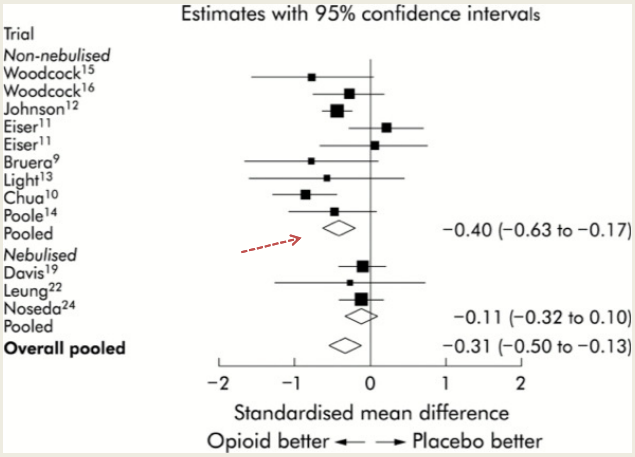
Situations difficiles de fin de vie

Comment prendre en charge un symptôme rebelle chez un patient en fin de vie séjournant à domicile ?

Dr M. Desmedt
Unité de Soins Continus
Cliniques universitaires Saint Luc

1. Détresse respiratoire
2. Douleur résistante à l'opiacé en cours
3. Nausées et vomissements réfractaires
4. Etat d'agitation terminale

Détresse respiratoire: les opiacés



Jennings , Thorax 2002; 57: 939

Détresse respiratoire: les opiacés

- Quelques publications isolées
  - Fentanyl
  - Hydromorphone
- Aucune information disponible
  - Oxycodone
  - Buprénorphine

Détresse respiratoire: les opiacés

Posologie initiale
- Patient opiacé naïf 2,5 à 5 mg po / 4 h
- Patient sous morphinique + 25 à 50 % de la dose antalgique
- ! Prudence chez le patient âgé, insuffisant rénal, BPCO sévère

Dose de réserve
- 10 % de la dose totale de 24 h
- Administration à la demande si caractère intermittent

Adaptation de la posologie
- + 25 à 50 % de la dose antérieure

Voie d'administration
- Voie orale avec passage possible à la forme retard
- Voie parentérale si urgence ou troubles de la déglutition

Détresse respiratoire: les benzodiazépines

Revue de la littérature

1. Pas d'effet significatif sur la dyspnée de repos
2. Pas d'effet préventif sur la crise de dyspnée
3. Toxicité (somnolence) m^+ > BZD > placebo
4. Pas ≠ liée au type de BZD, dose, voie, fréquence, durée tt

Simon 2011
Cochrane: issue 3

→ Etat anxieux
→ Panique respiratoire
→ Σ réfractaire (essai)

- Alprazolam: 0,25 à 1 mg po
- Lorazépam : 0,5 à 2,5 mg sl ou sc

- Lorazépam: 0,5 à 1 mg ttes 8 h
- Diazépam: 2 à 5 mg ttes 8 h
- Midazolam: 10 - 60 mg par 24 h

Détresse respiratoire: les anticholinergiques

Mécanisme d'action

- ↘ sécrétions salivaires et respiratoires
- Effet broncho-dilatateur

Efficace dans 2/3 des cas

- 1/2 réponse précoce
  1/2 réponse tardive
- Sécrétions oro-pharyngées > bronchiques
  ? Surinfection, œdème pulmonaire, aspiration
- Prévient l'apparition de nouvelles sécrétions
  ! N'assèche pas les sécrétions présentes

Détresse respiratoire: les anticholinergiques

	Voie	Posologie
Hyoscine Scopolamine ® (0,25 mg/1 ml)	sc, iv	0,125 à 0,5 mg ttes 4 h
Glycopyrronium Robinul ® (0,2 mg/1 ml)	sc, iv	0,1 à 0,4 mg ttes 4 h
Atropine (0,5 mg/ 1 ml)	sc, iv	0,25 à 1 mg ttes 4 h
Butylhyoscine Buscopan ® (20 mg/1 ml)	sc, iv	5 à 10 mg/ 4 à 6 h

