Quoi de neuf pour les voies d'administration en fin de vie?

Isabelle Beaulieu, pharmacienne
Maison Michel-Sarrazin et
Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)
Congrès AQSP - Mai 2018

Objectifs de la présentation

- Énoncer les possibilités offertes par l'administration des médicaments par les voies sous-cutanée, transmucosale (sublinguale et buccogingivale) et intrarectale;
- Décrire les caractéristiques propres à chaque voie d'administration;
- Illustrer l'application de l'utilisation de ces voies chez les patients en soins palliatifs.

Maison Michel Sarrazin

Déclaration de conflits d'intérêt réels ou potentiels

Conférencière: Isabelle Beaulieu

Je n'ai aucun conflit d'intérêt réels ou potentiel en lien avec le contenu de cette présentation

Maison Michel Sarrazin

Mise en garde

- Étant le plus souvent des rapports de cas ou de petites études, les données présentées ici ont un niveau de preuve le plus souvent faible.

- Le jugement du clinicien est essentiel avant d'appliquer ces données à la clinique.

- Se référer aux références originales pour plus de détails.

Maison Michel Sarrazin

La voie sublinguale et buccogingivale

MAISON Michel Sarrazin

Voie sublinguale et buccogingivale

- Avantages
  - Facile d'accès
  - Peu invasive
  - Technique d'administration simple
  - Absorption et début d'action rapide
  - Éviter premier passage hépatique

MAISON Michel Sarrazin

Voie sublinguale et buccogingivale

- Anatomophysiologie:
  - Réseau riche de vaisseaux sanguins et lymphatiques

- Facteurs favorisants:
  - Médicament liposoluble
  - Médicaments peu ionisé au pH de la bouche (6 à 7)
  - Utilisation de comprimés non enrobés plutôt que solutions
  - Utilisation de solutions concentrées

Maison Michel Sarrazin

Voie sublinguale et buccogingivale

- Limites:
  - Goût
  - Salivation excessive
  - Volume maximum ≅ 1 à 2 mL (idéalement: < 0,5mL)
  - Temps de « séjour » sous la langue
  - Abstention de boire, manger, fumer,…parler
  - Altération de la muqueuse buccale

Maison Michel Sarrazin

Voie buccogingivale

- Administration du médicament dans le cul-de-sac situé entre la muqueuse jugale et la gencive inférieure plutôt que sous la langue

- Avantageux chez les patients inconscients ou ayant des difficultés à garder le médicament sous la langue suffisamment longtemps

Maison Michel Sarrazin

Voie buccogingivale

Le site d'administration pour la voie buccogingivale se trouve dans le cul de sac entre la joue et la gencive

MAISON Michel Sarrazin

Voie sublinguale et buccogingivale

- Mode d ’administration
  - Placer le comprimé ou la solution sous la langue, dans le sillon buccogingival (même si patient inconscient)
  - Maintenir en place sans croquer ou avaler jusqu’à…;
  - **Si bouche sèche** pour les comprimés
    - Mettre quelques gouttes d’eau sous la langue pour permettre la dissolution
    - Écraser le comprimé et mélanger avec un peu de liquide
  - **Si bouche sèche** pour les liquides
    - Pour les liquides l’absorption sera facilitée

MAISON Michel Sarrazin

Attention

- Comprimés à dissolution orale:
  - Absorbés par la voie digestive et non par voie transmucosale
  - Dissolution instantanée
    - Permet l'administration de médicaments par voie orale chez des patients dysphagiques

Médicaments souvent utilisés en pratique – Voie sublinguale

- Benzodiazépines: alprazolam, bromazepam, clonazépam, lorazepam, midazolam

- Opioïdes: fentanyl, sufentanil, méthadone

Maison Michel Sarrazin

Voie sublinguale - Nouveautés

- Amitriptyline
  - 1 rapport de cas
    - Comprimé écrasé donné par voie transmuqueuse buccale
    - Patient avec syndrome de l'intestin court
    - Dose initiale de 25 mg die, augmenté ad 125mg die
    - Dose efficace et tolérée: 75 mg die
- Furosémide
  - Étude chez 11 sujets sains
    - Comprimé de 20mg sublingual gardé en place durant 5 minutes
    - Biodisponibilité un peu supérieure à per os (59% sublinguale vs 47% per os)
    - En clinique, dose équivalente à per os utilisée

Maison Michel Sarrazin

Voie sublinguale - Nouveautés

- Halopéridol
  - Propriétés physico-chimiques favorables
  - Rapporté comme faisant partie de trousses de confort pour le domicile pour nausées et agitation
  - Aucune donnée pharmacocinétique disponible
- Kétamine
  - Données disponibles avec formulation sublinguale non disponible au Canada
  - Dose de 25 mg donnée pour le traitement de douleur incidente.
  - Soulagement en 5 minutes
  - Peu d'effet indésirable

Maison Michel Sarrazin

Voie sublinguale - Nouveautés

- Méthotriméprazine
  - Aucune information retrouvée dans la documentation scientifique
  - Aucune donnée pharmacocinétique disponible
  - Selon expérience clinique, solution injectable irritante ayant causé un ulcère
  - Certains cliniciens utilisent les comprimés
- Olanzapine
  - Absorption sublinguale minime selon la source officielle du fabricant Lilly

Maison Michel Sarrazin

Voie sublinguale - Nouveautés

- Oxybutynine
  - Étude randomisée avec placebo de 46 patients
    - Oxybutynine 5 mg sublingual q 8 hres x 24hres
    - Traitement de douleurs secondaires à la sonde vésicale en post prostatectomie
    - Diminution de l'incidence de la douleur (17% vs 65%)
    - Diminution de la consommation de tramadol de 65%
    - Pas d'effet indésirable rapporté

Maison Michel Sarrazin

Voie sublinguale - Nouveautés

- Autres:
  - Captopril
    - Étudié dans le traitement des urgences hypertensives
  - Clonidine
    - Données pharmacocinétiques comparables à voie orale
  - Propranolol
    - Effets comparables à la voie orale
  - Vérapamil
    - Biodisponibilité plus grande que la voie orale (150%)
  - Nifédipine
    - administration non recommandée

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale

MAISON Michel Sarrazin

Voie intrarectale

- Avantages:
  - Facilité d'utilisation
  - Apprentissage possible patient ou proches aidants
  - Peu coûteuse par rapport à d'autres options

- Contre-indications:
  - Neutropénie
  - Thrombocytopénie
  - Diarrhée
  - Pathologie anorectale

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale

- Limites
  - Présence de selles dans le rectum / diarrhée
  - Voie d'administration très (trop) souvent utilisée
  - Irritation locale possible
  - Facteurs psychosociaux et acceptabilité
  - Mobilisations douloureuses
  - Volume maximum ≅ 10-25 mL

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale

- Facteurs favorisants:
  - Solutions aqueuses ou alcooliques > suspensions ou suppositoires.
  - Solutions légèrement alcalines
- Modes d ’administration:
  - Lorsque disponible, utiliser la formulation liquide
  - Petite seringue lubrifiée
  - TNG coupé ou sonde rectale lubrifiée et aboutée à une seringue
  - Comprimé longue action ou capsule lubrifiés
  - Comprimés courte action écrasées et dilués dans 5 à 10ml d’eau (favorise absorption)
  - Adapter la dose et la posologie à la formulation utilisée
- Médicaments par voie intrarectale pourraient aussi être administrés par colostomie- Voir Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes. 2018, 5e édition pour plus de détails.

