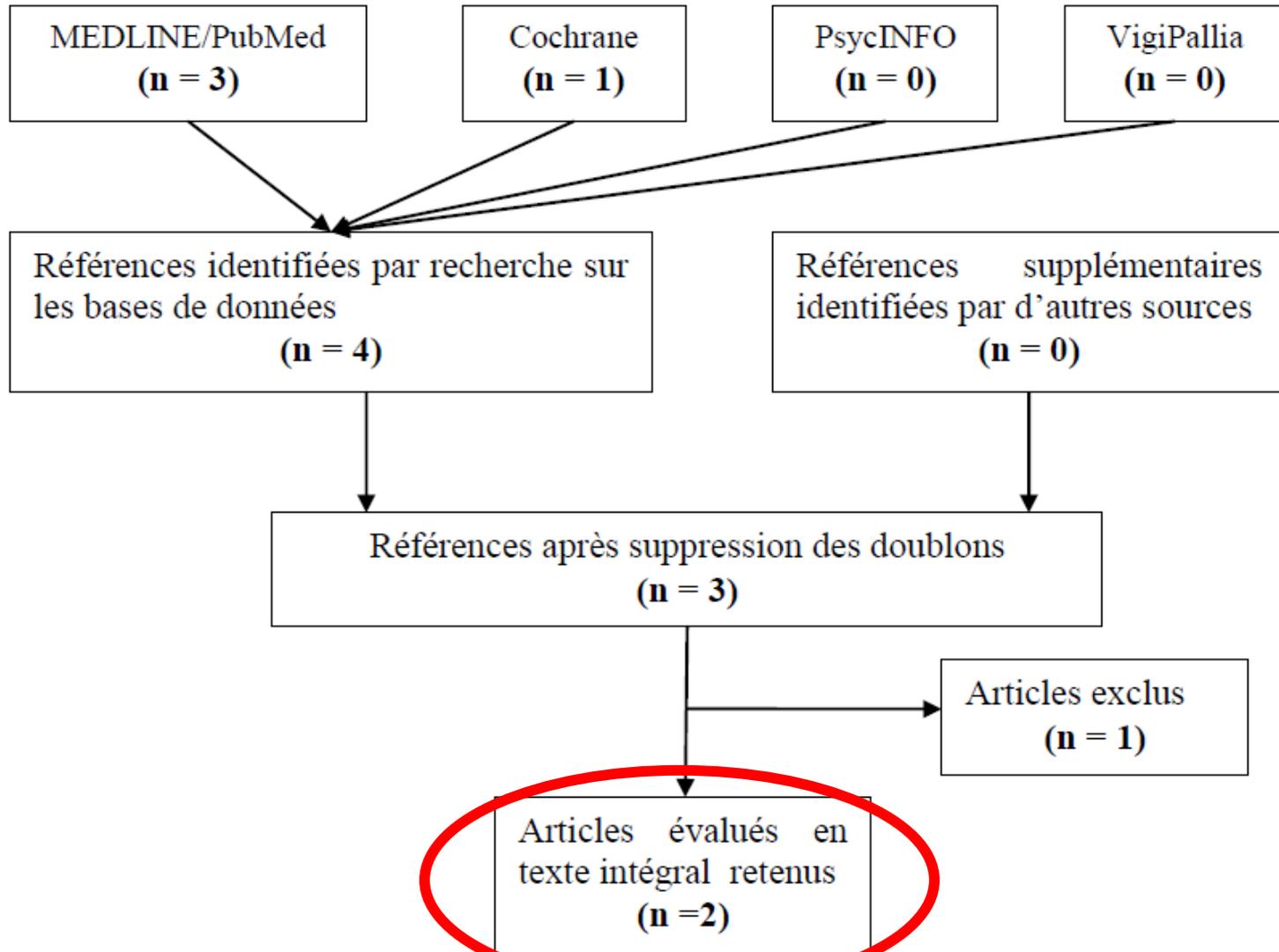
- Moteurs MEDLINE/PubMED, PsycINFO (+ Cochrane Library et Vigipallia)
- Mots clés en anglais : *((palliative care or terminal care or end of life care or dying) AND (midazolam)) AND (intranasal)*
- Réalisée d'octobre 2015 à avril 2017

Méthode

Méthodologie de l'analyse :

- Deux relecteurs
- Critères d'inclusion:
 - midazolam intranasal
 - humain
- Critères d'exclusion :
 - ni en anglais ou français
 - pas de résumé

Résultats



Résultats mis à jour 30/11/23

- 6 articles :
 - 1 sur les différents traitements possibles par cette voie
 - 1 sur les barrières à son utilisation
 - 1 case report et 1 case series
 - 2 études cliniques

Résultats 30/11/23

2 études cliniques

Publiées dans un revue de soins de support

Ayant pour sujet:

- les crises convulsives, Koekkoek and Al (1)
- La dyspnée, Hardy and Al (2)

Faible nombre d'inclusion, résultats non significatifs

Résultats

- les crises convulsives, Koekkoek and AI (1)

Faible nombre d'inclusion => 6 patients

Résultats

- La dyspnée, Hardy and Al (2)

n=75

Le midazolam intranasal n'a apporté aucun avantage clinique par rapport au placebo intranasal pour le contrôle de la dyspnée.

Le faible niveau d'anxiété au départ et la dose de médicament actif administrée ont pu être des facteurs importants.

De nombreux participants ont trouvé que les flacons étaient un mode d'administration de médicament difficile.

Résultats mis à jour 30/11/23

- sur les barrières à son utilisation :

Pas utilisé en pratique , même si littérature est en faveur

« la méconnaissance de la voie transmucosale et l'absence d'ordonnances de la part du prestataire. »

Perna SJ, Rhinewalt JM, Currie ER. Seizing the Opportunity: Exploring Barriers to Use of Transmucosal Midazolam in Hospice Patients. J Palliat Med. 2018 May;21(5):674-677.

Résultats

- Case series

n=3

Nicholas TG, Husbands EL. Benefits of Intranasal Administration of Diamorphine and Midazolam in the Management of Patients Receiving Palliative Care in the Community: A Case Series. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2022 Mar;36(1):34-39.

Résultats mis à jour 30/11/23

- case report

Wiens EJ, Pilkey J, Wong JK. Delivery of End-of-Life Care in Patients Requesting Withdrawal of a Left Ventricular Assist Device Using Intranasal Opioids and Benzodiazepines. *J Palliat Care*. 2019 Apr;34(2):92-95.

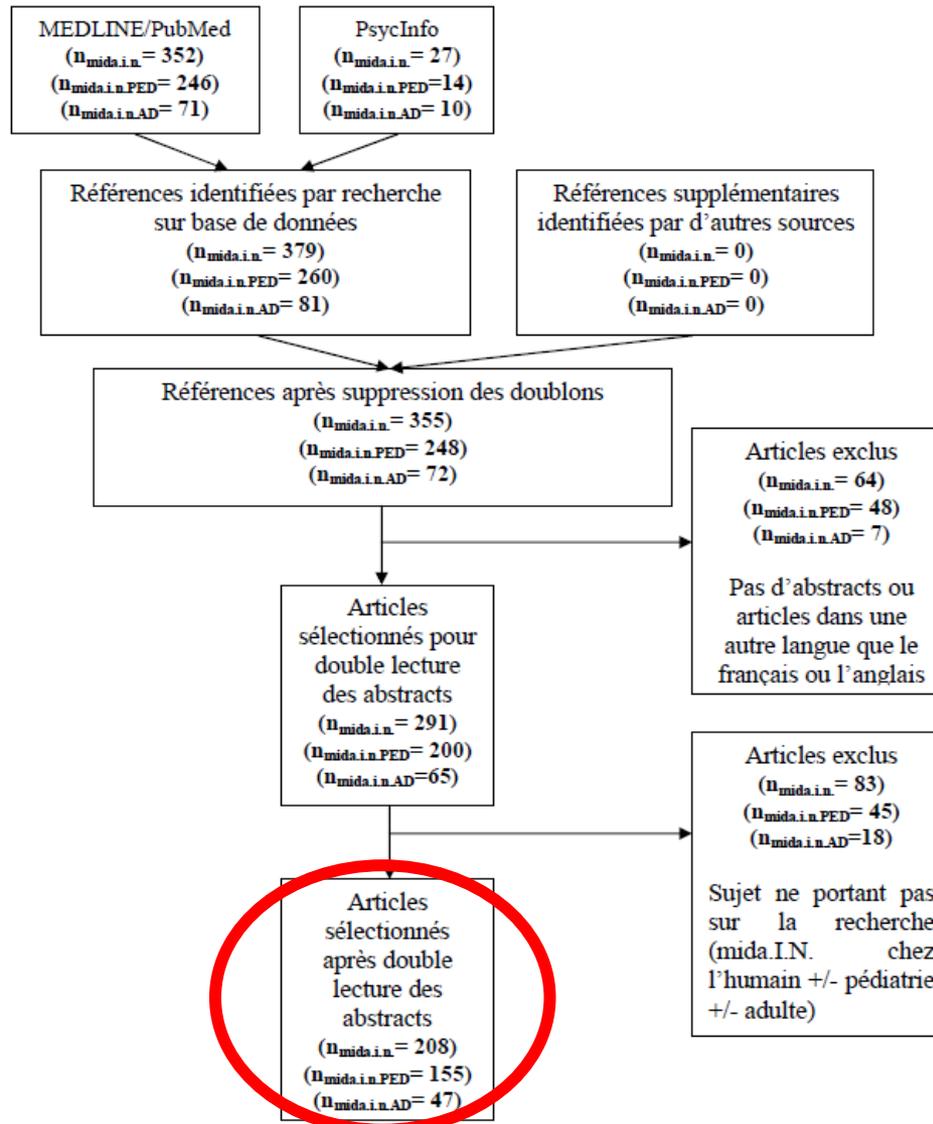
Résultats mis à jour 30/11/23

- les différents traitements possibles par cette voie :