Détresse respiratoire: les anticholinergiques

Mesures associées

- Réduction de l'apport hydrique
- Arrêt des fluidifiants (mucolytiques)
- Drainage postural (position semi-assise, décubitus ¾ latéral)
- Aspiration naso-pharyngée et/ou bronchique (à évaluer)
- Discussion d'un traitement par furosémide (20 à 40 mg sc)
- Information et soutien des proches

Détresse respiratoire: l'oxygène

Source	Population	Etude	Résultat
Philip 2006 J Pain Symptom Manage; 32: 541	51 cancer 17 Sa O2 < 90 %	RCT vs AC 4 l/min	Pas d'effet
Booth 1996 Am J Resp Crit Care Med; 153: 1515	38 cancer 6 Sa O2 < 90 %	RCT vs AC 4 l/min	Pas d'effet
Abernathy 2010 Lancet 4; 376: 784	239 (64 % cancer) PaO2 >55 mmg Hg	RCT vs AC 2 l/min	Pas d'effet
Ahmedzai 2004 Br J Cancer; 90: 366	12 cancer Sa O2 > 90 % Effort (marche)	RCT vs AC 8-10 l/min	Pas d'effet
Bruera 2003 Palliat Med; 17: 659	33 cancer SaO2 > 90 % Hb > 10 gr%	RCT vs AC 5 l/min	Pas d'effet
Bruera 1993 Lancet; 342: 13	14 cancer Sa O2 < 90 %	RCT vs AC 5 l/min	Effet +

Détresse respiratoire: résumé

Traitement de fond : morphine
- 2,5 à 5 mg po ttes 4 h si opiacé naïf ou + 25 % dose antérieure

Si composante anxieuse : benzodiazépine
- Lorazépam 0,5 à 1 mg sublingual ou po toutes 8 h

Si hypoxie et test + : oxygénothérapie

? Intérêt d'ajouter un corticoïde ou un diurétique

Dans une pompe sous cutanée ou intraveineuse
- Morphine 30 mg par 24 h
- Midazolam 30 à 60 mg par 24 h
- Scopolamine 1,5 à 3 mg par 24 h

1. Détresse respiratoire
2. Douleur résistante à l'opiacé en cours
3. Nausées et vomissements réfractaires
4. Etat d'agitation terminale

Douleur résistante au morphinique en cours: rotation d'opiacés

- Définition : passage d'un opiacé à l'autre lorsque
  - La douleur n'est pas soulagée
  - La toxicité empêche une augmentation de la dose
- Objectif : améliorer la réponse globale (↑ efficacité / ↓ toxicité)
- Pratique basée des hypothèses théoriques
  - Sélectivités et affinités ≠ pour les récepteurs
    Modes d'action complémentaires (e.a. antagoniste NMDA)
    Pharmacocinétiques ≠
  - Polymorphisme génétique
    (glycoprotéine P, récepteurs μ , CYP450…)
- Utile dans 10 à 15 % des cas
  Efficace dans 30 à 50 % des cas

Avant de changer de morphinique …

INEFFICACITE

- Observance du traitement
- Augmentation suffisante des doses

Exclure
- Composante neurogène
- Accès douloureux paroxystique
- Anxiété et dépression liée à la douleur

TOXICITE

- Eliminer les facteurs intercurrents
- Traiter la toxicité
- Réduire la dose & associer un adjuvant
- Changer de voie d'administration

→ Rotation d'opiacé

QUESTIONNAIRE DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, veuillez répondre à chaque élément des 4 questions ci-dessous.

QUESTIONS POSÉES AU PATIENT

QUESTION 1 :
La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?

	OUI	NON
Brûlure	❑	❑
Sensation de froid douloureux	❑	❑
Décharges électriques	❑	❑

QUESTION 2 :
La douleur est-elle associée à un ou plusieurs des symptômes suivants dans une même région?

