

**Principaux traitements**  
**symptomatiques**  
**en**  
**soins continus**  
**à**  
**orientation**  
**neuro-oncologique**

Livret destiné à l'ensemble des intervenants

Document rédigé par :

- ✱ Evelyne GARAT (Cadre infirmier)
- ✱ Luc TAILLANDIER (Praticien hospitalo-universitaire)

Service de Neurologie - Hôpital Neurologique - CHU de Nancy

Avec la participation des externes en pharmacie (année 1999/2000):

- ✱ Anne JOUMARD (Relecture et corrections)
- ✱ Lionel LEFONDEUR (Relecture et corrections)
- ✱ Frédéric MERY (Relecture, corrections et mise en page)

Mise à jour :

07/10/2000

Hôpital Central  
CHU de NANCY

# PLAN

## Introduction

<b>1. Traitements à visée antalgique</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Généralités</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Antalgiques des douleurs par excès de nociception</b>	<b>9</b>
1.2.1. Niveau I	9
➤ 1.2.1.1. Paracétamol	
➤ 1.2.1.2. Dérivés salicylés	
1.2.2. Antalgiques de niveau II	11
➤ 1.2.2.1. Les opiacés faibles	
➤ 1.2.2.2. Les opiacés agonistes partiels et agonistes / antagonistes	
1.2.3. Antalgiques de niveau III	16
<b>1.3. Antalgiques des douleurs neurogènes</b>	<b>20</b>
1.3.1. Généralités	20
1.3.2. Carbamazépine	20
1.3.3. Clonazépam	20
1.3.4. Tricycliques	20
1.3.5. Autres molécules	23
<b>2. Traitements de l'hypertension intracrânienne</b>	<b>23</b>
<b>2.1. La corticothérapie</b>	<b>23</b>
2.1.1. Généralités	23
2.1.2. Activité et doses équivalentes	23
2.1.3. Formes orales	24
2.1.4. Formes injectables	24
2.1.5. Modalités de prescription	24
2.1.6. Effets secondaires et prévention	25
➤ 2.1.6.1. Risques infectieux	
➤ 2.1.6.2. Diabète cortico-induit	
➤ 2.1.6.3. Myopathies	
➤ 2.1.6.4. Rétention hydrosodée	
➤ 2.1.6.5. Déplétion potassique	
➤ 2.1.6.6. Manifestations osseuses	
➤ 2.1.6.7. Obésité et troubles lipidiques	
➤ 2.1.6.8. Troubles digestifs	
➤ 2.1.6.9. Troubles ophtalmologiques	
➤ 2.1.6.10. Troubles cutanés	
➤ 2.1.6.11. Troubles psychiatriques	
➤ 2.1.6.12. Troubles divers	
➤ 2.1.6.13. Syndrome de sevrage / hypocorticisme	
<b>2.2. Les anti-œdémateux osmotiques</b>	<b>29</b>
2.2.1. Le mannitol	29
2.2.2. Le glycérol	30
<b>2.3. Les antalgiques non spécifiques</b>	<b>30</b>
<b>3. Traitements antiépileptiques</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Généralités</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Carbamazépine</b>	<b>31</b>
<b>3.3. Acide valproïque</b>	<b>31</b>

3.4. Phénytoïne	32
3.5. Barbituriques	33
3.6. Benzodiazépines	34
3.7. Nouveaux traitements	35
4. Traitements à visée neuropsychiatrique	36
4.1. Anxiété	36
4.2. Insomnie	37
4.3. Dépression	39
4.4. Confusion	41
5. Traitements à visée circulatoire	43
5.1. Œdèmes des membres	43
5.2. Lymphœdème	44
5.3. Syndrome cave supérieur	44
6. Traitements à visée respiratoire	45
6.1. Médicaments de la dyspnée	45
6.1.1. Généralités	45
6.1.2. Approches thérapeutiques	45
➤ 6.1.2.1. Traitements étiologiques spécifiques de la dyspnée	
➤ 6.1.2.2. Traitements symptomatiques de la dyspnée	
➤ 6.1.2.3. Situations particulières	
6.2. Antitussifs	48
6.3. Asséchants	48
6.4. Fluidifiants	48
7. Traitements à visée buccale	48
7.1. Généralités	48
7.2. Bouches sèches	48
7.2.1. Etiologies	48
7.2.2. Sémiologie	49
7.2.3. Propositions de soins	49
➤ 7.2.3.1. Réalisation de bains de bouches à l'eau bicarbonatée	
➤ 7.2.3.2. Hydratation par la bouche	
➤ 7.2.3.3. Pulvérisation d'eau	
➤ 7.2.3.4. Apport de salive artificielle	
➤ 7.2.3.5. Humidification de l'air ambiant	
➤ 7.2.3.6. Utilisation de chewing-gum ou de bonbons	
➤ 7.2.3.7. Elimination des dépôts blanchâtres	
➤ 7.2.3.8. Adoucissement des lèvres	
➤ 7.2.3.9. Utilisation de sialogogues	
7.3. Mycoses buccales	50
7.3.1. Sémiologie	50
7.3.2. Propositions de soins	50
7.4. Bouches ulcérées douloureuses	50
7.4.1. Etiologies	50
7.4.2. Sémiologie	50
7.4.3. Proposition de soins	50

7.5. Bouches hémorragiques	51
<b>8. Traitements à visée dermatologique</b>	<b>51</b>
8.1. Généralités	51
8.2. Soins d'escarres	51
8.3. Prurit	52
8.3.1. Etiologie	52
8.3.2. Propositions de soins	52
8.4. Transpiration	53
8.4.1. Etiologie	53
8.4.2. Propositions de traitement	53
8.5. Ulcérations néoplasiques	54
8.5.1. Généralités / étiologies	54
8.5.2. Propositions thérapeutiques	54
<b>9. Traitements à visée digestive</b>	<b>54</b>
9.1. Antiémétiques	54
9.1.1. Généralités	54
9.1.2. Antidopaminergiques	55
➤ 9.1.2.1. Répartition	
➤ 9.1.2.2. Posologie, modalités d'administration, effets secondaires	
9.1.3. Anticholinergiques	57
9.1.4. Cholinomimétiques	57
9.1.5. Antisérotoninergiques	57
9.1.6. Antihistaminiques	57
9.1.7. Divers	58
9.2. Anti-hoquet	58
9.3. Antiulcéreux	58
9.4. Antidiarrhéiques	58
9.4.1. Généralités	58
9.4.2. Ralentisseurs du transit	58
9.4.3. Antisécrétoires	59
9.5. Laxatifs	59
9.5.1. Généralités	59
9.5.2. Laxatifs osmotiques	59
9.5.3. Laxatifs stimulants	59
9.5.4. Laxatifs en lavement	60
<b>10. Traitements à visée anti-infectieuse</b>	<b>60</b>
10.1. La fièvre et l'infection chez le patient cancéreux	60
10.2. Principes généraux de prise en charge des infections en phase terminale	60
<b>11. Traitements étiologiques et symptomatiques des compressions médullaires tumorales</b>	<b>61</b>
<b>12. Traitements symptomatiques des métastases osseuses</b>	<b>62</b>
<b>13. Traitements des troubles de l'hydratation et de l'alimentation</b>	<b>63</b>
13.1. Généralités	63
13.2. Principes de base	64
13.2.1. Interroger	64
13.2.2. Examiner	64
13.2.3. Examens complémentaires	64
13.3. Conduite à tenir	65
13.3.1. Les moyens d'alimentation et d'hydratation	65

➤ 13.3.1.1. La voie orale	
➤ 13.3.1.2. Alimentation et hydratation artificielle	
13.3.2. Quel moyen, à quel moment ?	68
<b>14. Traitements spécifiques de la phase ultime</b>	<b>69</b>
<b>14.1. Introduction</b>	<b>69</b>
14.1.1. Pour la famille	69
14.1.2. Pour les soignants	69
14.1.3. Pour les médecins	70
<b>14.2. Les derniers jours</b>	<b>70</b>
<b>14.3. L'agonie, le moment de la mort</b>	<b>72</b>
14.3.1. Suspension des soins à l'agonie	72
14.3.2. Soins à maintenir	73
➤ 14.3.2.1. Hydratation par voie sous cutanée	
➤ 14.3.2.2. Les antalgiques et les co-analgésiques	
➤ 14.3.2.3. Nausées, vomissements	
➤ 14.3.2.4. Troubles psycho-comportementaux	
➤ 14.3.2.5. Convulsions	
➤ 14.3.2.6. Râles	
14.3.3. Les médicaments de l'urgence dans l'agonie	74
<b>14.4. La famille, le soignant et l'agonisant</b>	<b>74</b>
<b>14.5. L'immédiat après la mort : le vide sidéral</b>	<b>75</b>
<b>15. Annexes</b>	<b>76</b>
<b>15.1. Dispensation des stupéfiants à l'hôpital selon l'arrêté du 31 mars 1999</b>	<b>76</b>
15.1.1. PRINCIPES	76
15.1.2. DOTATION	76
➤ 15.1.2.1. Ouverture et fermeture	
➤ 15.1.2.2. augmentation ponctuelle de dotation	
➤ 15.1.2.3. prescription d'un médicament hors dotation	
15.1.3. DISPENSATION	77
➤ 15.1.3.1. service ayant une dotation	
➤ 15.1.3.2. service sans dotation	
15.1.4. Bibliographie	78
<b>15.2. Modalités de délivrance des stupéfiants en ville</b>	<b>78</b>
15.2.1. Prescription	78
15.2.2. Condition de prescription des stupéfiants : durée maximale de prescription et modalités de fractionnement	80
15.2.3. Bibliographie	82
<b>15.3. Administration d'une thérapeutique et/ou d'une hydratation par voie sous-cutanée</b>	<b>82</b>
15.3.1. Indications de la voie sous-cutanée en phase terminale	82
15.3.2. Contre - indications	82
15.3.3. Avantages	82
15.3.4. Inconvénients	83
15.3.5. Matériel	83
➤ 15.3.5.1. Matériel de base	
➤ 15.3.5.2. Pour l'administration discontinue d'une thérapeutique	
➤ 15.3.5.3. Pour l'administration continue d'une thérapeutique	
➤ 15.3.5.4. Pour l'administration d'une hydratation	
15.3.6. Les sites d'injections	83
15.3.7. Techniques de pose	84
15.3.8. Surveillance	84
➤ 15.3.8.1. Locale	

➤ 15.3.8.2. Du patient	
15.3.9. Les associations médicamenteuses	85
15.3.10. Les produits utilisables	85

## BIBLIOGRAPHIE

## INTRODUCTION

La neuro-oncologie, « sur - spécialité » récemment isolée au sein de la neurologie et de la cancérologie concerne la prise en charge :

- diagnostique des tumeurs cérébrales et médullo-rachidiennes primitives ou secondaires ;
- thérapeutique des tumeurs cérébrales et médullo-rachidiennes primitives ;
- des complications neurologiques des malades atteints de cancer (liées à la maladie ou aux traitements) ;
- globale des pathologies à orientation neuro-onco-génétique (maladie de Von Hippel Lindau, neurofibromatoses, Sclérose tubéreuse de Bourneville).

Il est certain que, pour une grande part de ces maladies, la composante palliative va rapidement, au cours de l'évolution, prendre le dessus. Ce constat nous amène à préférer d'emblée la dénomination de « soins continus », reflétant beaucoup mieux l'état d'esprit nécessaire à ce type de pratique.

Au cours de notre activité quotidienne, nous avons fréquemment été confrontés (et le sommes toujours...) à des situations pour lesquelles nous nous sommes sentis démunis. Nous avons de même constaté que de jeunes internes ou de jeunes infirmier(e)s (beaucoup moins) apparaissaient peu formés tant en ce qui concerne le « savoir », « le savoir-faire » et « le savoir-être ».

Afin de tenter d'améliorer cette situation et surtout pour permettre à chacun de posséder un premier élément de réponse face à une situation donnée pour laquelle il est nécessaire d'intervenir rapidement, nous nous sommes permis de commettre ce court document.

Nous avons souhaité aborder l'ensemble des grands thèmes « symptomatiques » en détaillant, peut-être, un peu plus, ceux orientés spécifiquement vers la neuro-oncologie.

Il apparaît clairement qu'une mise à jour régulière devra être effectuée.

Toute critique nous semblerait, de même, bienvenue.

Evelyne Garat et Luc  
Taillandier

# 1. Traitements à visée antalgique

## 1.1. Généralités

Les antalgiques des douleurs par excès de nociception (liées à une excitation périphérique) sont classés selon les niveaux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

❖ Niveau I = antalgiques périphériques

- paracétamol
- acide acétyl salicylique

❖ Niveau II

➤ Niveau II.1 = opiacés dits faibles

- extraits d'opium
- codéine
- dextropropoxyphène
- chlorhydrate de tramadol

➤ Niveau II.2 = opiacés agonistes partiels ou agonistes / antagonistes

- buprénorphine
- nalbuphine

❖ Niveau III = morphiniques (opiacés dits forts ou antalgiques dits majeurs ou agonistes morphiniques purs)

Ces antalgiques peuvent s'utiliser avec d'autres médicaments appelés co-analgésiques (optimisation de la réponse, diminution des doses, amélioration de la tolérance).

En pratique, un traitement antalgique est habituellement débuté au niveau I. Si le traitement est inefficace sur la douleur malgré une posologie optimale, il ne faut pas le changer contre un autre de même niveau mais passer à un niveau supérieur (I à II, II à III).

Les antalgiques dits neurotropes (douleurs neurogènes soit « nociceptives » soit de desafférentation) répondent quant à eux à d'autres classes médicamenteuses (traitements anti-épileptiques, tricycliques...) qui seront détaillés dans le chapitre spécifique.

## 1.2. Antalgiques des douleurs par excès de nociception

### 1.2.1. Niveau I

#### 1.2.1.1. Paracétamol

##### □ PRINCIPALES SPECIALITES DISPONIBLES

Tableau 1

Principales spécialités	Dose de paracétamol en mg
DAFALGAN <sup>®</sup> gélules	500 mg
DAFALGAN <sup>®</sup> suppositoires	600 mg
DOLIPRANE <sup>®</sup> sachets	500 mg
DOLIPRANE <sup>®</sup> comprimés effervescents	500 mg, 1000 mg*
DOLIPRANE <sup>®</sup> comprimés	500 mg, 1000 mg*
DOLIPRANE <sup>®</sup> suppositoires	1000 mg
EFFERALGAN <sup>®</sup> comprimés effervescents	500 mg, 1000mg*
PARALYOC <sup>®</sup> comprimés	500 mg
PRODAFALGAN <sup>®</sup> IV ou IM	1000 et 2000 mg

\* Dose maximale = 4000 mg par 24 heures (AMM)

##### □ POSOLOGIE

**La dose usuelle orale** chez l'adulte est de 500 à 1000 mg par prise. Les prises sont espacées de 4 heures (au moins) à 8 heures avec une dose maximale théorique de 3000 mg par 24 heures, sauf pour l'EFFERALGAN<sup>®</sup> 1g, dont l'AMM autorise à monter jusqu'à 4000 mg par jour.

**La dose usuelle rectale** est de 1 suppositoire à 600mg à renouveler si besoin au bout de 6 heures sans dépasser 4 suppositoires par 24 heures.

**La dose usuelle injectable** par voie IV lente (2 minutes) est de 1000 à 2000 mg, une à quatre fois par 24 heures avec une dose maximale de 8000 mg par 24 heures.

**En pratique palliative**, les doses usuelles maximales orales sont facilement dépassées jusqu'à 6000 mg par 24 heures soit 1000 mg toutes les 4 heures.

##### □ EFFETS SECONDAIRES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

**Une toxicité hépatique** est à craindre au-delà de 10000 mg par 24 heures. L'antidote, en cas d'intoxication est la N-acétyl-cystéine (MUCOMYST<sup>®</sup> soluté par voie orale ou FLUIMICIL<sup>®</sup> injectable).

En cas de prescription prolongée, la surveillance des transaminases s'impose. En cas d'insuffisance hépatique, le paracétamol est contre-indiqué.

### 1.2.1.2. Dérivés salicylés

#### ❑ PRINCIPALES SPECIALITES DISPONIBLES

**Tableau 2**

Principales spécialités	Dose d'aspirine en mg
ASPEGIC <sup>®</sup> sachets	500 mg et 1000 mg
ASPEGIC <sup>®</sup> injectable	500 mg et 1000 mg

#### ❑ POSOLOGIE

**La dose orale usuelle** est de 500 à 1000 mg par prise, avec 1500 à 3000 mg par 24 heures (1 à 3 prises par jour). Les doses maximales orales sont de 2000 mg par prise sans dépasser 6000 mg par 24 heures en 3 ou 4 prises.

**La dose usuelle injectable** (IM ou IV lente ou directe) est de 500 à 1000 mg, de une à quatre fois par 24 heures avec une dose maximale de 1000 mg, quatre fois par 24 heures.

#### ❑ EFFETS SECONDAIRES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

La principale toxicité est digestive (gastralgies, ulcérations gastriques, hémorragies digestives). Des réactions allergiques peuvent être rarement notées. On rappellera pour mémoire l'effet anti-agrégant plaquettaire de cette molécule. En cas de surdosage aigu, peuvent être signalés, surtout chez l'enfant, des acouphènes, une hypoacousie, des vertiges, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hyperthermie (il est important d'identifier l'origine iatrogène pour ne pas réadministrer de l'aspirine) et une hypersudation.

Il est important de vérifier les interactions médicamenteuses potentielles : anticoagulants, autres AINS (Contre-indication absolue quand ces médicaments sont à forte dose car augmentation de l'effet antiagrégant plaquettaire pour des doses >3g/j chez l'adulte), corticoïdes, méthotrexate (dose ≥ 15mg/semaine), antidiabétiques oraux et insuline.

L'aspirine sera à utiliser avec prudence en cas d'antécédents d'ulcère, d'asthme, d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale et de goutte.

Le misoprostol (CYTOTEC<sup>®</sup>) pourra être utilisé à la dose d'un demi-comprimé (100 µg) quatre fois par jour pendant 10 jours en prévention des complications ulcéreuses.

## 1.2.2. Antalgiques de niveau II

### 1.2.2.1. Les opiacés faibles

#### □ EXTRAITS D'OPIUM

#### ❖ Principales spécialités disponibles

Tableau 3

Principales spécialités	Doses en mg
LAMALINE <sup>®</sup> gélules	10 mg de poudre d'opium (soit 1 mg de morphine/gélule) + 300 mg de paracétamol + 30 mg de caféine + 10 mg de Belladone
LAMALINE <sup>®</sup> suppositoires	15 mg d'extraits d'opium (soit 3 mg de morphine/suppositoire) + 500 mg de paracétamol + 50 mg de caféine + 30 mg de Belladone

#### ❖ Posologie

La dose usuelle orale est de 3 à 5 gélules par jour avec un maximum de 2 gélules par prise. La posologie maximale est de 10 gélules par jour. Par voie rectale, la dose usuelle est de 1 suppositoire, 2 à 3 fois par jour avec une posologie maximale de 6 suppositoires par jour.

Les indications de cette association tendent à disparaître. Elle peut être éventuellement proposée dans les douleurs abdominales et pelviennes légères à moyennes en sachant que d'autres spécialités permettent d'obtenir des résultats supérieurs avec une « rationalité » bien meilleure.

#### ❖ Effets secondaires et précaution d'emploi

Les effets secondaires sont, en général, bénins et transitoires : nausées, sensations vertigineuses, excitation, insomnie (caféine).

En cas d'insuffisance rénale sévère, l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. Il faudra de même, se méfier des associations avec d'autres spécialités contenant du paracétamol.

□ CODEINE

❖ Principales spécialités disponibles

Tableau 4

Principales spécialités	Doses en mg
DAFALGAN CODEINE® comprimés	500 mg de paracétamol + 30 mg de codéine
EFFERALGAN CODEINE® comprimés effervescents	500 mg de paracétamol + 30 mg de codéine
KLIPAL® comprimés	600 mg de paracétamol + 50 mg de codéine
DICODIN® comprimés	60 mg de dihydrocodéine tartrate (ou 40 mg de dihydrocodeine)

❖ Posologie

La codéine possède un effet antalgique 5 à 10 fois plus faible que celui de la morphine avec une durée d'action d'environ 4 heures. La dose minimale efficace de phosphate de codéine per os est de 30 mg toutes les 4 heures soit 180 mg par 24 heures. La dose optimale reste mal définie (rapport bénéfice / risque non précisé).

Une seule spécialité contient de façon isolée de la dihydrocodéine : le DICODIN®. La dose usuelle est de 1 comprimé à 60 mg, 2 fois par jour (intervalle de 12 heures). Aucune dose maximale n'est définie (études en cours).

Les autres spécialités associent codéine et paracétamol. Le rapport optimal de doses paracétamol / codéine est mal connu. En pratique ces associations seront prescrites à la dose d'un comprimé toutes les 4 à 6 heures. Dans le cadre des soins palliatifs, deux comprimés toutes les 4 heures pourront être proposés. Il faudra néanmoins savoir rapidement et si nécessaire passer au palier supérieur.

Pour information, 8 comprimés d'EFFERALGAN CODEINE® (240 mg de codéine) sont équivalents à 24 mg de morphine orale par jour (diviser par 10 la dose de codéine).

❖ Effets secondaires et précaution d'emploi

Les principaux effets secondaires sont surtout d'ordre digestif : nausées, vomissements, constipation. Les effets neuropsychiques ne sont pas rares : somnolence ou excitation paradoxale. L'effet dépresseur respiratoire reste limité aux doses usuelles.

Comme tous les traitements antalgiques, ces spécialités ne seront pas administrées à la demande. L'effet dépresseur respiratoire risque d'être majoré par les traitements associés comme les benzodiazépines ou les neuroleptiques. L'insuffisance rénale ou hépatique doit de principe être prise en compte. La constipation mérite d'être prévenue par des laxatifs doux (voir chapitre spécifique). Nous insistons une nouvelle fois sur le fait qu'il faut savoir, quand cela est nécessaire, passer au palier supérieur, c'est à dire aux antalgiques de niveau III (en théorie, pas d'association niveau II et niveau III). Enfin, il existe une contre indication

classique d'utilisation lorsqu'il existe une hypertension intracrânienne (majoration possible de cette dernière par le biais de la dépression respiratoire responsable d'une hypercapnie). Cette contre-indication n'apparaît que relative. En pratique ces associations pourront être utilisées à la phase initiale (ou pré-thérapeutique) d'une tumeur cérébrale sous réserve d'un contrôle de l'état respiratoire et en phase ultime sans restriction.

#### ❑ DEXTROPROPOXYPHENE

#### ❖ Principales spécialités disponibles

**Tableau 5**

Principales spécialités	Doses en mg
ANTALVIC <sup>®</sup> comprimés	65 mg de dextropropoxyphène
DIANTALVIC <sup>®</sup> gélules	30 mg de dextropropoxyphène + 400 mg de paracétamol
DIANTALVIC <sup>®</sup> suppositoires	60 mg de dextropropoxyphène + 800 mg de paracétamol
PROPOFAN <sup>®</sup> comprimés	27 mg de dextropropoxyphène + 400 mg de paracétamol + 30 mg de caféine

#### ❖ Posologie

Le dextropropoxyphène possède une demi-vie de 6 à 12 heures. Une prise toutes les 8 heures d'un comprimé d'ANTALVIC<sup>®</sup> est donc recommandée. La dose maximale proposée est de 5 comprimés par jour.

Les autres spécialités associent dextropropoxyphène et paracétamol. Le rapport optimal de doses Dextropropoxyphène/Paracétamol n'apparaît optimal dans aucune des associations en raison de la demi-vie du paracétamol (4 heures). En pratique la dose usuelle de DIANTALVIC<sup>®</sup> est de 1 gélule toutes les 6 heures. La dose maximale recommandée est de 10 gélules par jour (2 gélules toutes les 4 à 6 heures).

#### ❖ Effets secondaires et précautions d'emploi

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont digestifs (douleurs abdominales, vomissements, constipation, rares ulcères...), neuropsychiques (céphalées, asthénie, euphorie, vertiges, somnolence, désorientation...), endocriniens (hypoglycémies graves...), hépatiques (hépatites cholestatiques...) et exceptionnellement allergiques. Une intoxication se manifeste par une aggravation des effets indésirables pouvant aller jusqu'au collapsus. L'antidote est la naloxone (NALOXONE<sup>®</sup>) pour le dextropropoxyphène et la N-acétyl-cystéine pour le paracétamol.

Il est préférable de prendre les comprimés pendant les repas ou lors d'une collation. La constipation mérite d'être prévenue par des laxatifs doux. Il ne faut pas associer le dextropropoxyphène avec la carbamazépine (TEGRETOL<sup>®</sup>) en raison d'un risque de surdosage du TEGRETOL<sup>®</sup>. Il est classique d'éviter le dextropropoxyphène chez les patients à risque suicidaire ou traités par psychotropes (contre-indication relative).

#### ❑ CHLORHYDRATE DE TRAMADOL

Le chlorhydrate de tramadol par voie parentérale (TOPALGIC® IV 100mg/2ml) est indiqué dans les douleurs aiguës post-opératoires et les douleurs chroniques. A noter qu'il existe sous forme de gélules à 50mg et de comprimés à libération prolongée dosés à 100,150 et 200mg. Il posséderait des effets antalgiques comparables à celui des associations paracétamol+codéine ou aspirine+codéine après une prise unique. Le rapport bénéfice/risque de cette molécule ne semble pas supérieur à celui des associations sus décrites. Elle n'est, par ailleurs, pas dépourvue d'effets indésirables neuropsychiques (risque de dépendance et d'usage abusif). Le coût apparaît enfin supérieur à celui des antalgiques de même palier. Pour toutes ces raisons, son utilisation ne nous semble pas devoir être recommandée.

#### 1.2.2.2. Les opiacés agonistes partiels ou agonistes / antagonistes

#### ❑ BUPRENORPHINE

##### ❖ Spécialité

##### **TEMGESIC®**

Forme injectable (1 ml = 0,3 mg) par voie sous cutanée, intramusculaire ou intraveineuse  
Forme orale avec des glossettes de 0,2 mg – Comprimés sublinguaux.

##### ❖ Posologie

La buprénorphine, trente fois plus puissante que la morphine, est un agoniste partiel/antagoniste avec malheureusement un effet plafond au-delà de 1 mg par voie sublinguale ou de 0,6 mg par voie intramusculaire.

Lors de l'administration sublinguale, 10 minutes sont nécessaires pour une dissolution complète des glossettes. L'effet antalgique débute en moyenne trente minutes après la prise et persiste entre 6 et 12 heures soit une durée sans douleur plus longue que celle obtenue avec la morphine. En pratique la posologie est de 1 à 2 glossettes, trois fois par jour avec un maximum de 1 mg, trois fois par jour.

Par voie injectable, la posologie est de 0,3 à 0,6 mg toutes les 6 à 8 heures.