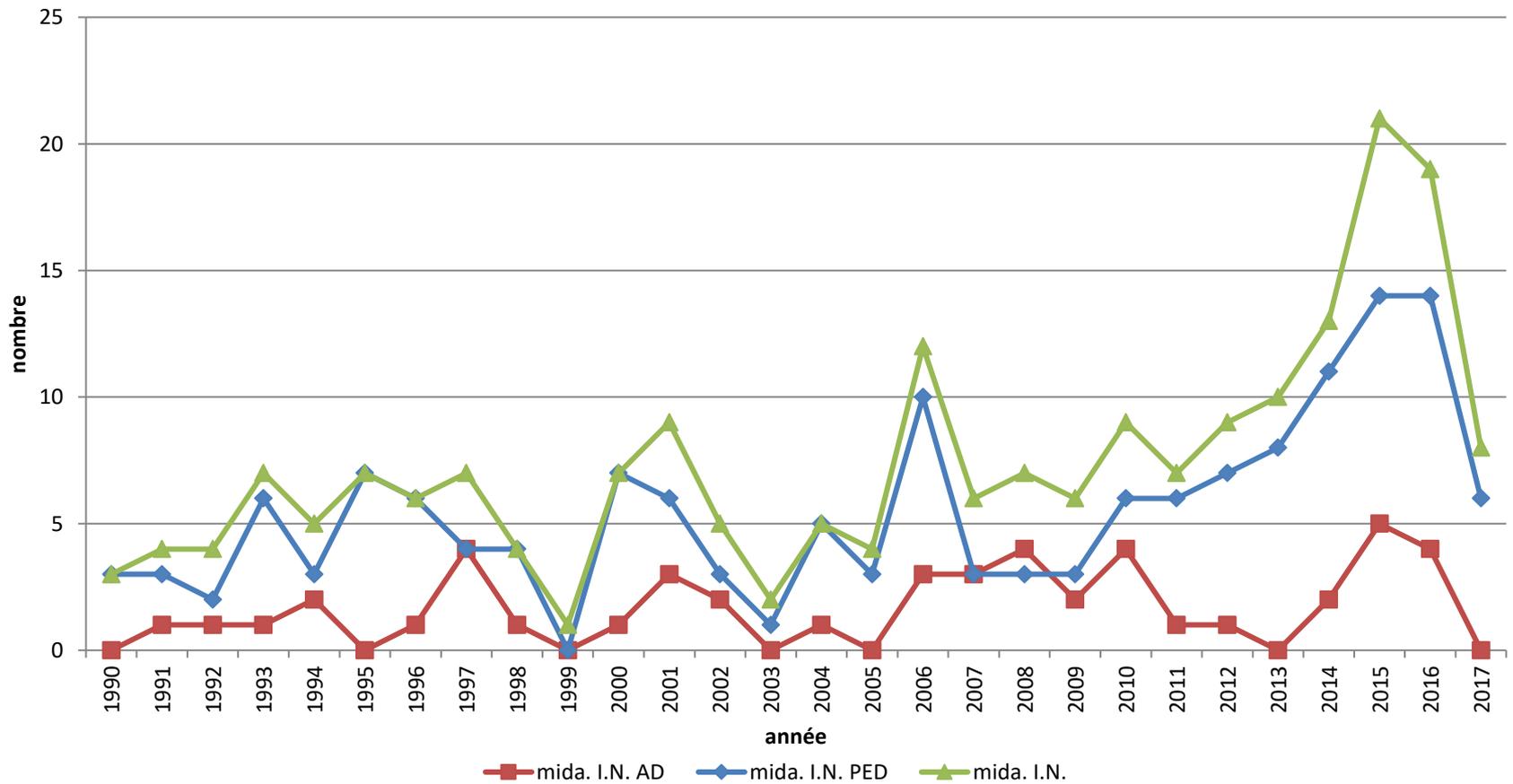
Trop peu de données

Wiens EJ, Pilkey J, Wong JK. Delivery of End-of-Life Care in Patients Requesting Withdrawal of a Left Ventricular Assist Device Using Intranasal Opioids and Benzodiazepines. *J Palliat Care*. 2019 Apr;34(2):92-95.