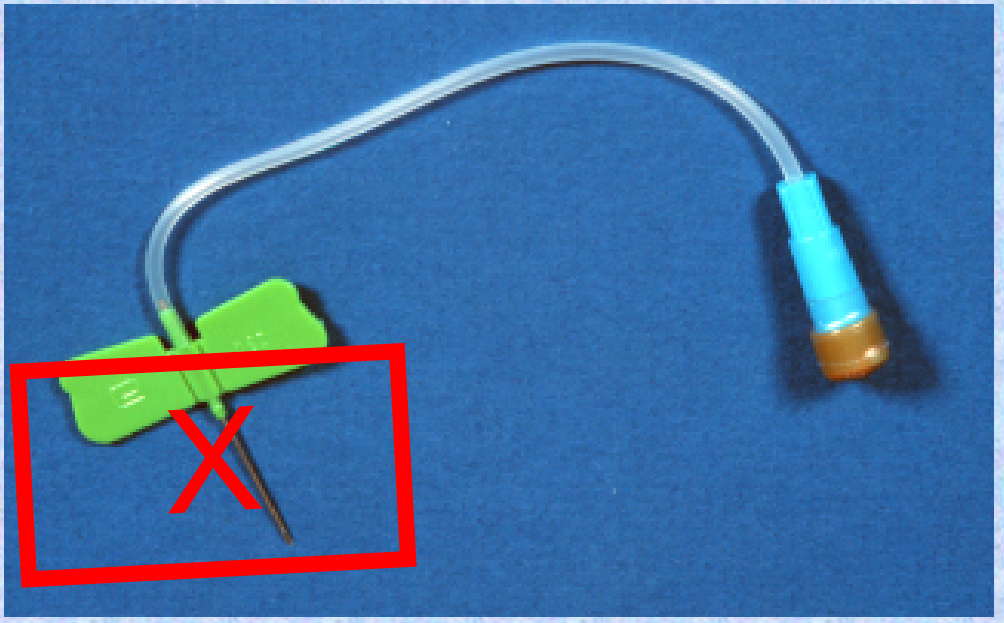
Maison Michel Sarrazin

CANULE RECTALE

TUBE NASO-GASTRIQUE

SONDE RECTALE

PAPILLON SANS AILETTE



Médicaments souvent utilisés en pratique – Voie intrarectale

- Acide Valproïque (sirop)
  - Biodisponibilité équivalente à per os
- Diazepam
  - Préparation commerciale (Diastat^{MD})
  - Absorption rapide avec la solution injectable
- Flécaïnide
  - Biodisponibilité 98% solution injectable intrarectale vs 81% pour les comprimés per os

Maison Michel Sarrazin

Médicaments souvent utilisés en pratique – Voie intrarectale

- Fluconazole
  - Biodisponibilité des suppositoires comparable à voie orale
  - Expérience clinique avec comprimé de 100mg écrasé dilué dans 5 ml de NaCl 0,9% bien toléré par le patient
- Lamotrigine
  - Biodisponibilité vs voie orale (52 à 63%)
  - Absorption rectale mais moindre que orale
  - Écraser les comprimés et mettre dans 10ml d'eau
- Méthadone
  - Biodisponibilité 76% intrarectale vs 86% per os
  - Solution 10mg/ml, suppositoire ou capsules maison

Maison Michel Sarrazin

Médicaments souvent utilisés en pratique – Voie intrarectale

- Oméprazole
  - Suppositoire - absorption serait équivalente à per os
  - En clinique, ouvrir une capsule d'oméprazole et diluer le contenu dans 5mL d'eau et une pincée de bicarbonate de sodium. Laisser reposer 10 minutes avant l'administration
- Topiramate
  - Écraser un comprimé et mélanger dans 10mL d'eau
  - Pharmacocinétique comparable pour la voie rectale et la voie orale

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Nouveautés

- Butylbromure d'hyoscine
  - Études cliniques de l'utilisation de suppositoires pas en soins palliatifs:
    - 20mg intrarectal; diminution du travail lors de l'accouchement
    - Butylbromure d'hyoscine 10mg + kétoprofen 100mg intrarectal; efficace soulagement colique rénale aiguë
  - Étude administration intrarectale: efficace pour diminuer la motilité duodénale: dose et formulation inconnues

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Nouveautés

- Dompéridone
  - Utilisation de suppositoires non disponible au Canada
  - Biodisponibilité comparable à la voie orale
  - Absorption plus lente que la voie orale avec les suppositoires (pic 1-4hres IR vs 30 minutes po)

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Nouveautés

- Levodopa-carbidopa
  - 1 rapport de cas dans la littérature scientifique
    - Femme de 88 ans
    - Parkinson x 16 ans
    - Levodopa-carbidopa 250/25 mg qid
    - Dysphagie et paranoïa - po impossible
    - Après 1 semaine sans levodopa-carbidopa: bradykinésie et rigidité, incapable de parler
    - Essai d'une suspension acide faite avec des comprimés écrasés 100/25mg IR tid
    - Après 36 hres, capable de dire quelques mots
    - Après 4 jours, augmentation à 250/25mg IR qid
    - Dose efficace 315/32mg bid alternance avec 250/25mg bid

MAISON Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Nouveautés

- Levodopa-carbidopa
  - Recette de suspension du Regroupement des unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ):

Préparation de la suspension rectale de levodopa-carbidopa [38] Concentration : 1 comprimé / ml
10 comprimés broyés de levodopa-carbidopa 100/25 ou 250/25 mg
10 ml de 50% eau et 50 % glycérine
1 g d'acide citrique
Conserver entre 2 et 8°C pour moins 24 heures (stabilité inconnue)

- Regroupement des Unités de Courte Durée Gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec. Guide de gestion médicamenteuse en UCDG 2015. Annexe 10 : Gestion des symptômes moteurs de la maladie de parkinson en UCDG. Site Internet : http://rushgq.org/module_tableau_bord/

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Nouveautés

- Lévétiracétam
  - Données disponibles chez les enfants
  - Administration des comprimés écrasés dilués dans l'eau
  - Concentration plasmatique obtenue similaire à la voie orale
  - Administration prolongée jusqu'à 6 mois chez un enfant