##### ❖ Effets secondaires et précautions d'emploi

La somnolence, les nausées et les vomissements sont plus fréquents qu'avec la morphine, au moins en début de traitement. Sont également rapportés des sueurs, des vertiges et des sensations lipothymiques. Une dépression respiratoire est possible surtout chez les sujets à risque. De rares phénomènes hallucinatoires ont de même été notés.

**L'association de TEMGESIC® avec un agoniste morphinique (codéine, dextropropoxyphène, morphine...) est contre-indiquée.** Le passage de TEMGESIC® à la morphine demande au moins 6 à 8 heures (après la dernière prise de TEMGESIC®). Ses propriétés antagonistes vis-à-vis des opiacés peuvent déclencher un syndrome de sevrage chez les sujets présentant un état de dépendance aux opiacés ou diminuer l'effet antalgique de ces produits.

En terme d'équivalence antalgique, 0,4 mg de buprénorphine par voie sublinguale sont équivalents à 0,3 mg de buprénorphine par voie parentérale et à 10 mg de morphine injectable.

□ **NALBUPHINE**

❖ **Spécialité**

**NUBAIN<sup>®</sup>, AZERTY<sup>®</sup>, NALBUPHINE<sup>®</sup>**

Voie injectable (2 ml = 20 mg) par voies sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse.

❖ **Posologie**

La nalbuphine, qui existe uniquement par voie injectable est agoniste/antagoniste avec un effet plafond à partir de 30 mg par prise toutes les 3 à 6 heures.

En pratique, la posologie est de 10 à 20 mg toutes les 3 à 6 heures. La dose maximale est de 160 mg par 24 heures. Le délai d'action est de 2 à 3 minutes par voie intra-veineuse et de 15 à 30 minutes par voie intra-musculaire ou sous-cutanée.

❖ **Effets secondaires et précautions d'emploi**

La somnolence est l'effet secondaire le plus fréquent. On peut également observer des vertiges, des nausées, des vomissements, des sueurs, des céphalées et une sécheresse de bouche. Plus rarement sont rapportés des troubles de l'humeur, des troubles visuels, des bouffées de chaleur et des crampes abdominales.

L'association de NUBAIN<sup>®</sup> avec un agoniste morphinique (codéine, dextropropoxyphène, morphine...) est contre indiquée. Le passage de NUBAIN<sup>®</sup> à la morphine demande un délai d'au moins 4 à 6 heures. Ses propriétés antagonistes vis-à-vis des opiacés peuvent déclencher un syndrome de sevrage chez les sujets présentant un état de dépendance aux opiacés ou diminuer l'effet antalgique de ces produits.

En terme d'équivalence, 20 mg de NUBAIN<sup>®</sup> correspondent à 20 mg de morphine par voie sous cutanée et à 40 mg de morphine per os.

### 1.2.3. Antalgiques de niveau III

#### □ PRINCIPALES SPECIALITES

**Tableau 6**

Spécialités	Présentation	Intervalle entre les prises
Chlorhydrate de morphine buvable	→ préparation magistrale avec 5 à 150 mg de chlorhydrate de morphine, voire plus, dilués dans 10 ml d'eau si possible sucrée → ampoules de 10 ml prêtes à l'emploi dosées à 10 ou 20 mg	4 heures
Sulfate de morphine action brève SEVREDOL® ACTISKENAN®	→ comprimés à 10 et 20 mg → gélules à 5, 10, 20, 30 mg (ouvrables)	4 heures
Sulfate de morphine retard MOSCONTIN LP® comprimés	comprimés à 10, 30, 60, 100 et 200 mg (forme à 200 mg réservée aux hôpitaux)	12 heures
Sulfate de morphine retard SKENAN LP® gélules ouvrables	gélules à 10, 30, 60, 100 et 200 mg (forme 200 mg réservée aux hôpitaux)	12 heures
Chlorhydrate de morphine injectable	10 mg/ml – amp de 1,5 ou 10 ml 20 mg/ml – amp de 1,5 ou 10 ml 40 mg/ml - amp de 10 ml	→ toutes les 4 heures par voie sous cutanée → pousse seringue sur 24 heures par voie sous cutanée ou intraveineuse → pompe PCA sur 24 heures
Sulfate de morphine retard KAPANOL® gélules ouvrables	gélules à 20, 50 et 100 mg	24 heures
Fentanyl dispositif transdermique DUROGESIC®	→ 2,5 mg pour 10 cm <sup>2</sup> (25 microgrammes par heure) → 5 mg pour 20 cm <sup>2</sup> (50 microgrammes par heure) → 7,5 mg pour 30 cm <sup>2</sup> (75 microgrammes par heure) → 10 mg pour 40 cm <sup>2</sup> (100 microgrammes par heure)	72 heures

#### □ CRITERES D'UTILISATION ET POSOLOGIE

Ces traitements seront proposés en cas d'échec des antalgiques de niveau I et II ou d'emblée en cas de douleurs intenses. La posologie devra être régulièrement réévaluée. Les effets secondaires devront, dans la mesure du possible être prévenus. Une association avec des analgésiques de niveau I et d'autres co-analgésiques pourra être envisagée.

#### ❖ Chlorhydrate de morphine buvable et sulfate de morphine à action brève

Cette voie est souvent utilisée pour la mise en route du traitement morphinique surtout chez les patients hyperalgiques car elle permet de trouver plus rapidement la dose de morphine nécessaire en adaptant les posologies toutes les 4 à 8 heures. La dose usuelle de départ est de 10 mg toutes les 4 heures (ou 5 mg toutes les 4 heures si âge élevé, insuffisance hépatique ou rénale). La prise « d'entre-doses » supplémentaires est possible toutes les heures si nécessaire (environ 10 % de la dose quotidienne) pour les phénomènes douloureux résiduels. Au bout de 24 heures, la posologie sera ajustée en tenant compte du nombre « d'entre-doses » consommées. Une fois la douleur correctement soulagée, une forme à libération prolongée sera prescrite (posologie pour 12 heures = dose totale divisée par deux). L'utilisation de nouvelles « entre-doses » sera toujours possible.

#### ❖ Chlorhydrate de morphine injectable par voies sous-cutanée et intra-veineuse

Ces voies sont utilisées lorsque la voie orale n'est plus possible.

**Par voie sous-cutanée**, la prescription se fera sous la forme d'une injection toutes les 4 heures ou en continu, au pousse-seringue sur 24 heures. La posologie est la moitié de celle donnée per os (soit comme dose de départ habituellement 5 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 heures ou 30 mg sur 24 heures à la seringue électrique). Le délai d'action est plus rapide (15 à 20 minutes). L'utilisation « d'entre-doses » peut se faire de façon similaire à la voie orale.

**Par voie intra-veineuse continue sur 24 heures**, la posologie utilisée est d'1/3 de la dose per os soit 20 mg par jour. L'utilisation d'inter-doses peut être envisagée par voie sous cutanée et non par voie intra-veineuse directe en raison du risque de dépression respiratoire.

#### ❖ Sulfate de morphine retard

Le MOSCONTIN<sup>®</sup> et le SKENAN<sup>®</sup> s'utilisent toutes les 12 heures soit deux fois par jour. Le délai d'action est de une à deux heures. Il ne faut ni casser, ni piler, ni croquer les comprimés de MOSCONTIN<sup>®</sup> afin de préserver le système de libération prolongée. Les gélules de SKENAN<sup>®</sup> contenant des microgranules à libération prolongée peuvent être ouvertes (intérêt chez les patients porteurs de sondes nasogastriques ou de sondes de gastrostomie). La dose de départ est le plus souvent de trente milligrammes matin et soir soit 1 mg/kg/jour. Des inter-doses de chlorhydrate de morphine buvable ou de sulfate de morphine à action brève peuvent être données entre les prises (voir ci dessus). L'adaptation posologique se fait soit en ajoutant les inter-doses au traitement des 24 heures soit en augmentant de 30 à 50 % la dose totale toutes les 12 heures. Il n'y a pas de dose maximale (pas d'effet plafond). L'augmentation de la dose est guidée par l'intensité de la douleur.

Le KAPANOL<sup>®</sup> s'utilise en une prise par jour. Les gélules peuvent être ouvertes. Les adaptations de dose se font selon les mêmes principes qu'au chapitre précédent.

### ❖ Fentanyl transdermique

Lors de l'application du premier dispositif transdermique, en raison de son long délai d'action, il convient d'utiliser DUROGESIC<sup>®</sup> avec un antalgique d'action immédiate (chlorhydrate de morphine ou sulfate de morphine). Dans un second temps, lorsque l'effet antalgique souhaité est atteint, le dispositif peut être prescrit en monothérapie. Il doit alors être remplacé tous les 3 jours. Lors des essais thérapeutiques, la première dose de fentanyl transdermique doit être administrée à raison de 1 mg par jour pour 100 à 150 mg de morphine orale. Au niveau du site d'application, les poils doivent être coupés et non rasés. La zone cutanée sera nettoyée avec de l'eau (savon, huile, autres lotions risquant d'irriter la peau et de modifier la vitesse d'absorption). Les dispositifs usagés doivent être repliés, face adhésive tournée vers l'intérieur, puis replacés dans l'emballage fourni avant d'être adressés à la pharmacie.

### ❑ EFFETS SECONDAIRES ET PREVENTION DE CES DERNIERS

### ❖ Constipation

Elle est constante et dose dépendante. Elle devra être prévenue systématiquement pendant toute la durée du traitement. Plusieurs laxatifs de mécanismes d'action différents pourront être associés (voir Tableau 7).

**Tableau 7**

DCI et nom commercial	Posologie
<b>Laxatifs osmotiques</b>	
Lactulose : DUPHALAC <sup>®</sup> - LACTULOSE <sup>®</sup>	1 à 3 sachets par jour
Macrogol : FORLAX <sup>®</sup>	1 à 2 sachets par jour
<b>Laxatifs stimulants*</b>	
Docusate de sodium : JAMYLENE <sup>®</sup>	2 à 6 comprimés par jour
Extraits de cascara : PERISTALTINE <sup>®</sup>	1 à 2 comprimés par jour de préférence le soir
<b>Laxatifs Lubrifiants</b>	
Huile de paraffine : LUBENTYL <sup>®</sup>	2 à 6 cuillères à café par jour
<b>Laxatifs de lest</b>	
Gomme sterculia : NORMACOL <sup>®</sup>	2 cuillères à café ou 1 sachet, 3 fois par jour

\* **Attention!** Hypokaliémisants ⇒ Usage limité à des traitements de courte durée (8 à 10 jours maximums).

En l'absence de selles depuis 3 jours, un lavement évacuateur sera proposé. On pourra utiliser de la gomme sterculia (NORMACOL<sup>®</sup> lavement) à la dose d'un flacon de 130 ml (à renouveler si nécessaire).

### ❖ Somnolence

Elle est possible en début de traitement et souvent liée à la dette de sommeil. Il faut attendre sa disparition avant d'augmenter la dose.

### ❖ Nausées – vomissements

Ils sont inconstants et le plus souvent transitoires (5 à 10 jours). Quand ils surviennent, il faut les traiter par des antiémétiques de type métoclopramide (PRIMPERAN®) jusqu'à 30 mg par jour per os et par voie parentérale (intra-veineuse ou intra-musculaire) ou halopéridol (HALDOL®)\* avec des doses de 2 à 6 mg par jour (voies orale, sous-cutanée ou intra-veineuse).

\* Hors AMM, AMM = Vomissements lors des traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques, 1 cp à 5mg 3 fois/j ou 1 ampoule à 5mg/j en IM ou IV, à renouveler éventuellement 2 à 3 fois/j si injection IV.

### ❖ Dépendance - accoutumance

La dépendance psychique est exceptionnelle dans le contexte des patients douloureux. Au-delà de 10 à 20 jours de traitement, un syndrome de sevrage peut être redouté à l'arrêt brutal du traitement ou à la suite d'une injection de naloxone (NALONE®, NARCAN NEONATAL®). Un arrêt progressif sera donc proposé.

### ❖ Divers

D'autres effets secondaires sont plus rarement rapportés : prurit, sueurs, sensation de bouche sèche, rétention urinaire, confusion, myoclonies... (se reporter aux chapitres concernés pour la prise en charge).

### ❖ Surdosage

Il est exceptionnel si les règles de prescription sont bien suivies. Les facteurs favorisant comportent une insuffisance rénale (méconnue), une augmentation trop rapide des doses et la survenue d'interactions médicamenteuses. Les manifestations cliniques les plus fréquentes associent bradypnée (inférieure à 10 par minutes) et modification de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma. La conduite à tenir s'appuie essentiellement sur l'observation de la fréquence respiratoire (FR) du patient :

- FR entre 8 et 10 = arrêt momentané du traitement ;
- FR < 8 = naloxone (NALONE®) et reprise ultérieure à dose adaptée (1 ampoule de NALONE® de 0,4 mg dans 10 ml de NaCl - injecter en IV directe 1 ml par minute jusqu'à restauration d'une FR satisfaisante - en raison de la brève durée d'action du NALONE®, l'injection sera éventuellement à renouveler en fonction de l'heure de « l'accident » par rapport à la dernière prise).

### □ MODALITES DE PRESCRIPTION EN OFFICINE

Voir Chapitre des Annexes "

Modalités de délivrance des stupéfiants en ville"

### 1.3. Antalgiques des douleurs neurogènes

#### 1.3.1. Généralités

Les douleurs neurogènes sont particulièrement difficiles à traiter. Elles s'expriment le plus souvent soit de façon fulgurante (décharge électrique, coup de poignard...), soit de façon permanente (brûlures, torsion, déchirement...). En fonction de cette sémiologie, les traitements suivants pourront être proposés.

#### 1.3.2. Carbamazépine

Surtout efficace sur les douleurs fulgurantes, la carbamazépine (TEGRETOL®) sera toujours introduite de manière progressive.

La carbamazépine existe en comprimés à 200 mg, en comprimés LP à 200 et 400 mg et en suspension buvable avec des flacons de 150 ml à 100 mg par mesure (5 ml).

Les doses efficaces sont de l'ordre de 400 à 1200 mg par jour sans dépasser 2000 mg par jour (dose maximale tolérée) en deux (forme LP) ou deux à trois (forme standard) prises.

Les effets secondaires sont décrits dans le chapitre consacré aux traitements anti-épileptiques.

#### 1.3.3. Clonazépam

Efficace surtout sur les douleurs fulgurantes mais aussi sur les douleurs continues, le clonazépam (RIVOTRIL®) sera toujours prescrit à posologie progressive.

Il est commercialisé en comprimés quadrisécables à 2 mg, en gouttes buvables à 0,25 % avec 0,1 mg par goutte et en ampoules injectables (IV lente ou IM) de 1 mg/ml (1mg/2ml après mélange avec le solvant).

Les doses efficaces varient de 0,5 à 6 mg par jour, en une à trois prises.

Les effets secondaires reposent surtout sur une somnolence ou sur des sensations d'ébriété. Ces symptômes sont dose-dépendants. Ils sont particulièrement marqués à l'introduction du traitement surtout quand celle-ci a été rapide. On préférera ainsi la forme goutte, permettant une modulation plus progressive des doses. On pourra de même débiter le traitement le soir et introduire secondairement les prises du matin et du midi en respectant éventuellement une répartition de type ¼ matin, ¼ midi et ½ soir.

On pourra également utiliser ses propriétés myorelaxantes et anxiolytiques.

#### 1.3.4. Tricycliques

Les tricycliques ont une action antalgique indépendante de leur effet antidépresseur. Cette action sur la douleur semble plus précoce que celle sur la thymie (7 à 10 jours contre 15 à 20 jours) et intervient pour des doses habituellement moindres (50 %).

Les substances les plus utilisées font partie du groupe des amines tertiaires non déméthylées (voir Tableau 8).

**Tableau 8**

Nom	Formes disponibles	Posologie usuelle
Amitriptyline LAROXYL®	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ comprimés à 25 et 50 mg</li> <li>➤ gouttes 4% (20 ml - 1 mg/goutte)</li> <li>➤ ampoule injectable de 50 mg IV ou IM</li> </ul>	45 à 75 mg par jour (et plus si nécessaire)
Imipramine TOFRANIL®	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ comprimés à 10 et 25 mg</li> </ul>	45 à 75 mg par jour (et plus si nécessaire)
Clomipramine ANAFRANIL®	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ comprimés à 10 et 25 mg</li> <li>➤ comprimés sécables à 75 mg</li> <li>➤ ampoules IM ou IV à 25 mg</li> </ul>	45 à 75 mg par jour (et plus si nécessaire)
Doxépine QUITAXON®	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ comprimés sécables à 10 et 50 mg</li> <li>➤ gouttes à 1 % (30 ml - 0,5 mg par goutte)</li> <li>➤ ampoules IM ou IV à 25 mg</li> </ul>	100 à 200 mg par jour (et plus si nécessaire).

Dans tous les cas et toujours afin de limiter les effets secondaires, il sera nécessaire d'augmenter progressivement la posologie. Des doses d'emblée plus faibles seront proposées aux sujets âgés. Une différence d'efficacité est parfois observée entre les administrations orale et parentérale. Ceci peut être expliqué par un métabolisme hépatique très variable des tricycliques lors de leur premier passage après administration orale. Après quelques semaines de traitement aux posologies usuelles on proposera éventuellement un traitement « d'entretien » à plus faible dose.

Il est bien entendu impératif de prévenir le patient des effets secondaires potentiels et de les corriger si nécessaire (voir Tableau 9).

**Tableau 9**

<b>Effets secondaires</b>	<b>Prévention – traitement - commentaires</b>
Somnolence (surtout à l'introduction)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ posologie lentement progressive</li> <li>➤ prise vespérale</li> </ul>
Sécheresse buccale	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ hydratation fréquente</li> <li>➤ sialogogues de type anétholtrithione (SULFARLEM S25<sup>®</sup>, 1 à 3 cps à 25 mg), substituts salivaires (ARTISIAL<sup>®</sup>, SYALINE SPRAY<sup>®</sup>)</li> </ul>
Constipation	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ hydratation et laxatif</li> </ul>
Hypotension orthostatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ gestes préventifs</li> <li>➤ bas à varices</li> <li>➤ traitement médicamenteux éventuel (HEPT-A-MYL<sup>®</sup>)</li> </ul>
Mydriase, troubles de l'accommodation et élévation de la pression oculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à éviter chez sujets à risque</li> <li>➤ surveillance ophtalmologique</li> <li>➤ Contre-indiqués en cas de glaucome</li> </ul>
Dysurie, rétention urinaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à éviter chez sujets à risque</li> <li>➤ sonde endo-urétrale si nécessaire</li> </ul>
Tachycardie, troubles de la conduction, arythmies	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à éviter chez sujets à risque</li> <li>➤ surveillance ECG</li> </ul>
Confusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ posologie progressive</li> <li>➤ diminution des doses pour personnes âgées</li> </ul>
Insomnie et anxiété Somnolence, asthénie et inhibition	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ changer éventuellement de molécule</li> </ul>
Tremblement fin et paresthésies des extrémités	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à connaître</li> </ul>
Crises épileptiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à éviter chez les sujets à risque</li> </ul>
Impuissance, retard à l'éjaculation, frigidité	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à connaître</li> </ul>
Prise de poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ régime adapté si nécessaire</li> </ul>
Sueurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à connaître</li> </ul>
Rashs cutanés allergiques Choc anaphylactique (sulfites contenus dans les ampoules IM de TOFRANIL <sup>®</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ prise en charge habituelle</li> </ul>
Hépatites cholestatiques (exceptionnelles)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ surveillance biologie hépatique large</li> <li>➤ discuter imputabilité si cholestase</li> </ul>
Avitaminose B en cas de traitement prolongé	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à connaître</li> <li>➤ supplémentation si nécessaire</li> </ul>
Thrombopénie, agranulocytose (rares)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ surveillance hématologique (large)</li> </ul>
Signes de surdosage : effets atropiniques puis vertiges, ataxie, tremblements, dysarthrie, agitation, état stuporeux, coma avec mydriase, convulsions, dépression respiratoire modérée et surtout troubles cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ intubation, ventilation, lavage gastrique jusqu'à la douzième heure puis charbon activé</li> <li>➤ diazépam si convulsions, lactate de sodium molaire si troubles de la conduction avec mise en place d'une sonde d'entraînement systolique si torsade de pointe, lidocaïne si troubles de l'excitabilité</li> </ul>

### 1.3.5. Autres molécules

D'autres molécules ont été proposées dans la prise en charge des douleurs neurogènes. Elles sont actuellement en cours d'évaluation.

La gabapentine (NEURONTIN®) peut d'ores et déjà être utilisée à des doses de 1200 à 3600 mg par jour.

## 2. Traitements de l'hypertension intracrânienne

### 2.1. La corticothérapie

#### 2.1.1. Généralités

L'hypertension intracrânienne est un problème quotidien en neuro-oncologie. Elle se manifeste essentiellement par des céphalées progressives associées ou non à des troubles digestifs hauts (nausées et vomissements), à une symptomatologie visuelle (baisse progressive de l'acuité, diplopie par atteinte du VI) et par des troubles de la vigilance.

Son traitement repose essentiellement sur la corticothérapie associée ou non à des antalgiques « ordinaires », à des antiémétiques et à des traitements osmotiques.

#### 2.1.2. Activité et doses équivalentes

Tableau 10

DCI	Nom commercial	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Doses équivalentes
Hydrocortisone	HYDROCORTISONE®	1	1	20 mg
Cortisone	CORTISONE®	0.8	1	25 mg
Prednisone	CORTANCYL®	4	0.8	5 mg
Prednisolone	SOLUPRED® HYDROCORTANCYL®	4	0.8	5 mg
Méthylprednisolone	MEDROL®	5	0.5	4 mg
Triamcinolone	KENACORT RETARD®	5	0	4 mg
Paraméthasone	DILAR®	10	0	2 mg
Bétaméthasone	CELESTENE® BETNESOL® CELESTAMINE®	25 à 30	0	0.75 mg
Dexaméthasone	DECADRON® DECTANCYL®	25 à 30	0	0.75 mg

### 2.1.3. Formes orales

Tableau 11

Nom	Présentation	Equivalence MEDROL®
<b>Prednisone : CORTANCYL®</b>	➤ comprimés à 1 mg comprimés sécables à 5 et 20 mg	5 mg de CORTANCYL® = 4 mg de MEDROL®
<b>Prednisolone : SOLUPRED®</b>	➤ comprimés sécables solubles effervescents à 5 et 20 mg ➤ soluté buvable à 1 mg/ml	5 mg de SOLUPRED® = 4 mg de MEDROL®
<b>Méthylprednisolone : MEDROL®</b>	➤ comprimés sécables à 4, 16, 32 et 100 mg (réservé aux hopitaux pour ce dernier)	
<b>Bétaméthasone : CELESTENE®</b>	➤ comprimés sécables à 0.5 et 2 mg ➤ gouttes avec 1 ml = 40 gouttes = 0.5 mg ➤ comprimés de 1 mg LP (CELESTENE REPETABS®)	0.5 mg de CELESTENE® = 6 mg de MEDROL®
<b>Dexaméthasone : DECADRON® ou DECTANCYL®</b>	➤ comprimés sécables de 0.5 mg	0.5 mg de DECADRON® = 6 mg de MEDROL®

### 2.1.4. Formes injectables

Tableau 12

Nom	Présentation	Equivalence
<b>Méthylprednisolone : SOLUMEDROL®</b>	flacons de 20, 40, 120 et 500 mg (réservé aux hopitaux pour ce dernier)	20 mg de SOLUMEDROL®
<b>Méthylprednisolone : METHYLPREDNISOLONE®</b>	flacons de 20, 40, 120, 500 et 1000 mg	= 20 mg de METHYLPREDNISOLONE®
<b>Bétaméthasone : CELESTENE®</b>	ampoules de 4, 8 et 20 mg (réservé aux hopitaux pour ce dernier)	= 4 mg de CELESTENE®
<b>Dexaméthasone : SOLUDECADRON®</b>	ampoules de 4 et 20 mg	= 4 mg de SOLUDECADRON®

### 2.1.5. Modalités de prescription

A la phase aiguë de l'hypertension intracrânienne, la voie intraveineuse semble la plus adaptée. En Europe, la méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) est la plus souvent prescrite. Il n'existe aucune posologie consensuelle « d'attaque ». Des doses de 40 à 1000 mg par jour sont proposées selon les auteurs. En pratique, la posologie sera adaptée à la sévérité du tableau : de 40 à 120 mg une à trois fois par jour, pendant quelques jours. Dès obtention d'un contrôle des symptômes, la dose sera rapidement réduite et un relais oral sera proposé. Dans ce cas, la dose orale de départ sera de 1 mg/kg/j soit en une prise matinale soit avec 2/3 de la dose le matin et 1/3 à midi.

Par exemple et pour un adulte de morphotype habituel se présentant avec un tableau sévère d'hypertension intra-crânienne, on instituera un traitement par SOLUMEDROL® IV à la dose de 120 mg matin, midi et soir. Si après deux ou trois jours, les symptômes initiaux ont disparus, on passera à 80 mg x 3 pendant 24 heures puis 40 mg x 3 pendant 24 heures. A l'issue, un traitement oral sera institué par 5 comprimés de MEDROL® 16 mg (3/2/0). Ce traitement oral sera lui aussi progressivement diminué jusqu'à la posologie minimale efficace. A l'inverse, en cas de réapparition des symptômes, la posologie orale sera de nouveau augmentée. Un traitement parentéral pourra de même être réinstitué.

En cas d'abord veineux impossible, on pourra avoir recours soit à la voie intramusculaire soit à la voie sous cutanée. Par voie IM, on ne pourra utiliser des doses unitaires supérieures à 120 mg sous couvert d'une asepsie rigoureuse. Par voie sous cutanée, il faudra éviter les volumes injectés unitaires supérieurs à 3 ou 4 ml soit en pratique 120 à 150 mg. Certaines équipes proposent d'utiliser la voie sous cutanée continue.

Les Anglo-saxons et les Suisses utilisent plus volontiers la dexaméthasone tant par voie injectable qu'orale. Le rapport posologique préconisé est de 1/6 pour l'effet anti-inflammatoire (20 mg de SOLUDECADRON® = 120 mg de SOLUMEDROL®).

De nombreux travaux sont actuellement en cours pour préciser les posologies optimales à utiliser en minimisant au maximum les effets secondaires.

## **2.1.6. Effets secondaires et prévention**

### 2.1.6.1. Risques infectieux

D'une façon générale, la corticothérapie risque de favoriser l'émergence d'infections essentiellement bactériennes, liées à des levures et parasitaires. Toute infection concomitante à la prescription devra bien entendu être traitée. Sinon et en pratique, l'infection favorisée la plus fréquente est la candidose oropharyngée (voir chapitre spécifique). Certaines équipes préconisent une prophylaxie de la pneumocystose par l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (BACTRIM®).