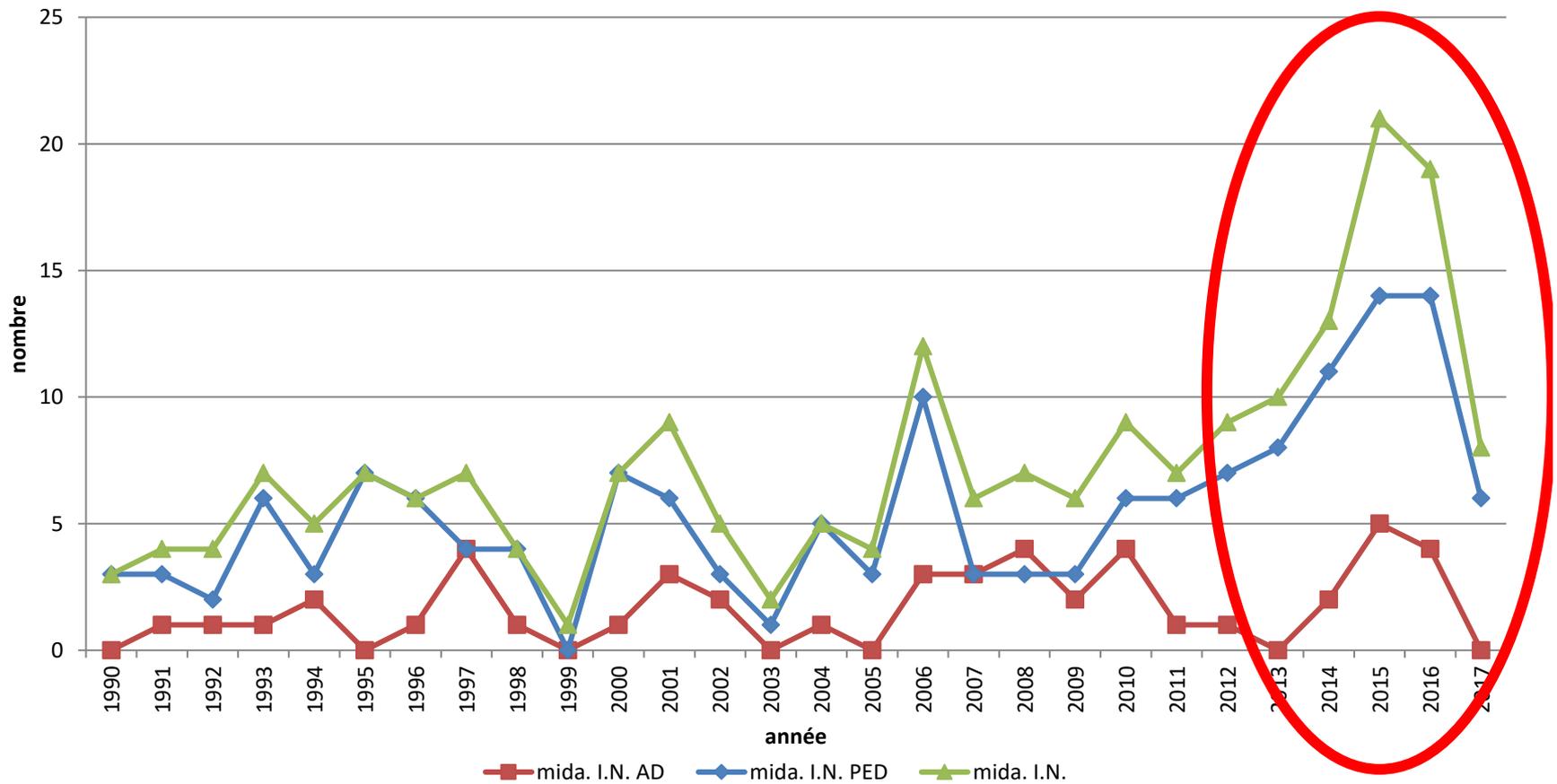
Résultats



Résultats

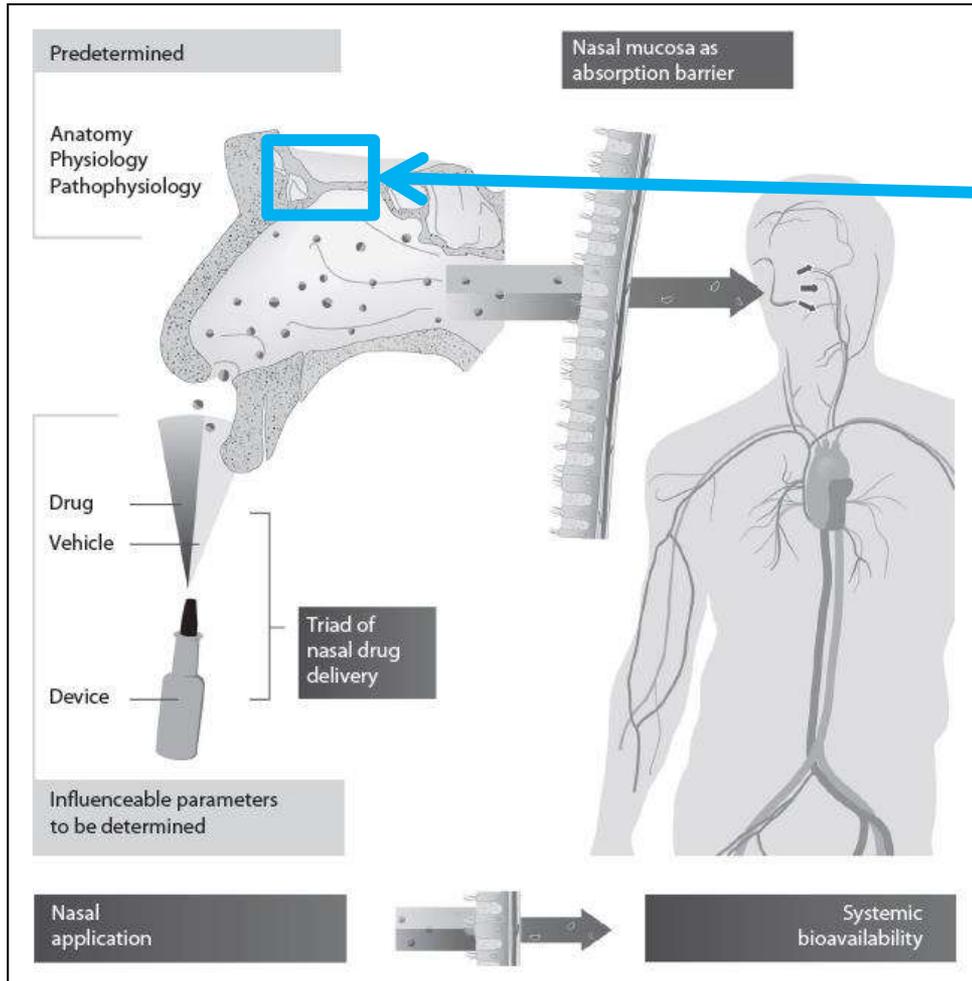


Résultats



Résultats

Rappel sur la voie intranasale



EPITHELIUM OLFACTIF

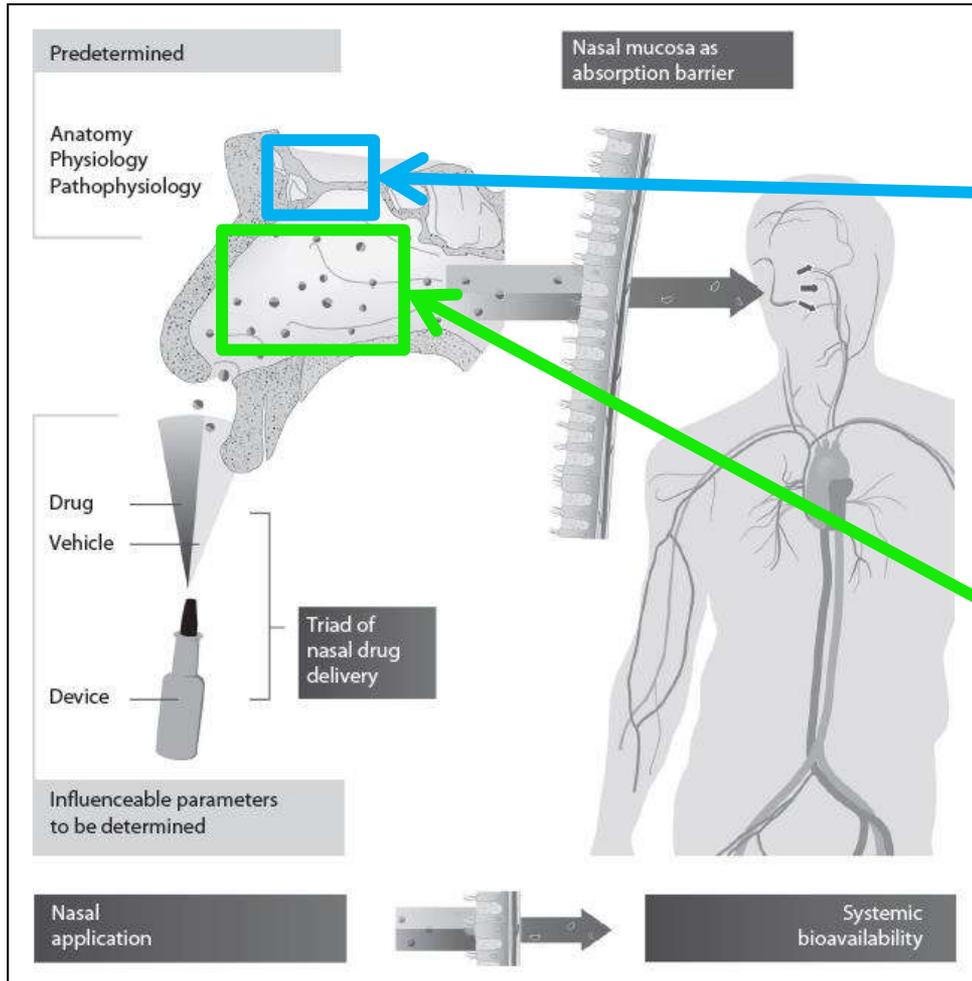
15cm²

THEORIE: accès direct au SNC
Via la lame criblée de l'éthmoïde
(passage de la barrière hémato-
encéphalique)

Bitter C, Suter-Zimmermann K, Surber C.
Nasal drug delivery in humans.
Curr Probl Dermatol.2011;40:20-35.(3)

Résultats

Rappel sur la voie intranasale



EPITHELIUM OLFACTIF

15cm²

THEORIE: accès direct au SNC
Via la lame criblée de l'éthmoïde
(passage de la barrière hémato-encéphalique)