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Nouveautés

- Olanzapine
  - Étude utilisant une formulation de suppositoire de 2.5 à 10 mg en soins palliatifs pour le traitement du délirium et des nausées/vomissements
  - Efficacité clinique de 82% pour le délirium et de 57% pour les nausées/vomissements
  - Pas d'analyse pharmacocinétique effectuée

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Nouveautés

- Pregabalin
  - 1 rapport de cas dans la littérature scientifique
    - Homme de 70 ans
    - Douleur neuropathique
    - Aucune fonction intestinale- pas d'absorption
    - Douleur chronique au dos
    - Soins intensifs-multiples infections
    - Douleur aiguë dorsale et abdominale
    - Divers essais d'analgésie: oxycodone, kétamine, clonidine, acupuncture, stimulation nerveuse électrique, sativex^{MD}
    - Essai pregabalin par voie intrarectale début 75mg bid ad 300mg tid: beaucoup plus confortable que depuis longtemps, diminution opioides prn

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Nouveautés

- Quétiapine
  - Étude pharmacocinétique chez 10 sujets sains avec suppositoire de 25mg
  - Biodisponibilité intrarectale 189% comparativement à la voie orale
  - Utilisation de 50% de la dose orale serait souhaitable
- Ranitidine
  - Étude pharmacocinétique de l'administration continue de 20mg/h d'une solution aqueuse de ranitidine
  - Efficacité clinique
  - Difficile de comparer cette administration continue à l'administration intermittente

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Nouveautés

- Sertraline
  - 1 rapport de cas dans la littérature scientifique
    - Femme de 55 ans
    - Cancer du poumon, pancréatite, ischémie de l'intestin
    - Duloxétine cessé (anxiété et dépression)
    - Réhospitalisée pour oedème pulmonaire et épisode d'anxiété sévère
    - Sertraline débuté à 25mg/jour, augmentation graduelle ad 100mg au jour 10
    - Absorption systémique détectable à dose de 100mg die
    - Bonne réponse clinique
    - Aucun effet indésirable

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Nouveautés

- Témazépam
  - Étude pharmacocinétique de 3 formulations différentes intrarectales de 10mg (suppositoire, solution ou capsule contenant une solution)
  - Biodisponibilité comparativement à la voie orale: suppositoire 100%, solution 94%, capsule 72%
  - Absorption plus erratique avec la capsule

Maison Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Nouveautés

- Autres
  - Ampicilline
    - Étude traitement otite moyenne aiguë
    - Efficacité comparable à per os
  - Clonidine
    - Biodisponibilité comparable à la voie orale
  - Lévothyroxine
    - Dose par voie intrarectale devrait être 1,8 fois plus élevée que celle per os
  - Propranolol
    - Concentrations plasmatiques obtenues par voie intrarectale 2 fois plus élevées que celles de la voie orale
  - Tramadol
    - Analgésie comparable à la voie orale
    - Bonne absorption en pédiatrie
  - Triméthoprim-sulfaméthoxazole
    - données contradictoires

MAISON Michel Sarrazin

Voie intrarectale - Non recommandée

- Gabapentin
  - peu absorbé
- Phénytoïne
  - peu absorbé
- Oxcarbamazépine
  - Biodisponibilité très faible (10%)
- Oxycodone/naloxone (Targin^{MD}):
  - Contre-indiquée
  - Augmentation potentielle de la disponibilité systémique de la naloxone et risque d'apparition de graves effets de sevrage
- Azithromycine
  - Étude pharmacocinétique, biodisponibilité très faible (3.2%)
- Cefoxitine
  - Biodisponibilité très faible (10%)
- Baclofène
  - Pas d'absorption rectale

MAISON Michel Sarrazin

La voie sous-cutanée

MAISON Michel Sarrazin

Voie sous-cutanée

- Anatomophysiologie:
  - Réseau capillaire et lymphatique important.

- Facteurs favorisants:
  - Solutions hydrosolubles, isotoniques
  - Médicaments de pH physiologiques (3,5 - 7,5)
  - Petites molécules

Maison Michel Sarrazin

Voie sous-cutanée

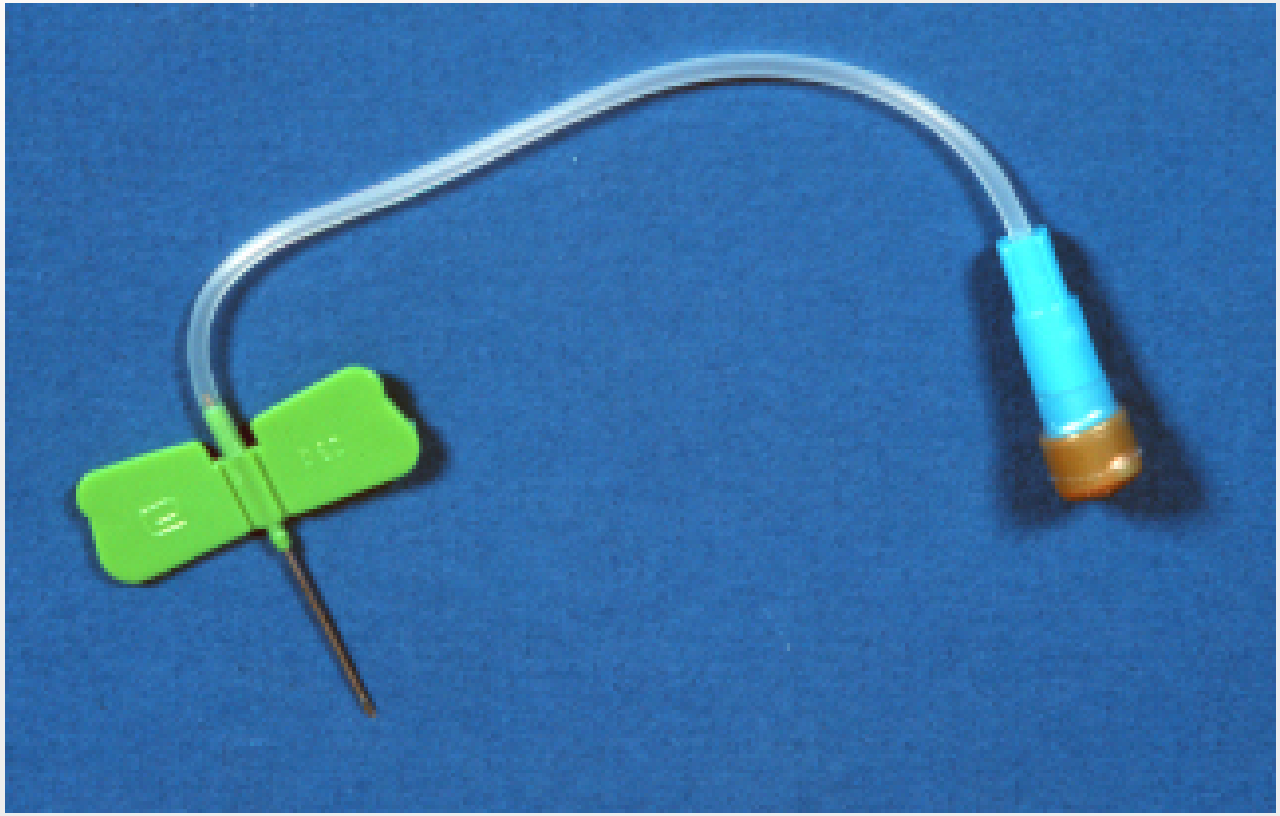
- Limites et inconvénients:
  - État de choc, œdème, anasarque, maladie vasculaire périphérique ou toute altération du réseau lymphatique (chirurgie, radiothérapie)
  - Intégrité du tissu sous-cutané
  - Solution trop acide ou trop alcaline
  - Agents de conservation ou agents solubilisants (ex: polyéthylène glycol, propylène glycol, benzoate de sodium, alcool benzylique, etc.)
  - Volume maximal $\cong$ 1 à **2 mL**
  - Nombre de papillons