	OUI	NON
Fourmillements	❑	❑
Picotements	❑	❑
Engourdissement	❑	❑
Démangeaisons	❑	❑

EXAMEN DU PATIENT

QUESTION 3 :
La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	OUI	NON
une hypoesthésie au toucher?	❑	❑
une hypoesthésie à la piqûre?	❑	❑

QUESTION 4 :
La douleur est-elle provoquée ou intensifiée par :

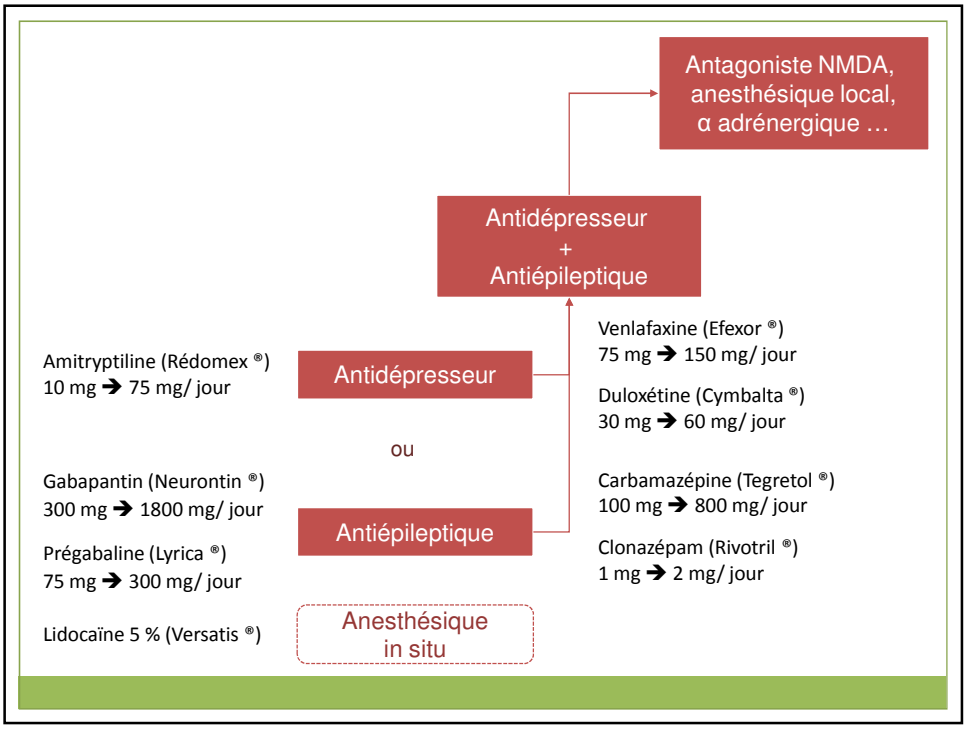
	OUI	NON
le frottement?	❑	❑

OUI = 1 point
NON = 0 point

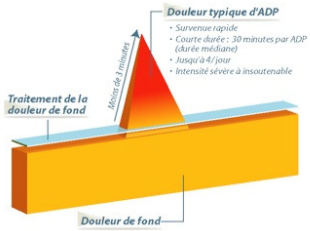
Score du patient : /10

Score > 4/10
Sensibilité : 82,9 %
Spécificité : 89,9 %

Bouhassira, Pain 2005; 114: 29



L'accès douloureux paroxystique



Exacerbation douloureuse transitoire

1. Sur fond d+ chronique bien contrôlé
2. Installation rapide
   - Pic d'intensité : < 5 minutes
3. Intensité sévère
   - Intensité modéré : 46 %
   - Intensité sévère : 38 %
4. Spontanée ou provoquée
   - Facteur volontaire (mobilisation)
   - Facteur involontaire (toux)
5. Durée courte
   - < 60 minutes: 90 %
6. Unique ou répétées
   - Moyenne : 4 épisodes/jour