MUQUEUSE RESPIRATOIRE NASALE

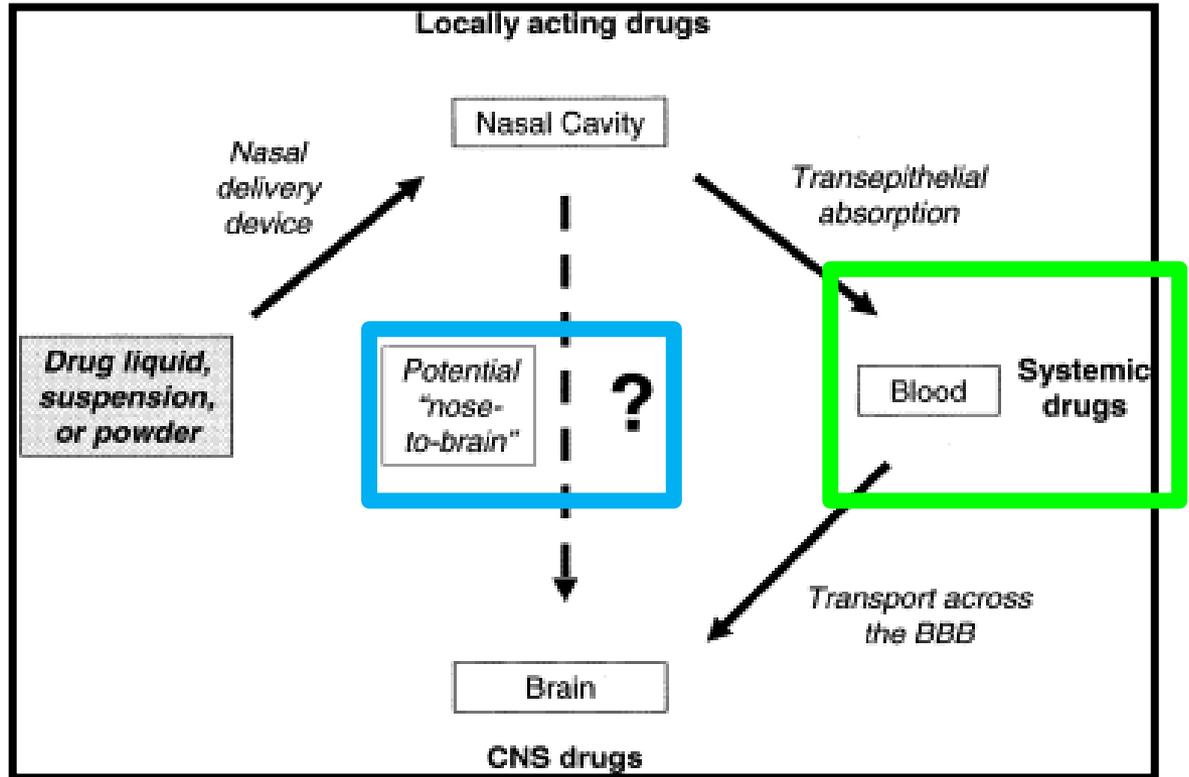
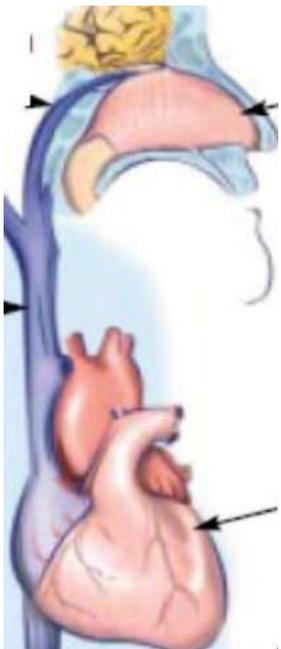
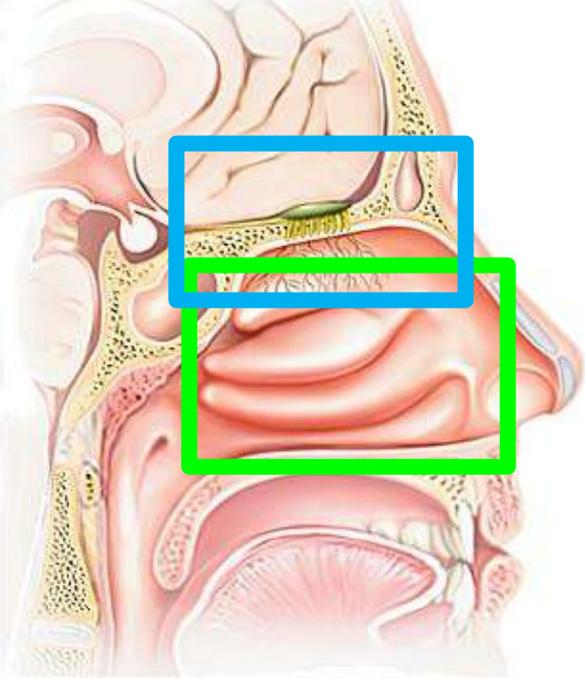
120 à 150 cm²

Bonne perméabilité
Richement vascularisée

Bitter C, Suter-Zimmermann K, Surber C.

Nasal drug delivery in humans.

Curr Probl Dermatol.2011;40:20-35.



Henry R. Costantino and al.

Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects

International Journal of Pharmaceutics, Volume 337, Issues 1–2,

2007, 1–24

Résultats

Rappel sur la voie intranasale

- Indolore
- Non invasive



Résultats

Rappel sur la voie intranasale

- Indolore
- Non invasive
- Facile à réaliser
(auto administration)



Résultats

Rappel sur la voie intranasale

- Indolore
- Non invasive
- Facile à réaliser
(auto administration)
- Moins de risques infectieux



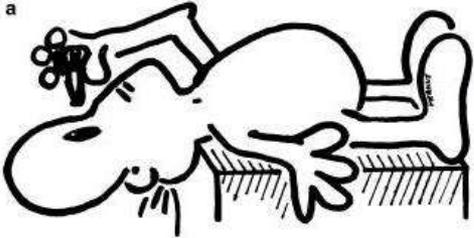
Résultats

Rappel sur la voie intranasale

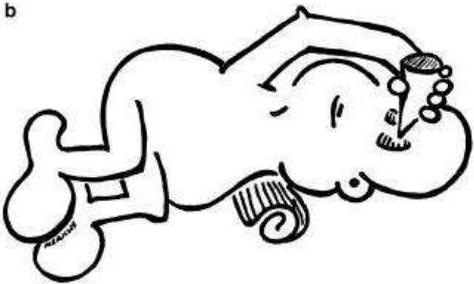
- Indolore
- Non invasive
- Facile à réaliser
(auto administration)
- Moins de risques infectieux
- Dispositif à faible coût

Résultats

Déterminants de l'absorption (1/3)



- Pas de modification en fonction de la position



Merkus P, Ebbens FA, Muller B, Fokkens WJ.

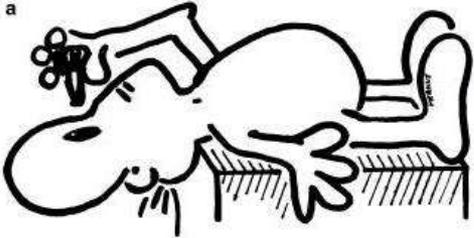
**The « best method » of topical nasal drug delivery :
comparison of seven techniques.**

Rhinology. juin 2006;44(2):102-7.

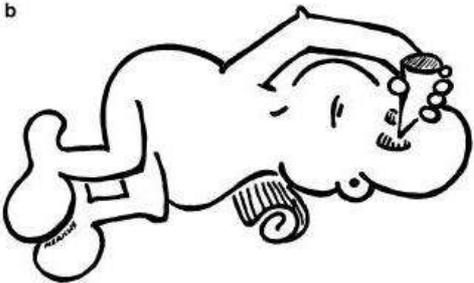


Résultats

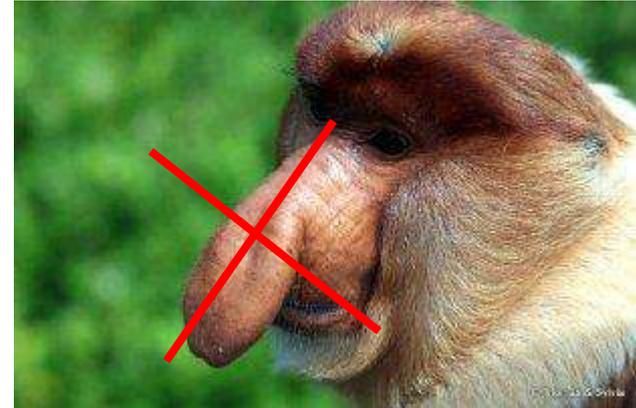
Déterminants de l'absorption (2/3)



- Pas de modification en fonction de la position

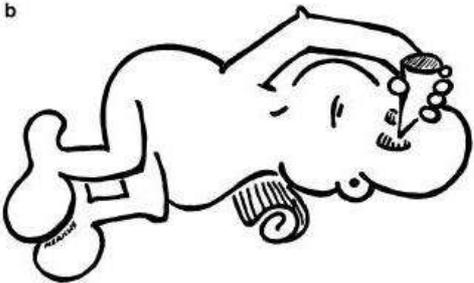
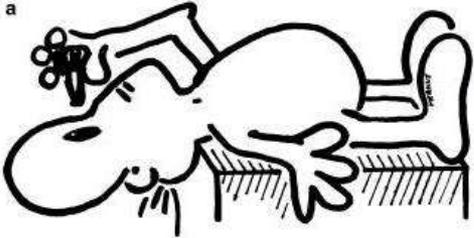


- Taille du nez ?