Voie sous-cutanée

- Installation d'un papillon ou cathéter:
  - Diminue le traumatisme lors d'injections répétées
  - Facilite le maintien à domicile
  - Permet l'installation de perfusion continue
  - Ne remplace pas le recours à l'injection directe en cas d'urgence
  - Nécessite la vérification de l'intégrité du site d'injection
  - Association des médicaments avant de les injecter

Maison Michel Sarrazin

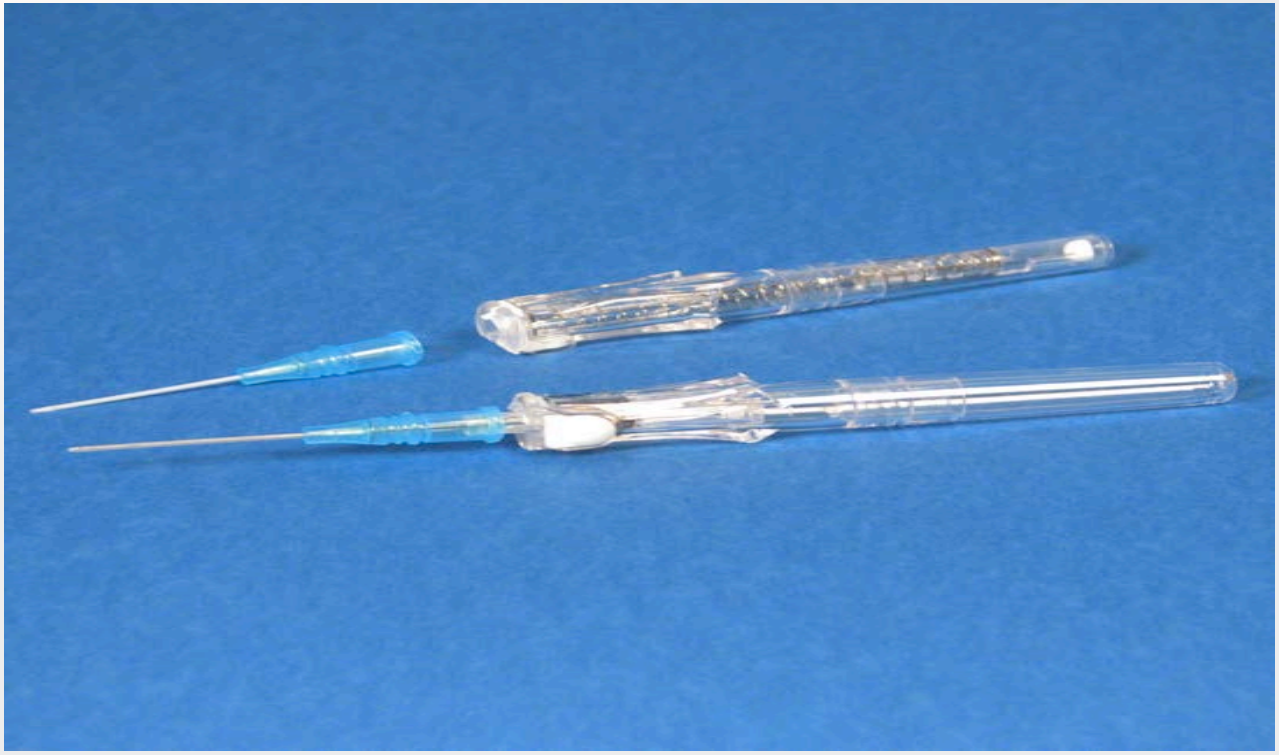
Papillon MD



Papillon

- volume résiduel
- aiguille

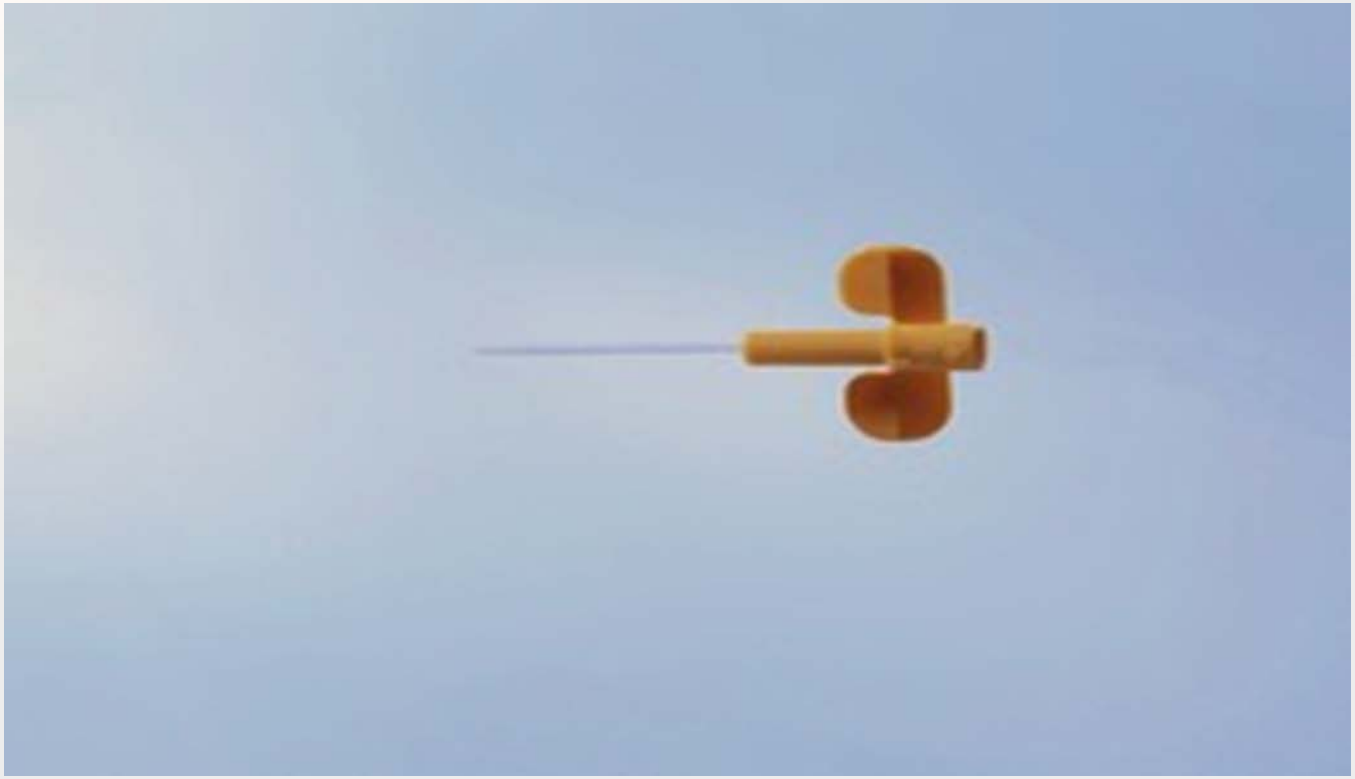
Insyte MD



Insyte MD

- volume résiduel
- pas d’aiguille

Insuflon [MD]



Insuflon [MD]

- pas de volume résiduel
- pas d’aiguille

Voie sous-cutanée

- Installation du Papillon^{MD} et Insyte^{MD}
  - Vide d'air avant l'installation avec médicament, pas de NaCl
  - Prévoir volume ad 0.45ml

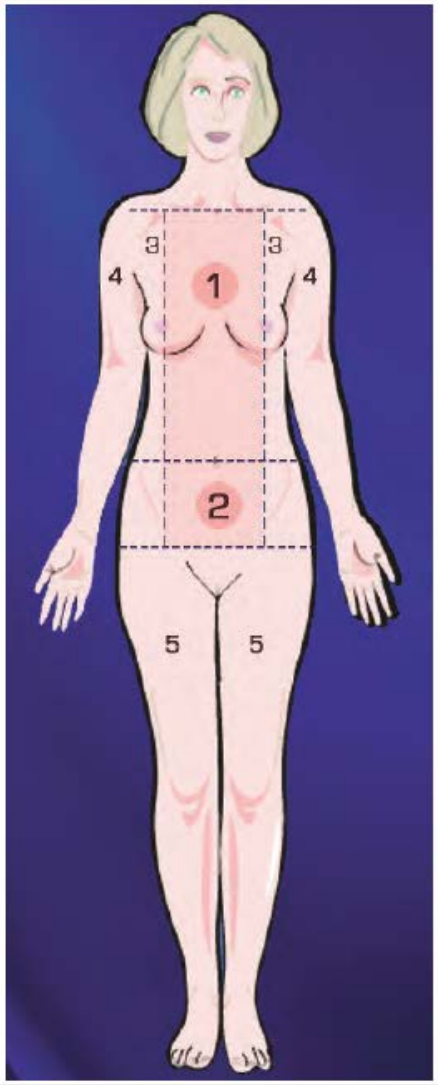
- Sites à privilégier
  - Haut du thorax + des bras
  - Zone sous-ombilicale

- Autres sites possibles (si patient moins actif):
  - Haut des cuisses
  - Dos + haut des épaules

MAISON Michel Sarrazin

Sites d'injection sous-cutanée

Source: Palli-Science



SITES D'INJECTION ET TEMPS ESTIMÉ DU DÉBUT D'ACTION DE LA MÉDICATION INJECTÉE PAR VOIE S.C. SELON LES SITES (5 ZONES)

Zone 1

Offre une plus grande rapidité d'absorption (de 5 à 10 minutes), un confort accru pour le patient ainsi qu'un accès facile pour ceux qui administrent les injections sous-cutanées

Zone 2 (Abdomen inférieur)

Est un 2e choix (de 10 à 15 minutes)

Zone 3 (Thorax, à l'extérieur de la ligne des seins)

Entraîne un retard d'absorption en raison du passage de la médication par le réseau lymphatique axillaire (environ 20 minutes)

Zones 4 et 5

L'absorption aux zones 4 et 5 (membres) est plus lente et peut donc retarder de façon significative le début d'action des médicaments injectés (plus de 20 minutes)

Voie sous-cutanée

- Utilisation des cathéters
  - Le plus souvent possible
  - Idéalement 1 médicament/cathéter identifié (5-6/patient)
  - Durée: jusqu'à 10 jours lorsque possible