L'accès douloureux paroxystique

	Voie	Délai	Durée
Morphine	Orale immédiate	30 à 45 min	4 h
Hydromorphone	Orale retard	2 à 3 h *	12 h
Oxycodone	Sous cutanée	20 min	4 h
	Intraveineuse	5 min	2 à 3 h

** 30 à 45 min si Oxycontin ®*

L'accès douloureux paroxystique

Fentanyl transmuqueux		Biodisp.	Délai	Tmax	Durée
Abstral ®	Comprimé sublingual	70 %	10 à 15'	30-60'	1 h 30 – 2 h
Instanyl ®	Spray nasal	89 %	5 à 10'	20-30'	1 h

7 à 10 € par dose
sans remboursement

Constipation liée aux opiacés

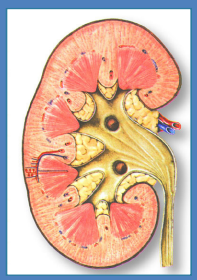
Méthylnaltrexone (Relistor ®)

- Favorise la reprise du transit
- Après échec d'un laxatif classique
- Antagoniste sélectif des récepteurs intestinaux sans effet central
- ≠ effet de la dose m^+
- Délai d'action : < 4 h (50 %)
- 12 mg sc ttes 48 à 72 h

Oxycodone-naloxone (Targinact ®)

- Prévient la constipation
- Apport oral chronique d'un antagoniste μ à faible dose (2:1) ➔ action intestinale sans effet central (destruction 1er passage hépatique)
- Antalgie comparable à l'oxycodone ? Dose > 80/40 mg
- Dosage: 5/2,5 mg – 10/5 mg – 20/10 mg – 40/20 mg ttes 12 h

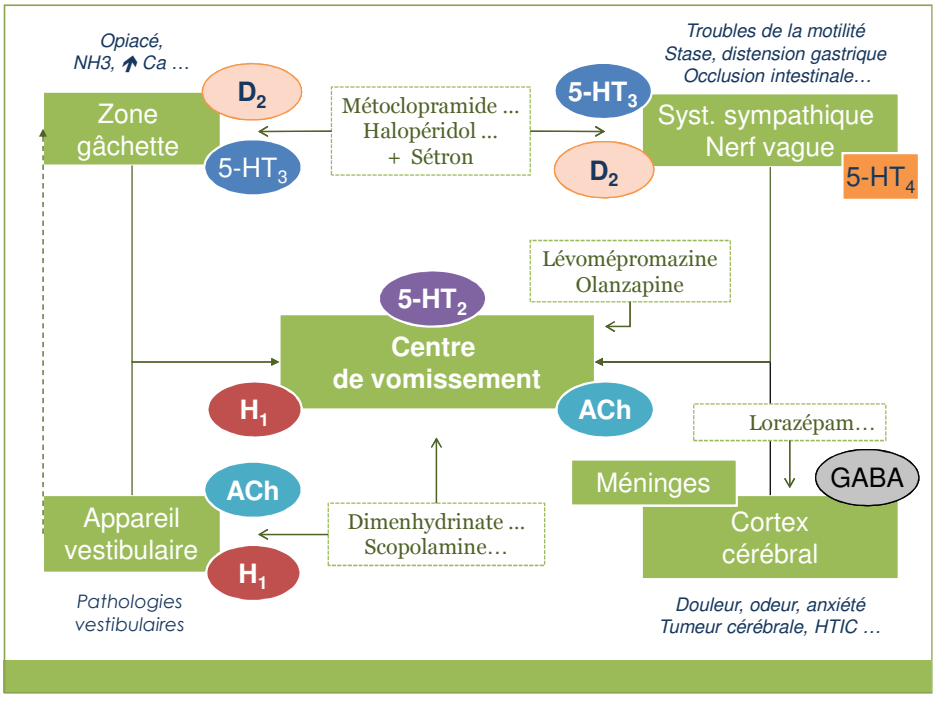
	Puissance OMS	Voie orale transmuqueuse	Voie sous cutanée intraveineuse	Voie transcutanée	Intérêts particuliers
Tramadol	II (600 mg)	Orale immédiat Orale retard	10 = 7 mg		Composante neurogène
Buprénorphine	II (4 mg)	Sublingual	0,4 = 0,3 mg	+ 0,8 mg = 35 µg	Insuffisance rénale Polymédication (patch)
Morphine	III	Oral immédiat Oral retard	2 = 1 mg 3 = 1 mg		Référence OMS
Oxycodone	III	Oral immédiat Oral retard	2 = 1 mg		Composante neurogène Syndrome neurotoxique Constipation (Targinact®)
Hydromorphone	III	Oral immédiat Oral retard	2 = 1 mg		Prurit, nausées, somnolence
Fentanyl	III	Sublinguale Nasale		+	Insuffisance rénale Constipation Polymedication (patch) ADP (Abstral®, Instanyl®)