Résultats

Déterminants de l'absorption (3/3)



- Pas de modification en fonction de la position
- Taille du nez ?
- Moins ou pas d'absorption si :
 - si trop de sécrétions ou de sang ?
 - si vasoconstricteurs nasaux



Résultats

Effets indésirables du midazolam I.N. (1/3)

Sensation de brûlures et d'irritations nasales

+/- larmoiement et dysgueusie

- Dure 45s à 1min
- Pour 40 à 100% des patients
- Plusieurs hypothèses
- Solution possible : spray de lidocaïne avant l'instillation

Résultats

Effets indésirables du midazolam I.N. (2/3)

Risque d'addiction

- uniquement si conduite addictive avec produit par voie nasale

Résultats

Effets indésirables du midazolam I.N. (3/3)

- Allergie (1 seul cas)

McIlwain M, Primosch R, Bimstein E.

Allergic reaction to intranasal midazolam HCl: a case report.

Pediatr Dent. août 2004;26(4):359-61.

Résultats

Spray VS gouttes



- La quasi totalité des gouttes vont être avalées ou recrachées
- Les microgouttelettes de spray vont tapisser la muqueuse et être absorbées rapidement

Harris AS, Nilsson IM, Wagner ZG, Alkner U.

Intranasal administration of peptides: nasal deposition, biological response, and absorption of desmopressin.

J Pharm Sci. nov

1986;75(11):1085-8

Résultats

Spray VS gouttes



- La quasi totalité des gouttes vont être avalées ou recrachées
- Les microgouttelettes de spray vont tapisser la muqueuse et être absorbées rapidement
- Le spray est mieux accepté

Primosch RE, Guelmann M.

Comparison of drops versus spray administration of intranasal midazolam in two- and three-year-old children for dental sedation.

Pediatr Dent. oct 2005;27(5):401-8.

Résultats

Pharmacocinétique du midazolam I.N. (1/4)

Pédiatrie :

4 articles

Doses variables 0.2 à 0.6mg/kg

Résultats

Pharmacocinétique du midazolam I.N. (2/4)

Pédiatrie :

4 articles

Doses variables 0.2 à 0.6mg/kg

- Les T_{max} entre 11,64 et 16 min.

Sans lien de proportionnalité avec la dose administrée.

- Les C_{max} varient en fonction de la dose poids étudiée.

Semble proportionnelle à la dose administrée.

- Une seule donnée pour la biodisponibilité (55%) et pour le T_{1/2} qui est de 2,22h.

Résultats

Pharmacocinétique du midazolam I.N. (3/4)

Adultes :

17 articles

Solutions et méthodes d'administration variables

Doses variables soit en dose/poids, soit fixes :

0.06mg/kg à 0.3mg/kg et de 1 à 20mg.

Résultats

Pharmacocinétique du midazolam I.N. (4/4)

Adultes :

17 articles

Solutions et méthodes d'administration variables

Doses variables soit en dose/poids, soit fixes :

0.06mg/kg à 0.3mg/kg et de 1 à 20mg.

Grandes variétés de résultats :

- Tmax varie de 7,2 à 43,8 min
- Biodisponibilité se situe entre 50 et 92 %.

Résultats

Indications/posologies du midazolam I.N.(1/2)

Pédiatrie :

13 indications étudiées (+ de 143 articles)

- Crises convulsives (grade B)

posologie de 0,2-0,3 mg/kg

- Autres indications : prémédications pour gestes multiples

posologie de 0,2-0,3mg/kg (max 0,5mg/kg)

Résultats

Indications/posologies du midazolam I.N.(2/2)

Adultes :

10 indications (+ de 39 études)

- Crises convulsives

posologie 5 mg si <50kg, 10 mg si >50kg

Discussion

Retour sur notre méthodologie

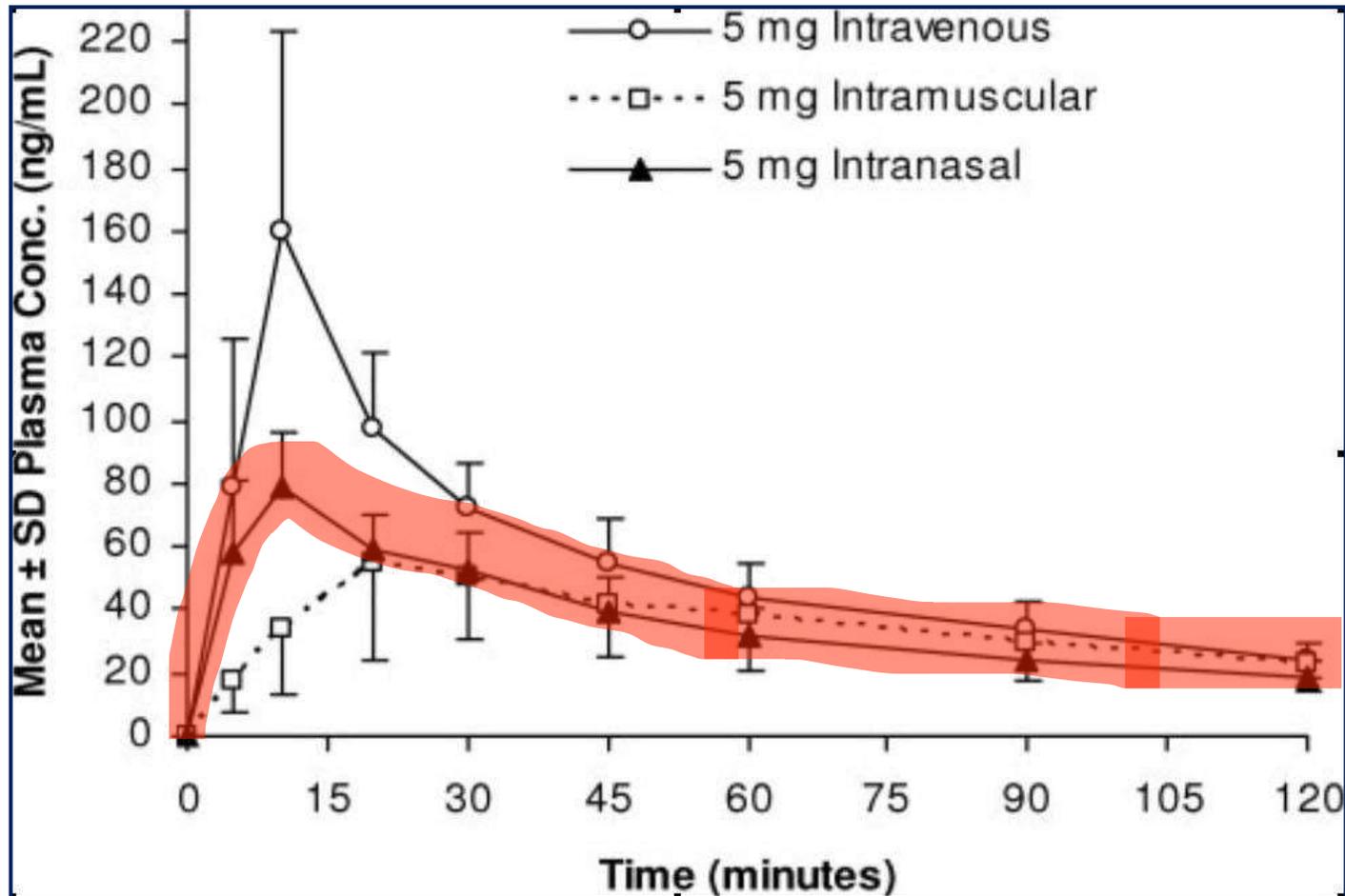
- Moteurs de recherche/bases de données
- Choix des mots clés
- Biais de classement

Discussion

Pharmacocinétique

- Variabilité du T_{max}
 - Grand volume (par d'absorption digestive)
 - Concentration des solutions et adjuvants
 - Méthode d'administration
 - Pathologie des voies nasales
- Temps efficace \neq T_{max}
- Cinétique proche de la voie IV

Discussion



Wermeling D, Record K, Kelly T, et al.

Pharmacokinetics and

pharmacodynamics of a new intranasal midazolam formulation in healthy volunteers.

Anesth Analg 2006;103:344–349(6)

Protocole d'utilisation



Protocole d'utilisation

- **petits volumes / concentration élevée**
 - > maximum 1 mL par narine
(concentration du MIDAZOLAM 5 mg/mL)
- **maximiser la surface d'absorption**
 - > bon positionnement
 - > utiliser les deux narines
 - > pression continue sur le piston de la seringue lors de l'administration

Protocole d'utilisation

- **Dose:**

- > anxiété 2 mg

- > sédation:

- poids < 50 Kg : 5mg

- poids > 50 kg : 10mg

- **Délais d'action :**

- > 10 min

- > possibilité de nouvelle administration après ce délais

PRESCRIPTION

Distinguer les diverses indications:

- Prescription individuelle ou selon protocole de service pour l'anxiolyse procédurale
- Ou Prescription Personnalisée, pour détresse aiguë (à anticiper autant que possible).
- Convulsions si voie IV non disponible

1- **Anxiolyse** : **0,05 mg /kg/ dose**
renouvelable 1 fois si insuffisant, après 10 minutes, de préférence dans l'autre narine.