### 2.1.6.2. Diabète cortico-induit

Un diabète cortico-induit survient dans au moins 10% des cas surtout en cas de traitement supérieur à 2 mois. Cet effet hyperglycémiant incite à proposer un régime pauvre en sucres d'absorption rapide. En pratique, cette limitation ne doit pas être imposée dans le cadre des soins palliatifs. En cas de diabète cortico-induit, un traitement oral (plutôt par sulfamides) ou insulinique devra être institué. En cas de diabète pré-existant à la corticothérapie, une insulinothérapie s'imposera le plus souvent.

### 2.1.6.3. Myopathies

La corticothérapie augmente de façon considérable le catabolisme protidique. Cet état de fait est source d'une amyotrophie progressive à prédominance proximale survenant de façon plus fréquente avec les dérivés fluorés (dexaméthasone).

### 2.1.6.4. Rétention hydrosodée

Tous les corticoïdes exposent à ce risque. L'intensité de la rétention dépend de sa structure, de la dose prescrite et de la durée du traitement.

Toute rétention favorise la survenue d'une hypervolémie, d'œdèmes, d'une HTA voire d'une insuffisance cardiaque gauche avec œdème pulmonaire.

Selon le contexte, le poids et la tension artérielle seront plus ou moins étroitement surveillés. Un régime hyposodé sera proposé et modulé en fonction de la dose, de l'âge, de l'existence d'une HTA antérieure et surtout de l'état général et de la situation oncologique du patient. En cas d'œdèmes des membres inférieurs ou d'HTA un diurétique pourra être discuté (anse ou épargneur potassique).

#### 2.1.6.5. Déplétion potassique

Elle est inévitable et peut s'exprimer par une asthénie, des douleurs musculaires, des crampes, une constipation, une hypotension orthostatique. Elle sera compensée par une alimentation riche en potassium (levure de bière sèche, abricots secs, légumes secs, champignons, épinards, pommes de terres, chocolat, bananes...). L'apport de potassium ne sera pas systématique mais pourra s'avérer nécessaire. Dans ce cas, on proposera soit une forme buvable de type SIROP DE POTASSIUM RICHARD® en sachet (11 mmol) soit une forme gélule type DIFFU K® (8 mmol) soit une forme comprimé type KALEORID® LP 1000 mg (13.4 mmol).

#### 2.1.6.6. Manifestations osseuses

Si la fuite phosphocalcique n'est pas compensée, elle peut conduire à un risque osseux grave soit de type ostéoporose cortisonique (avec entre autres tassements vertébraux) soit de type ostéonécrose aseptique en particulier des têtes fémorales.

L'ostéoporose apparaît dans les 12 premiers mois et s'exprime initialement par des douleurs osseuses. Elle peut conduire à des fractures spontanées et à des tassements vertébraux.

Le diagnostic et le suivi reposent sur des examens radiologiques et de densitométrie osseuse.

Avant toute corticothérapie prolongée, une ostéodensitométrie pourrait être proposée surtout chez la femme ménopausée et tous les patients âgés.

L'ostéonécrose s'observe surtout lors de corticothérapies fortement dosée. Elle se manifeste le plus souvent par l'apparition brutale de douleurs de hanche. Il est difficile de la déceler sur les radiographies. Un diagnostic précoce peut être réalisé par IRM (sinon scanner ou scintigraphie osseuse). D'autres localisations ont été décrites (tête humérale, condyle fémoral, plateau tibial, vertèbre...).

Dès que la corticothérapie risque de dépasser un mois, on proposera une supplémentation par vitamine D et calcium (par exemple STEROGYL® 2 à 3 gouttes par jour associé à un comprimé effervescent de CACIT 1000® mg ou deux comprimés à 500 mg de SANDOCAL® ou 2 ampoules buvables ou sachets de CALCIFORTE® 500 mg ou calcidose viatmine D® sachets...). La prescription de Calcium Sandoz® sera plutôt déconseillée en raison de sa teneur en sodium. Pour certaines équipes la supplémentation calcique peut être remplacée par la prise d'aliments riches en calcium (fromages à pâtes fermes, lait de vache, fromages à pâtes molles, amandes, noisettes, cresson, escargots, fromage blanc, figue sèches, fèves, pois chiche, yaourts, poissons, crevettes, haricots blancs ...).

Un hypogonadisme devra être recherché chez l'homme et si nécessaire corrigé. Il existe pour cela des formes percutanées (androstanolone ANDRACTIM® gel à 2.5 % avec 5 à 10 g par jour), orales (testostérone undécanoate PANTESTONE® capsules à 40 mg avec 120 à 160 mg par jour pendant 2 semaines puis 40 à 120 mg par jour par la suite), ou injectables (testostérone ANDROTARDYL® par voie IM stricte à 250 mg toutes les 3 à 4 semaines). La testostérone risque de provoquer une rétention hydrosodée, une acné, une gynécomastie, une cholestase réversible ou la stimulation d'un cancer prostatique.

Chez les femmes ménopausées, un traitement hormonal substitutif sera envisagé en l'absence de contre indication.

La prescription d'un diurétique thiazidique de type hydrochlorothiazide (ESIDREX® 25 mg) pourra être un appoint utile chez les patients ayant une hypercalciurie persistante.

L'intérêt des disphosphonates reste controversé malgré l'obtention d'une AMM pour les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7.5 mg par jour d'équivalent prednisone. Si l'indication est retenue, on proposera l'édronate disodique DIDRONEL<sup>®</sup>, un comprimé à 400 mg par jour pendant 14 jours puis vitamine D et calcium pendant les 10 semaines suivantes (cycle à répéter tous les 3 mois). L'édronate sera absorbé 2 à 3 heures avant ou après un repas, avec un grand verre d'eau ou de jus de fruit (en évitant toute prise de calcium concomitante).

#### 2.1.6.7. Obésité et troubles lipidiques

Toute corticothérapie prolongée risque d'entraîner une hyperphagie et une modification de la répartition des graisses dans l'organisme (redistribution au niveau du visage, du cou et du dos avec la classique « bosse de bison ») ce qui donne le syndrome de Cushing.

Les règles diététiques (régime pauvre en hydrates de carbone) peuvent en partie réduire cet effet secondaire.

A l'inverse et plus rarement, ont été rapportés des troubles du goût pouvant entraîner une anorexie marquée.

Sur le plan biologique, toute corticothérapie prolongée et intensive peut provoquer une hyperlipémie avec hypertriglycéridémie endogène pouvant expliquer la survenue de manifestations athéromateuses.

De rares cas de lipomatoses épidurales éventuellement symptomatiques ont été rapportés (traitement chirurgical à discuter).

#### 2.1.6.8. Troubles digestifs

Le risque de survenue d'ulcérations digestives (estomac, duodénum) a indiscutablement été surestimé. Il ne doit cependant pas être totalement exclu (aggravation d'un ulcère déjà présent ou révélation d'un ulcère latent).

Une corticothérapie peut être instituée, en cas d'antécédents ulcéreux, sans contrôle endoscopique systématique sauf si la dernière ulcération est récente.

On ne proposera pas systématiquement de pansement et a fortiori d'antiulcéreux.

L'apparition d'une symptomatologie ulcéreuse justifiera selon le contexte soit un contrôle endoscopique soit d'emblée un traitement probabiliste plutôt par inhibiteur de la pompe à protons de type oméprazole (par exemple MOPRAL<sup>®</sup> gélule, 20 mg le soir pendant 4 semaines) en raison du moindre risque d'interaction avec les chimiothérapies antinéoplasiques (à l'inverse des anti-H<sub>2</sub>).

Des perforations digestives basses (colon, surtout si diverticulose préexistante) peuvent être favorisées par une corticothérapie prolongée surtout si une constipation s'y associe. Le transit devra être impérativement surveillé lors de toute corticothérapie prolongée. Les mesures d'hygiène habituelles plus ou moins associées à un traitement laxatif seront systématiques.

Des nausées ou vomissements isolés ont parfois été rapportés.

Un hoquet peut, de même être induit par une corticothérapie. Il peut alors (mais pas toujours) être dose dépendant. En cas de persistance, on proposera un traitement par phénothiazines, carbamazépine, valproate de sodium ou nifédipine.

Il existe enfin un risque théorique de pancréatite aiguë et de stéatose hépatique.

#### 2.1.6.9. Troubles ophtalmologiques

Sont décrits, avec toute corticothérapie prolongée, des risques, d'une part de cataracte sous-capsulaire et d'autre part de glaucome à angle ouvert. Une mesure systématique et préalable de la tension oculaire doit être proposée aux sujets prédisposés personnellement ou familialement. Sinon, une visite au spécialiste sera proposée au moindre doute.

Nous signalerons la survenue fréquente, lors d'une corticothérapie prolongée, d'une baisse modérée de l'acuité visuelle en rapport avec des modifications de la réfraction. Celle ci peut survenir lors de toute modification posologique (hausse ou baisse) et disparaît à l'arrêt du traitement.

#### 2.1.6.10. Troubles cutanés

La liste des effets secondaires cutanés de la corticothérapie est longue. Nous avons synthétisé les principaux au sein du Tableau 13 en y associant une proposition de prise en charge.

**Tableau 13**

<b>Effets secondaires</b>	<b>Prévention et prise en charge</b>
Atrophie cutanée	Eviter IM profondes avec corticoïdes retards
Retard de cicatrisation	
Vergetures	
Purpura, ecchymoses	
Acné	Acide rétinoïque par voie percutanée ou orale
Folliculites bactériennes	
Hyperpilosité	
Chute de cheveux	
Troubles de la pigmentation	
Onychomycoses	Pommade antifongique et kératolytique de type AMYCOR ONYCHOSET®

#### 2.1.6.11. Troubles psychiatriques

La prévalence des troubles psychiques chez les sujets traités dépasse 15 % lorsque les doses sont supérieures à 40 mg par jour d'équivalent prednisone.

Ont été rapportés des symptômes mineurs de type troubles modérés de l'humeur avec tendance dépressive, boulimie, euphorie, nervosité, excitation, irritabilité, troubles du sommeil et anxiété diffuse et des troubles plus graves sur terrain prédisposé avec dépression grave pouvant conduire à des tentatives d'autolyse, confusion, accès maniaque, délire, hallucination, confusion...

D'un point de vue thérapeutique et chez les sujets prédisposés, il est conseillé d'associer préventivement aux corticoïdes, des anxiolytiques voire des neuroleptiques. Si des troubles psychiatriques sévères surviennent, la posologie des corticoïdes devra, dans la mesure du possible, être revue à la baisse. Un traitement symptomatique devra de même être instauré.

Il est à noter que devant toute confusion d'allure organique, a fortiori fébrile, il faudra classiquement éliminer la possibilité d'une méningite tuberculeuse.

#### 2.1.6.12. Troubles divers

Divers troubles sont résumés dans le Tableau 14.

**Tableau 14**

<b>Effets secondaires</b>	<b>Commentaires</b>
Lithiase urinaire	Introduction du traitement chez sujet favorisé
Raucité de la voix, dysphonie	
Réactions allergiques	Liées au corticoïde ou à un excipient
Polyurie en l'absence de tout diabète	Augmentation de la clairance à l'eau libre
Tremblement d'attitude	
Hypersensibilité cutanée	
Prurit anogénital	Surtout si administration en bolus régression spontanée en quelques minutes
Sarcome de Kaposi	Exceptionnel

#### 2.1.6.13. Syndrome de sevrage / hypocorticisme

La cortico-dépendance est un phénomène complexe.

Toute baisse posologique après utilisation prolongée devra se faire de 10 % tous les 10 jours. Malgré cette précaution peuvent survenir différents symptômes s'intégrant dans le cadre d'un syndrome de manque : douleurs articulaires, myalgies, léthargie, céphalées (pouvant dans un contexte neuro-oncologique faire discuter une évolution de la tumeur cérébrale), fébricule, nausées, vomissements, anorexie, œdème papillaire, hypotension orthostatique. Il faudra alors augmenter de nouveau les doses et reprendre secondairement une baisse posologique plus lentement progressive.

Des insuffisances surrénaliennes sont, de même et bien entendu, rapportées surtout dans des situations médicalement « stressantes ».

## **2.2. Les anti-œdémateux osmotiques**

### **2.2.1. Le mannitol**

Le mannitol est un agent osmotiquement actif ne diffusant que dans les espaces extracellulaires, non métabolisé et éliminé dans le filtrat glomérulaire sans être réabsorbé par le tubule rénal. Ces propriétés lui donnent son indication dans le cadre d'œdèmes cérébraux (et de la chambre antérieure de l'œil) avec une action rapide (30 à 60 minutes) et prolongée.

Il est commercialisé (MANNITOL®) sous des formes à 10 % (flacons de 250 à 1000 ml à 10 g pour 100 ml), à 20 % (flacons de 250 et 500 ml à 20 g pour 100 ml) et à 25 % (flacons de 500 ml à 25 g pour 100 ml).

La posologie varie de 500 à 1000 ml par 24 heures en infusion continue ou par injections discontinues pour la forme à 10 % et de 250 à 500 ml selon les mêmes modalités pour les formes à 20 ou 25 %.

Ses effets secondaires reposent essentiellement sur un risque d'œdème aigu du poumon par expansion des liquides extra cellulaires en cas de perfusion trop rapide ou de cardiopathie sous-jacente. Il n'y a pas d'effet rebond à l'arrêt du traitement contrairement aux solutions hypertoniques d'urée dont l'espace de diffusion n'est pas strictement extracellulaire.

### **2.2.2. Le glycérol**

Le glycérol est également un agent osmotiquement actif ne diffusant que dans les espaces extracellulaires, non métabolisé et éliminé dans le filtrat glomérulaire sans être réabsorbé par le tubule rénal. Ces propriétés lui donnent, tout comme le mannitol, son indication dans le cadre d'œdèmes cérébraux (et de la chambre antérieure de l'œil) avec une action rapide (30 à 60 minutes) et prolongée.

Il est commercialisé (utilisation uniquement par voie orale) sous le nom de GLYCEROTONE® en flacons de 150 et 300 ml à 0.63 g/ml soit 94.2 g pour 150 ml et 188.4 g pour 300 ml.

La posologie est de 1 à 1.5 g/kg et par prise, deux à trois fois par jour.

Les effets secondaires sont surtout digestifs avec survenue de gastralgies et de vomissements.

### **2.3. Les antalgiques non spécifiques**

Les antalgiques ordinaires (douleurs par excès de nociception) pourront être utilisés comme co-analgésiques dans le contrôle de l'hypertension intra-crânienne tumorale. Nous ne reviendrons pas sur la contre-indication très relative à utiliser les antalgiques de niveau II et III (voir chapitre spécifique).

## **3. Traitements antiépileptiques**

### **3.1. Généralités**

Les crises épileptiques surviennent chez environ 20 % des patients présentant une tumeur cérébrale primitive (hors tumeurs gliales bien différenciées pour lesquelles les crises épileptiques constituent le principal mode d'expression). Au cours de l'évolution, elles seront de même notées chez environ 30 % des patients suivis pour métastase(s) cérébrale(s).

Certaines spécificités neuro-oncologiques méritent d'être notées :

- le pronostic vital semble plus rapidement engagé en cas d'état de mal ;
- toute crise épileptique généralisée tonico-clonique peut augmenter la pression intra-crânienne et causer un engagement cérébral (pronostic vital) ;
- toute crise partielle, surtout si elle se répète, peut générer un déficit neurologique permanent.

Il n'a jamais été prouvé qu'un traitement préventif devra être institué sauf, peut-être pour les métastases cérébrales de mélanome malin (touchant dans plus de 50 % des cas la substance grise).

Quand une indication thérapeutique a été retenue, aucun traitement n'apparaît supérieur aux autres. Il semble logique d'introduire de première intention l'un des quatre principaux traitements connus. Cette notion sera peut-être remise en question dans quelques années en raison de l'apparition de nouvelles molécules.

### 3.2. Carbamazépine

La carbamazépine est commercialisée sous le nom de TEGRETOL<sup>®</sup>. Il existe ainsi des comprimés à 200 mg, à 200 mg LP, à 400 mg LP et une forme suspension avec des flacons de 150 ml à 100 mg par mesure (5 ml).

La posologie habituelle est de 10 à 15 mg/kg/j. Elle sera atteinte de façon progressive. En cas de persistance des crises, la dose pourra être augmentée jusqu'au maximum toléré.

Les taux sanguins habituels (et non normaux !!) fluctuent entre 4 et 12 mg/l.

Les principaux effets secondaires seront d'autant plus marqués que l'augmentation posologique a été rapide : somnolence, sensations vertigineuses, bouche sèche, nausées et vomissements, diplopie, ataxie, confusion, agitation, céphalées. Ils disparaîtront spontanément ou après réduction posologique.

Ont rarement été rapportés des leucopénies, des thrombopénies, des agranulocytoses, des anémies aplasiques, des hépatites, une protéinurie, des manifestations thromboemboliques, des troubles de la conduction et des éruptions cutanées allergiques (véritables Lyell) surtout à l'introduction du traitement et éventuellement favorisées par une radiothérapie concomitante.

### 3.3. Acide valproïque

L'acide valproïque est commercialisé sous les noms de DEPAKINE<sup>®</sup> et de VALPROATE<sup>®</sup>. Les principales formes disponibles sont résumées sur le Tableau 15.

**Tableau 15**

Nom	Forme	Posologie
DEPAKINE <sup>®</sup> 500 mg VALPROATE <sup>®</sup> 500 mg	Comprimés enrobés à 500 mg	20 à 30 mg/kg/j  en 1 ou 2 prises  pendant les repas
DEPAKINE <sup>®</sup> 200 mg VALPROATE <sup>®</sup> 200 mg	Comprimés enrobés à 200 mg	
DEPAKINE 500 CHRONO <sup>®</sup>	Comprimés sécables à LP de 500 mg	
DEPAKINE <sup>®</sup> soluté buvable VALPROATE <sup>®</sup> soluté buvable	Flacons de 40 ml à 200 mg/ml (seringue graduée)	
DEPAKINE <sup>®</sup> Sirop	Flacons de 150 ml à 200 mg par mesure	
DEPAKINE <sup>®</sup> injectable	Flacons de 400 mg + 4 ml d'eau ppi.	<b>Relais voie orale</b> = perfusion IV dans du NaCl isotonique à la SE, 4 à 6 heures après la dernière prise orale, à la dose de 0.5 à 1 mg/kg/heure. Quand cela est possible, reprendre per os dès la fin de la perfusion
DEPAKINE <sup>®</sup> injectable	Flacons de 400 mg + 4 ml d'eau ppi.	<b>Etat de mal</b> = <u>il ne s'agit pas du traitement de première intention</u> – bolus IV en 3 minutes de 20 mg/kg puis IV continue SE à 1,5 mg/kg/heure

Des nausées et des vomissements sont parfois rapportés en début de traitement. Certains effets secondaires dose dépendants peuvent être passagers : chute de cheveux, tremblement

d'attitude, prise de poids, irrégularités menstruelles et aménorrhée, thrombopénie (et plus rarement anémie). Ils régressent dans tous les cas à l'arrêt du traitement.

Une élévation modérée et isolée des transaminases peut être notée dans près de 30% des cas.

De graves hépatites cytolytiques et des pancréatites ont exceptionnellement été rapportées.

Des états stuporeux (assimilés aux encéphalopathies hyperamoniémiques) peuvent survenir (régression à la baisse posologique ou à l'arrêt du traitement).

### 3.4. Phénytoïne

La phénytoïne est commercialisée sous les noms de DI-HYDAN<sup>®</sup>, DILANTIN<sup>®</sup> et PRODILANTIN<sup>®</sup>. Les différentes formes sont résumées sur le Tableau 16.

**Tableau 16**

Nom	Forme	Posologie
DI-HYDAN <sup>®</sup>	Comprimés sécables à 100 mg	2 à 6 mg/kg/j soit 3 cp/j en 3 prises en moyenne
Fosphénitoïne PRODILANTIN <sup>®</sup>	750 mg par flacon (= 500 mg d'équivalent phénitoïne) <b>1,5 mg de fosphénitoïne = 1 mg d'équivalent phénytoïne (EP)</b>	<b>Etat de mal :</b> <b>dose de charge</b> = 15 mg d'EP/kg IV avec un débit de 100 à 150 mg d'EP/mn (dose unique) <b>dose d'entretien</b> = 4 à 5 mg d'EP/kg/j répartis en 1 ou 2 fois par jour (50 à 100 mg d'EP/mn)
Fosphénitoïne PRODILANTIN <sup>®</sup>	750 mg par flacon (= 500 mg d'équivalent phénitoïne) <b>1,5 mg de fosphénitoïne = 1 mg d'équivalent phénytoïne (EP)</b>	<b>Relais par voie orale :</b> même dose que phénytoïne orale, même fréquence d'administration (50 à 100 mg d'EP/mn)

Les doses habituelles varient de 2 à 6 mg/kg/j. Les taux sanguins habituels (et non normaux !!) fluctuent de 5 à 15 mg/l.

Les principaux effets secondaires sont résumés dans le Tableau 17.

**Tableau 17**

Types d'effets secondaires	Manifestations
Digestifs	hypertrophie gingivale (20%) ⇒ bonne hygiène dentaire nécessaire anorexie, gastralgies nausées, vomissements
Neurologiques	sensations de vertige, ataxie (cérébelleuse et vestibulaire) flou visuel, diplopie confusion neuropathies périphériques état de mal épileptique (si arrêt brutal)
Hématologiques	anémie macrocytaire par déficit en folates granulopénies thrombopénies agranulocytose pancytopénies parfois mortelles
Allergiques	éruption cutanée fièvre arthralgies adénopathie syndrome de Lyell (favorisé par la radiothérapie)
Hépatiques	hépatites cholestatiques (déficit en époxyde hydroxylase) souvent associées à des réactions d'hypersensibilité (arrêt immédiat)
Dermatologiques	hirsutisme acné pigmentation brune du visage
Divers	lupus érythémateux induit effet diabétogène carence en vitamine D

### 3.5. Barbituriques

Le phénobarbital est commercialisé sous le nom commercial GARDENAL<sup>®</sup> (comprimés à 10, 50 et 100 mg et ampoules injectable à 40 et 200 mg) et ALEPSAL<sup>®</sup> (comprimés à 15, 50, 100 et 150 mg de phénobarbital + caféine). La posologie par voie orale est de 2 à 3 mg/kg/j en 1 prise le soir. La forme IV est utilisée dans l'état de mal épileptique. Il s'agit du traitement de première intention après les benzodiazépines. Une dose de charge de 10 mg/10 kg de poids est administrée en 15 à 20 minutes. Elle pourra être suivie d'une dose d'entretien de 10 mg/kg/j. Les taux sanguins habituels sont de 10 (15) à 30 mg par litre.

Les effets secondaires les plus fréquents, surtout observés à l'introduction du traitement, reposent sur une somnolence diurne, et un ralentissement psychomoteur.

Ont été rapportés une excitation paradoxale chez l'enfant et une confusion chez les sujets âgés, de l'acné (surtout chez les adolescents), une anémie macrocytaire par carence en folates, une ostéomalacie ou un rachitisme carentiel, des crises de porphyries aiguës, une ataxie, un nystagmus voire une éruption cutanée allergique pouvant prendre la forme d'un véritable Lyell et imposant l'arrêt immédiat.

On évitera son utilisation en neuro-oncologie en raison du risque algodystrophique évalué par certains auteurs à plus de 30 % des cas.

### 3.6. Benzodiazépines

Les différentes benzodiazépines utilisées en épileptologie sont regroupées au sein du Tableau 18.

**Tableau 18**

Nom	Forme	Posologie
Diazépam injectable VALIUM®	Ampoules de 2 ml à 10 mg	<b>Traitement de l'état de mal (ou de la crise)</b> <u>Voie IV lente</u> : 10 mg à renouveler une fois si nécessaire <u>Voie intra-rectale</u> : 10 mg à renouveler si nécessaire
Diazépam voie orale VALIUM® DIAZEPAM® NOVAZAM 10 mg®	Comprimés sécables à 10 et 5 mg Gouttes buvables 1% (3 gouttes = 1 mg)	De 5 à 40 mg par jour en 2 à 3 prises
Clonazépam injectable RIVOTRIL INJECTABLE®	Ampoules de 1 ml à 1 mg avec solvant séparé de 1 ml	<b>Traitement de l'état de mal (ou de la crise)</b> <u>Voie IV lente</u> avec 1 mg à renouveler une fois si nécessaire
Clonazépam oral RIVOTRIL®	Comprimés quadrisécables à 2 mg Gouttes buvables 0,25% (0,1 mg par gouttes)	0.05 à 0.1mg/kg/jour en 2 à 3 prises
midazolam injectable HYPNOVEL®	Ampoules à 1 mg/ml et 5 mg/ml	Par voie sous-cutanée continue de 30 à 60 mg par 24 heures (crises fréquentes voire état de mal en phase terminale)

Le principal effet secondaire, dose et personne dépendant repose sur les troubles de la vigilance : somnolence, difficultés de concentration, hypotonie, sensations ébrieuses. Paradoxalement ont été décrits des phénomènes d'excitation ou d'agressivité.

Un risque de dépendance existe surtout après 2 à 3 mois d'utilisation. Le syndrome de sevrage peut comporter une anxiété, une insomnie, des tremblements, des crampes, des nausées voire des crises épileptiques, un état de mal myoclonique ou un syndrome confusionnel.

Exceptionnellement ont été rapportés des phénomènes d'hypersécrétion bronchique et des réactions cutanées allergiques.

### 3.7. Nouveaux traitements

Les nouveaux traitements sont regroupés dans le Tableau 19.

**Tableau 19**

Nom	Forme	Posologie
Vigabatrin SABRIL®	Comprimés sécables à 500 mg Sachets à 500 mg	2 g/j en 2 prises (jusqu'à 4 g)
Gabapentine NEURONTIN®	Gélules à 100, 300, 400, 600 et 800 mg	De 1200 à 3600 mg par jour
Lamotrigine LAMICTAL®	Comprimés dispersibles ou à croquer à 5, 25, 100 ou 200mg par jour	200 à 500 mg par jour en 2 prises
Tiagabine GABITRIL®	Comprimés sécables à 5, 10 et 15 mg	De 15 à 30 mg par jour sans inducteur enzymatique et de 30 à 70 mg par jour avec inducteur enzymatique (phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital)
Topiramate EPITOMAX®	Comprimés à 50, 100 et 200 mg	De 200 à 600 mg par jour en 2 prises

Les principaux effets secondaires sont de même résumés dans le Tableau 20.

**Tableau 20**

Nom	Principaux effets secondaires
Vigabatrin SABRIL®	↓ concentrique du champ visuel Somnolence, asthénie Vertiges, céphalées, irritabilité
Gabapentine NEURONTIN®	Troubles digestifs Troubles du SNC Somnolence, asthénie Céphalées, prise de poids
Lamotrigine LAMICTAL®	Troubles d'hypersensibilité : interaction médicamenteuse avec le valproate
Tiagabine GABITRIL®	Transitoires : vertiges, asthénie, somnolence
Topiramate EPITOMAX®	Néphrolithiase Perte de poids

En neuro-oncologie, ils sont principalement indiqués en association lors d'épilepsies difficiles à équilibrer voire en monothérapie.