    - ex: opioïdes (10 jours); halopéridol (10 jours); ranitidine (4 jours); dimenhydrinate (± 0 jour); dexaméthasone (10 jours); octréotide (10 jours);...
  - Surveillance des sites, rotation, etc.

Maison Michel Sarrazin

Voie sous-cutanée

- Si trop de cathéter; combiner
  - Vérifier la compatibilité des médicaments
  - Combiner avant d'injecter
  - Posologie identique ou uniformisée

- Perfusion sous-cutanée continue
  - Via pompe
  - Un ou plusieurs médicaments
  - Vérifier compatibilité et stabilité des médicaments

Maison Michel Sarrazin

Médicaments souvent utilisés en pratique – Voie sous-cutanée

- Benzodiazépines:
  - Lorazépam
  - Midazolam: excellente biodisponibilité
- Dexaméthasone
  - Biodisponibilité 78 à 86%
- Halopéridol
  - Très peu d'irritation locale
- Kétamine

Maison Michel Sarrazin

Médicaments souvent utilisés en pratique – Voie sous-cutanée

- Méthotriméprazine
  - Irritation locale légère à modérée
- Ranitidine
  - Adapter dose et posologie à la voie d'administration
- Antinauséeux:
  - Dimenhydrinate
  - Métoclopramide
  - Ondansétron
    - Bien toléré mais volume important (concentration 2mg/ml)
- Furosémide
  - Efficace et bien toléré dans des séries de cas jusqu'à 120mg/jour

Maison Michel Sarrazin

Voie sous-cutanée - Nouveautés

- Ceftriaxone
  - Voie reconnue en France
  - Séries de cas et étude pharmacocinétique
  - Dose maximale 1 g par site (1g dilué avec 2.1 ml lidocaïne 1%)
  - AUC comparable à celle de la voie intraveineuse
  - Efficacité semblable à la voie intraveineuse
- Ertapénem
  - Étude rétrospective pour le traitement d'infections urinaires
    - Voie sous-cutanée utilisée chez 20 patients
    - Perfusion sous-cutanée courte (1g/50mL NaCl 0.9% en 30 minutes) ou injection sous-cutanée directe (1g dilué avec 3.2 ml lidocaïne 1%)
    - Efficace et bien tolérée
  - Étude pharmacocinétique voie intraveineuse et sous-cutanée
    - Efficacité comparable
    - La voie sous-cutanée représente une alternative intéressante lorsque l'accès à la voie intraveineuse est difficile