2- **Sédation pour détresse aiguë (induction)**: **0,1 mg /kg/ dose,**
renouvelable 5 à 10 minutes plus tard, si insuffisant, de préférence dans l'autre narine.

Nb : Selon la durée de la situation de détresse, **une dose d'entretien est souvent nécessaire.**

Pendant la phase d'induction, rechercher une voie d'abord IV (voie SC par défaut) afin d'entretenir la sédation en pousse-seringue électrique.

Posologie d'entretien (à titre indicatif) :

débit horaire d'entretien = moitié de la dose totale nécessaire à l'induction

3- **Convulsions** :
La littérature propose une dose de **5 mg, renouvelable 1 fois** au bout de 10 min (max 10 mg)

Ex de dose à administrer, selon indication et poids du patient

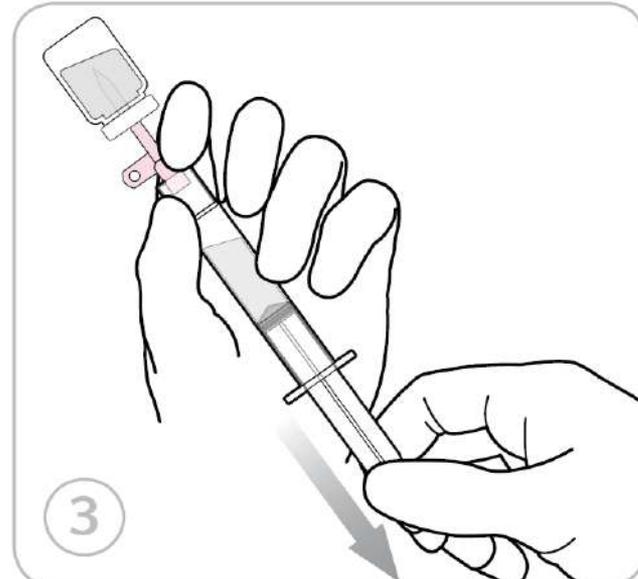
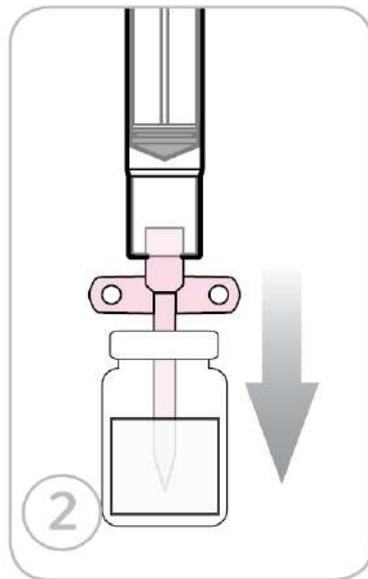
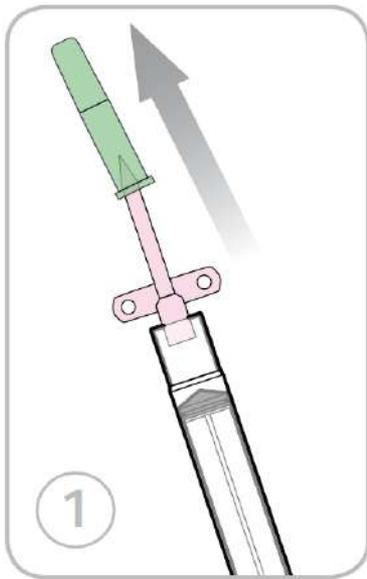
Poids patient	Anxiolyse	Sédation (induction)	Convulsions
40 kg	2 mg	4 mg (0,8 ml)	5 mg d'emblée (1 amp)
60 kg	3 mg	6 mg	
80 kg	4 mg	8 mg	
100 kg	5 mg (1 amp)	10 mg (2 amp)	
Si insuffisant	renouvelable 1 fois après 10 min	renouvelable après 5 à 10 min	renouvelable 1 fois après 10 min

Protocole d'utilisation

-> sensation de brûlures nasales
pendant 45 à 60 secondes
(réflexion sur spray de LIDOCAINE avant)

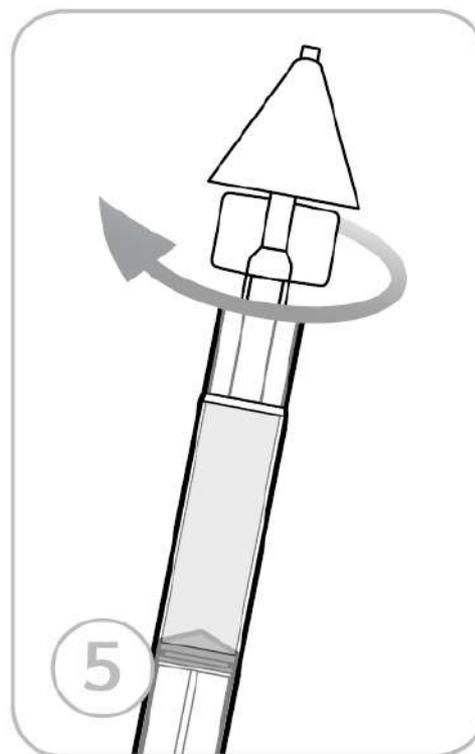
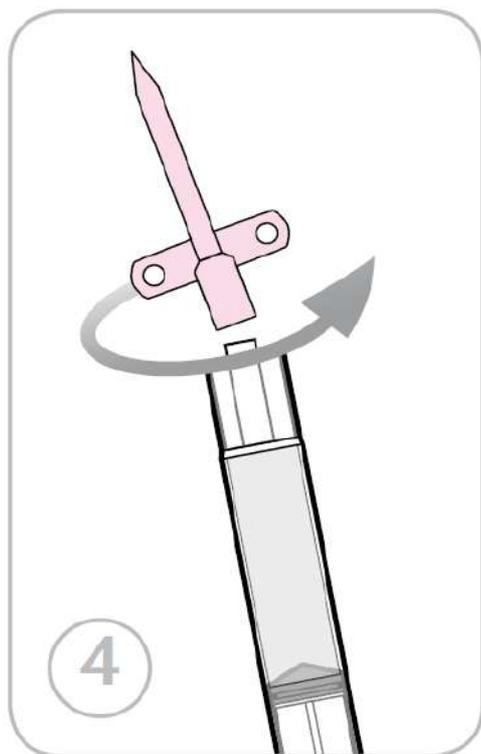


Protocole d'utilisation

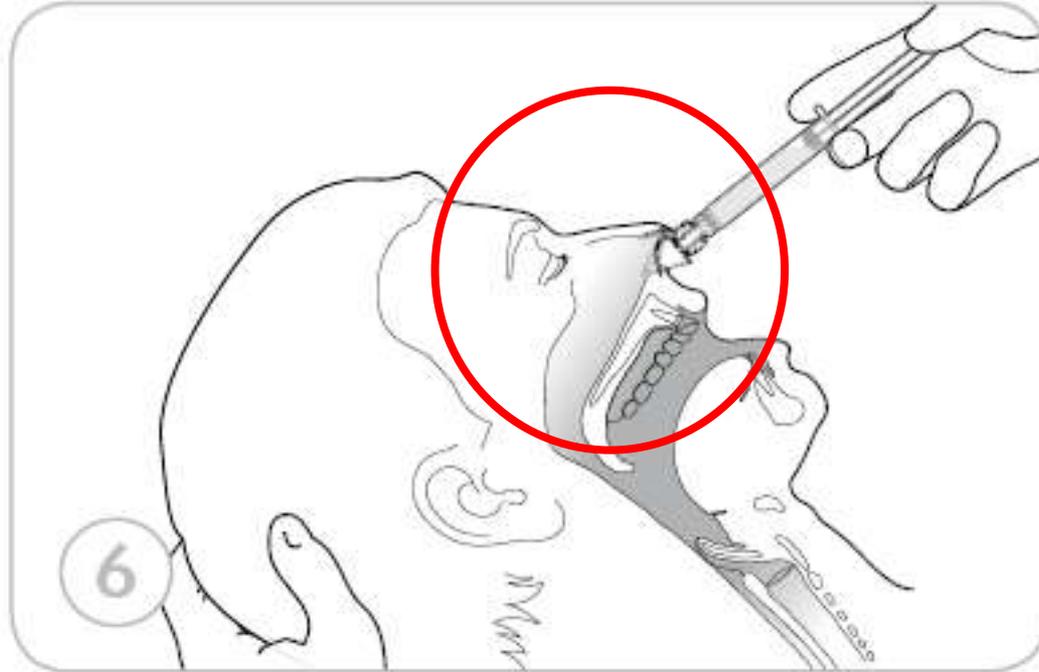


0.1 ml de MIDAZOLAM devra être prélevé, en plus, afin de tenir compte du volume mort dans l'atomiseur à la fin de la manipulation
Et Prélever en plus que le volume souhaité à administré pour avoir une pression continue