## 4. Traitements à visée neuropsychiatrique

### 4.1. Anxiété

L'anxiété peut s'exprimer par différents symptômes (sentiment d'inquiétude, insomnie, cauchemars, difficultés de concentration, dyspnée, faiblesse des membres inférieurs, paresthésies, douleur thoracique, palpitations, anorexie, mictions fréquentes...) et signes (pâleur, tremblements, tachycardie, tachypnée, mains moites...).

Elle est caractérisée par un état d'appréhension dont le patient ne peut identifier la source.

Elle survient de façon invalidante chez plus d'un tiers des patients atteints de cancer.

Les causes en sont multiples : douleur mal contrôlée, incertitudes face à un futur immédiat, pathologies somatiques (hypoxie, infection, saignement...), drogues (corticoïdes, métoclopramide, théophylline,...).

La prise en charge de l'anxiété repose sur :

- le contrôle de toute manifestation douloureuse
- la prise en charge de tout problème pathologique favorisant (pneumopathie...)
- l'arrêt, si cela est possible, de toute drogue anxiogène
- le renforcement des contacts physiques avec le patient (famille ou équipe) en association éventuellement à des techniques de relaxation
- le fait de favoriser l'expression des sujets d'inquiétude et de donner au patient des informations claires sur sa situation en lui prodiguant « une honnête réassurance »
- la prescription d'anxiolytiques

La composante médicamenteuse de la prise en charge est résumée au sein du Tableau 21.

**Tableau 21**

<b>Classes Médicamenteuses</b>	<b>Drogues</b>	<b>Indications</b>
<b>Benzodiazépines</b>	Lorazépam TEMESTA <sup>®</sup> 0.5 à 2 mg PO toutes les 3 à 6 heures	drogue d'action rapide non hépatotoxique
	Diazépam VALIUM <sup>®</sup> 2.5 à 10 mg PO, IM ou IR toutes les 3 à 6 h	drogue d'action relativement longue à tropisme également épileptologique
	Midazolam HYPNOVEL <sup>®</sup> 2 à 10 mg (ou plus) en perfusion continue SC	drogue adaptée à la perfusion sous cutanée continue et à la phase terminale
	Clonazépam RIVOTRIL <sup>®</sup> débuter à 0.5 mg PO et augmenter si nécessaire	traitement de l'anxiété chez les patients épileptiques, en phase maniaque ou souffrant de douleurs neuropathiques
<b>Neuroleptiques</b>	Halopéridol HALDOL <sup>®</sup>  0.5 à 1.5 mg PO ou IM toutes les 4 à 6 heures	à utiliser quand les benzodiazépines sont insuffisantes ou quand existent des manifestations délirantes ou psychotiques
	Thioridazine MELLERIL <sup>®</sup> Débuter à 10 mg le soir et augmenter progressivement si nécessaire	à utiliser quand l'insomnie et l'agitation sont prédominantes
	Méthotriméprazine = Lévomépromazine NOZINAN <sup>®</sup> 6.25 à 25 mg PO ou IM toutes les 6 à 8 h ou en perfusion sous cutanée continue	à utiliser quand une sédation est souhaitée ou quand un adjuvant antalgique est nécessaire
<b>Antidépresseurs Tricycliques</b>	Imipramine TOFRANIL <sup>®</sup> de 10 à 300 mg par jour 75 à 150 mg/j	quand l'anxiété s'associe à des manifestations de panique ou à une dépression

## 4.2. Insomnie

L'insomnie est une plainte fréquente. Il s'agit d'une perception subjective (sommeil considéré comme de mauvaise qualité).

Les causes sont nombreuses. Elles peuvent être liées à des symptômes physiques (douleur, nausées, dyspnée, prurit...), à l'anxiété ou la peur (peur de mourir, peur de cauchemarder, soucis familiaux moraux ou économiques, soucis professionnels, peur de l'insomnie source d'un cercle vicieux...), à la dépression (réveils nocturnes...), à un état confusionnel ou à des médicaments (corticoïdes, fluoxétine, théophylline, diurétiques provoquant une nycturie,  $\beta$ -bloquant ou méthyl dopa provoquant des cauchemars...).

Un interrogatoire précis et orienté devra bien entendu être réalisé avant de débiter une prise en charge.

Cette dernière reposera d'abord sur des mesures générales non médicamenteuses :

- minimiser la station alitée diurne
- prise en charge diurne active des patients alités (physiothérapie, exercices physiques, activités sociales...)
- décourager sieste de fin d'après midi
- encourager l'expression orale de l'anxiété et de la peur
- minimiser les « agressions » nocturnes classiques en milieu hospitalier
- pour certains patients le sommeil peut être favorisé par un « réassurance verbale » continue comme la radio ou la télévision à bas bruit
- un lait chaud, un bain, des massages, des exercices de relaxation peuvent être proposés.
- Eviter alcool, tabac et café le soir.
- Eviter diurétiques et stéroïdes le soir.
- Préférer les  $\beta_2$ -mimétiques à la théophylline.

Les traitements médicamenteux sont résumés dans le Tableau 22.

**Tableau 22**

<b>Drogues</b>	<b>Indications</b>
Sédatifs neuroleptiques	Confusion (cf. paragraphe spécifique)
Antiprurigineux	Prurit (cf. paragraphe spécifique)
Antalgiques	Douleur (cf. paragraphe spécifique)
Antidépresseurs (tricycliques) sédatifs	Dépression (cf. paragraphe spécifique)
Zopiclone (cp sécables à 7,5 mg) IMOVANE <sup>®</sup> ou ZOPICLONE <sup>®</sup>	Hypnotique pur 3,75 à 7,5 mg au coucher
Zolpidem (cp sécables à 10 mg) STILNOX <sup>®</sup> ou IVADAL <sup>®</sup>	Hypnotique pur 5 à 10 voire 20 mg au coucher
Lorazépam (cp sécables à 1 et 2.5 mg) TEMESTA <sup>®</sup> , LORAZEPAM <sup>®</sup> , EQUITAM <sup>®</sup>	Si anxiété importante
Témazépam (capsules à 10 et 20 mg) NORMISON <sup>®</sup>	½ vie intermédiaire (8 à 10 heures)
Flunitrazépam (cp sécables à 1 mg) ROHYPNOL <sup>®</sup> FLUNITRAZEPAM <sup>®</sup>	½ vie longue (19 heures)
Alimémazine (cp à 5 mg, sirop avec 2.5 mg par càc et gouttes à 1 mg par goutte) THERALENE <sup>®</sup>	5 à 20 mg au coucher en cas d'intolérance (avec excitation paradoxale) aux benzodiazépines

### 4.3. Dépression

La dépression est un syndrome psychiatrique dont la base repose sur des troubles de l'humeur présents pendant une période significative.

Elle survient chez environ 20% des patients cancéreux (contre 6% dans la population générale). La prévalence dans la maladie est inversement proportionnelle à l'indice de performance clinique (si Karnofsky < 40, dépression = 75% des cas).

Un certain nombre de facteurs de risque sont reconnus : stade avancé de la maladie, mauvais contrôle de la douleur, antécédents de dépression, alcoolisme, traitements concomitants (stéroïdes, vinca-alcaloïdes, procarbazine, interférons, anti-H<sub>2</sub>,  $\beta$ -bloquants, lévodopa...), hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne, séquelles ou maladie neurologique, carences nutritionnelles...

Le diagnostic sera évoqué devant l'existence de symptômes somatiques (anorexie, perte de poids, fatigue, perte d'énergie, insomnie, perte de la libido, constipation...) et psychologiques.

La prise en charge repose en partie sur une aide humaine. D'une façon générale, on tentera :

- d'encourager toute évocation du passé et des moments importants de la vie
- d'aider le patient, dans la mesure de ses besoins, à « faire la paix » avec ce passé...
- d'aider le patient à regagner si nécessaire l'estime de lui-même...
- de ne pas fuir les questions concernant une aggravation future ou la mort
- de lui confirmer que tout symptôme peut être contrôlé ou pour le moins amélioré.

Rien, bien entendu, ne sera entrepris sans l'accord du patient.

La prise en charge est également médicamenteuse. Les principaux traitements sont résumés dans le Tableau 23.

Tableau 23

Classe	Drogue et dosage	Critères de choix	Précautions
<b>Antidépresseur tricycliques</b>	<b>Amitriptyline</b> <b>LAROXYL<sup>®</sup></b> : cp à 25 et 50 mg, solution à 4% (1 mg/goutte), ampoules injectables IM ou IV à 50 mg <b>ELAVIL<sup>®</sup></b> : cps à 10 et 25 mg débuter avec 10 à 25 mg le soir et augmenter tous les trois jours de 10 à 25 mg (doses efficaces de 75 à 125 mg par jour)	Antidépresseur sédatif et anxiolytique  Antalgique  <u>Usage parentéral</u>	Effets secondaires anticholinergiques marqués (à éviter chez personnes âgées)  Hypotension orthostatique  BAV  Action spécifique retardée
	<b>Doxépine</b> <b>QUITAXON<sup>®</sup></b> : cp sécables à 10 et 50 mg, gouttes à 1% (0,5 mg/goutte), ampoules injectables IM ou IV à 25 mg débuter à 25 ou 50 mg le soir et augmenter de 25 mg tous les 3 jours jusqu'à 75 à 150 mg	Antidépresseur sédatif et anxiolytique  Pas de diminution du seuil épileptogène  <u>Usage parenteral</u>	Effets secondaires anticholinergiques marqués (à éviter chez personnes âgées)
	<b>Désipramine</b> <b>PERTOFRAN<sup>®</sup></b> : cp à 25 mg débuter à 25 mg le soir et augmenter de 25 mg par jour jusqu'à 75 à 150 mg	Antidépresseur psychotonique ou désinhibiteur Effets anticholinergiques peu marqués peu de sédation	
<b>Stimulants sympathomimétiques (Hors AMM)</b>	<b>Méthylphénidate</b> <b>RITALINE<sup>®</sup></b> : cp sec à 10 mg  10 mg matin et 5 mg soir	Survie attendue inférieure à 2 semaines Sédation excessive avec les morphiniques	<b>Stupéfiant</b> (tolérance et dépendance) <b>Règle des 28 jours</b> indiqué dans l'AMM pour les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant et la narcolepsie <b>prescription initiale hospitalière annuelle</b> prudence en cas d'épilepsie, d'HTA
<b>Benzodiazépines</b>	<b>Alprazolam</b> <b>XANAX<sup>®</sup></b> de 0.25 à 1 mg 3 fois par jour Ne pas dépasser 4 mg/j	Dépression anxieuse (seule benzodiazépine avec propriétés antidépessives) Nausées et vomissements présents (action propre sur ces symptômes)	
<b>Thymorégulateurs</b>	<b>Carbonate de lithium</b> <b>TERALITHE<sup>®</sup> 250mg</b> <b>TERALITHE<sup>®</sup> 400LP</b>	A utiliser surtout chez patients avec manifestations bipolaires préexistantes	

#### 4.4. Confusion

Les états confusionnels sont fréquents dans la pratique palliative a fortiori neuro-oncologique. Ils touchent selon les études, de 20 à 70% des patients au cours de l'évolution de leur maladie et près de 90% des patients en fin de vie.

Les facteurs de risque reposent sur l'état avancé de la maladie, l'hospitalisation prolongée et l'âge élevé.

Les étiologies sont bien évidemment multiples et résumées au sein du Tableau 24.

**Tableau 24**

Grands cadres étiologiques	Exemples
Tumoral	Tumeur cérébrale primitive Métastase(s) cérébrale(s) Méningite tumorale (gliomateuse ou carcinomateuse)...
Effet secondaire des traitements anticancéreux	Hautes doses de méthotrexate Cisplatine Vinca-alcaloïdes Bléomycine Procarbazine Radiothérapie encéphalique...
Traitements utilisés en soins palliatifs	Stéroïdes Morphiniques Cimétidine Anticholinergiques Anti-émétiques Aciclovir...
Syndrome de sevrage	Alcool Benzodiazépines...
Inconfort	Douleur non contrôlée Globe urinaire Constipation sévère...
Troubles métaboliques / endocriniens	Variations glycémiques Dysnatrémie Dyscalcémie.. Dysthyroïdie Insuffisance surrénalienne...
Défaillance d'organes vitaux	Encéphalopathie urémique Encéphalopathie hépatique Hypoxémie secondaire à une insuffisance respiratoire ou cardiaque...
Infections	Méningites ou méningoencéphalites Infections urinaires respiratoires ou septicémiques ... <u>PS</u> : signes pouvant être minorés par une corticothérapie concomitante
Déficiences nutritionnelles	Thiamine (B1) : encéphalopathie de Wernicke / Korsakoff Folates ou B12 : syndromes démentiels...

La présentation « neuropsychiatrique » est habituellement caractéristique : inversion du rythme nyctéméral, refus de communiquer, irritabilité, troubles de la mémoire, incontinence puis agitation violente, hallucinations... Les signes cliniques dépendent bien évidemment de l'étiologie : tachy ou bradycardie, hypo ou hypertension, téguments rouges et chauds ou blancs et froids, ophtalmoplégie, ictère, variations pupillaires, sécheresse de bouche, raideur de nuque, toux, bruit de galop, tremblements, déficit neurologique...

**La conduite à tenir proposée est la suivante :**

- collecte des données anamnestiques ;
- examen clinique soigneux ;
- bilan biologique : glucose, électrolytes, urée, créatinine, calcium, bilan hépatique, bandelette urinaire + /- gaz du sang ;
- discuter EEG et examen neuroradiologique au cas par cas ;
- arrêt de tous les traitements confusio-gènes ;
- traitement d'une rétention urinaire ou fécale ;
- mesures thérapeutiques non médicamenteuses : rassurer verbalement le patient et son entourage (expliquer les causes ! ! !, revenir fréquemment ! ! !), réorienter dans le temps et l'espace, corriger les mauvaises perceptions (par exemple confirmer qu'il ne s'agit pas d'un serpent mais du cordon de la télévision...), laisser la nuit une veilleuse dans la chambre, éviter les allées et venues fréquentes ou bruyantes, laisser en évidence à proximité du patient des objets usuels et familiers (photographies...), encourager une activité physique ;
- traitements médicamenteux : en dehors des corticoïdes à utiliser en cas de localisation tumorale cérébrale, les principaux traitements symptomatiques reposent sur les neuroleptiques et les benzodiazépines (voir Tableau 25).

**Tableau 25**

<b>Drogues</b>	<b>Posologies</b>
<p><b>Halopéridol</b> <b>HALDOL®</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ comprimés à 1 et 5 mg</li> <li>➤ comprimés réservés aux hôpitaux à 20 mg</li> <li>➤ gouttes à 2 % en flacon de 30 ml à 20 mg/ml (20 gouttes), réservé aux hôpitaux</li> <li>➤ gouttes à 2 pour 1000 en flacon de 15 ml à 2 mg/ml (20 gouttes)</li> <li>➤ gouttes à 0,5 pour 1000 avec en flacon de 30 ml à 0,5 mg/ml (20 gouttes) commercialisés sous le nom <b>HALDOL Faible®</b> et ampoules injectables de 1ml à 5mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Pour des formes mineures</b>, proposer 1 mg trois fois par jour per os</li> <li>➤ <b>Pour des formes sévères</b>, débiter avec 1 à 2,5 voire 5 mg IM ou IV à répéter si nécessaire toutes les 30 à 60 minutes jusqu'au contrôle de l'agitation puis soit poursuivre par voie parentérale avec des doses de 1 à 5 mg une à quatre fois par jour soit passer per os avec des doses de 2 à 40 mg par jour en 2 ou 3 prises</li> </ul>
<p><b>Diphenhydramine</b> <b>NAUTAMINE®</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ cp à 90 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Utilisée aux USA en même temps que les neuroleptiques à la dose de 25 mg trois fois par jour d'une part pour prévenir les effets extra-pyramidaux et d'autre part pour provoquer une sédation (de faible intensité)</li> </ul>
<p><b>Méthotriméprazine = lévomépromazine</b> <b>NOZINAN®</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ comprimés sécables à 25 et 100 mg</li> <li>➤ gouttes à 4% (1 mg/goutte)</li> <li>➤ comprimés à 2 mg commercialisés sous le nom de NOZINAN faible®</li> <li>➤ ampoules IM de 25 mg avec sulfites (à éviter)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 12,5 à 25 mg per toutes les 4 à 6 heures (posologie pouvant être augmentée jusqu'à 250 mg par jour voire plus)</li> </ul>
<p><b>Midazolam</b> <b>HYPNOVEL®</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 30 mg en perfusion continue SC surtout quand agitation majeure</li> </ul>

## 5. Traitements à visée circulatoire

### 5.1. Œdèmes des membres

Les œdèmes périphériques concernent 20 à 80 % des patients en phase terminale.

Les causes sont nombreuses : immobilité ; hypoalbuminémie ; rétention hydrosodée iatrogène ; insuffisance cardiaque, rénale, hépatique ; augmentation de la pression intra-abdominale (tumorale) ; maladie veineuse...

Les œdèmes, une fois installés, entraînent une réduction de la mobilité (cercle vicieux) et une fragilisation cutanée.

#### Ainsi, d'un point de vue thérapeutique, il faudra :

- encourager les exercices physiques (marche ou exercices isométriques) ;
- en position allongée, lever les extrémités au-dessus du niveau du cœur ;
- utiliser les bas de contention (basses pressions) ;
- limiter les traitements favorisant les œdèmes (corticoïdes, AINS...) ;

- protéger et surveiller avec attention les téguments (crèmes à la lanoline afin d'augmenter l'élasticité...) ;
- utiliser, si nécessaire, un traitement diurétique en dose unique matinale (se méfier chez les patients ne pouvant se déplacer ou souffrant d'une hypertrophie prostatique) de type furosémide (20 à 40 mg à doubler en cas de non-efficacité au-delà de 3 ou 4 jours) ou spironolactone (100 mg également à doubler en cas de non-efficacité au-delà de 3 ou 4 jours) ;
- éviter toute limitation des entrées ou restriction sodée altérant trop souvent la qualité de vie.

## 5.2. Lymphœdème

Il correspond à une accumulation de lymphes au niveau des tissus mous en rapport avec une altération du drainage normal.

Il survient dans certaines circonstances bien connues :

- après curage ganglionnaire axillaire et radiothérapie dans près de 40 % des cas (précoce ou tardif) ;
- après curage inguinal pour des tumeurs pelviennes (vessie, prostate, ovaire...) ;
- après envahissement tumoral de ces régions.

La prise en charge repose sur des traitements physiques et médicamenteux.

Les soins de peau sont essentiels (propreté, protection, assouplissement, traitement aussi précoce que possible des cellulites infectieuses). Les massages lymphatiques sont proposés en association aux bandages. Certains auteurs proposent la stimulation nerveuse électrique transcutanée.

Le traitement médicamenteux peut reposer sur les diurétiques (furosémide ou spironolactone) ou sur les corticoïdes (pour réduire la réaction œdémateuse péritumorale comprimant les lymphatiques). Les benzopyrones ne peuvent être utilisées en pratique palliative en raison de leur long délai d'action.

## 5.3. Syndrome cave supérieur

Ce syndrome est lié à l'obstruction de la veine cave supérieure le plus souvent d'origine tumorale (carcinome bronchique à petites cellules puis lymphome non hodgkinien puis métastase mammaire ou testiculaire). Il survient plus fréquemment au diagnostic qu'au cours de l'évolution de la maladie.

Les symptômes (dyspnée, œdème cervicofacial, toux, sensation de plénitude de l'extrémité céphalique, œdème brachial, douleur thoracique, dysphagie) et les signes (dilatations veineuses cervicofaciales, œdème facial, cyanose, œdème brachial, paralysie des cordes vocales, syndrome de Claude Bernard Hoerner...) sont classiques.

La prise en charge en phase palliative repose sur l'élévation nette de la tête du lit, l'administration d'oxygène, l'utilisation de diurétiques (furosémide + spironolactone) ainsi que sur l'administration de corticoïdes (pas de preuve d'efficacité). Dans certains cas pourront être discutées les indications d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie.

## 6. Traitements à visée respiratoire

### 6.1. Médicaments de la dyspnée

#### 6.1.1. Généralités

La dyspnée est un des symptômes les plus fréquemment rencontrés chez les patients souffrant de néoplasie avancée et sans doute le plus éprouvant pour le malade (conscience désagréable de sa respiration), son entourage et l'équipe soignante.

Les étiologies sont diverses et le plus souvent multifactorielles. Elles peuvent être regroupées en trois grandes catégories :

- Dyspnée secondaire à la pathologie tumorale ;
- Dyspnée secondaire aux traitements anticancéreux ;
- Autres étiologies : anémie sévère, embolie pulmonaire, surinfection pulmonaire (acidose, hypoventilation secondaire aux douleurs et l'anxiété intervenant) également dans la genèse de la dyspnée.

#### 6.1.2. Approches thérapeutiques

Le choix d'une thérapeutique appropriée se base non seulement sur une évaluation précise et continue de la dyspnée, mais doit tenir compte de l'état général du patient, de l'estimation de son pronostic, de ses souhaits et de ceux de ses proches.

##### 6.1.2.1. Traitements étiologiques spécifiques de la dyspnée

###### ❑ **TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES**

Ils regroupent la radiothérapie des masses tumorales comprimant les voies aériennes ou la veine cave supérieure, les chimiothérapies et hormonothérapies antitumorales et le laser en cas de lésions obstructives.

###### ❑ **TRAITEMENTS DES EPANCHEMENTS**

Il reposera sur les ponctions évacuatrices.

###### ❑ **TRAITEMENTS DES AFFECTIONS CARDIO-PULMONAIRES**

Le traitement habituel de la décompensation cardiaque se justifie quel que soit le stade de la néoplasie, vu l'extrême inconfort lié aux symptômes. Les surinfections pulmonaires sont l'une des complications les plus fréquentes. L'indication d'un traitement antibiotique doit être évaluée cas par cas, en fonction du stade de la maladie, de l'estimation du pronostic, du contexte clinique, du désir du patient et de ses proches. Par contre la physiothérapie respiratoire ainsi qu'un « fébrifuge » sont toujours indiqués.

###### ❑ **TRAITEMENT DE L'ANEMIE**

Le recours aux transfusions ne doit pas être systématique en cas d'anémie. En effet, celles-ci ne sont vraiment utiles qu'en cas d'anémie sévère ou d'installation rapide. Par ailleurs leur efficacité clinique réelle est inconstante. En cas de doute quant à l'indication d'une transfusion, celle-ci peut être faite à titre de test thérapeutique.

□ **TRAITEMENT DES DOULEURS**

Lors de symptomatologie douloureuse, un traitement antalgique doit être instauré en fonction de l'origine et du type des douleurs et son efficacité évaluée à intervalles réguliers.

**6.1.2.2. Traitements symptomatiques de la dyspnée**

Il arrive un temps dans l'évolution de la maladie où les traitements spécifiques deviennent insuffisants ou inappropriés. A ce stade, il convient d'avoir recours aux traitements symptomatiques.

□ **MESURES GENERALES**

L'anxiété accompagne toujours à des degrés variables la sensation de dyspnée qu'elle aggrave à son tour. Il est donc essentiel de rompre ce cercle vicieux en expliquant au patient les raisons de la dyspnée, les traitements entrepris et leurs résultats attendus. Il est important d'explorer ses craintes, souvent non formulées (peur de mourir étouffé ou seul...), de l'aider à les exprimer au mieux. Cette attitude est également valable pour ses proches.

L'environnement du patient joue un rôle important. Il faut la position la plus adéquate et la plus confortable dans le lit, et veiller à aménager un espace suffisamment grand autour de celui-ci, de façon à ce que le malade ne se sente pas enfermé. Un courant d'air frais ou l'application d'un linge mouillé sur le visage sont utiles. Le malade se sentira parfois soulagé en fermant les yeux, ce qui diminue par ailleurs l'excitation de ses centres respiratoires.

□ **Traitements médicamenteux symptomatiques.**

❖ **La morphine**

L'administration continue de morphine à des doses correctement adaptées constitue un des piliers du traitement de la dyspnée. Active sur les centres respiratoires, elle diminue la sensation pénible de soif d'air et la fréquence respiratoire. Elle rend ainsi le travail respiratoire plus efficace.

La posologie initiale est de 2,5 à 5 mg par voie orale toutes les 4 heures. Les doses seront adaptées par paliers successifs en fonction de la réponse au traitement, selon un schéma de progression identique à celui des traitements antalgiques mais à des doses le plus souvent inférieures.

Lorsque le patient est déjà sous opiacés dans un but antalgique, on prescrit une augmentation des doses de 30 à 50 % et ceci de manière répétée toutes les 12 à 24 heures en fonction de la tolérance et du résultat clinique jusqu'à diminution voire disparition de la sensation d'étouffer.

❖ **Le diazépam (VALIUM®)**

Il agit par un double mécanisme : myorelaxation et anxiolyse.

La posologie sera de 5 à 10 mg en une ou deux prises per os par jour. Lorsque la voie orale n'est plus possible, on peut utiliser les ampoules injectables à 10 mg de VALIUM® par voie rectale. La voie IV est possible en utilisant le VALIUM® dilué dans une poche de NaCl isotonique à faire passer en 30 à 60 mn, une à deux fois par 24 heures.

❖ **Le midazolam (HYPNOVEL®)**

Il existe en ampoule injectable de 5 mg. Ce médicament est utilisé par certains à la place du VALIUM®, du fait de sa demi-vie très courte. Par voie sous cutanée continue au pousse seringue, la dose usuelle sera de 3 à 6 ampoules par 24 heures (15 à 30 mg). Par voie sous cutanée intermittente, on proposera 5 à 10 mg SC toutes les 4 heures.

On notera que ce médicament a une AMM en anesthésiologie mais pas en soins palliatifs. Son utilisation nécessite, en théorie, la proximité d'un matériel de réanimation (cf. recommandations).

#### ❖ **Les anticholinergiques : scopolamine et atropine**

Ils diminuent la production des sécrétions bronchiques et relâchent la musculature lisse. Ils sont donc indiqués lors de sécrétions bronchiques abondantes aux posologies suivantes :

- La **scopolamine** par voie parentérale à raison de 0,3 à 0,6 mg toutes les 4 heures en sous cutané ou par voie transdermique sous forme de patch de SCOPODERM TTS® dont la durée d'action est de 72 heures. Chaque patch délivre 1 mg / 72 heures. Le nombre total sera déterminé en fonction de la réponse clinique. La scopolamine passe la barrière hémato-encéphalique et a des effets sédatifs. Elle peut entraîner un état de delirium ou d'agitation paradoxale (passer alors à l'atropine)
- L'**atropine** est moins sédatif que la scopolamine à raison de 0,4 à 0,6 mg par voie sous cutanée à répéter toutes les 4 à 12 heures suivant la réponse.