Fonction rénale

Principes actifs	FR 30-90	FG < 30
Morphine	50 %	Éviter si possible
Codéine	50 %	Éviter si possible
Tramadol	50 %	25 %
Oxycodone	50 %	25 %
Hydromorphone	75 %	25 - 50 %
Fentanyl	100 %	50 - 75 %
Méthadone	100 %	50 - 75 %
Buprénorphine	100 %	100 %

1. Détresse respiratoire
2. Douleur résistante aux opiacés courants
3. Nausées et vomissements réfractaires
4. Etat d'agitation terminale



Occlusion intestinale: les antiémétiques et anti-sécrétoires

Les antiémétiques

Halopéridol (Haldol ®)
- 5 à 15 mg sc, iv par jour

Métoclopramide (Primpéran ®)
- 40 à 80 mg sc, iv par jour

Odansétron (Zofran ®)
- 8 à 16 mg sc, iv, par jour

Les anti-sécrétoires

Anticholinergique
Butylhyoscine (Buscopan ®)
- 40 à 120 mg sc, iv par jour

Analogue de la somatostatine
Octréotide (Sandostatine ®)
- 300 à 600 µgr sc, iv par jour

Occlusion intestinale: l'octréotide

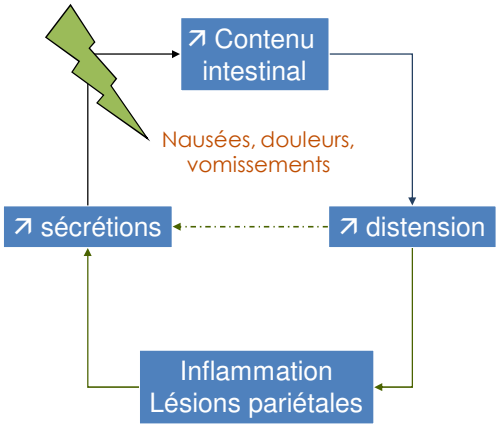
Octréotide (Sandostatine ®)

amp. 100 et 500 µgr/ml
- 100 à 200 µgr sc ttes 8 h
- 300 à 600 µgr iv par 24 h

↓ sécrétions gastro-intestinales, pancréatiques et biliaires

↓ motilité gastro-intestinale

↓ flux sanguin splanchnique



Occlusion intestinale: les opiacés

D⁺ continue lancinante : 90 %

Coliques : 75 %

Tous les analgésiques OMS

Pas de CI absolue aux opiacés puissants malgré ↘ transit

Choix de l'analgésique

- Effet constipant < : tramadol, buprénorphine, fentanyl…
- Effet spasmolytique : métamizole, pethidine…
- Voie transdermique : buprénorphine, fentanyl…