MAISON Michel Sarrazin

Voie sous-cutanée - Nouveautés

- Dexmédétomidine
  - Étude rétrospective de 7 patients en soins intensifs pédiatriques
    - Prévention ou traitement d'un sevrage médicamenteux après une sédation prolongée
    - Passage de la voie intraveineuse à sous-cutanée
    - Efficacité maintenue et bien toléré
    - Utilisé durant 4 à 7 jours
  - Rapport de cas - perfusion sous-cutanée continue
    - Cancer col localement avancé
    - Douleur neuropathique réfractaire (méthadone, gabapentin, kétamine, hydromorphone PSSC, hydromorphone prn et sufentanil prn) et délirium en fin de vie
    - Dose de départ: 0.3mcg/kg/h x 5 jours et augmenté jusqu'à 1.14mcg/kg/h total 21 jours
    - Résolution délirium et soulagement de la douleur
    - Sédationnée mais facilement éveillable
    - Bien toléré

Maison Michel Sarrazin

Voie sous-cutanée - Nouveautés

- Dexmédétomidine (suite)
  - Étude pharmacocinétique- 10 sujets sains
    - Biodisponibilité 81% comparée à la voie intraveineuse
    - Concentration maximale plus faible que intraveineux
    - Effet prolongé comparativement à intraveineux
    - Concentration pour effet sédatif maintenue durant 4hres
    - Effets hémodynamiques moins prononcés
    - Alternative à la voie intraveineuse

Maison Michel Sarrazin

Voie sous-cutanée - Nouveautés

- Granisetron
  - Étude de pharmacocinétique randomisée croisée
    - 25 patients sous-chimiothérapie granisetron sous-cutanée vs intraveineux
    - Biodisponibilité similaire
    - Concentration maximale plus faible et pic plasmatique plus bas
    - Voie sous-cutanée alternative à la voie intraveineuse
    - Volume d'administration favorable vs ondansetron

Maison Michel Sarrazin

Voie sous-cutanée - Nouveautés

- Olanzapine
  - Étude préliminaire sur la sécurité le l'olanzapine sous-cutanée
    - 24 patients avec un cancer avancé
    - Délirium hypoactif ou mixte réfractaire à l'halopéridol
    - Formulation intramusculaire d'olanzapine bien tolérée en administration sous-cutanée
    - Plus d'étude nécessaire pour évaluer l'efficacité

Maison Michel Sarrazin

Voie sous-cutanée- Non recommandée

- Diazepam
  - Risque d'irritation
  - Alternatives nombreuses
- Phénytoine
  - Aucune donnée
- Pantoprazole
  - Aucune donnée
  - pH alcalin non favorable
- Formultations intra-musculaires longue action

Maison Michel Sarrazin

Situations cliniques
Regard sur les voies d'administration

Maison Michel Sarrazin

Mme A -Admission

- 71 ans
- Cancer des voies biliaires
- Métastases hépatiques, osseuses et pulmonaires
- Médicaments:
  - Hydromorphone 0.5mg po/0.3 mg scut prn
  - Pregabalin 100mg po hs
  - Halopéridol 1mg po/scut q1h prn si délirium
  - Méthotriméprazine 2.5mg po/scut q2 hres prn si anxiété/insomnie
  - Furosémide 20mg po bid
- Somnolente

Maison Michel Sarrazin

Mme A – Jour 1

- Délirium
  - Symptômes extra-pyramidaux avec Halopéridol
    - Cesser Halopéridol
    - Quoi prescrire? Quelle voie?

Maison Michel Sarrazin

Mme A – Jour 8

- Douleur coccyx et PO difficile
  - Opioïde régulier
  - Cesser quétiapine prn
  - Méthotriméprazine 25 mg po/scut hs + 12,5mg q 2 hres prn anxiété/insomnie/douleurs non soulagées par ED ou si sédation souhaitée
- Pregabalin 100 mg po
  - Si PO impossible: Quoi prescrire?

Maison Michel Sarrazin

Mme A – Jour 10

- Augmentation douleur neuropathique x 48h suite à cessation pregabalin probable ++++
  - Augmentation opioïde
  - Perfusion sous-cutanée continue midazolam
  - Co-analgésie? Quelle voie?

Maison Michel Sarrazin

Mme A – Jour 11-14

- Jour 11
  - Patiente repose paisiblement
  - Pas de signe d'inconfort
- Jour 12-13
  - Patiente précaire mais stable
  - Visage détendu
- Jour 14
  - Décès

Maison Michel Sarrazin

Mme B -Admission

- 42 ans
- Cancer du sein
- Métastases hépatiques, cérébrales et lymphangite pulmonaire
- Médicaments:
  - Hydromorphone 0.5mg scut prn
  - Dexaméthasone 4mg po/scut die
  - Pantoprazole 40mg po die
  - Phénytoine 150mg po bid
  - Topiramate 75mg po bid
  - Levetiracetam 1500mg po bid
  - Oxazépam 30mg po hs
  - Lorazepam 3mg scut stat si convulsion
  - Lorazepam 1 mg po/sling/scut q4 hres prn si anxiété/insomnie
  - Venlafaxine XR 187.5mg po die
  - Acetaminophène 650mg po/ir q 4 hres si douleurs légères ou céphalées
  - Polyéthylène glycol 3350 prn

MAISON Michel Sarrazin

Mme B- Admission

- Principaux symptômes:
  - Dyspnée
  - Nausées/vomissements
  - Délirium léger fluctuant
  - Anxiété/insomnie
- Dilantinémie augmentée
  - Diminution phénytoine

Maison Michel Sarrazin

Mme B - Jour 1

- Dyspnée
  - Augmentation dexaméthasone 5mg po/scut bid
  - Salbutamol+ ipratropium nébulisation bid rég + q 8 hres prn
- Anxiété-insomnie
  - Cesser oxazepam
  - Lorazepam 2mg po/sling/scut hs
  - Lorazepam 3mg scut stat si convulsion
  - Lorazepam 1 mg po/sling/scut q4 hres prn si anxiété/insomnie
- Délirium
  - Halopéridol 1mg po/scut bid + 1mg q1hre prn

Maison Michel Sarrazin

Mme B – Jour 6 et 7

- Jour 6 :Demeure ralentie et désorganisée
  - Labo ce jour
  - Diminution phénytoine 125mg po bid
  - Augmentation halopéridol
  - Symptômes urinaires: début nitrofurantoïne
- Jour 7: Résultat dilantinémie élevée
  - Pas de tremblement
  - Peut expliquer en partie somnolence/delirium
  - Diminution phénytoine 100mg po bid

Maison Michel Sarrazin

Mme B – Jour 8

- Jour 8: PO devient difficile
  - Débuter sevrage venlafaxine
  - Topiramate po/ir

- Jour 10: PO difficile / inconfort
  - Continuer traitement cystite pour confort
    - Changement nitrofurantoïne pour suspension amoxicilline/acide clavulanique
  - Hydromorphone scut régulier

Maison Michel Sarrazin

Mme B- Jour 11

- Per os impossible
  - Cesser médicaments PO
  - Quoi faire avec les anticonvulsivants?
  - Autres médicaments avec voie alternative?