#### ❖ **Les corticoïdes**

Ils sont principalement indiqués lors de compression tumorale des voies aériennes supérieures, dans le syndrome de cave supérieur, dans l'œdème pulmonaire post-radiothérapie ou dans le bronchospasme sévère. La dexaméthasone (DECADRON®) est parfois préférée à la prednisone, à la prednisolone et à la méthylprednisolone car elle provoquerait moins de rétention hydrosodée. Les doses sont encore mal codifiées. En général des doses de 4 à 16 mg per os sont prescrites comme posologie initiale puis adaptées de façon à trouver la dose minimale efficace. En cas de dyspnée aiguë, des bolus peuvent être réalisés.

#### ❖ **L'oxygène**

Il est surtout indiqué dans la dyspnée aiguë. En fait, lors de dyspnée chronique, il rassure plus qu'il ne soulage réellement. On l'administrera sous forme de test thérapeutique, particulièrement en cas d'hypoxie, de préférence à l'aide de lunettes, souvent mieux tolérées que le masque. Une oxygénothérapie au long cours ne sera instaurée que si l'amélioration clinique est nette.

#### 6.1.2.3. Situations particulières

##### ❑ **ATTAQUES DE PANIQUE RESPIRATOIRE**

Ce sont des crises d'angoisse au cours desquelles le patient croit qu'il va étouffer. Il réagira en hyperventilant et sa respiration deviendra de ce fait moins efficace. Sa dyspnée et son angoisse vont s'accroître. Il est essentiel que la kinésithérapeute apprenne au patient, de façon préventive à contrôler sa respiration lorsqu'une crise débute. De plus dans une telle situation, il importe de rester auprès du patient et de l'aider à respirer plus profondément et plus calmement, en l'encourageant à calquer sa respiration sur celle du soignant. Il est le plus souvent nécessaire d'avoir recours à des anxiolytiques (benzodiazépines) de manière continue.

##### ❑ **ENCOMBREMENT BRONCHIQUE IMPORTANT CHEZ LE PATIENT CONSCIENT**

Le traitement se fera en fonction de la cause suspectée (antibiothérapie à discuter lors de surinfection bronchique...). La kinésithérapie est toujours indiquée. Un test thérapeutique au furosémide sera utile lorsqu'on suspecte une insuffisance cardiaque. Les anticholinergiques sont également indiqués mais rendent les sécrétions plus difficiles à expectorer.

#### □ LES RALES DU MOURANT

Rencontrés chez le patient en phase terminale, voire agonale, le râle du mourant résulte de la présence de sécrétions dans les voies aériennes qui se mobilisent à chaque mouvement respiratoire occasionnant une respiration bruyante et très impressionnante pour l'entourage. Il convient donc d'en expliquer les raisons aux proches et si nécessaire, d'introduire des **anticholinergiques**. La **morphine** est également utile, en cas de polypnée. L'aspiration bronchique est un geste agressif et généralement inefficace dans une telle situation.

### 6.2. Antitussifs

La toux sera calmée par les dérivés de l'opium à base de codéine voire de morphine.

Les posologies sont de 15 à 25 mg toutes les 4 heures pour la codéine et de 5 à 10 mg toutes les 4 heures pour la morphine. Si le malade est déjà sous morphine, on peut augmenter la dose d'environ 30 % de celle reçue précédemment.

La toux en phase terminale, ne doit pas conduire à la prescription de mesures destinées à fluidifier et à augmenter l'expectoration désormais inutile. On évitera donc les fluidifiants aussi bien par voie générale que par aérosol.

### 6.3. Asséchants

Comme vu précédemment, on utilise la SCOPOLAMINE<sup>®</sup> injectable à raison de 0,25 à 0,75 mg en sous-cutané toutes les 4 à 6 heures.

### 6.4. Fluidifiants

Si le malade peut expectorer normalement, deux spécialités sont proposées : le MUCOMYST<sup>®</sup> (N-acétyl-cystéine) et le RHINATHIOL<sup>®</sup> (carbocystéine). Les posologies sont celles habituellement utilisées : 1 sachet (ou 1 gelule) 3 fois par jour.

## 7. Traitements à visée buccale

### 7.1. Généralités

Les soins de bouche sont primordiaux en fin de vie. Ils contribuent au bien-être et au confort. Ils permettent :

- de maintenir le plaisir de manger
- d'hydrater la cavité buccale
- de faciliter l'expression orale et la respiration
- de garder une haleine agréable favorisant les relations avec l'entourage.

Ils ont pour objectif principal de garder ou de prévenir ou de traiter les affections buccales.

### 7.2. Bouches sèches

#### 7.2.1. Etiologies

Elles sont nombreuses : déshydratation, respiration bouche ouverte, médicaments (morphiniques, antidépresseurs, antimitotiques, neuroleptiques ...).

### **7.2.2. Sémiologie**

La présentation est le plus souvent caractéristique : muqueuses sèches, sensation désagréable voire douloureuse perçue par le patient, desquamation au niveau des lèvres.

### **7.2.3. Propositions de soins**

#### 7.2.3.1. Réalisation de bains de bouches à l'eau bicarbonatée

En solution de bicarbonate de sodium à 1,4% ou en poudre (le bicarbonate se dilue à raison d'une cuillère à café rase pour un grand verre d'eau), ils seront répétés aussi souvent que possible au cours des 24 heures.

#### 7.2.3.2. Hydratation par la bouche

Il faudra le faire chaque fois que cela est possible avec de l'eau en petites quantités à l'aide d'une cuillère à café (ou d'une seringue ou d'une paille), des glaçons à sucer, des glaces... En cas de troubles de la déglutition, on pourra donner de l'eau gélifiée (gélatine disponible en poudre ou en feuille). Il existe aussi des préparations type GELODIET®.

#### 7.2.3.3. Pulvérisation d'eau

Elle peut se faire sous forme de gouttes fines en spray de type EVIAN®, VITTEL®, ..., ou avec de l'eau simple dans un pulvérisateur à usage ménager.

#### 7.2.3.4. Apport de salive artificielle

Dans certaines situations adaptées, on pourra utiliser de la salive artificielle de type ARTISIAL® ou SYALINE® spray.

#### 7.2.3.5. Humidification de l'air ambiant

#### 7.2.3.6. Utilisation de chewing-gum ou de bonbons

Ils peuvent en effet augmenter la salivation.

#### 7.2.3.7. Elimination des dépôts blanchâtres

Ils sont souvent (indépendamment de toute mycose) liés à des sécrétions salivaires trop épaisses. On pourra faire mâcher des morceaux d'ananas frais ou en boîte (ce fruit contient une enzyme qui digère ces sécrétions).

#### 7.2.3.8. Adoucissement des lèvres

On propose à cette fin d'appliquer de la vaseline ou tout autre corps gras bien toléré.

#### 7.2.3.9. Utilisation de sialogogues

On proposera volontiers des molécules de type SULFARLEM S 25® comprimés (si les glandes salivaires sont fonctionnelles) à raison de 1 à 2 comprimés, 3 fois par jour.

### 7.3. Mycoses buccales

#### 7.3.1. Sémiologie

Elle est le plus souvent caractéristique. Trois stades sont décrits :

- **Stade 1** : langue rouge, décapillée, douloureuse.
- **Stade 2** : dépôts blanchâtres ou jaunâtres sur une base érythémateuse, allant parfois jusqu'à l'enduit blanchâtre.
- **Stade 3** : langue très épaisse, parfois noire avec odeur nauséabonde.

#### 7.3.2. Propositions de soins

Les soins proposés dépendent du stade clinique :

- **Stade 1** : bicarbonate de sodium 1,4%, bains répétés toutes les 2 heures (important pendant 48 heures) puis espacer.
- **Stade 2** : bicarbonate de sodium 1,4% 500 ml + 1 flacon de FUNGIZONE® 40 ml (100mg/ml) ou 5 ml de MYCOSTATINE® (100000 U/ml) en bain de bouche. Plus rarement, du GEL DAKTARIN® 2% peut être utilisé, à distance des repas et à conserver 2 à 3 minutes avant d'être avalé.
- **Stade 3** : utiliser la même préparation que pour le stade 2. Y ajouter la prise d'un anti-mycosique per os de type fluconazole = TRIFLUCAN® 50 mg, une gélule par jour pendant 10 jours ou kétoconazole = NIZORAL®, un comprimé à 200 mg par jour au cours d'un repas pendant 10 jours (en se méfiant des effets secondaires et des interactions liées à ce produit).

### 7.4. Bouches ulcérées douloureuses

#### 7.4.1. Etiologies

Elles sont multiples : surinfections bactériennes, virales ou mycosiques...

#### 7.4.2. Sémiologie

La sémiologie apparaît caractéristique avec la présence endo-buccale d'ulcérations douloureuses entraînant d'importantes douleurs majorées par la parole, la mastication ou la déglutition.

#### 7.4.3. Proposition de soins

En plus du traitement étiologique chaque fois qu'il est possible, il est conseillé d'effectuer des bains de bouche répétés avec du bicarbonate de sodium 1,4% additionné de 40 ml (100 mg/ml) de FUNGIZONE®. On administrera de même et si besoin en fonction des lésions observées les traitements suivants :

- en cas d'**ulcérations** : ULCAR® suspension en gargarismes (un sachet dans un verre d'eau) ou en application locale avec un coton tige jusqu'à 10 ml 6 fois par jour ou 1 comprimé d'ULCAR® 3 fois par jour à sucer lentement avant chaque repas ou XYLOCAINE visqueuse GEL® 2% en application locale à distance des repas.

- en cas d'**aphtes** : XYLOCAINE VISQUEUSE GEL<sup>®</sup> 2% en application sur chaque aphte ou PYRALVEX<sup>®</sup> (acide salicylique et rhubarbe) gel buccal et gingival avec 2 à 4 applications par jour en massant doucement pour aider la pénétration du produit ou ASPEGIC<sup>®</sup> 250 mg dans un verre d'eau en gargarisme (ou FLOGENCYL<sup>®</sup> ou BOROSTYROL<sup>®</sup>).
- en cas de **gorge douloureuse** : ELUDRIL COLLUTOIRE<sup>®</sup> avec 3 à 6 pulvérisations par jour sans dépasser 10 par jour (risque de déséquilibre de la flore microbienne normale).
- en cas d'une **langue croûteuse noire** : bains de bouches au bicarbonate de sodium 1,4% en plaçant sur la langue un comprimé de VITAMINE C<sup>®</sup> effervescent humidifié au préalable (à laisser fondre) ou de l'EAU OXYGENEE à 10% diluée avec du chlorure de sodium 0,9% (1 volume d'eau oxygénée pour 4 volumes de chlorure de sodium 0,9% ) ou des bains de bouche aux huiles végétales classiques.
- en cas de **stomatite très douloureuse** : bain de bouches avec un mélange PROCAINE<sup>®</sup> 10 ml à 2% + bicarbonate de sodium à 1,4% (500 ml) + FUNGIZONE<sup>®</sup> 1 flacon 40ml + SOLUMEDROL<sup>®</sup> 120 mg, toutes les deux heures pendant 48 heures avec un espacement progressif selon l'efficacité constatée.
- en cas de **lésions tumorales** : ces dernières sont souvent douloureuses, surinfectées et malodorantes. Une antibiothérapie (anti-grams positifs et anti-anaérobies) par voie générale sera le plus souvent nécessaire (type AUGMENTIN<sup>®</sup>) associée à une antibiothérapie locale de type un flacon de 120 ml de FLAGYL<sup>®</sup> 2,5% suspension buvable associée à de l'eau distillée (quantité suffisante pour atteindre 480 ml).

## 7.5. Bouches hémorragiques

Dans cette situation, il est proposé d'appliquer des compresses imbibées de xylocaïne adrénalinée (de type THROMBASE<sup>®</sup>) ou d'hémostatique local comme l'alginate de calcium (ALGOSTERIL<sup>®</sup>, COALGAN<sup>®</sup>) trempées dans du bicarbonate de sodium à 1,4%.

Dans tous les cas, les soins de bouche devront aussi prendre en compte l'état dentaire, notamment des prothèses qui seront désinfectées quotidiennement (HIBITANE<sup>®</sup> à 0,5% : brossage, rinçage et trempage durant toute la nuit dans de l'eau). Il sera aussi nécessaire d'éviter des produits contenant de l'alcool, du thymol ou du phénol (ELUDRIL<sup>®</sup>, COLLU-HEXTRIL<sup>®</sup>, LOCABIOTAL<sup>®</sup> ...) ainsi que le citron car il dessèche les muqueuses.

## 8. Traitements à visée dermatologique

### 8.1. Généralités

Les problèmes de peau sont particulièrement fréquents en fin de vie et associent peau sèche, prurit, ulcérations ou bourgeonnements néoplasiques et plaies liées au décubitus (escarres).

### 8.2. Soins d'escarres

L'escarre est favorisée par une compression prolongée du tissu cutané et concerne surtout les personnes grabataires ou en alitement prolongé. Bien sûr, la prévention prime et devrait

permettre d'éviter la plupart des situations difficiles. Mais, sur un terrain fragilisé (amaigrissement, dénutrition...), on assiste parfois et malgré des précautions optimales à leur apparition.

Dans ce cas, le traitement ne diffère pas du traitement classique en favorisant toutefois des soins rapides et le moins douloureux possibles. En cas de douleurs, il faudra tenter de la prévenir avant toute action thérapeutique. Si le patient n'est pas sous morphine et que les antalgiques de niveau II ne suffisent pas, on pourra administrer 10 mg de morphine per os (buvable ou comprimés) ou 5 mg de morphine par voie sous cutanée. Si le patient est sous morphine, il est conseillé de se reporter au chapitre spécifique. Les anesthésiques locaux de type xylocaïne peuvent être utilisés.

### 8.3. Prurit

#### 8.3.1. Etiologie

Le prurit est caractérisé par une sensation entraînant un désir de se gratter. Ce prurit peut être intolérable et provoquer une confusion, un état d'agitation voire un acte suicidaire.

Les causes de prurit sont variées : peau sèche (responsabilité possible de la chimiothérapie et d'une dénutrition associée), hypercalcémie, allergie médicamenteuse, certains cancers (lymphomes, prostate), hyperuricémie, morphiniques, ictères cholestatiques, causes psychologiques...

#### 8.3.2. Propositions de soins

La prise en charge associe des soins locaux et généraux.

➤ **Les soins locaux**, en cas de peau sèche, reposent sur l'usage d'émollients (pommade à base de paraffine) et la pratique de bains gras avec de l'huile d'amande douce ou de l'amidon de blé. Il faudra éviter toute augmentation de la température cutanée (bains chauds, traitements vasodilatateurs...).

Les bains froids, additionnés de bicarbonate de sodium peuvent permettre un soulagement partiel. Il est important de penser aux soins d'ongles avec notamment et si nécessaire, le port de gants, la nuit, pour éviter les érosions locales et les surinfections.

Certains auteurs évoquent l'intérêt de l'électrostimulation transcutanée.

Enfin, certaines pommades ou crèmes peuvent être intéressantes : antihistaminiques (PHENERGAN®), anti-inflammatoires (PARFENAC®), anesthésiques (QUOTANE®, TRONOTHANE®), EURAX®.

Les soins généraux reposeront d'abord sur le traitement de la cause quand cela sera possible. Sinon et de façon non spécifique, on pourra proposer l'utilisation d'anti-inflammatoire de type colchicine ou aspirine par leur action antiprostaglandines (limitation de la libération de l'histamine) ou d'antihistaminiques oraux classiques regroupés au sein du Tableau 26.

**Tableau 26**

DCI	Nom commercial	Présentation
Hydroxyzine	ATARAX <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ cps à 25 mg et 100 mg</li> <li>➤ sirop à 10 mg par càc</li> <li>➤ ampoules injectables IM ou IV lente à 100 mg</li> </ul>
Dexchlorphéniramine (sédatif, à effet prolongé)	POLARAMINE REPETABS <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ cps à 6 mg</li> </ul>
Loratadine (non sédatif, sans effet anticholinergique)	CLARITYNE <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ cps à 10 mg</li> <li>➤ suspension buvable à 5 mg par mesure</li> </ul>
Cétirizine (non sédatif, sans effet anticholinergique)	VIRLIX <sup>®</sup> , ZYRTEC <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ cps à 10 mg</li> </ul>
Alimémazine (sédatif)	THERALENE <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ cps à 5 mg</li> <li>➤ sirop à 2,5 mg par càc</li> <li>➤ gouttes à 1 mg/goutte</li> </ul>
Mizolastine*	MIZOLLEN <sup>®</sup> , MISTALINE <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ cps à 10 mg</li> </ul>

\*Nouvel antihistaminique plus hydrophile ayant donc moins d'effets centraux

Dans le cadre des ictères cholestatiques, on utilisera la cholestyramine (QUESTRAN<sup>®</sup>) à la dose d'un à quatre sachet(s) par jour.

- Décaler la prise de QUESTRAN<sup>®</sup> de toute autre médication de 2H ;
- Pour éviter les diarrhées, mettre le produit au frais.

Dans le cadre de prurit lié à une hyperuricémie, les ultraviolets B (photothérapie) ont leur indication. Les corticoïdes peuvent également être proposés.

En cas d'efficacité insuffisante, et en l'absence d'étiologie connue, on pourra essayer (chez la personne âgée en particulier) un antidépresseur comme la doxépine (QUITAXON<sup>®</sup>) à dose modérée (10 à 50 mg par jour).

## 8.4. Transpiration

### 8.4.1. Etiologie

Les causes sont variées : l'anxiété et la peur, certains cancers (les lymphomes), la douleur, la morphine, certains antidépresseurs, l'alcool, les infections ou les troubles de la thermorégulation.

### 8.4.2. Propositions de traitement

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont souvent efficaces. Le plus utilisé dans cette indication est l'indométacine (INDOCID<sup>®</sup>) : gélules à 25 mg, suppositoires à 50 et 100 mg, forme chrono à libération mixte avec des gélules à 75 mg).

Les bêtabloquants de type propranolol (AVLOCARDYL<sup>®</sup> ou PROPANOLOL<sup>®</sup> avec des comprimés à 40 mg et des gélules LP à 160 mg) sont également proposés.

Il y a également intérêt à utiliser de la scopolamine par son action anticholinergique soit sous forme de scopolamine patch ou SCOPODERM<sup>®</sup> (1 patch délivrant 1 mg tous les 3 jours),

scopolamine gouttes ou GENOSCOLAMINE<sup>®</sup> gouttes à 0,05 mg/goutte voire sous une forme injectable sous cutanée.

Certains auteurs préconisent, pour des formes sévères rebelles aux traitements médicaux, la sympatectomie.

Enfin, il est essentiel de penser à compenser les pertes hydriques engendrées par la sudation.

## **8.5. Ulcérations néoplasiques**

### **8.5.1. Généralités / étiologies**

Certains cancers (ORL, sein, vulve, verge...) peuvent présenter des ulcérations néoplasiques surtout en phase ultime. Ces ulcérations, outre les douleurs qu'elles engendrent, ont tendance à se surinfecter, principalement avec des germes anaérobies.

### **8.5.2. Propositions thérapeutiques**

Les antiseptiques locaux (BETADINE<sup>®</sup>, CHLOREXIDINE<sup>®</sup>...) associés à de la vaseline ou du BAUME DU PEROU (propriétés cicatrisantes) sont souvent insuffisants.

Une antibiothérapie locale antianaérobies y est souvent associée. On utilisera des irrigations locales d'imidazolés (présentés en solution injectable) de type FLAGYL<sup>®</sup>, TIBERAL<sup>®</sup>, ORNIDAZOLE<sup>®</sup>. Un traitement antibiotique systémique pourra, de même, être associé (association d'amoxicilline à la dose d'un à deux grammes par jour et de métronidazole à la dose de 500 mg, trois fois par jour). L'effet positif est habituellement obtenu en 48 heures.

Les désodorisants locaux de type solution à l'essence de lavande ou d'eucalyptus ou alcool à 70° reconstitué dans un volume de 500 ml ne seront pas à négliger.

Des pansements spécifiques de type ACTISORB<sup>®</sup> au charbon sont discutés.

Enfin, et en cas de saignement, des hémostatiques locaux de type alginate de calcium ou COALGAN<sup>®</sup> ou des vasoconstricteurs locaux de type adrénaline à 0,1% (imprégnation d'une gaze) seront essayés.

## **9. Traitements à visée digestive**

### **9.1. Antiémétiques**

#### **9.1.1. Généralités**

Les nausées et les vomissements sont relativement fréquents en phase terminale pour les patients relevant d'une pathologie neuro-oncologique. Cette symptomatologie répond à de multiples origines : traitements morphiniques, hypertension intracrânienne, syndrome subocclusif, gastroparésie... Les antiémétiques utilisés appartiennent à des groupes chimiques différents regroupés selon leur mode d'action : antidopaminergiques (neuroleptiques), anticholinergiques (antispasmodiques), cholinomimétiques (anti-reflux), inhibiteurs de la sérotonine, corticoïdes (cf chapitre hypertension intracrânienne). Ces médicaments agissent tant au niveau périphérique que central. Ils peuvent également être utilisés dans le hoquet.

### 9.1.2. Antidopaminergiques

#### 9.1.2.1. Répartition

Quatre groupes sont clairement isolés :

- Métoclopramide (PRIMPERAN<sup>®</sup>, ANAUSIN<sup>®</sup>), alizapride (PLITICAN<sup>®</sup>)
- Métopimazine (VOGALENE<sup>®</sup>), chlorpromazine (LARGACTIL<sup>®</sup>)
- Halopéridol (HALDOL<sup>®</sup>)
- Dompéridone (MOTILIUM<sup>®</sup>, PERIDYS<sup>®</sup>)

#### 9.1.2.2. Posologie, modalités d'administration, effets secondaires

#### Métoclopramide : PRIMPERAN<sup>®</sup> et ANAUSIN<sup>®</sup>

Les formes de présentation de cette molécule sont résumées au sein du Tableau 27.

**Tableau 27**

Nom	Formes
PRIMPERAN <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ comprimés à 10 mg</li><li>➤ solution buvable 0,1% en flacon de 200 ml</li><li>➤ gouttes buvables (1 goutte = 0,1 mg)</li><li>➤ solution injectable à 10 ou 100 mg par ampoule</li><li>➤ suppositoires de 10 mg (sécables) et 20 mg (forme enfant)</li></ul>
ANAUSIN <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ comprimés ou gélules de 15 mg à libération prolongée</li></ul>

Le Tableau 28 résume les voies d'administration et les posologies usuelles :

**Tableau 28**

Voies	Posologies
Voie orale	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ de 5 mg à 10 mg 3 fois/j pour le PRIMPERAN<sup>®</sup></li><li>➤ une gélule matin et soir pour l'ANAUSIN<sup>®</sup></li></ul>
Voie sous-cutanée	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 30 à 60 mg/j en voie SC continue (SE) dilués dans 24 ou 48 ml de chlorure de sodium 0,9%</li></ul>
Voies intra-musculaire ou intra-veineuse lente	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 10 mg, 1 à 3 fois par jour</li></ul>
Voie rectale	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 1 à 2 suppositoires par jour</li></ul>

Les effets secondaires les plus souvent rencontrés sont représentés par : une somnolence inhabituelle, des dyskinésies précoces ou tardives, un syndrome parkinsonien, un syndrome aménorrhée-galactorrhée, une recrudescence des crises épileptiques, des céphalées ou une insomnie. Plus rarement ont été rapportées des réactions allergiques, surtout avec les gouttes buvables.

En cas d'insuffisance rénale, il faut diminuer la posologie.

En cas de syndrome extrapyramidal aigu, on proposera une injection d'ARTANE® ou de LEPTICUR®.

#### **Alizapride : PLITICAN®**

L'alizapride existe en comprimés à 50 mg, et en ampoules injectables de 50 mg pour 2 ml.

Per os, on proposera en moyenne 100 à 200 mg par jour soit 1 comprimé de 2 à 4 fois par jour. Par voies IM ou IV lente (surtout utilisées lors de chimiothérapie), la dose est de 2 à 5 mg/kg/j avec une dose maximale de 20 mg/kg/j en au moins 2 injections.

Les effets secondaires sont identiques au métoclopramide. Des hypotensions orthostatiques ont été décrites lors des injections intraveineuses.

#### **Métopimazine : VOGALENE®**

La métopimazine est proposée en gélules de 15 mg, lyocs de 7,5 mg, soluté buvable de 1 mg/ml (VOGALENE 0,1 %), gouttes buvables à 0,1 mg par gouttes (VOGALENE 0,4 %), suppositoires de 5 mg et ampoules injectables de 10 mg/ml.

Per os, on proposera de 15 à 30 mg par jour en deux à trois prises. Par voie rectale, la dose recommandée est de 3 à 6 suppositoires par jour. Par voies IM ou IV lente, 10 à 20 mg (soit 1 à 2 ampoules par jour) seront injectés voire 30 à 50 mg par jour (chimiothérapie).

Les effets secondaires sont identiques au métoclopramide. Des hypotensions orthostatiques ont été décrites lors des injections intraveineuses. Ont de même été rapportées des sensations de bouche sèche et des rétentions urinaires.

#### **Chlorpromazine : LARGACTIL®**

La chlorpromazine est commercialisée sous forme de comprimés à 25 mg, de comprimés à 100 mg, de gouttes à 4 % avec 1 mg/goutte et d'ampoules injectables à 25 mg (5 ml) par voies IM ou IV lente.

On proposera 5 à 10 mg toutes les 4 à 8 heures avec un maximum de 150 mg par 24 heures.

Les effets secondaires habituels à ce type de neuroleptiques sont rapportés : sédation, dyskinésies précoces ou tardives, hypotension orthostatique, effets atropiniques (bouche sèche, constipation, rétention d'urine), syndrome aménorrhée-galactorrhée, gynécomastie, hyperprolactinémie, prise de poids, impuissance, frigidité, dermatolucites, pigmentation, leucopénie ou agranulocytose, ictères rétionnels, syndrome malin.

En cas de syndrome extrapyramidal aigu, une injection intramusculaire d'ARTANE® ou de LEPTICUR® pourra être proposée.

#### **Halopéridol : HALDOL®**

L'halopéridol existe en comprimés à 1 et 5 mg, en comprimés réservés aux hôpitaux à 20 mg, en gouttes à 2 % avec des flacons de 30 ml à 20 mg/ml (20 gouttes) réservés aux hôpitaux, en gouttes à 2 pour 1000 avec des flacons de 15 ml à 2 mg/ml (20 gouttes), en gouttes à 0,5 pour 1000 avec des flacons de 30 ml à 0,5 mg par ml (20 gouttes) commercialisés sous le nom HALDOL FAIBLE® et en ampoules injectables de 5 mg (1 ml).