Protocole d'utilisation

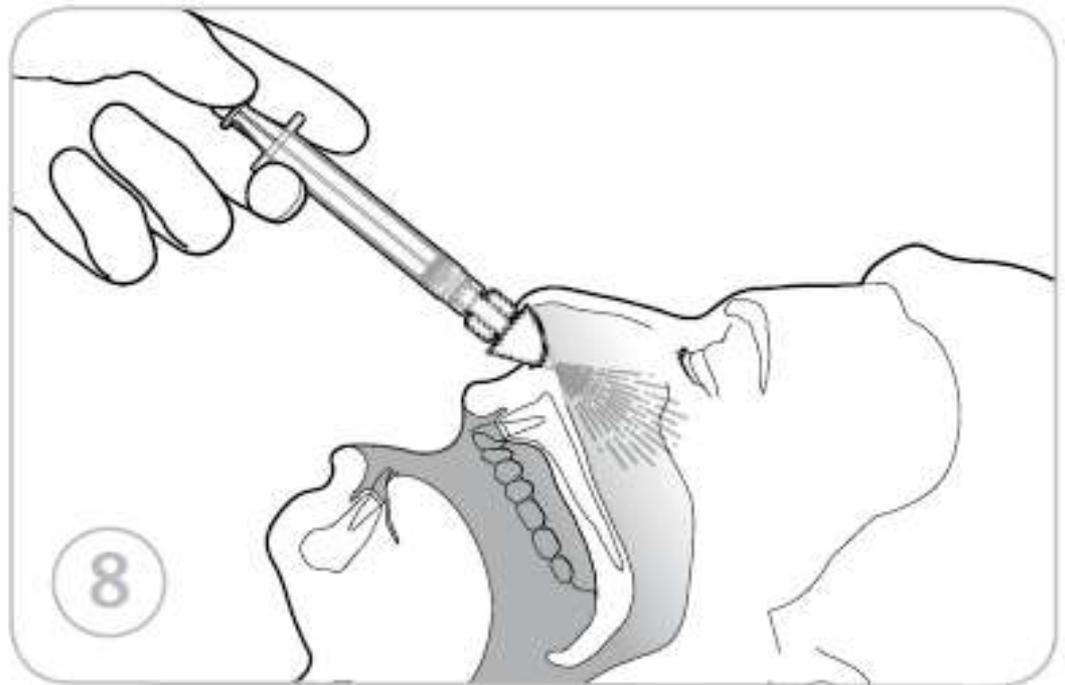
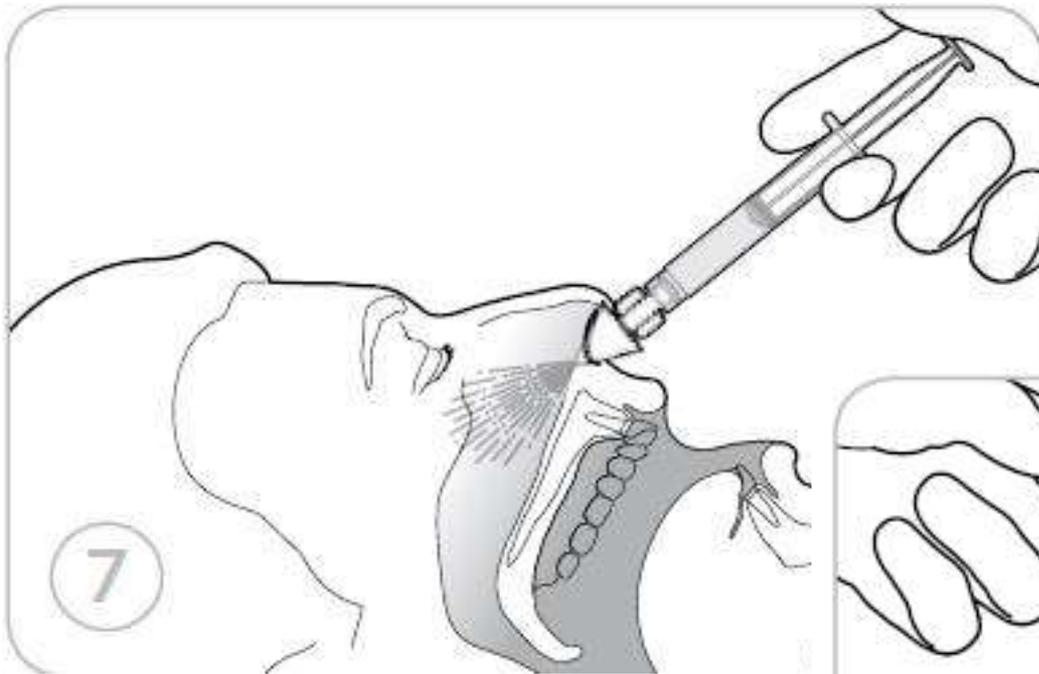


Protocole d'utilisation



- Utiliser la main libre pour maintenir la position de la tête
- Positionner l'embout nasal vers l'intérieur et légèrement vers le bas

Protocole d'utilisation



	MODE OPERATOIRE	Diffusion par : CHU - Douleur- Soins palliatifs	1350-MO-028
	Midazolam intra-nasal (IN) en situation palliative	Processus : OPC-Organisation de la prise en charge du patient/Réalisation du programme de soins	Page 1 / 4 V. 01

1. OBJECTIFS

- Harmoniser et sécuriser les pratiques de prescription, de préparation, d'administration et de surveillance du MIDAZOLAM administré en intra-nasal en situation palliative.
- Aider à la prescription médicale de MIDAZOLAM par une voie hors AMM mais de plus en plus étudiée dans la littérature (en particulier en médecine d'urgence et pré-hospitalière, en médecine palliative et chez l'enfant).

2. DOMAINE D'APPLICATION

Le(s) secteur(s) concerné(s) est (sont) :

Comité CLUD-SP, PHU 01, PHU 02 - Institut du Thorax et du Système Nerveux, PHU 03 - Médecines Urgences-Prévention, PHU 04 - OTONN, PHU 05 - Femme, Enfant, Adolescent, PHU 06 - Imagerie, PHU 08 - Psychiatrie et santé mentale, PHU 09 - Gériatrie Clinique, PHU 10 - Médecine Physique et Réadaptation, PHU 11, PHU 12 - Blocs opératoires, PHU 12 - Soins critiques.

Tous les services sauf ceux du secteur pédiatrique.

3. DESCRIPTION / PRE-REQUIS

Le MIDAZOLAM en intranasal a d'abord montré son efficacité et sa sécurité dans le traitement des crises d'épilepsie. Ses indications se sont développées pour l'anxiolyse procédurale et pour les sédations de fin de vie. Cette voie d'abord reste **hors AMM** et son utilisation repose uniquement sur des recommandations de pratique, engageant la responsabilité individuelle du prescripteur.

Présentation :

Seul le MIDAZOLAM en ampoule injectable d'un ml et au dosage de 5 mg/ml est à utiliser pour ce MO.

Il est utilisable chez l'enfant supérieur à 6 mois, l'adulte, le sujet âgé, en institution et au domicile (via une rétrocession par une **pharmacie hospitalière** ou un **service d'HAD**).

Indications :

Comme toutes les **benzodiazépines**, le MIDAZOLAM est anxiolytique, hypnotique, sédatif, amnésiant, myorelaxant et anticonvulsivant.

Sa rapidité d'action, sa demi-vie courte, son caractère hydrosoluble et son faible coût représentent les principaux points forts pour les indications suivantes :

- **anxiolyse brève** : en prémédication de certains soins et actes médicaux, en particulier.
- **sédation pour détresse en situation palliative** : la voie IN est d'utilisation simple et rapide pour la phase d'induction, quand la voie IV n'est pas disponible.
- **Crise d'épilepsie** : à domicile et en secteur pré-hospitalier, en particulier.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou à l'un des excipients.
- Insuffisance respiratoire sévère ou dépression respiratoire aiguë, hors contexte de fin de vie.
- Abord nasal non adapté : traumatisme nasal, tumeur intra-nasale obstructive, sécrétions abondantes, épistaxis...