Occlusion intestinale: résumé

Dans une pompe sous cutanée ou intraveineuse

. Morphine	30 mg par 24 h
. Halopéridol	5 à 15 mg par 24 h
. Butylhyoscine	40 à 120 mg par 24 h
+ Sandostatine	100 à 200 µg sc ttes 8 h

. Pas de SNG de décharge dans 80 % des cas

. Possibilité de s'hydrater par petites quantités

Occlusion intestinale: l'hydratation

Pour

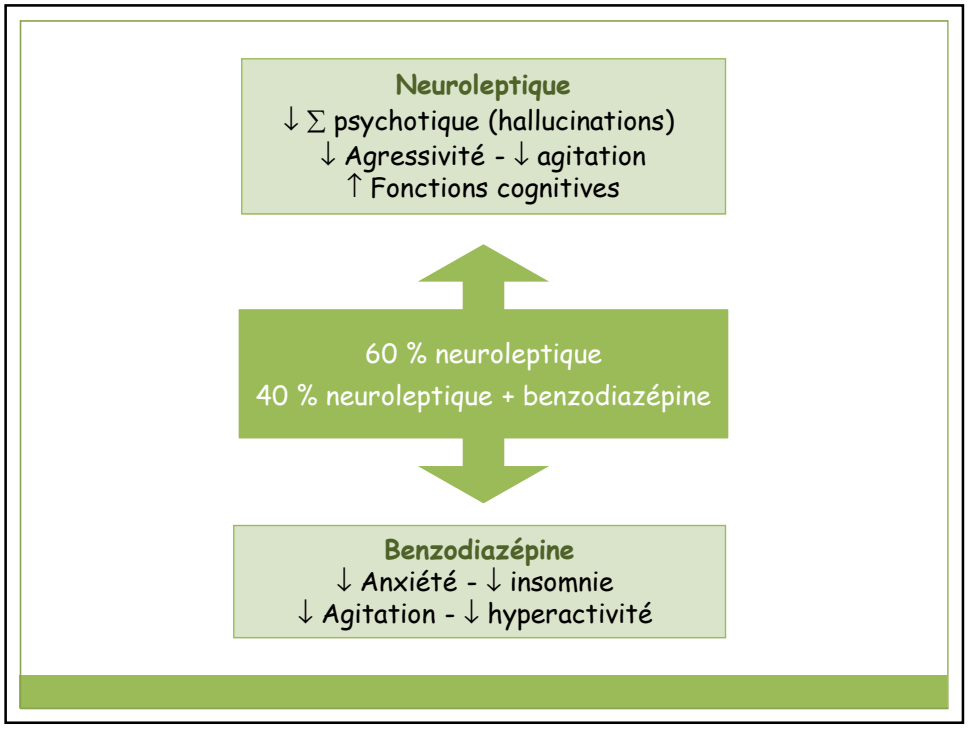
- ↓ Agitation > déshydrat.
- ↓ Nausées > IR fonction.

Contre

- Simplification du traitement
- ↓ Volume « pertes »
- Efficacité bains de bouche

Étude prospective (*Ripamonti 2005; Tumori 91:233-236)*
< 500 ml/24 h → ↑ Nausées - ↑ somnolence
> 1500 ml/24h → ↑ Volume des vomissements
≠ Effet sur la soif ou sur la sécheresse de bouche

1. Détresse respiratoire
2. Douleur résistante à l'opiacé en cours
3. Nausées et vomissements réfractaires
4. Etat d'agitation terminale