La posologie varie de 0,5 à 5 mg toutes les 4 à 8 heures.

Les effets secondaires et les précautions d'emploi sont les mêmes qu'avec le LARGACTIL®.

#### **Dompéridone : MOTILIUM® et PERIDYS®**

Le dompéridone est présenté en comprimés à 10 mg, en sachets à 10 mg et en suspension buvable à 200 ml avec 1 mg/ml.

La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés ou sachets, un quart d'heure avant les repas, trois fois par jour.

Les effets extrapyramidaux sont faibles.

### **9.1.3. Anticholinergiques**

Ils sont essentiellement représentés par la scopolamine.

Cette molécule est disponible par voie orale (GENOSCOLAMINE® en flacons de 20 ml à 0,05 mg/goutte avec 1 ml correspondant à 30 gouttes) et par voie injectable (ampoules à 0,5 mg/2ml ou 20mg/ml).

La posologie usuelle dans cette indication est de 20 mg à renouveler si besoin (voies orale et injectable).

Les effets secondaires de type atropinique sont dose-dépendant : bouche sèche, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation, élévation de la pression intra-oculaire, diminution des larmes, palpitations, rétention urinaire, excitation, euphorie, hallucinations, confusion, effet amnésiant. Sont également rapportés des parotidites, des réactions cutanées allergiques et une majoration des dyskinésies tardives des neuroleptiques.

La scopolamine est surtout utilisée pour les vomissements rebelles, en particulier ceux de l'occlusion intestinale ou de l'hypertension intracrânienne (après, bien entendu la corticothérapie).

### **9.1.4. Cholinomimétiques**

Le principal représentant des cholinomimétiques est le cisapride (PREPULSID®).

Cette molécule a subi une modification d'AMM en juillet 2000 : elle n'est plus indiquée que dans les gastroparésies de l'adulte.

Cette molécule existe sous forme de comprimés à 10 mg et en suspension buvable à 1 mg/ml (flacons de 20 ml).

La posologie est de 5 à 10 mg, trois à quatre fois par jour, 15 minutes avant les repas et au coucher.

Les effets secondaires sont caractérisés par des crampes abdominales passagères, des borborygmes, une diarrhée, des céphalées, des sensations de « tête vide », de rares cas de convulsions et de syndromes extrapyramidaux, de vertiges, de somnolence, une augmentation de la fréquence mictionnelle et surtout par la survenue de torsades de pointe par allongement du QT.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est nécessaire de réduire la posologie de 50 %.

### **9.1.5. Antisérotoninergiques**

Les antisérotoninergiques sont représentés par l'ondansétron (ZOPHREN®), le granisétron (KYTRIL®) et le tropisétron (NAVOBAN®).

Ces molécules ne sont utilisées que dans la prévention ou le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante. Ils ne seront donc pas développés dans ce recueil concernant les soins continus bien que des études soient actuellement en cours dans d'autres indications.

### **9.1.6. Antihistaminiques**

L'hydroxyzine (ATARAX®) est proposée dans certains types de vomissements.

Sont disponibles des comprimés à 25 et 100 mg, du sirop (10 mg par cuillère à café) et des ampoules injectables à 100 mg.

La posologie usuelle dans cette indication est de 10 à 30 mg toutes les 6 à 8 heures.

Les effets secondaires les plus classiques sont marquées par une sédation, une excitation paradoxale, une constipation et des manifestations anticholinergiques (sécheresse de bouche, rétention urinaire...).

L'hydroxyzine peut être utilisée pour des vomissements rebelles, en particulier ceux de l'occlusion intestinale ou de l'hypertension intracrânienne quand celle-ci n'est pas maîtrisée par les corticoïdes.

#### **9.1.7. Divers**

L'octréotide (SANDOSTATINE®) a été proposée dans les syndromes occlusifs néoplasiques. L'évaluation de son efficacité est limitée et son coût prohibitif.

L'érythromycine (ERYTHROCINE®) a été proposée à des doses « infra-antibiotiques » de 250 mg IV toutes les 8 heures dans les vomissements en rapport avec une gastroparésie. Cette indication reste insuffisamment évaluée.

### **9.2. Anti-hoquet**

Les molécules antiémétiques ci-dessus développées peuvent être utilisées dans les hoquets rebelles. D'autres molécules comme le baclofène (LIORESAL®) ont été proposées à des posologies usuelles : 5 mg 3 fois par jour, augmenté si besoin par paliers de 10 mg tous les 3 jours jusqu'à une dose maximale de 60 mg par jour.

### **9.3. Antiulcéreux**

Une seule molécule, le misoprostol (CYTOTEC®), faisant partie de la classe des prostaglandines de synthèse, a obtenu une AMM pour la prévention des ulcérations digestives hautes induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. La posologie recommandée est de 1/2 comprimé à 200 microgrammes, quatre fois par jour (ou de 1 comprimé, deux fois par jour).

En ce qui concerne les anti-inflammatoires stéroïdiens, la prévention ne doit pas être systématique (toxicité nettement moindre). En cas d'épigastralgies modérées, on proposera un topique local (hydroxyde d'aluminium + hydroxyde de magnésium ou phosphate d'aluminium ou sucralfate). Si les symptômes persistent ou s'accroissent, un traitement anti-ulcéreux (inhibiteur de la pompe à protons ou anti-H<sub>2</sub>) sera proposé, après réalisation ou non selon le contexte, d'une endoscopie digestive haute.

### **9.4. Antidiarrhéiques**

#### **9.4.1. Généralités**

La diarrhée est rare en phase ultime. Toute symptomatologie de ce type devra d'abord faire éliminer une « fausse diarrhée » en rapport avec une constipation sur fécalome.

En cas de diarrhée vraie, un traitement étiologique sera toujours envisagé. Dans les autres cas, divers traitements symptomatiques pourront être institués en sus d'une réhydratation.

#### **9.4.2. Ralentisseurs du transit**

Le principal représentant de cette classe est le lopéramide (IMODIUM®). Il fait partie des opiacés. Il se présente sous la forme de gélules à 2 mg et en solution buvable avec 0,2 mg/ml.

La posologie habituelle est de 1 à 2 gélules ou cuillères à dessert (10 ml), 3 à 4 fois par jour. Les effets secondaires sont rares : éruption cutanée allergique et risque de dépression respiratoire en cas de surdosage pouvant être traitée par naloxone. Il est possible d'aboutir à une constipation sévère voir à un iléus paralytique.

### 9.4.3. Antisécrétoires

L'acétorphan (TIORFAN®) est un inhibiteur de l'enképhalinase. Il se présente sous la forme de gélules à 100 mg. La posologie usuelle est de une gélule trois fois par jour, pendant 7 jours maximum. Les effets secondaires sont rares. Une somnolence peut être notée.

## 9.5. Laxatifs

### 9.5.1. Généralités

Leur utilisation est essentielle en soins palliatifs. D'une façon générale, les laxatifs osmotiques doux et les laxatifs stimulants seront préconisés, les laxatifs lubrifiants, les laxatifs de lest et les mucilages à éviter.

### 9.5.2. Laxatifs osmotiques

Tableau 29

Nom	Présentation et posologie	Effets secondaires
Lactulose <b>LACTULOSE®</b> <b>DUPHALAC®</b>	Sachets de 10 g 1 à 2 sachets, 2 à 3 fois par jour	Météorisme, prurit et douleur de l'anus, diarrhée
Macrogol <b>FORLAX®</b>	Sachets de 10 g sans sucre 1 à 2 sachets par jour	Douleurs abdominales

### 9.5.3. Laxatifs stimulants

Tableau 30

Nom	Présentation et posologie	Effets secondaires
Docusate sodique <b>JAMYLENE®</b>	Comprimés à 50 mg 2 à 6 par jour en 1 ou 2 prises Eviter utilisation prolongée	Douleurs abdominales, diarrhée, alcalose hypokaliémique.
Magnésie hydratée <b>LUBENTYL MAGNESIE®</b>	Emulsion (260 g) 2 càc le matin* à distance des repas	Idem

\*Surtout pas le soir : risque d'inhalation bronchique et de pneumonie lipoïde. Eviter les utilisations prolongées.

#### 9.5.4. Laxatifs en lavement

Tableau 31

Nom	Présentation et posologie	Effets secondaires
Phosphates sodiques + gomme sterculia + acide sorbique <b>NORMACOL LAVEMENT</b> <sup>®</sup>	flacon de 130 ml 1 lavement le matin (évacuation du sigmoïde)	Irritations locales (à éviter si rectocolite, poussée hémorroïdaire et fissure anale).
Sorbitol <b>MICROLAX</b> <sup>®</sup>	1 microlavement par jour (évacuation du sigmoïde)	Irritations locales (à éviter si rectocolite, poussée hémorroïdaire et fissure anale).

## 10. Traitements à visée anti-infectieuse

### 10.1. La fièvre et l'infection chez le patient cancéreux

Les infections surviennent fréquemment chez les patients en phase terminale (responsables directement ou indirectement de 50 % des décès).

La fièvre peut également être d'origine non infectieuse : tumorale (lymphome, cancer du rein, tumeur hépatique secondaire ou primitive, myxome cardiaque), liée à la chimiothérapie (bléomycine, cisplatine, interféron, interleukine, g-csf...), liée à la radiothérapie (pneumopathie ou péricardite radiques), liée aux diverses transfusions, liée à des allergies, en rapport avec une localisation tumorale cérébrale ou méningée primitive ou secondaire, en rapport avec un infarctus cérébral, liée à une déshydratation, en rapport avec une insuffisance surrénalienne pouvant être liée à un sevrage d'une corticothérapie...

De même, une infection peut survenir sans fièvre (stéroïdes, AINS, paracétamol, aspirine, altération profonde de l'état général...).

### 10.2. Principes généraux de prise en charge des infections en phase terminale

Un traitement symptomatique de la fièvre sera systématiquement proposé en cas de mauvaise tolérance (il est rare que les patients se plaignent pour des températures inférieures à 39° C).

Le paracétamol sera prescrit à des doses de 500 à 1000 mg toutes les 4 à 6 heures (à donner systématiquement).

Le naproxène = APRANAX<sup>®</sup> (sachets à 250 mg) ou NAPROSYNE<sup>®</sup> (comprimés ou suppositoires à 250 mg) pourra être donné à la dose de 250 mg toutes les 12 heures dans l'indication\* « fièvre d'origine tumorale ».

\* Indication non présente à l'AMM.

D'une façon générale, on traitera une infection chez un patient avec des symptômes et non des examens complémentaires en faveur d'une infection (par exemple, ne pas tenir compte d'une bactériurie asymptomatique).

Tous les patients devront, de même, recevoir un traitement symptomatique adapté au type d'infection.

## 11. Traitements étiologiques et symptomatiques des compressions médullaires tumorales

Le rachis est le site osseux le plus fréquemment métastatique (70% des malades cancéreux au sein de séries autopsiques). Les compressions médullaires sont retrouvées chez près de 5% des malades avec cancer parfois au diagnostic de la maladie cancéreuse (âge moyen de 58 ans). Les principales tumeurs responsables sont par ordre décroissant : poumon (16%), sein (12%), sans primitif connu (11%), lymphome (11%), myélome (9%), sarcomes (8%), prostate (7%) et rein (6%). Ces métastases sont thoraciques dans 70% des cas, lombosacrées dans 20% des cas et cervicales dans 10% des cas.

La compression médullaire passe le plus souvent d'abord par une atteinte osseuse puis extradurale antérieure (plus de 80% des cas). Les lymphomes peuvent parfois se développer et comprimer la moelle en passant par les foramens intervertébraux (sans atteinte osseuse).

Les signes et symptômes peuvent être en rapport avec la compression elle-même mais aussi avec des phénomènes vasculaires (expliquant les aggravations en quelques heures).

La séquence symptomatique habituelle est la suivante : douleur rachidienne puis impressions de faiblesse des membres inférieurs puis troubles de la sensibilité puis troubles sphinctériens.

Les douleurs sont présentes dans 95% des cas (et le seul symptôme dans 10% des cas). Elles peuvent être rachidiennes (proches du site lésionnel, exacerbées par toute augmentation de pression intrathoracique, prenant souvent un rythme inflammatoire) ou radiculaires (dans 2/3 des cas, souvent unilatérales, majorées par les mouvements et la nuit). La présence de telles douleurs doit **rapidement** conduire à la réalisation d'examen complémentaires.

Les impressions de faiblesse sont notées dans près de 3/4 des cas.

Les troubles sensitifs sont moins fréquents (1/2 cas). Ils sont souvent ascendants (sans paresthésies).

Enfin les signes sphinctériens touchant également près de 1/2 patients, sont d'abord à type d'incontinence urinaire, puis de rétention urinaire avec constipation.

Le principal facteur pronostique est représenté par le degré d'atteinte neurologique lors de la prise en charge. La présence d'une paraplégie signe l'irréversibilité de la situation neurologique (il ne s'agira plus d'une urgence). Le pronostic apparaît par ailleurs indiscutablement corrélé aux types tumoraux (lymphome + myélome > sein + prostate > poumon + rein).

En cas de suspicion de compression médullaire, il faudra agir **en urgence** (si le déficit moteur n'est pas complet) :

- on procédera de principe à l'injection IV de 500 mg de SOLUMEDROL (suivie de l'injection de 120 mg tous les 6 heures)
- en cas d'espérance de vie supérieure à 1 ou 2 mois et si le patient n'est pas encore paraplégique, on s'attachera à documenter sur le plan radiologique la compression en réalisant rapidement des clichés radiographiques rachidiens simples (érosion pédiculaire, tassement vertébral...) puis surtout une IRM rachidienne centrée sur le niveau cliniquement et radiographiquement suspecté (93% de sensibilité et 97% de spécificité)
- la corticothérapie sera systématiquement maintenue (elle constituera le seul traitement chez les patients à l'état général altéré)
- la chirurgie sera indiquée chez les patients en bon état général
  - ◆ d'emblée en cas : de fracture pathologique avec instabilité rachidienne, de compression médullaire par des structures osseuses, de tumeurs radiorésistantes avec déficit neurologique (chirurgie puis radiothérapie), d'absence de documentation anatomopathologique de la tumeur => chirurgie puis radiothérapie

- ◆ de façon différée quand : pas de réponse à la radiothérapie, progression pendant la radiothérapie, récurrence après radiothérapie.
- la radiothérapie sera le seul traitement dans la majorité des cas. Elle sera instituée d'emblée dans le cas de tumeurs radiosensibles sans instabilité rachidienne (séminomes, lymphomes, myélomes, Ewing, neuroblastome > sein, prostate, rein > poumon...). Il est à noter que radiothérapie seule est équivalente à laminectomie + radiothérapie dans la situation sus décrite. Elle devra être débutée dès que le diagnostic sera porté.
- la chimiothérapie et l'hormonothérapie pourront dans certains cas être retenues : en traitement adjuvant pour les tumeurs sensibles ou en cas de récurrence après radiothérapie et/ou chirurgie également pour les tumeurs sensibles.

En ce qui concerne le traitement purement symptomatique et en dehors de la corticothérapie, on se reportera au chapitre XII concernant la prise en charge des métastases osseuses.

## **12.Traitements symptomatiques des métastases osseuses**

Environ un patient atteint de cancer sur deux développera au cours de sa maladie des métastases osseuses. La proportion est néanmoins variable selon le type de tumeur : sein = 85%, prostate = 85%, thyroïde = 50%, poumon = 44%, rein = 37%, rectum = 13%, pancréas = 13%, estomac = 11%, colon = 9% et ovaire = 9 %.

La douleur est un important symptôme de révélation (surtout lors de localisations rachidiennes) même si elle n'est pas toujours présente (20% des métastases osseuses de sein et de prostate).

Une hypercalcémie symptomatique est rapportée dans près de 50% des cas (augmentation du calcium sérique, augmentation du calcium ionisé correspond habituellement à la moitié du calcium sérique, augmentation du calcium corrigé (calcémie + 0.8 (4 - albumine sérique)). La sévérité des symptômes n'est pas toujours en rapport avec l'importance de l'hypercalcémie. On note précocement une polyurie (avec nocturie et une polydipsie) pouvant entraîner une déshydratation, une anorexie, une fatigabilité importante (générale et musculaire) et une hyporéflexie. Plus tardivement apparaissent une apathie, une irritabilité inhabituelle, des troubles thymiques plutôt de type dépressif puis une obnubilation pouvant évoluer jusqu'au coma, une tétraparésie, des troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation, pancréatite), un prurit, des troubles visuels et parfois des morts subites en rapport avec des troubles du rythme cardiaque (QT court, PR long, bradycardie, grandes ondes T).

Enfin des fractures pathologiques sont notées dans près de 10 % des cas.

Les marqueurs biologiques ne sont pas spécifiques mais peuvent être utilisés pour le suivi : phosphatases alcalines (2/3 des cas), LDH, calcium sérique et urinaire (1/3 des cas).

Sur le plan radiologique, les radiographies sont informatives dans 50 à 70% des cas. Les métastases peuvent être ostéolytiques (carcinome bronchique non à petite cellules, rein, myélome...), ostéocondensantes (carcinome bronchique à petite cellules, prostate, thyroïde, Hödgkin...) ou mixtes (sein, tube digestif...). Elles sont le plus souvent multiples et non étendues en dehors de l'os. Le scanner, la scintigraphie osseuse et l'IRM peuvent être proposés à des stades plus précoces.

Cinq problèmes nous semblent devoir être abordés dans le cadre de la prise en charge symptomatique : la douleur, le risque fracturaire, les fractures pathologiques, l'hypercalcémie et la compression médullaire (voir pour ce dernier point le chapitre spécifique).

## 13. Traitements des troubles de l'hydratation et de l'alimentation

### 13.1. Généralités

En fin de vie, la nutrition et l'hydratation sont souvent sources de difficultés. En fait, l'acte de manger comme acte vital comporte aussi une dimension symbolique et sociale. Pour certains patients, l'alimentation représente un rattachement à la vie et une source de plaisir étendue à la convivialité. Pour les proches, la fonction de nourrir peut être un moyen de manifester son attachement et un support à la relation. Aussi, lorsque des problèmes surgissent, même si le pronostic est très sombre, le fait que le malade ne s'alimente plus qu'en très faible quantité devient source de souffrance et de questionnement pour lui-même et pour ses proches. Ainsi l'alimentation fait partie de la qualité de la vie. Nous avons donc à accompagner le patient et son entourage dans cette perte à vivre autour de la fonction d'alimentation.

Deux tiers des patients en soins palliatifs présentent une anorexie. Bien souvent elle est due à une asthénie ou à un dégoût alimentaire. La dénutrition, la déshydratation, l'amaigrissement en sont les conséquences les plus fréquentes puisque cela touche  $\frac{3}{4}$  des patients. La cachexie qui en découle engendre une plus grande dépendance physique avec risque d'alitement, de moindre défense aux agressions externes notamment infectieuses, l'apparition d'escarres...aboutissant parfois au décès.

Les réponses apportées par le corps soignant sont très diverses. Il y a quelques années, et parfois encore malheureusement, nous assist(i)ons à une volonté de "nourrir" à tout prix. Le professeur Henri RAPIN tenait ces propos : " Que va-t-il se passer lorsque vous êtes mourant? C'est incroyable, quand vous êtes mourant, ce que l'on va faire pour vous hydrater correctement et vous alimenter suffisamment, y compris en utilisant des moyens artificiels, le plus souvent des cathéters ou des sondes, que ces malheureux arrachent sans que l'on sache bien pourquoi. Alors, on attache les malades, pour qu'ils arrêtent d'arracher leurs cathéters..."

Cependant la prise de conscience de cet abus a amené certains à une attitude totalement inverse, confinant parfois à l'abandon. Pourquoi de telles différences de prise en charge?

Suite à une enquête effectuée par le professeur RAPIN, on constate que :

- 30% des soignants pensent que l'alimentation est directement en rapport avec le confort et la qualité de vie
- 80% des malades pensent que l'alimentation fait partie du confort et de la qualité de vie et permet de faire face à la maladie tout en gardant un maximum d'autonomie.

Cette enquête montre bien que ce problème ne se résume pas en une attitude dogmatique unique. Les prises de décisions en la matière sont souvent très subjectives, fonction du prescripteur (de son vécu personnel, de sa formation initiale) et à l'origine de conflits, d'incompréhension tant entre les soignants et soignés, qu'entre les soignants et la famille ou les soignants entre eux (sans négliger les conflits entre les soignés et leur entourage ).

## 13.2. Principes de base

En soins palliatifs, ce qui compte avant tout, est le plaisir de manger et non pas un équilibre énergétique ou une biologie correcte. Il faut penser en premier lieu au rôle social du repas (convivialité), l'objectif étant une meilleure qualité de vie et non pas une plus grande quantité. Il faut toujours privilégier la voie orale. Il convient également de penser aux traitements des étiologies abordables (douleurs, troubles du transit, nausées, vomissements...). L'observation de la bouche est primordiale. Enfin, comme dans tout soin à visée palliative, il faut considérer la personne soignée dans sa globalité. Ecouter sa demande mais aussi celle de l'entourage reste fondamental.

Que faire? Il faut avant tout évaluer la situation car en fonction de l'état clinique du patient et de ses attentes, notre démarche sera différente. Cette évaluation se fera comme dans toutes démarches médicales par un interrogatoire, suivi d'un examen clinique et enfin, éventuellement, d'examens complémentaires notamment biologiques. Cette évaluation s'efforcera de rechercher les conséquences de la dénutrition et de la déshydratation mais aussi la découverte d'une éventuelle étiologie curable.

### 13.2.1. Interroger

L'interrogatoire devra dresser l'historique de la dénutrition (ancienneté, sévérité en sachant que la dénutrition peut se considérer comme une perte de poids supérieure à 10% du poids habituel), son importance pour le patient sur le plan objectif (retentissement sur ses capacités physiques notamment) mais aussi psychologique (l'aspect physique qui affiche aux yeux de tous, la maladie). Il convient de rechercher non seulement les carences afin de les compenser éventuellement, mais surtout des goûts et des préférences du patient.

L'interrogatoire s'orientera aussi sur les traitements pris par le malade et notamment ceux ayant des effets secondaires néfastes sur l'alimentation (les digitaliques par exemple pouvant donner une baisse d'appétit voire des nausées et des vomissements, les diurétiques aggravant le risque de déshydratation...).

L'interrogatoire devra également rechercher des symptômes associés à l'anorexie et qui peuvent en être la cause, à savoir la douleur, les nausées, les vomissements, la dyspnée, un hoquet, une constipation opiniâtre, un syndrome dépressif, une asthénie importante...

### 13.2.2. Examiner

L'examen recherchera des signes de dénutrition, notamment la maigreur, l'amyotrophie, et les signes de déshydratation avec pli cutané, sécheresse des muqueuses, hypotonie des globes oculaires, hypotension artérielle... Il recherchera aussi une étiologie à l'origine de certains symptômes entraînant une anorexie : dysphagie, douleur, constipation... La cavité buccale devra être examinée attentivement. Outre l'état dentaire, il faudra rechercher des lésions des muqueuses telles que mycoses, sécheresse...

### 13.2.3. Examens complémentaires

Outre les examens spécifiques à la recherche d'une étiologie éventuellement "curable", les examens nécessaires sont d'ordre biologique. Beaucoup de travaux ont été entrepris à ce niveau et notamment avec le P.I.N.I de M. RAPIN (Indice Pronostic Nutritionnel et Inflammatoire) dont le score s'établit en fonction de 4 paramètres principaux (PCR, orosomucoïde, albumine et pré-albumine), mais aussi avec les dosages du calcium, du fer... En pratique, il semble que le simple dosage de l'albumine soit un marqueur suffisant dont le

dosage initial à bonne valeur pronostique et surtout dont le suivi dans les semaines ultérieures permet d'apprécier l'évolution de la dénutrition en fonction des "traitements" entrepris.

### 13.3. Conduite à tenir

Une fois l'évaluation faite, il convient de mettre en route une démarche thérapeutique adaptée. Cette démarche prend en compte l'état clinique du patient et le stade évolutif de la maladie, la demande du patient (avec l'aspect psychologique qu'elle comporte), les limites ou contraintes techniques (hospitalisation, domicile) et économiques. Une fois cela établi, il est fondamental de savoir s'il est nécessaire d'intervenir, si notre démarche est efficace et de pouvoir évaluer son efficacité. Tant que possible, il est souhaitable de miser sur les compétences et les motivations de tous les acteurs de soins (de la diététicienne à l'ASH, à la famille...).

#### 13.3.1. Les moyens d'alimentation et d'hydratation

Les moyens d'alimentation et d'hydratation à notre disposition sont de deux ordres :

- la voie orale
- l'assistance nutritionnelle artificielle (entérale de type sonde de gavage ou parentérale).

##### 13.3.1.1. La voie orale

Au même titre que pour le traitement de la douleur, elle reste la voie royale à privilégier. Différentes études ont montré qu'elle reste possible dans plus de 90% des cas, et ce jusqu'au bout quand l'évaluation précédemment décrite a été correcte. Bien entendu, elle sera adaptée au goût, possibilités et désirs du patient, car l'alimentation doit être et rester un moment de plaisir, un moment d'échanges, un moment de convivialité.

Afin de favoriser l'appétit, différents petits "trucs" peuvent être adoptés :

- Eviter les plateaux trop imposants et rebutants ; mettre successivement les différents plats composant le repas.
- Fractionner les repas en interposant des collations en milieu de matinée et dans l'après-midi.
- Veiller à une présentation attrayante des repas : la vue stimule l'appétit.
- Assurer la convivialité propice à un bon repas : installation, environnement...
- Eviter des repas trop odorants qui peuvent aggraver les nausées.
- Utiliser des préparations enrichies en protéines.
- Adapter la texture des aliments aux possibilités du patient.
- Eviter les repas de "médicaments" souvent pris en début de repas donnant une impression de satiété.
- Consommer des plats froids en cas de nausées.
- Rechercher des aliments laissant une saveur agréable dans la bouche : eau, thé, jus de légumes ou de fruits frais, boissons gazeuses citronnées, limonades...
- Relever les plats qui paraissent fades avec des fines herbes et des aromates.
- Varier les menus pour éviter la monotonie : on mange d'abord avec les yeux.
- Eviter le tabac juste avant les repas, car il coupe l'appétit.
- Choisir les rythmes des repas en fonction des moments les plus favorables (même s'il ne s'agit pas des horaires habituels).
- La prise d'un apéritif alcoolisée avant le repas stimule l'appétit ainsi qu'un peu de vin au cours du repas.