Maison Michel Sarrazin

Mme B- Jour 11

- Per os impossible
  - Cesser médicaments PO:
    - amoxicilline/acide clavulanique, pantoprazole, polyéthylène glycol 3350, venlafaxine, phénytoïne
  - Quoi faire avec les anticonvulsivants?
    - Topiramate 75 mg bid voie intrarectale
    - Lévétiracétam 1500mg bid voie intrarectale
    - Acide valproïque sirop 450mg bid voie intrarectale car phénytoine cessé
  - Autres médicaments avec voies alternatives?
    - Hydromorphone
    - Dexaméthasone
    - Halopéridol
    - Lorazépam
    - Méthotriméprazine

Maison Michel Sarrazin

Mme B – Jour 12-15

- Jour 12
  - Voie intrarectale se passe bien

- Jour 15
  - Cesser topiramate
  - Lévétiracétam 1500mg intrarectale bid
  - Acide valproïque sirop 450mg intrarectale bid
  - Autres médicaments avec voies alternatives:
    - Hydromorphone
    - Lorazepam
    - Halopéridol
    - Méthotriméprazine
    - Dexaméthasone
    - Midazolam prn

- Contrôle adéquat des symptômes jusqu'au décès

MAISON Michel Sarrazin

Monsieur C - Admission

- 67 ans
- Cancer œsophage obstructif
- Dysphagie aux solides depuis 3 semaines
- Allergie morphine et hydromorphone (rash)
- Médicaments:
  - Fentanyl timbre 100mcg/hre q 3 jours
  - Fentanyl entredose 100mcg sous-cutanée q 30 minutes prn
  - Acetaminophène sirop po 650mg qid régulier
  - Méthotriméprazine sirop per os ou sous-cutanée 5mg tid régulier + 10 mg hs
  - Clonazépam 2.5mg po hs + 0.5mg po q4h prn si anxiété/insomnie
  - Venlafaxine XR 37.5mg die
  - Polyéthylène glycol 3350 17g bid
  - Lansoprazole Fast-tab 30mg po die
  - Nicotine timbre 21mg/jour die
  - Haloperidol 0.5mg po/scut q1h prn si délirium ou q3h prn si nausées

Maison Michel Sarrazin

Monsieur C- Admission

- Principaux symptômes:
  - Douleur thoracique secondaire au cancer de l'oesophage
  - Dysphagie significative aux solides
  - Tabagisme actif
  - Insomnie
  - Céphalées

Maison Michel Sarrazin

Monsieur C – Jour 3-6

- Jour 3
  - Douleur
    - Patient refuse dexamethasone
    - Anti-inflammatoire: pas une option vu antécédent d'insuffisance rénale aigüe 2^{e} à AINS
    - Cesser fentanyl timbre
    - Perfusion sous-cutanée continue de sufentanil 6.25mcg/hre pour faciliter ajustement de l'analgésie
- Jour 6
  - Selles molles
    - Cesser laxatif
  - Douleur
    - Augmentation perfusion sufentanil 8.3mcg/h

Maison Michel Sarrazin

Monsieur C- Jour 7-9

- Jour 7
  - Douleur
    - Composante neuropathique de la douleur
      - Ajout méthadone 0.5mg bid buccogingivale ou intrarectale
    - Céphalées: Augmentation acétaminophène sirop 1000mg qid (selon désir patient)
- Jour 9
  - Suivi douleur
    - Confortable
  - Gastro-intestinal
    - Dérangé par selles liquides
      - Laxatif cessé x 2 jours

Maison Michel Sarrazin

Monsieur C- Jour 10-14

- Jour 10
  - Douleur oesophagienne mixte (stase +ulcération lésion + neuropathique)
    - Ajout sulcralfate liquide 1g qid
    - Augmentation sufentanil
- Jour 12
  - Suivi douleur
    - Augmentation méthadone 1mg bid buccogingivale ou intrarectale
- Jour 14
  - Gastro-intestinal
    - Selles liquides: sirop d'acétaminophène serait en cause. Contient du polyéthylène glycol
    - Diminution acétaminophène à 1 g q4hres prn si céphalées et utiliser formulation goutte pédiatrique 80mg/ml au lieu de 160mg/5ml.

Maison Michel Sarrazin

Monsieur C – Jour 17

- Jour 17
  - Suivi douleur
    - Co-analgésie avec méthadone semble avoir optimisée le contrôle de la douleur
    - Patient satisfait
    - Acétaminophène efficace pour céphalées

Maison Michel Sarrazin

Monsieur C- suite

- Douleur
  - Bon contrôle durant plusieurs jours avec ajustement de doses
    - Sufentanil perfusion sous-cutanée continue
    - Méthadone buccogingivale ou intrarectale en co-analgésie
    - Acétaminophène liquide 80mg/ml po prn pour céphalées
    - Sucralfate liquide 1g po qid
    - Lansoprazole Fast tab 30mg po die

Maison Michel Sarrazin

Monsieur C- suite

- Gastro-intestinale
  - Résolution de diarrhée avec changement de formulation d'acétaminophène
  - Reprise laxatif
- Anxiété/insomnie
  - Méthotriméprazine sirop per os ou sous-cutanée
    - Ajustement des doses selon symptômes
  - Clonazépam 2.5mg hs ajout voie sublinguale

Maison Michel Sarrazin

Monsieur C- suite

- Évolution:
  - Augmentation dysphagie
  - Sensation de blocage/pression au niveau de l'œsophage
  - Incapable de tolérer l'hydratation
  - Asthénie ++
  - Demande de sédation continue

Maison Michel Sarrazin

Monsieur C- suite

- Médicaments utilisés en fin de vie avec voies alternatives
  - Sufentanil perfusion sous-cutanée
  - Méthadone buccogingivale ou intrarectale
  - Méthotriméprazine sous-cutanée
  - Scopolamine sous-cutanée
  - Midazolam sous-cutanée
  - Phénobarbital sous-cutanée

Maison Michel Sarrazin

Conclusion

- La voie orale demeure toujours la voie de choix lorsque possible
- But: soulager le patient tout en prenant un minimum de risque pour un maximum d'avantages
- Responsabilité du clinicien d'adapter les données présentées ici au contexte unique de son patient

Maison Michel Sarrazin

Questions?