Etat d'agitation terminale: l'halopéridol

HALOPERIDOL

- Voie orale, sous cutanée, intraveineuse : 1,5 à 2 mg oral = 1 mg sc ou iv
- Pic d'action : 4 h (po) – 30' (sc) – 5' (iv)
- Posologie
  - Traitement de la crise
    - Agitation légère 0,5 à 1 mg sc sin toutes 60'
      Agitation modérée 2,5 à 5 mg sc sin toutes 60'
      Agitation sévère 5 à 10 mg sc sin toutes 30 à 45'
    - Dose de maintenance : 50% de la dose des 24 premières heures
  - Traitement de l'état confusionnel
    - Halopéridol 0,5 à 1 mg po ttes 12 h
      ! Risque de syndrome extra pyramidal si dose > 10 mg par jour
    - Rispéridone 0,25 à 1 mg po ttes 12 à 24 h
      Si agitation : 0,25 à 1 mg supplémentaire – ajuster ts les 2 à 3 j
    - Olanzapine 2,5 à 5 mg po ttes 12 à 24 h
      Si agitation : 2,5 à 5 mg supplémentaire – ajuster ttes les semaines

Etat d'agitation terminale: les benzodiazépines

	Voie	Bolus	Entretien
Lorazepam Tavor ®	sc, iv	1 à 2 mg	2 à 12 mg
Clorazépate dipotassique Tranxène ®	sc, iv	5 à 10 mg	20 à 100 mg
Midazolam Dormicum ®	sc, iv	2,5 à 5 mg	30 à 60 mg

Etat d'agitation terminale: résumé

Neuroleptique en traitement de fond

- Halopéridol : 1 à 2 mg po toutes 8 à 12 h + dose de réserve 1,5 à 2 mg po = 1 mg sc (iv)

Si anxiété ou hyperactivité ajouter un anxiolytique

- Lorazépam : 1 à 2 mg sublingual toutes 8 h + dose de réserve

Dans une pompe sous cutanée ou intraveineuse

. Halopéridol : 2,5 à 5 mg → 5 à 15 mg par 24 h

. Midazolam : 2,5 à 5 mg → 30 à 60 mg par 24 h

1. Détresse respiratoire
2. Douleur résistante à l'opiacés en cours
3. Nausées et vomissements réfractaires
4. Etat d'agitation terminale
5. Sédation palliative

Sédation palliative: définition

La sédation en phase terminale pour détresse est

- la recherche, par des moyens médicamenteux, d'une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience,
- dans le but de diminuer ou de faire disparaitre la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient,
- alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être proposés et / ou mis en œuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté par le patient.

SFAP 1999

Sédation palliative: indications

Revue de la littérature

- *4 études rétrospectives (434 patients)*
- *4 études prospectives (1245 patients)*

Dyspnée	38 %	9 - 74 %
Douleur	22 %	6 - 49 %
Confusion agitation	39 %	17 - 91 %
Nausées et vomissements	6 %	3 - 10 %

Porta Sales. Eur. J Pall Care 2001; 8: 97

Sédation palliative: le midazolam

- Produit de référence à domicile
- Anxiolytique, amnésiant et sédatif
- Ampoules 5 mg/3 ml et 15 mg/3 ml (UH)
- Voie iv et sc, bolus et pompe
  DA : 1 à 2' (iv) – 15 à 20' (sc)
- Peu d'effet hémodynamique mais dépression respiratoire
  Effet de tolérance → lorazépam, clorazépate et diazépam

Recommandations de la SFAP. Med Pal 2002; 1: 9

Sédation palliative: le midazolam

Dose d'induction	Dose d'entretien
Posologie • 15 mg iv lent jusqu'à sédation • 5 mg sc si < 70 Kg et lorazépam < 3 mg 10 mg sc si > 70 kg ou lorazépam 3-12 mg 15 mg sc si lorazépam > 12 mg/ j	• En continu, par voie iv ou sc • Débit horaire = 50 % dose induction/h • Dose moyenne ≈ 0,5 à 1 mg/kg/24h • ↑ 30 mg/24 h pour intensifier l'effet • ↓ 50 % 6 h avant réveil partiel ↓ 100 % 1 h avant réveil complet

Sédation palliative: la morphine

Ne doit jamais être utilisée pour provoquer une sédation
- Peu sédative
- Toxicité non négligeable (hallucinations, cauchemars …)

A associer à la médication sédative si douleur ou dyspnée

MERCI!
THANK YOU!
FRAPAR.