REDACTEUR(S)	VERIFICATEUR(S)	APPROBATEUR(S)	Date d'application
Helene GAILLARD PERERA (Président - Comité CLUD-SP), Nicole SEITE (Infirmier - PHU 02 - Institut du Thorax et du Système Nerveux/Centre fédératif soins supports (Douleur-Soins Palliatifs-Ethique Clinique)/Soins de support/Equipe mobile soins palliatifs)	Diane CONSTANT-DAVID (Médecin - PHU 02 - Institut du Thorax et du Système Nerveux/Centre fédératif soins supports (Douleur-Soins Palliatifs-Ethique Clinique)/Soins de support/Equipe mobile soins palliatifs), Adrien EVIN (Médecin - PHU 02 - Institut du Thorax et du Système Nerveux/Centre fédératif soins supports (Douleur-Soins Palliatifs-Ethique Clinique))	Helene GAILLARD PERERA (Président - Comité CLUD-SP)	28/05/2020

Précautions d'emploi :

- une résistance au MIDAZOLAM ou des réactions paradoxales sont décrites chez certains patients.
- Le MIDAZOLAM expose au phénomène de tolérance en cas d'utilisation prolongée.
- Il n'a aucune propriété analgésique, il est donc **indispensable d'associer un analgésique**, en particulier lors d'une procédure de sédation.
- Les risques de dépression respiratoire ou de vomissements justifient d'anticiper leur survenue et d'avoir le matériel à disposition (saturomètre, O2, matériel d'aspiration...)
- Le patient doit être informé des bénéfices et des effets indésirables du médicament. Son consentement est recherché.
- Dose maximale recommandée par narine = 1 ml (au-delà : risque de saturer la muqueuse d'où la nécessité de fractionner la dose totale et d'utiliser successivement les 2 narines).

Caractéristiques du MIDAZOLAM en IN :

- Délai d'action : 5 à 10 minutes environ
- Pic d'action : 25 min
- Durée d'action : 30 à 60 min

PRESCRIPTION

Distinguer les diverses indications:

- Prescription individuelle ou selon protocole de service pour l'anxiolyse procédurale
- Ou Prescription Personnalisée, pour détresse aiguë (à anticiper autant que possible).
- Convulsions si voie IV non disponible

1- **Anxiolyse :** **0,05 mg /kg/ dose**
renouvelable 1 fois si insuffisant, après 10 minutes, de préférence dans l'autre narine.

2- **Sédation pour détresse aiguë (induction):** **0,1 mg /kg/ dose,**
renouvelable 5 à 10 minutes plus tard, si insuffisant, de préférence dans l'autre narine.

Nb : Selon la durée de la situation de détresse, **une dose d'entretien est souvent nécessaire.**
Pendant la phase d'induction, rechercher une voie d'abord IV (voie SC par défaut) afin d'entretenir la sédation en pousse-seringue électrique.

Posologie d'entretien (à titre indicatif) :

débit horaire d'entretien = moitié de la dose totale nécessaire à l'induction

3- **Convulsions :**
La littérature propose une dose de **5 mg, renouvelable 1 fois** au bout de 10 min (max 10 mg)

Ex de dose à administrer, selon indication et poids du patient

Poids patient	Anxiolyse	Sédation (induction)	Convulsions
40 kg	2 mg	4 mg (0,8 ml)	5 mg d'emblée (1 amp)
60 kg	3 mg	6 mg	
80 kg	4 mg	8 mg	
100 kg	5 mg (1 amp)	10 mg (2 amp)	
Si insuffisant	renouvelable 1 fois après 10 min	renouvelable après 5 à 10 min	renouvelable 1 fois après 10 min

PREPARATION ET ADMINISTRATION

Présentation :

 **Ampoule de 1 ml = 5mg**

(ne pas utiliser les autres présentations)

Matériel nécessaire :

- 1 seringue de 3 ml Luer-Lock (code Pharmaweb 131484), à défaut, seringue de 5 ml Luer-Lock (code 131480)
- 1 aiguille à prélever
- 1 atomiseur ou embout nasal, MAD 300 (code Pharmaweb 801094)
- 1 (ou 2) flacon(s) de midazolam de 5 mg/ml (code Pharmaweb 400090)



Préparation :

- Vérifier la prescription

 Prélever le volume de midazolam nécessaire au traitement, **en tenant compte de la purge de l'atomiseur (prélever 0.1 ml supplémentaires)**

- Retirer l'aiguille de prélèvement de la seringue
- Visser l'atomiseur sur la seringue préparée



Précautions d'hygiène :

Le mode d'administration n'est pas à risque d'aérosolisation.

- En dehors de la période pandémique de COVID-19 et en l'absence de signes respiratoires chez le patient, il est recommandé au soignant de porter des gants lors de l'administration.
Si le patient tousse, le soignant se protège avec un masque chirurgical et un masque chirurgical est également déposé sur la bouche du patient afin de limiter le risque de projections respiratoires.

- Durant la période de pandémie de COVID-19, le port continu d'un masque chirurgical est recommandé pour tous les soignants lors des soins. En cas de suspicion d'infection par le SARS-CoV-2 chez un patient, les précautions spécifiques s'imposent au soignant selon la procédure [9231-DI-091](#).

Administration :

- Confirmer l'accord du patient
- Patient installé en position demi-assise ou allongée.
- Maintenir le front avec votre main libre.
- Placer l'atomiseur dans la narine, légèrement dirigé vers la cloison nasale.
- Positionner votre main d'injection sous la seringue, paume vers l'extérieur.
- Presser le piston rapidement



si le volume à injecter est > 0,5 ml:
injecter successivement **la moitié** du volume total dans chaque narine
(dose max/narine = 1 ml)

SURVEILLANCE

Effets secondaires principaux :

- Sensation d'irritation nasale pendant 30-45 secondes (prévenir le patient), goût buccal désagréable
- Vomissement
- Réaction paradoxale avec agitation (rare avec la voie intra-nasale)
- Dépression respiratoire (dose-dépendante)
- Sédation excessive (surtout si associé à autre produit sédatif./ nb : antidote = flumazenil ANEXATE®)

Contrôler : TA, fréquence respiratoire, saturation en oxygène, degré de sédation:

selon le contexte de soins et en se référant aux objectifs visés par la prescription (anxiolyse procédurale ou type/profondeur de sédation).

Plusieurs échelles de sédation ont cours, utilisées selon le contexte et les habitudes des équipes.

On peut citer :

- [RASS Richmond Agitation Sedation Scale \(mettre lien\)](#)
- [Score de Rudkin \(mettre lien\)](#)
- [Score de la Feuille de surveillance PCA du CHU \(Feuille de surveillance de la douleur aiguë adulte sous PCA ou SE de morphine/oxycodone / Référence GED 1350-IM-004 \(mettre lien\)\)](#)

Tracer le soin : dose utilisée, efficacité, tolérance

Signaler tout effet indésirable :

Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté au Centre Régional de Pharmacovigilance (cf [VIG-PR-002](#)) ainsi que toute situation de dépendance.

Pour toute question : vous pouvez contacter

l'EMSP : 02 400 (84 494)

ou l'USP : 02 534 (82 733)

ou envoyer un mail à la BP-CLUD-SP : clud@chu-nantes.fr

Conclusion

Voie d'administration très étudiée, efficiente

- Études dans différentes indications
- Mais peu en soins palliatifs

Nécessité de réaliser des essais cliniques

- Multicentriques (hôpital/domicile)
- Indications possibles : anxiété , induction de sédation

Conclusion

ClinicalTrials.gov

Pas d'étude en cours sur les soins palliatifs

Références

- (1) Hardy J, Randall C, Pinkerton E, Flatley C, Gibbons K, Allan S. **A randomised, double blind controlled trial of intranasal midazolam for the palliation of dyspnoea in patients with life-limiting disease.** Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2016;24(7):3069-76
- (2) Koekkoek JAF, Postma TJ, Heimans JJ, Reijneveld JC, Taphoorn MJB. **Antiepileptic drug treatment in the end-of-life phase of glioma patients: a feasibility study.**Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2016;24(4):1633-8
- (3) Bitter C, Suter-Zimmermann K, Surber C. **Nasal drug delivery in humans.** Curr Probl Dermatol.2011;40:20-35.
- (4) Arora P, Sharma S, Garg S. **Permeability issues in nasal drug delivery.** Drug Discov Today. 15 sept 2002;7(18):967-75.
- (5) Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. **Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society.** Epilepsy Curr.2016;16(1):48-61.
- (6) Wermeling D, Record K, Kelly T, et al. **Pharmacokinetics and pharamcodynamics of a new intranasal midazolam formulation in healthy volunteers.** Anesth Analg 2006;103:344 –349

Références

- Lien de la vidéo :
<https://www.youtube.com/watch?v=aHcm05ekZJs>
- Lien vers le site « intranasal » (site anglais):
<http://www.intranasal.net/>

MERCI

adrien.evin@chu-nantes.fr