- Remplacer la viande, si l'odeur ou la vue n'est pas supportée, par des œufs, du poisson, des charcuteries, des fromages ou du laitage ou l'inclure dans des préparations (hachis parmentier...).
- Préserver un état buccal correct, aspect souvent négligé dans les soins et source d'anorexie.
- Utilisation d'orexigènes : la pharmacopée offre quelques possibilités qui peuvent parfois aider :
  - ❶ Les corticoïdes. ont un effet bénéfique, mais limité dans le temps (prednisolone 15 à 20 mg par jour).
  - ❷ Les progestatifs de synthèse de type acétate de mégestrol MEGACE® (utilisé dans le traitement hormonal des tumeurs gynécologiques) à la dose de 1 comprimé par jour à 160 mg améliorerait l'état général et engendrerait une prise de poids (cependant leurs effets secondaires notamment thromboemboliques ne sont pas rares).
  - ❸ La cyproheptadine PERIACTINE® 4 à 20 mg (1 à 5 comprimé par jour) le soir aurait, elle aussi, un effet orexigène, mais elle provoque des effets secondaires sédatifs et anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation...) pouvant altérer l'appétit chez certains patients.

En ce qui concerne l'hydratation, si le malade peut boire et s'il peut être stimulé, l'apport d'un litre de liquide sous diverses formes est assuré :

- Boire sans attendre la sensation de soif qui est de plus diminuée en phase terminale ;
- Prises fréquentes en petites quantités de ce qui fait envie : eau aromatisée ou non, jus de fruits ou de légumes, bouillon, tisane, vin...
- En cas de troubles de la déglutition, manger de l'eau gélifiée à préparer ou disponible en pharmacie sous différentes formes (recette jointe).

☞ Pour 1 litre d'eau :

- 20 g de gélatine ou 6 à 8 feuilles de gélatine
- sirop ou jus de fruits

☞ Préparation :

Faire chauffer un demi-litre d'eau (sans ébullition).  
 Mettre la gélatine. Fouetter.  
 Ajouter hors du feu le reste d'eau et le parfum.  
 Verser dans un moule froid.  
 Placer au réfrigérateur.

☞ Remarque : se conserve au froid pendant 48 heures après la préparation. Servir frais, mais non glacé.

### 13.3.1.2. Alimentation et hydratation artificielle

C'est un choix de seconde intention dont l'indication doit se faire en fonction d'objectifs annoncés, et qui doit être réévalué de façon permanente.

En fin de vie, les indications sont rares :

- franchir un cap aigu ;
- atteinte de la voie digestive haute (cancer ORL...) ;
- pertes digestives majeures.

#### □ **L'ALIMENTATION ENTERALE**

La mise en place d'une sonde naso-gastrique doit être réfléchie. En effet, cela implique qu'on en attende un bénéfice, que le processus à l'origine de l'anorexie soit réversible, que des objectifs mesurables soient fixés et enfin, que le patient n'a pas refusé clairement la sonde.

Car, comme le souligne le docteur GACHE du service de soins palliatifs de Besançon : "Il est éthiquement plus facile de ne pas mettre une sonde que de la retirer car retirer une sonde c'est toujours faire un acte d'abandon et d'échec".

Il existe plusieurs préparations de gavage même pour les diabétiques. Le débit de l'alimentation doit être lent car les sensations de réplétion, les nausées et les diarrhées ne sont pas rares notamment en début de traitement. Il peut être judicieux de proscrire les gavages de nuit car les risques de reflux notamment dans les bronches ne sont pas rares et dans ce cas le décès très fréquent.

Concernant les gastrostomies, on assiste parfois à des fuites par l'orifice de gastrostomie, à des infections de paroi, à un pneumopéritoine, à un iléus réflexe...

Outre les nutriments de laboratoire, on peut passer par la sonde toutes sortes d'autres aliments, et certains sont particulièrement stimulants du goût (café, menthe par exemple).

De même, il faut essayer de garder le plaisir de l'oralité et proposer au patient de maintenir une alimentation par la bouche, même si cela doit se limiter à prendre des mets et à les recracher ensuite.

#### □ **LES VOIES PARENTERALES**

##### ❖ **Les perfusions veineuses (voie centrale)**

Elles sont exceptionnelles en fin de vie. Leurs coûts, les risques qu'elles engendrent (infectieux notamment), les conditions de manipulations délicates (surtout l'asepsie) les limitent fortement. Elles sont en général effectuées quand le patient est déjà porteur d'un accès central type site implantable.

##### ❖ **Les perfusions sous cutanées : l'hyperdermoclyse**

En plein renouveau depuis quelques années, cette voie d'abord se caractérise par sa grande simplicité de manipulation et la rareté des effets néfastes qu'elle peut entraîner (cellulite, ecchymose). Son but est de compléter un apport hydrique insuffisant per os. Les sites de perfusions sont variés (cuisses dans sa face antéro-latérale, abdomen dans sa face latérale...). Il convient de changer quotidiennement le site. On utilise une aiguille fine de type microperfuseur à ailettes (butterfly), fixée par un adhésif transparent afin de visualiser le point d'injection. Les solutés utilisés sont isotoniques (NaCl à 0,9% par exemple) et le débit est très variable (de 1 à 25 ml par minute selon les prescripteurs, en fonction de la facilité de résorption locale). La quantité quotidienne est également variable, en fonction des besoins, et peut aller de 500 ml à 1 litre, mais il est souhaitable d'utiliser plusieurs sites de perfusions simultanément pour les gros volumes. L'adjonction de HYALURONIDASE n'a jamais fait les preuves d'une meilleure résorption (500 UI/l).

Pour conclure sur ces moyens artificiels de réhydratation et d'alimentation, il est important d'insister sur la nécessité absolue d'évaluer en permanence les résultats et donc la pertinence de leur usage afin de ne pas tomber dans l'acharnement nutritionnel qui n'est malheureusement pas rare.

### 13.3.2. Quel moyen, à quel moment ?

Il s'agit d'aborder les indications en fonction du stade évolutif de la maladie. Globalement, trois grands stades se distinguent (en théorie, car la pratique n'est pas toujours aussi cartésienne, et là aussi la notion de soins continus a son importance).

❶ La première phase, celle qui précède la phase terminale : on estime l'espérance de vie à ce stade, supérieure à 8 semaines. L'albumine sérique est satisfaisante, en général à plus de 30 g/l. L'objectif est alors clairement d'améliorer le pronostic. Quels moyens nutritionnels peuvent être alors utilisés? Avant tout, la voie orale comme toujours. Mais s'il existe une impossibilité de s'alimenter par la bouche, on proposera une alimentation artificielle par gastrostomie ou par voie parentérale en cas atteinte digestive basse (syndrome occlusif chronique).

❷ La deuxième phase, le patient entre en phase terminale c'est à dire que son espérance de vie semble inférieure à 8 semaines. Souvent à ce stade, l'albumine sérique est inférieure à 30 g/l. L'objectif n'est plus d'améliorer le pronostic dont l'échéance à court terme est inéluctable, mais plutôt d'éviter les complications. Là encore, la voie orale reste reine, en favorisant, toutefois l'aspect confort et plaisir de l'alimentation et non plus l'aspect quantitatif.

L'usage de nutrition ou d'hydratation artificielle peut être proposé mais uniquement pour passer un cap aigu et en privilégiant l'abord sous cutané. Plus que jamais à ce stade, l'usage d'une voie artificielle doit faire l'objet d'objectifs clairement définis et d'une évaluation fréquente.

❸ Le dernier stade correspond à la phase ultime ou l'on estime l'espérance de vie à quelques jours (48 heures en moyenne). La nutrition et l'alimentation artificielle sont à proscrire car inutiles et parfois source d'encombrement bronchique et d'œdèmes diffus. Les dosages sanguins sont sans intérêt. Le contrôle des symptômes (soins de bouche notamment) doit être strict, l'alimentation maintenue tant que possible dans un but de plaisir donc avec l'accord du patient, les humidifications, nébuliseurs, eau gélifiée... trouveront pleinement leur efficacité à ce stade.

En conclusion, l'alimentation et l'hydratation des patients en fin de vie mettent en évidence un problème éthique fondamental. Ils justifient donc pleinement une réflexion alliant l'ensemble des intervenants auprès du malade afin de déterminer une démarche de prise en charge stricte en accord avec la volonté du patient et de son entourage, et pour éviter les pièges constamment rencontrés que sont l'abandon ou l'acharnement thérapeutique.

**"A la fin d'une vie, manger est peut-être l'une des dernières sources de plaisir" (Charles Henri RAPIN)**

## **14. Traitements spécifiques de la phase ultime**

### **14.1. Introduction**

A posteriori, on se rend compte que la phase ultime de la vie est une accélération de vie, une période de densité émotionnelle, un moment trop court et tellement long à vivre.

#### **14.1.1. Pour la famille**

On sent la mort venir, la communication est réduite voire inexistante et l'on se rend compte qu'il restait tant de chose à se dire. Période de culpabilisation où l'on se demande si l'on a dit ce qu'il fallait dire, si l'on a fait ce qu'il fallait faire.

Comble de l'ambivalence, on en viendrait presque à souhaiter la mort de celui qui vit encore et dans le même instant, on a déjà du remords d'avoir de telles idées. On entrevoit le vide à venir et on a peur du vide; On s'active dans l'inaction. On s'épuise à ne rien faire, à ne rien pouvoir faire. On a envie de toucher celui qui va mourir (fantasme de réveiller le mort) et on a peur, on est écartelé entre envie et répulsion.

C'est aussi une période

- de fonctionnements magiques où l'on croit en l'incroyable, où l'on doute des certitudes (celui que l'on croyait mourant va peut-être nous surprendre encore, il va peut-être vivre encore longtemps, il va peut-être guérir) des fonctionnement conjuration (il ne faut pas que je pense à la mort, sinon je vais la faire venir...). De terribles doutes s'installent : et si on s'était trompé depuis le début ? Et si ça n'était pas un cancer ? Et si c'était un mauvais rêve ? ...
- d'épuisement où l'on sent sa fatigue partout dans les os, dans les muscles. Dans la tête, tout va si vite : l'histoire et le présent se bousculent. La mémoire et le présent entrent en collision.
- de "flash-back" où le film de la vie passée défile à une vitesse incroyable, où l'on n'arrive plus à faire des arrêts sur image et où finalement la vue et la mémoire se troublent : « on n'y voit plus dans son histoire que par temps de brouillard épais ».
- d'extrême solitude : que dire ? A qui dire, je ne sais quoi d'ailleurs ?
- de colère : colère contre ceux qui vivent, ceux qui sont bien portants, ceux qui rient, colère contre les soignants qui n'ont pu soigner, qui ne savent même pas dire quand cela va finir, contre les amis, les parents et leurs conseils, leur pitié, colère contre soi tellement impuissant, colère contre le bon dieu qui n'a rien fait comme il faut.

#### **14.1.2. Pour les soignants**

Ambivalence aussi : je dois rentrer dans cette chambre où rôde la mort et je n'en ai pas envie. Comment avoir envie (en vie) ? Je donne et je ne reçois rien. Je sens que ce que je vis est important et pourtant j'ai de la peine à le vivre. Et ce temps qui passe, et ma charge de travail : qu'est-ce qui compte en ces moments là ? Et ce désir que j'ai de donner tant ? Et ce constat que je donne si peu ?

Fonctionnement automatique et quête du sens : je fais ce que je fais parce que je dois le faire. Je fais ce que j'ai à faire mais je ne suis pas sûre que ce que je fais est ce qui est utile à ce moment là.

Période de doute de soi : ai-je toujours fait ce que je devais faire ? Est-ce que ce que je fais est encore du soin ? Est-ce que je suis utile ? Est-ce que j'en fais assez ? Franchement à quoi je sers ? Peut-on être "pro" à ce moment là ?

Solitude : et moi, à qui je cause, qui pense à moi, à ma souffrance ? Ce que je vis, ce que je ressens, ça intéresse qui ? Et puis, qu'est-ce que je dirais si on me demandait de le dire ?

Colère : Contre la vie qui est injuste, contre la science qui défaille, contre les médecins qui ne savent pas guérir, qui nous laissent seuls, qui ne nous aident pas, qui ne nous parlent pas. Contre les familles qui sont en colère.

### **14.1.3. Pour les médecins**

Responsable ou coupable? De quoi? De la maladie? De la mort?

Confronté au doute et à la tentation euthanasiante : le « no man's land » des soins palliatifs : qu'est-ce qu'on fait entre acharnement thérapeutique et euthanasie ? Rien n'est jamais clair. On n'est jamais sûr de bien faire et "on n'a pas le droit à l'erreur". On est porteur du savoir et du pouvoir et l'on prend conscience alors de la seule chose que l'on sait : on ne sait pas grand chose." Passer la main" est une tentation frustrante : hospitaliser ou transférer le mourant en urgence parce que ça "urge" en soi ?

Ambivalence : faire ou ne pas faire, dire ou ne pas dire ? Je prescris des examens, des médicaments parce que "il faut bien faire quelque chose". Je me débine ? Suis-je un médecin honnête ? Suis-je un honnête homme ?

Solitude : Tout savoir en théorie, rien en l'occurrence. A qui le dire ? A qui dire que par delà son insuffisance de savoir, on se sent meurtri, touché, peiné, en peine...Etre "chef", c'est parfois se sentir seul, petit, incapable, incompétent.

## **14.2. Les derniers jours**

Nous nous contenterons de résumer trois articles dont le thème concerne les symptômes des derniers jours de vie.

**« *Symptoms Prevalence in the Last Week of life* » Conill et al.(Barcelona)**

Journal of pain and symptom management Vol 14 N°6 December 1997. 328-331

Objectif de soin : qualité de vie ; contrôle de la douleur et autres symptômes (attention aux aspects psychologiques et sociaux).

Symptômes lors de la première évaluation et lors de la dernière semaine de vie (N=176) :

**Tableau 32**

Symptômes	1 <sup>ère</sup> évaluation n (%)	2 <sup>ème</sup> évaluation n (%)
Asthénie	135(76,7)	144(81,8)
Anorexie	120(68,2)	141(80,1)
Bouche sèche	108(61,4)	123(69,9)
Constipation	87(49,4)	97(55,1)
Confusion	53(30,1)	120(68,2)
Dyspnée	70(39,8)	82(46,6)
Dysphagie	49(27,8)	81(46,0)
Anxiété	89(50,6)	80(45,5)
Dépression	93(52,8)	68(38,6)
Déficit neurologique	36(20,5)	57(32,4)
Douleur	92(52,3)	53(30,1)
Troubles du sommeil	61(34,7)	50(28,4)
Toux	49(27,8)	31(17,6)
Nausées	46(26,1)	23(13,1)
Hémorragie	28(15,9)	21(11,9)
Vomissements	33(18,8)	18(10,2)
Diarrhées	16(9,1)	12(6,8)
Dysurie	14 (8,0)	12(6,8)

L'intervalle moyen entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> évaluation est de 6,5 semaines (de 2 à 10 semaines). Chez la majorité des patients (56,2%), la 2<sup>ème</sup> évaluation a été effectuée lors des 48 dernières heures de vie.

Pendant les derniers jours de vie, **les besoins des patients et de leur famille s'accroissent**. Il est **important d'informer et de faciliter la communication** concernant l'apparition probable de symptômes en vue de réduire l'impact de ces symptômes tant en ce qui concerne le patient que sa famille. Il est important d'attribuer au symptôme la part qui revient à la tumeur, au traitement, à la grabatisation... La collaboration entre l'hôpital et l'équipe du domicile semble diminuer le nombre des hospitalisations en fin de vie.

La dyspnée est un symptôme diversement évalué dans les différentes études. Pour certains, il semble majeur et particulièrement difficile à gérer, imposant souvent l'hospitalisation. Dyspnée et état grabataire sont les deux facteurs de risque de décès principaux.

Pour les patients, et leur famille, le lieu du décès (domicile) et la qualité des soins sont les deux priorités. Cependant, dyspnée et hémorragie massive sont plus facilement "gérées" à l'hôpital d'une part, et d'autre part, famille et patient souhaitent parfois l'hospitalisation lors des derniers jours ou heures de vie. Ainsi le lieu du décès ne doit pas être le seul indicateur de qualité de fin de vie.

Dans cette série, le nombre des symptômes par patient est de 6,6 lors de la 1<sup>ère</sup> évaluation et de 6,8 lors de la seconde. Le symptôme **confusion** est le plus fréquent dans les derniers jours de vie (68,2% contre 30,1%) et ce symptôme implique particulièrement patient, famille et équipe soignante.

« *Symptom prevalence and control during cancer patient's last days of life* »

V.Ventafrida, C.Ripamonti, F.De Conno. (Milan)

B.R Cassileth (Philadelphia)

Journal of palliative care 6/3/1990 ; 7-11

➤ **Résumé :**

L'impossibilité de contrôler la souffrance physique des malades cancéreux en phase terminale est un problème rarement abordé. Il a été effectué une étude prospective portant sur 120 malades atteints de cancers et ayant été suivis à domicile, jusqu'à leur mort, par une équipe de soins palliatifs. Le but de l'étude était de déterminer à quel moment apparaissaient, au cours de la période précédant la mort, les douleurs intolérables nécessitant l'administration de calmants induisant le sommeil. Chez 23 malades (52,5%), les symptômes incontrôlables induits par une progression de la tumeur ou par des phénomènes aigus sont apparus, en moyenne 2 jours avant le décès de ces 63 patients, 47 souffraient d'un seul symptôme incontrôlable, 15 de deux et 1 de trois. Les symptômes incontrôlables les plus courants étaient la dyspnée (33 patients), la douleur (31), un délire (11), des vomissements (5).

Les symptômes les plus fréquents étaient :

- ◆ la dyspnée chez des patients souffrant de cancer du poumon, du cerveau et du cou ;
- ◆ les douleurs dans le cas de cancer du sein, du tube digestif, de l'appareil génito-urinaire chez l'homme ;
- ◆ les vomissements chez les femmes porteuses d'un cancer génito-urinaire.

Les données recueillies démontrent la pertinence clinique des symptômes physiques des derniers jours de vie du malade en tant qu'indice d'une mort imminente. Plus de 50% de ces malades meurent alors que les souffrances physiques ne sont contrôlables que par une sédation provoquant le sommeil.

### 14.3. L'agonie, le moment de la mort

La définition du dictionnaire de la langue française donne cette définition : "période de transition entre la vie et la mort".

Si la fin de la vie est une accélération des sentiments, des ressentiments et des symptômes, l'agonie l'est plus encore : c'est une précipitation, une cacophonie ou la tension est à son comble avant le calme sidéral de la mort.

Là encore, nous rapportons un article :

« *Symptômes dans les dernières 48 heures de vie* »

I lichter - Journal of Palliative care 1990

Les symptômes ci-dessous sont rapportés :

- 56% respiration laborieuse (« râles prémortems »)
- 51% douleurs nouvelles avec aggravation des douleurs auparavant bien contrôlées
- 42% agitation
- 32% troubles urologiques (incontinence ou rétention d'urine)
- 22% dyspnée
- nausées, vomissements
- 14% transpiration
- 12% tressaillements, myoclonies
- 9% confusion

#### 14.3.1. Suspension des soins à l'agonie

Le principe est de ne pas être dogmatique. Respecter la volonté du mourant, les désirs et les fantasmes de ses proches (mourir de soif, mourir de faim ou de fin).

En principe, en situation d'hypercatabolisme et d'hypométabolisme, on peut arrêter les traitements suivants :

- chimiothérapie
- hormonothérapie
- anticoagulants, tonocardiaques, antihypertenseurs
- antibiotiques
- transfusion
- rééquilibration hydroélectrolytique
- oxygénothérapie (assèchement des muqueuses, impose un masque...)
- nutrition entérale ou parentérale
- hydratation : éviter au moins l'hyperhydratation, penser au confort...Eviter la voie intraveineuse, préférer la voie sous cutanée.

#### **14.3.2. Soins à maintenir**

Le mourant est inconscient en général, trop faible pour déglutir, souvent nauséux. Il peut n'avoir besoin de rien sinon :

##### 14.3.2.1. Hydratation par voie sous cutanée

- épicroténienne Ø 22- 24, biseau tourné vers le corps
- 3 travers de doigts sous le tiers externe de la clavicule
- un site pour 3 à 4 jours
- pas d'hyperotonique, pas de glucose, utiliser du sérum physiologique maximum 1 litre par jour
- ou pompe de type « GRASEBY<sup>®</sup>, Abott »

##### 14.3.2.2. Les antalgiques et les co-analgésiques

- morphine sous cutanée
- A.I.N.S (PROFENID<sup>®</sup> S.C)
- corticoïdes (SOLUMEDROL<sup>®</sup> S.C)

##### 14.3.2.3. Nausées, vomissements

- PRIMPERAN<sup>®</sup> S.C

##### 14.3.2.4. Troubles psycho-comportementaux

- Hallucinations : HALDOL<sup>®</sup> 1 à 2 ampoules 5 ml/jour S.C
- agitation : LARGACTIL<sup>®</sup> (précipite avec les corticoïdes)
- angoisses : Benzodiazépine à :
  - ◆ demi-vie courte : HYPNOVEL<sup>®</sup> sublingual ou S.C
  - ◆ demi-vie longue : LYSANXIA<sup>®</sup> sublingual
- insomnie :
  - ◆ Tricycliques sédatifs à doses anxiolytiques : SURMONTIL<sup>®</sup> 4% gouttes
  - ◆ LYSANXIA<sup>®</sup> sublingual
  - ◆ VALIUM<sup>®</sup> intra-rectal

##### 14.3.2.5. Convulsions

- Benzodiazépines (VALIUM<sup>®</sup> I.R, RIVOTRIL<sup>®</sup> I.V, HYPNOVEL<sup>®</sup> S.C)

#### 14.3.2.6. Rôles

- SCOPOLAMINE COOPER® 0,25 mg/ml : 1 ou 2 ampoules S.C. toutes les 3 ou 4 heures
- ATROPINE® S.C
- LASILIX® I.M

En général, on utilise des demi-doses par rapport aux habitudes (âge supérieur à 70 ans, hypercatabolisme, cachexie, hypoprotidémie, défaillance polyviscérale).

#### **14.3.3. Les médicaments de l'urgence dans l'agonie**

- Savoir être : communiquer, rester calme, se contrôler
- L'HYPNOVEL®!!!

#### **14.4. La famille, le soignant et l'agonisant**

Ne jamais laisser le mourant seul pour l'antépénultième (la peine ultime) épisode de la vie. Le mourant et peut-être plus encore ses proches doivent être réunis à ce moment là. Pour le mourant, la période agonique est certainement une période de confluence des grandes angoisses : angoisse d'être seul, angoisse de laisser seul, angoisse du passage, du saut vers l'inconnu. On le voit bien, le mourant fait tout pour retenir celui qui se trouve à ses côtés, une multitude d'exigences assaillent l'accompagnant : repositionner l'oreiller, donner à boire, envie d'uriner, changer de position, ouvrir une fenêtre, couvrir parce qu'il fait froid, découvrir parce qu'il fait chaud... Parfois au contraire, le mourant fait le mort : "Comme s'il voulait être seul", mettant dans l'embarras celui qui l'accompagne : pas un mot, les yeux fermés, tourné de l'autre côté. En réalité ces comportements qui parfois se succèdent, s'entremêlent témoignent de la difficulté à se détacher, de l'ambiguïté du moment, de l'angoisse. **La présence est rassurante, qu'elle soit active ou passive, elle est nécessaire.** Toucher le mourant qui a peur de ce qui se passe est rassurant. Parler peut l'être tout autant. Regarder, parfois affronter ces yeux qui disent tant de peurs est apaisant. Respecter le mourant dans ses atermoiements est fondamental.

Les soignants doivent redonner sa place à la famille. Laisser la place, s'effacer sans disparaître, telle est la mission du soignant. Etre là, discrètement, inviter les proches à prendre ou reprendre la place qui est la leur. A l'hôpital ou en institution, il est important de penser à la famille à ce moment ; les appeler est facile si l'on a pris soin de noter préalablement leur numéro de téléphone. De même il est utile d'avoir prévu qui on devait appeler. Certaines familles préfèrent ne pas être appelées si le décès survient la nuit. Les habits, cela aussi se prévoit si possible. En général avoir prévu le moment du mourir avec les familles, avoir abordé les modalités des obsèques, connaître les souhaits culturels et les choix religieux est nécessaire. Cela permet de démystifier la mort, d'en amoindrir la fantasmagorie, de calmer les angoisses projetées. Pourvu que ceci soit fait avec délicatesse, diplomatie et au moment opportun. Gérer la panique et les cris par le calme et par la présence silencieuse. Inviter les proches à pleurer quand ils en ont envie, à s'exprimer, à ne rien contenir de l'émotion naturelle qu'ils ressentent peut éviter "la crise de nerfs" au moment du mourir.

Finalement le soignant a pour mission de permettre, de faciliter le détachement, la rupture des amarres.

Bien sûr, cela suppose que le soignant soit lui-même préparé, formé. Cela suppose qu'il soit convaincu que cela fait partie intégrante du soin.

#### 14.5. L'immédiat après la mort : le vide sidéral

La famille a perdu ce proche, mourant certes mais tellement présent. Elle se sent seule, perdue, vidée, inutile, nulle part ailleurs, les amarres rompues.

C'est le temps du silence.

Il est utile, en tant que soignant, d'accompagner encore, d'accompagner le silence.

Puis vient le temps où l'on réémerge, où l'on quitte sa torpeur.

La toilette du mort : Il faut inviter la famille à y participer si elle le souhaite, à faire ce qui peut - être de l'ordre du rituel, de l'accomplissement.

Pour les soignants, connaître les rituels spécifiques de chaque religion est important : par exemple la toilette des musulmans ne doit pas être faite par des soignants.

Viennent ensuite toutes les démarches administratives, où là aussi les soignants peuvent apporter leur soutien.

## 15. Annexes

- I. Dispensation des stupéfiants à l'hôpital selon l'arrêté du 31 mars 1999
- II. Modalités de délivrance des stupéfiants en ville
- III. Administration par voie sous cutanée

### 15.1. Dispensation des stupéfiants à l'hôpital selon l'arrêté du 31 mars 1999

#### 15.1.1. PRINCIPES

- L'arrêté du 31 mars 1999 a abrogé celui du 9 août 1991. Ces deux textes reprennent les données de l'arrêté du 18 janvier 1949 **en ajoutant des prescriptions nominatives** ( sur carnet à souche)
- Suivi de l'administration de chaque unité prélevée sur un relevé nominatif d'administration
- Médicament en dotation ou pas

#### 15.1.2. DOTATION

##### 15.1.2.1. Ouverture et fermeture

L'ouverture et la fermeture se font selon les mêmes modalités que dans l'ancienne législation (arrêté de janvier 1949).