MAISON Michel Sarrazin

Référence utile

Références

- ***Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes*. 5e édition. Montréal : A.P.E.S. (Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec); 2018.**
- Kaminsky BM, Bostwick JR, Guthrie SK. S. Alternative routes of administration od antidepressant and antipsychotic medication. Ann Phrmacother, 2015;49:808-17.
- Haegeli L, Brunner-La Rocca HP, Wenk M et coll. Sublingual administration of furosemide: new application of an old drug, Br J Clin Pharmacol 2007;64:804–9.
- Yap R, Akhileswaran R, Heng CP, Tan A, Hui D. comfort care kit : use nonoral and nonparenteral rescue medications at home for terminally ill patients with swallowing difficulty. J Palliat Med 2014;17:575-8.
- Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkala KT, Saari TI. Ketamine : a review ok clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain treatment. Clin Pharmacokinet 2016;55:1059-77.
- Mercadante S, Arcuri E, Ferrera P, Villari P, Mangione S. Alternative treatments for breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain. J Pain Symptom Manage 2005;30:485-91.
- Information téléphonique de la compagnie Lilly , 2017-06-16.
- Tauzin-Fin P, Sesay M, Svartz et coll. Sublingual oxybutynin reduces postoperative pain related to indwelling bladder catheter after radical retropubic prostatectomy. Br J Anaesth. 2007;99:572-5.

MAISON Michel Sarrazin

Références

- Makvandi S, Tadayon M, Abbaspour M. Effect of hyoscine-N-butyl bromide rectal suppository on labor progress in primigravid women: randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Croat Med J 2011;52:159-63.
- Yakoot M, Salem A, Yousef S, Helmy S. Clinical efficacity of Spasmofen suppository in the emergency treatment of renal colic: a randomized, double-blind, double-dummy comparative trial. Drug Des Devel Ther 2014;8:405-10.
- Van Eygen M, Dhondt F, Heck E, Ameryckx L, Van Ravensteyn H. A double-blind comparison of domperidone and metoclopramide suppositories in the treatment of nausea and vomiting in children. Postgrad Med J 1979; 55 Suppl 1:36-9.
- Heykants J, Hendriks R, Meuldermans W, Michiels M, Scheygrond H, Reyntjens H. On the pharmacokinetics of the domperidone in animals and man. IV. The pharmacokinetics of the intravenous domperidone and its bioavailability in man following intramuscular, oral and rectal administration. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1981;6:61-70.
- Cooper SD, Ismail HA, Frank C. Case Report: Successful use of rectally administered levodopa-carbidopa. Can Fam Physician 2001;47:112-3.
- Regroupement des Unités de Courte Durée Gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec. Guide de gestion médicamenteuse en UCDG 2015. Annexe 10 : Gestion des symptômes moteurs de la maladie de parkinson en UCDG. Site internet: http://rushgq.org/module_tableau_bord/ Consultation en ligne le 21 juin 2017.
- Anderson GD, Saneto RP. Current oral and non-oral routes of antiepilepticdrug delivery. Adv Drug Deliv Rev 2012; 64:911-8.

MAISON Michel Sarrazin

Références

- Matsumoto K, Kimura S, Takahashi K, Yokoyama Y, Miyazawa M, Kushibiki S et al. Pharmaceutical Studies on and Clinical Application of Olanzapine Suppositories Prepared as a Hospital Preparation. J Pharm Health Care Sci 2016;2:20.

- Doddrell C, Tripathi SS. Successful use of pregabalin by the rectal route to treat chronic neuropathic pain in a patient with complete intestinal failure. BMJ Case Rep. 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-211511.

- Leung JG, Nelson S, Cunningham JL, Thompson VH, Bobo WV, Kung S, et al. A Single-Dose Crossover Pharmacokinetic Comparaison Study of Oral, Rectal and Topical Quetiapine in Healthy Adults. Clin Pharmacokinet 2016;55:971-6.

- De Bree H, De Boer AG. Kinetics of rate controlled rectally administered ranitidine to male volunteers. Pharm Weekbl Sci. 1987;9:179-82.

- Leung JG, Philbrick KL, Loomis EA, Frazee E. Rectal Bioavailability of Sertraline Tablets in a Critically Ill Patient With Bowel Compromise. J Clin Psychopharmacol. 2017;37:372-3.

- Hanff LM, Rutten WJ. Pharmacokinetic aspects of rectal formulations of temazepam. Pharm World Sci 1996;18:114-9.

- Mini-guide Palli-Science 19^{e} édition. 2018 www.palli-science.com

MAISON Michel Sarrazin

Références

- Harb G, Lebel F, Battikha J, Thackara JW. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administred with or without recombinant human hyaluronidase versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. Current medical research and opinion. 2010;26:279-288.

- Gauthier D, Schambach S, Crouzet J, Sirvain S, Fraisse T. Subcutaneous and intravenous ceftriaxone administration in patients more than 75 years of age. Medecine et maladie infectieuses. 2014;44:275-80.

- Frasca D, Marchand S, Petitpas F, Dahyot-Fizelier C, Couet W, Mimoz O. Pharmacokinetics of ertapenem following intravenous and subcutaneous infusion in patients. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2011;54:924-6.

- Forestier E, Gros S, Peynaud D, Levast M, Boisseau D, Ferry-Blanco C. Ertapénem intraveineux ou sous-cutané pour le traitement des infections urinaires à entérobactérie sécrétrice de BLSE. Médecine et maladie infectieuses 2012;42:440-3.

- Tobias JD. Subcutaneous dexmedetomidine infusions to treat or prevent drug withdrawal in infants and children. J Opioid Manag 2008;4:187-91.

- Hilliard N, Brown S, Mitchinson S. A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit. Palliat Med 2015;29:278-81.

MAISON Michel Sarrazin

Références

- Uusalo P, Al-Ramahi D, Tilli I, Aantaa RA, Scheinin M, Saari TI. Subcutaneously administered dexmedetomidine is efficiently absorbed and is associated with attenuated cardiovascular effects in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2018, avril 17 doi: 10.1007/s00228-018-2461-1 (Epub ahead of print).

- Gurpide A, Sabada B, Martin-Algarra S, Azanza JR, Lopez-Picazo JM, Campenero MA, et al. Randomised crossover pharmacokinetic evaluation of subcutaneous versus intravenous granisetron in cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. The Oncologist 2007;12:1151-55.

- Elsayem A, Bush SH, Munsell MF, Curry E, Calderon BB, Paraskevopoulos T, et al. Subcutaneous Olanzapine for Hyperactive or mixed delirium in patients with advanced cancer: a preliminary study. J Pain Symptom Manage 2010;40:774-82.

MAISON Michel Sarrazin