- **OUVERTURE** : Sur lettre du chef de service de l'unité de soin précisant nom, forme, quantité de stupéfiants en toutes lettres.
- **FERMETURE OU MODIFICATION**: Sur lettre du chef de service de l'unité de soin indiquant la nature de la modification :
  - ◆ ajout ou suppression d'un médicament (nom, forme, dosage, quantité en toutes lettres)
  - ◆ augmentation ou diminution de la quantité détenue (nom, forme, dosage, quantité initiale et finale en toutes lettres )
  - ◆ joindre la feuille rose « Dotation de stupéfiants » correctement remplie

##### 15.1.2.2. augmentation ponctuelle de dotation

Pour le week-end, il arrive fréquemment que les services demandent une dotation exceptionnelle. Le prescripteur doit établir une ordonnance extraite du carnet à souches en précisant pour le médicament demandé “demande de dotation exceptionnelle” ainsi que la date de la demande.

Cette demande exceptionnelle apparaît également sur le bond rose de “dotation de stupéfiants”. Il faudra veiller le lundi (généralement) à faire parvenir à la pharmacie les médicaments non administrés ainsi que les prescriptions et relevés nominatifs correspondants aux produits puisés dans la dotation exceptionnelle

##### 15.1.2.3. prescription d'un médicament hors dotation

Le prescripteur établit dans ce cas une ordonnance nominative extraite du carnet à souches précisant nom du patient, posologie et durée de traitement (***MAXIMUM 7 JOURS QUEL QUE SOIT LE STUPEFIANT***).

Cette ordonnance entraîne la dispensation du nombre de prises correspondant à la posologie et durée du traitement

Le suivi d'administration s'effectuera par l'intermédiaire du relevé nominatif, soit lors de la demande de renouvellement avec l'ordonnance de prolongation, soit à la fin du traitement.

### 15.1.3. DISPENSATION

#### 2 CAS :

##### 15.1.3.1. service ayant une dotation

Ceci correspond à un renouvellement de dotation avec présences d'ordonnances nominatives (justifiant le traitement) en plus des documents habituels

**Figure 1**

<p><b>Feuille rose “dotation de stupéfiants”</b> <b>Grand format</b> Une feuille pour plusieurs médicaments + <b>Relevés nominatifs</b> Un relevé par médicament par dosage et par patient + <b>Ordonnances nominatives</b></p>	<p><b>DISPENSATION</b></p>
---	----------------------------

Remarque : il n'est plus nécessaire de rapporter à la pharmacie les ampoules vides des médicaments buvables ou injectables.

Cas particulier : Certains services d'anesthésie (ex : neurochirurgie, neuroradiologie) utilisent des relevés nominatifs avec nom du médicament pré-imprimé et ils sont autorisés à utiliser un relevé nominatif par médicament pour tous les patients

##### 15.1.3.2. service sans dotation

Plusieurs cas sont à envisager :

- ❑ **POUR UN NOUVEAU TRAITEMENT :**

**Figure 2**

<p>Ordonnance nominative (carnet à souche)</p>	<p><b>DISPENSATION</b></p>
--	----------------------------

□ **POUR UN RENOUVELLEMENT DE TRAITEMENT :**

❖ **Après durée prévue du traitement :**

**Figure 3**

<b>Nouvelle ordonnance nominative</b> + <b>Relevé nominatif de suivi d'administration</b> (correspondant à la première partie du traitement)	<b>DISPENSATION</b>
---	---------------------

❖ **Avant la fin initialement prévue du traitement :**

= cas d'une modification de traitement concernant la posologie (diminution ou augmentation) ou changement de médicament.

**Figure 4**

<b>Relevé nominatif</b> (correspondant aux administrations) + <b>Nouvelle ordonnance</b> (pour le nouveau médicament ou la nouvelle posologie) + <b>Reliquat du médicament non utilisé</b>	<b>DISPENSATION</b>
---	---------------------

#### **15.1.4. Bibliographie**

Dispensation des stupéfiants selon l'arrêté du 31 mars 1999  
Protocole pharmaciens/internes/préparateurs  
Rubrique Pharmacie centrale CHU Nancy médicaments stupéfiants

### **15.2. Modalités de délivrance des stupéfiants en ville**

#### **15.2.1. Prescription**

Toutes prescription de stupéfiants, quelles soient établies par le medecin généraliste, spécialiste ou hospitalier doivent s'effectuer sur des ordonnances sécurisées.  
Elles remplacent le carnet à souches depuis le 30 octobre 1999.

Les caractéristiques de ces ordonnance sont les suivantes :

- Format laissé aux choix de l'établissement
- Prescription manuscrite ou informatique
- Eléments de protection :
  1. papier filigrané blanc naturel sans azurant optique ;

2. pré-impression en bleu d'une intensité donnée de l'identification de l'établissement, du nom du responsable de l'unité de soins, d'une zone permettant à chaque professionnel de santé d'indiquer son nom, sa qualité, les numéros de téléphone et, le cas échéant, de télécopie et de messagerie électronique auxquels le prescripteur peut être contacté ;
  3. numéro d'identification par lot d'ordonnances ;
  4. double carré pré-imprimé en micro-lettres pour indiquer le nombre de médicaments prescrits
- Numéro d'inscription de l'établissement, entité géographique, fichier national des établissements sanitaires et sociaux
  - Identifiant du prescripteur, lorsqu'il existe

**15.2.2. Condition de prescription des stupéfiants : durée maximale de prescription et modalités de fractionnement**

**Tableau 33**

Substance	Prescription en jours	Spécialité Dosage	Fractionnement	Liste	Voie	En toutes lettres	Remarques
Méthylphénidate et ses sels	7	Pas de spécialité existante	non	Stup	Injectable	oui	
Morphine et ses sels	7	Chlorhydrate de morphine® 10 , 20 et 40 mg/ml	non	Stup	Injectable SC IM IV	oui	
Nabilone	7	Pas de spécialité existante	non	Stup	Autre que par voie orale	oui	
Pentazocine	7	FORTAL® 30 mg/ml	non	Stup	Injectable SC IM IV	oui	
Péthidine et ses sels	7	DOLOSAL® 100mg/2ml	non	Stup	Injectable SC IM IV	oui	
Phendimétrazine et ses sels	7	Pas de spécialité existante	non	Stup	Injectable	oui	
Phénopéridine	7	R1406® 2mg/2ml	non	Stup	Injectable IV	oui	Usage hospitalier
Oxycodone	7	EUBINE® 20mg	non	Stup	Rectale	oui	
Rémifentanyl	7	ULTIVA® 1, 2, 5 mg	non	Stup	Injectable IV	oui	Usage hospitalier
Sufentanyl	7	SUFENTA® 10µg/2ml 50µg/10ml	non	Stup	Injectable péridurale	oui	Usage hospitalier
Morphine sulfate	28	SKÉNAN LP® (10, 30, 60, 100, 200 mg) MOSCONTIN LP® (10, 30, 60, 100, 200 mg) KAPANOL LP® (20, 50, 100 mg) SEVREDOL®	non	Stup	Orale LP	oui	PIH pour forme LP à 200 mg
	14	ACTISKENAN® 5, 10, 20, 30 mg (forme à libération immédiate)	non	Stup	Orale Libération immédiate	oui	

Substance	Prescription en jours	Spécialité Dosage	Fractionnement	Liste	Voie	En toutes lettres	Remarques
Morphine et ses sels	28	Chlorhydrate de morphine <sup>®</sup> 10,20 et 40 mg/ml	non	Stup	Système actif	oui	
Méthylphénidate	28	RITALINE <sup>®</sup> 10 mg	non	Stup	Orale Cp	oui	PIH
Buprénorphine	30	TEMGESIC <sup>®</sup> 0,2 mg	non	1	Orale	oui	
Buprénorphine	28	SUBUTEX <sup>®</sup> 0.4, 2 et 8 mg	Oui /7 jours	1	Orale	oui	
Fentanyl	28	DUROGESIC <sup>®</sup> 25, 50, 75 et 100µg/h	Oui /14 jours	Stup	Dispositif transdermique	oui	
Hydromorphone et ses sels	28	SOPHIDONE <sup>®</sup> LP 4, 8, 16 et 24 mg	non	Stup	Orale LP	oui	Commercialisation Fin 99 début 2000
Morphine et ses sels	28	Morphine buvable Meram SEVREDOL <sup>®</sup> 10 et 20 mg ACTISKENAN INJECTABLE <sup>®</sup>	non	Stup	Orale non LP	oui	
Acétylméthadol et ses sels	7	Pas de spécialité existante	non	Stup		oui	
Alfentanil et ses sels	7	Rapifen <sup>®</sup> 1 et 5 mg	non	Stup	Injectable IV	oui	Usage hospitalier
Dexamphétamine et ses sels	7	Pas de spécialité existante	non	Stup		oui	
Fenbutrazate et ses sels	7	Pas de spécialité existante	non	Stup	Injectable	oui	
Fénétylline et ses sels	7	Pas de spécialité existante	non	Stup	Injectable	oui	
Fentanyl et ses sels	7	FENTANYL <sup>®</sup> 0,1 et 0,5 mg	non	Stup	Inject. IV	oui	Usage hospitalier
Méthadone et ses sels	7	METHADONE <sup>®</sup> 5,10,20,40 et 60 mg	Oui /7 jours	Stup	Orale	oui	PIH

### **15.2.3. Bibliographie**

*LES NOUVELLES PHARMACEUTIQUES*

BIMENSUEL numéro 181\_jeudi 7 octobre 1999-pages9, 10, 11

*LE MONITEUR DES PHARMACIES*

CAHIER1 du numéro 2327 du 13 novembre 99

### **15.3. Administration d'une thérapeutique et/ou d'une hydratation par voie sous-cutanée**

Avec le développement des soins palliatifs, le corps médical a été sensibilisé aux traitements permettant d'assurer le confort des patients atteints de maladies graves et ce jusqu'à leur mort. Les médicaments nécessaires doivent être administrés par voie orale tant que cela reste possible. Quand un sujet ne peut plus avaler, la voie rectale n'est pas toujours utilisable et peut être remplacée par la voie sous-cutanée (SC). Celle-ci est préférable aux voies intramusculaires (IM) ou intra-veineuses (IV) inconfortables pour le patient ou nécessitant une surveillance rapprochée. La facilité d'administration et de surveillance de la voie SC en font une technique à bien connaître pour qui soigne des patients en fin de vie. Différents médicaments peuvent être utilisés, sous forme de bolus ou de manière continue à l'aide d'un pousse-seringue électrique.

#### **15.3.1. Indications de la voie sous-cutanée en phase terminale**

- ❶ Douleurs très aiguës ou non calmées par le traitement oral ;
- ❷ Vomissements non contrôlés ;
- ❸ Dyspnée, agitation, troubles de la conscience (coma, confusion) empêchant la prise du traitement oral ;
- ❹ Dysphagie, troubles de la déglutition.

#### **15.3.2. Contre - indications**

Les contre - indications absolues sont limitées aux infections cutanées diffuses. Un traitement anticoagulant ou des troubles de la coagulation sont des contre-indications relatives. Il convient aussi d'éviter de piquer dans des zones œdématisées où il existe un risque d'infection et dans celles où le tissu sous-cutané apparaît très mince.

#### **15.3.3. Avantages**

- Contribution au confort du patient en limitant les agressions cutanées par piqûres ;
- Eviter le maintien d'une voie IV ;
- Possibilités de sites d'injections variés ;
- Facilité de mise en place ;
- Simplicité de surveillance et de manipulation ;
- Diminution des risques d'infections ;
- Absence de risques de thromboses veineuses.

#### **15.3.4. Inconvénients**

- Limitations des quantités d'apport (jusqu'à 1500 ml / 24 heures par site d'injection)
- Risque d'œdèmes localisés, réversibles après l'arrêt de la perfusion (des études ont montré l'inutilité de la Hyaluronidase). Le glucose présente l'inconvénient d'entraîner l'accumulation de liquide au lieu d'injection. Il ne doit donc pas être utilisé sans l'adjonction de chlorure de sodium.
- Utilisation impossible de certains solutés hypertoniques et de certains médicaments.

#### **15.3.5. Matériel**

##### 15.3.5.1. Matériel de base

- ⇨ un microperfuseur double ailette avec aiguille de calibre 23 ou 25 G
- ⇨ un pansement transparent type OPSITE
- ⇨ Alcool à 70° et compresse pour aseptie cutanée

A compléter par :

##### 15.3.5.2. Pour l'administration discontinue d'une thérapeutique

- ⇨ un bouchon obturateur
- ⇨ une seringue
- ⇨ une aiguille à prélèvement
- ⇨ le(s) médicament(s) prescrit(s)

##### 15.3.5.3. Pour l'administration continue d'une thérapeutique

- ⇨ un prolongateur
- ⇨ Le matériel à perfusion continu : pousse-seringue électrique, pompe à perfusion portable ou non, infuseur
- ⇨ Le(s) médicament(s) prescrit(s).

##### 15.3.5.4. Pour l'administration d'une hydratation

- ⇨ tubulure
- ⇨ Soluté prescrit.

#### **15.3.6. Les sites d'injections**

Le choix du site se fait si possible avec la participation du patient en fonction de sa sensibilité locale, de son autonomie (mobilisation) de la facilité d'accès.

Utilisation de tout tissu sous-cutané en quantité suffisante, en l'absence d'érosions cutanées et d'œdèmes.

Les sites habituellement sont la racine des bras et des cuisses, les parois thoraciques abdominales ou sous-scapulaires. Les sites au niveau du dos sont intéressants pour les personnes agitées ou confuses.

### **15.3.7. Techniques de pose**

- ❶ Avant la pose, purger le microperfuseur avec le produit médicamenteux prescrit ;
- ❷ Mise en place après aseptie cutanée : Faire un pli cutané et introduire l'aiguille avec un angle de 30 à 45° , en direction de la partie supérieure du corps ;
- ❸ Après son introduction, pivoter l'aiguille biseau vers le bas, pour permettre un accès à une plus grande surface d'absorption ;
- ❹ Fixer avec un pansement transparent en notant la date de pose ;
- ❺ Changer le microperfuseur et le site d'injection une fois par semaine ou plus fréquemment en fonction de l'état local.

- En administration discontinue, il ne doit pas être pratiqué de rinçage ni d'aspiration.
- En administration continue, le produit à administrer doit être dilué dans le plus petit volume possible (ex : 12 ml/24 h pour un débit de 0,5 ml/h ou 24 ml /24 h soit 1 ml /h).
- Pour l'hydratation, le débit est à adapter selon la prescription, en général de 1 à 2 ml/mn. Il reste la possibilité de perfusion sur un temps limité (ex : 1000 ml sur 8 heures la nuit).

### **15.3.8. Surveillance**

#### 15.3.8.1. Locale

- Recherches de signes inflammatoires ou infectieux : rougeurs, œdèmes, érythèmes, induration. En leur présence, changer de site d'injection. La cause exacte de ces réactions locales reste encore inconnue : Présence de particules de verre, nécrose graisseuse aseptique, infection infra-clinique, toxicité locale du produit, allergie à l'aiguille. Cette dernière possibilité est évoquée lorsque des réactions surviennent moins de 12 heures après la pose d'une perfusion d'un produit isolé. Les solutions très concentrées ou hyper ou hypotoniques sont le plus souvent responsables de réactions locales.
- Saignement au point de piqûre : il y a atteinte d'un vaisseau, il faut changer le point d'injection.
- Au cours de l'injection, s'il y a des fuites, c'est que le microperfuseur n'est plus en place ou le système désolidarisé, il faut changer le site. Si par contre, l'injection est difficile, cela signifie que le microperfuseur est bouché, il faut donc aussi changer le site.

#### 15.3.8.2. Du patient

- Surveiller l'efficacité du traitement
- Surveiller la survenue d'effets indésirables en rapport avec le médicament prescrit.

### 15.3.9. Les associations médicamenteuses

S'il est en général préférable d'éviter les associations, certaines sont connues pour être compatibles chimiquement :

- La Morphine, mélangée à tout autre produit, ne précipite pas ;
- La Scopolamine, mélangée à tout autre produit, ne précipite pas ;
- Le mélange, Morphine-Scopolamine, avec tout autre produit ne précipite pas ;
- Il existe une incompatibilité physique (un précipité) pour certains mélanges entre co-analgésiques.

### 15.3.10. Les produits utilisables

Tableau 34

DCI et spécialités	Indications	Posologie	Précautions d'emploi
<b>ANTALGIQUES</b>			
Chlorhydrate de  Morphine  ampoules de 1 ml à 10 ou 20 mg	Douleurs sévères  Agonie difficile avec agitation  Dysphagie  Toux  Dyspnée terminale	➤ Dose injectable =1/2 de dose orale ➤ Pas de dose habituelle, ni de posologie limite ➤ Sauf urgence, on peut commencer après un bolus, à 0,5 ou 1 mg/h en continu voire 0,25 mg/h chez le vieillard	Prévenir les nausées par un antiémétique et la constipation par un laxatif

Tableau 35

DCI et spécialités	Indications	Posologie	Précautions d'emploi
<b>ANTI – EMETIQUES</b>			
<b>Métoclopramide</b>  <b>PRIMPERAN®</b>  ampoules de 2 ml à 10 mg	Nausées, vomissements notamment si hypertension	<i>½ à 1 ampoule</i> 1 à 3 fois/jour	Bonne tolérance locale
	Hoquet	1 ampoule	
<b>Halopéridol</b>  <b>HALDOL</b>  ampoules de 1 ml à 5 mg	Nausées, vomissements ;  Action antalgique propre ;  Hallucinations avec angoisses.	2,5 à 5 mg/jour  ou 3 fois/semaine peut suffire chez le sujet âgé	Bonne tolérance locale.  Possible précipitation dans du NaCl 0,9%. Utiliser du Glucose 5%
	Anxiété	5 à 10 mg le soir ou 2 fois/jour	
	Agitation	5 mg/heure jusqu'à stabilisation (jusqu'à 4 amp/jour)	
<b>Méthotriméprazine</b>  <b>NOZINAN®</b>  ampoules de 1ml à 25 mg	Nausées, vomissements  Action antalgique propre (20 mg = 10 mg de Morphine)  Angoisses	12,5 à 50 mg 1 à 3 fois/jour	Parfois irritation locale à forte concentration  (contient des sulfites)
	Si urgence, (dyspnée) avec Midazolam (HYPNOVEL®)	25 mg en bolus	
<i>Chlorpromazine</i>  <b>LARGACTIL®</b>  ampoules de 5 ml à 25 mg	Nausées, vomissements, hoquet  Douleur rectale, ténésme  Tremblements, clonies en phase terminale	25 à 100 mg en 1 à 3 injections/jour	Irritant en SC en continu

<b>Ondansétron</b>  <b>ZOPHREN®</b>  ampoules de 2ml à 4mg ampoules de 4ml à 8mg	Chimiothérapie hautement émétisante  Son utilisation pour des vomissements ne répondant pas aux autres anti-émétiques a été décrite. A confirmer.	Débuter à 1 mg/heure	Bonne tolérance locale  Ne pas mélanger avec les solutions bicarbonatées  Compatible avec les solutions salées et glucosées isotoniques, Mannitol 10% et RINGER
---	---	----------------------	---

Tableau 36

DCI et spécialités	Indications	Posologie	Précautions d'emploi
<b>SEDATIVES</b>			
<b>Midozolam</b>  <b>HYPNOVEL®</b>  ampoules de 1 ml à 5 mg	Anxiété	2 à 10 voire 30 mg/jour	
	Contractures musculaires	20 à 40 mg/jour	
	Convulsions, myoclonies	30 à 60 mg/jour	
	Agitation terminale anxieuse	5 à 10 mg/injection avec de la Morphine	
	Asphyxie terminale par hématoxose impossible  Situations critiques ou urgentes (ruptures vasculaires, agonies difficiles)	0,05 à 0,1 voire 0,5 mg/kg en une injection puis 15 à 30 mg/jour	
<b>Phénobarbital</b>  <b>GARDENAL®</b>  ampoule à 40 mg	Convulsions sauf HTIC  N'est pas un médicament de l'urgence	60 mg 2 fois/jour  130 à 260 mg/jour en SCC (après la dose de charge de 65 à 130 mg)	Attention : longue demi-vie (50 à 140H) et résorption irrégulière  Diluer dans NaCl 0,9%

Tableau 37

DCI et spécialités	Indications	Posologie	Précautions d'emploi
<b>ANTI-CHOLINERGIQUES</b>			
<b>ATROPINE</b>  ampoules de 1ml à 0.25, 0.5 et 1 mg	Même utilisation que la Scopolamine. L'atropine est utilisée quand celle-ci a des effets sédatifs gênants	Idem	
<b>SCOPOLAMINE</b>  ampoule à 0,125 mg ampoules à 0,25 mg	Situations critiques ou urgentes, agonies difficiles (seule ou avec Morphine)	0,4 à 0,6 mg en bolus	
	Encombrement broncho-pulmonaire, dyspnée terminale, râles de l'agonie	0,2 à 0,5 mg 4 à 6 fois/jour	
	Vomissements rebelles de l'HTIC (après corticoïdes) ou de l'occlusion intestinale.	0,125mg toutes les 4 ou 6 heures	
	Douleurs coliques	0,8 à 2 mg/jour en continu	
<b>CORTICOIDES</b>			
<b>Déxaméthasone</b>  <b>SOLUDECADRON®</b>  ampoules à 4 mg	Action anti-œdémateuse  Métastases cérébrales avec HTIC  Obstruction tumorale bronchique, ORL	En général, 20 à 40 mg/jour	Présence de sulfites (conservateurs) allergisants
<b>Méthylprednisolone</b> <b>SOLUMEDROL®</b>  ampoules à 20, 40, 120 et 500 mg	Obstruction lymphatique, lymphangite carcinomateuse  Douleurs par compressions nerveuses	40 à 60 mg/jour ou plus	

**Tableau 38**

<b>DCI et spécialités</b>	<b>Indications</b>	<b>Posologie</b>	<b>Précautions d'emploi</b>
<b>ANTI ACIDES</b>			
<b>Ranitidine</b>  <b>AZANTAC®</b>  ampoules de 2 ml à 50 mg	Symptômes d'ulcère gastrique  Reflux gastro-oesophagien  Œsophagite érosive  Prévention d'ulcère gastrique chez les patients vulnérables	SC de 100 à 150 mg/jour	

## BIBLIOGRAPHIE

### ⇒ OUVRAGES

*"Handbook of Palliative care of cancer"*

A. Walter et N. L. Caroline Butterworth Heinemann 485p.

*"Soins palliatifs et traitement de la douleur chronique"*

La Revue Prescrire, Edition 1998.

### ⇒ ARTICLES

J.M. Levin

D. Schiff

JS. Loeffler

*"Complications Of Therapy For Venous Thromboembolic Disease In Patients With Brain Tumors"*

Neurology, 43, 1111-1114, 1993.

G. Laval

E. Desforges

R. Schaerer

*"Le Traitement des Symptômes autres que la Douleur en Soins Palliatifs et à la Phase Terminale"*

La revue du praticien, Médecine générale, Tome 6, n°174, avril 1992.

C.H Rapin

*"De L'éthique Clinique à la Nutrition. pour une Meilleure Qualité de Vie en Fin de Vie : L'alimentation"*

La revue du praticien. Médecine générale, tome 5, N° 130, 1991.

R.M. Cann

W.J. Hall

A. Groth Juncker

*"L'assistance Nutritionnelle des Mourants n'est pas toujours justifiée"*

JAMA H, vol 7, n°59, janvier 1995,

M. Filbet

*"Nutrition et Hydratation des Patients en Fin de Vie"*

La revue du praticien, Médecine générale, tome 11, n°386, juin 1997.

C. Maulard-Durdux

C. Hennequin

S. Delanian

*"Traitements des Nausées et Vomissements et de la dénutrition"*

La revue du praticien, Médecine générale, tome 9, n°289, mars 1995.

- D. Abry  
B. Lelut  
E. Revol- Buisson  
*"Conseils Diététiques pour un Patient en fin de vie"*  
Soins, n°612, janvier- février 1997
- B. Burucoa  
*"Symptômes d'inconfort autres que la douleur en fin de vie"*  
La revue du praticien, 1999, 49.
- M.H. Salamagne  
S. Pourchet  
*"Douleur en fin de vie : évaluation et prise en charge"*  
La revue du praticien, 1999, 49.
- J. Pillot  
*"Aspects psychorelationnels de la fin de vie"*  
La revue du praticien, 1999, 49.
- G. Desfosses  
*"Soins palliatifs au cours des cancers"*  
La revue du praticien, 1999, 49.
- R. Schaerer  
*"Ethique et fin de vie"*  
La revue du praticien, 1999, 49
- C. Mazzocato  
N. Steiner(Genève)  
*"Contrôle des symptômes en soins palliatifs : la dyspnée terminale"*  
Méd et hyg, 50,1164-1170, 1992.
- J. Pillot  
G. Desforges  
*"L'approche psychologique des malades en fin de vie"*  
La revue du praticien, Médecine générale, tome 6, n°182, juin 1992.
- F. Hochberg  
R. Linggood  
S. Wolfson  
*"Quality and duration of survival in glioblastoma multiforme"*  
JAMA, 241, 1016-1018, 1979
- J. Bernat  
*"End of life decision making in neurooncology"*  
Dinner seminar. American Academy of Neurology, Boston, 12/19 april 1997.
- J.L. Schlienger  
P. Chapelain  
Q. Imler  
*"Syndrome de manque aux corticoïdes : un diagnostic d'exclusion difficile, souvent méconnu."*  
La Revue du Praticien, 6, 174, 893-895, 1992.
- D. Buthiau  
J.C. Piette  
M. Ducerveau  
*"Steroid-induced epidural lipomatosis : CT survey."*  
J. Comput. Assist.Tomogr. 12, 501-503, 1988.

- A. Jacox  
D. Caar  
R. Payne  
*"New clinical practice guidelines for management of pain in patients with cancer."*  
The New England Journal of Medicine, 330, 9, 651-655, 1994.
- C. Cleeland  
D. Gonin  
E. Hatfield  
*"Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer."*  
The New England Journal of Medicine, 330, 9, 592-596, 1994.
- O. Devinsky  
*"Outcome research in Neurology: incorporating health-related quality of life."*  
Annals of Neurology, 37, 2, 141-142, 1995.
- M. Zarka  
N. Brasseur  
*"Les traitements de la douleur chronique cancéreuse."*  
La Revue Du Praticien, 6, 177, 1065-1069, 1992.
- P. Poulain  
Q. Collin  
*"Savoir prescrire un antalgique non morphinique en cancérologie."*  
La Revue Du Praticien, 5, 151, 2161-2166, 1991.
- I. Krakowski  
*"Douleur et Cancer : actualités."*  
Bulletin du Cancer, 86, 1, 105-113, 1999.
- I. Krakowski  
*"Douleurs liées au cancer : impact, mécanismes et causes"*  
La Presse Médicale, 26, 36, 1740-1745, 1997.
- D. Theau  
*"Diagnostic et traitement de la douleur du cancéreux en fin de vie"*  
Le Concours Médical, 115, 01, 15-20, 1993.
- M. Chatel  
N. Frenay  
C. Lebrun  
*"Les tumeurs gliales malignes. Leur prise en charge au quotidien."*  
Tumeurs gliales, Paris, 1996, 147- 157.