

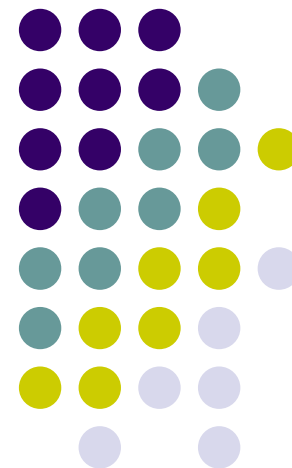
L' A B C des médicaments: démystifier leur utilisation en soins palliatifs



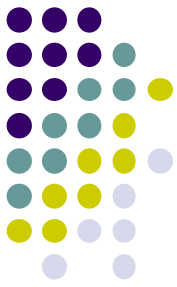
21e Congrès du Réseau de soins palliatifs du Québec
Trois-Rivières, 30 et 31 mai 2011

Mélanie Masse, M.Sc.

Pharmacienne en oncologie, soins palliatifs
et clinique de la douleur
Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

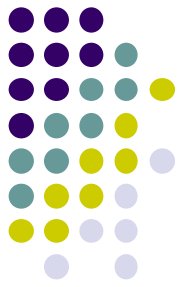


Conflits d'intérêt

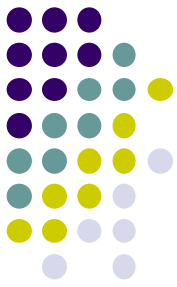


Aucun conflit d'intérêt
influençant la présentation d'aujourd'hui

Objectifs pédagogiques



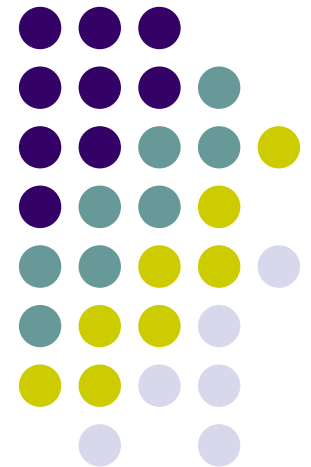
- connaître et comprendre les principes de base de la pharmacologie et de la pharmacothérapie;
- connaître les différentes classes de médicaments et leur utilisation en soins palliatifs;
- comprendre le rôle et l'apport du pharmacien au sein de l'équipe de soins palliatifs.

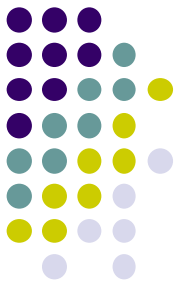


Plan de la présentation

- Principes de base de pharmacothérapie
 - Pharmacocinétique/Pharmacodynamie
- Les différentes classes de médicaments utilisés en soins palliatifs
- Le rôle du pharmacien au sein de l'équipe de soins palliatifs

INTRODUCTION À L'UNIVERS DU PHARMACIEN





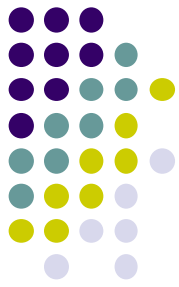
Quelques définitions ...

Pharmacothérapie

- Désigne **l'ensemble des médicaments** que prend **un patient**
- Littéralement = *“Thérapie par les médicaments”*
- Correspond à **l'utilisation optimale** des médicaments qui sont reconnus comme efficaces dans le traitement ou la prévention d'une maladie



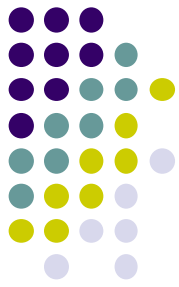
Quelques définitions ...



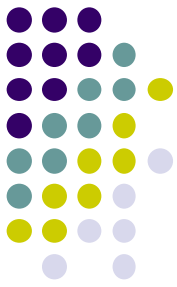
Pharmacologie

- Discipline scientifique qui étudie **les effets et le devenir des médicaments** dans **l'organisme**
- Champ étendu qui étudie également: **les voies d'administration** des médicaments, **les interactions médicamenteuses**, et **les effets néfastes** des médicaments (effets indésirables ou secondaires)





- **Divisions** de la pharmacologie:
 - La **PHARMACOCINÉTIQUE ***
 - La **PHARMACODYNAMIE ***
 - La **PHARMACOGÉNÉTIQUE**
 - La **TOXICOLOGIE**
 - La **PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE**
 - La **PHARMACOVIGILANCE**



Quelques définitions ...

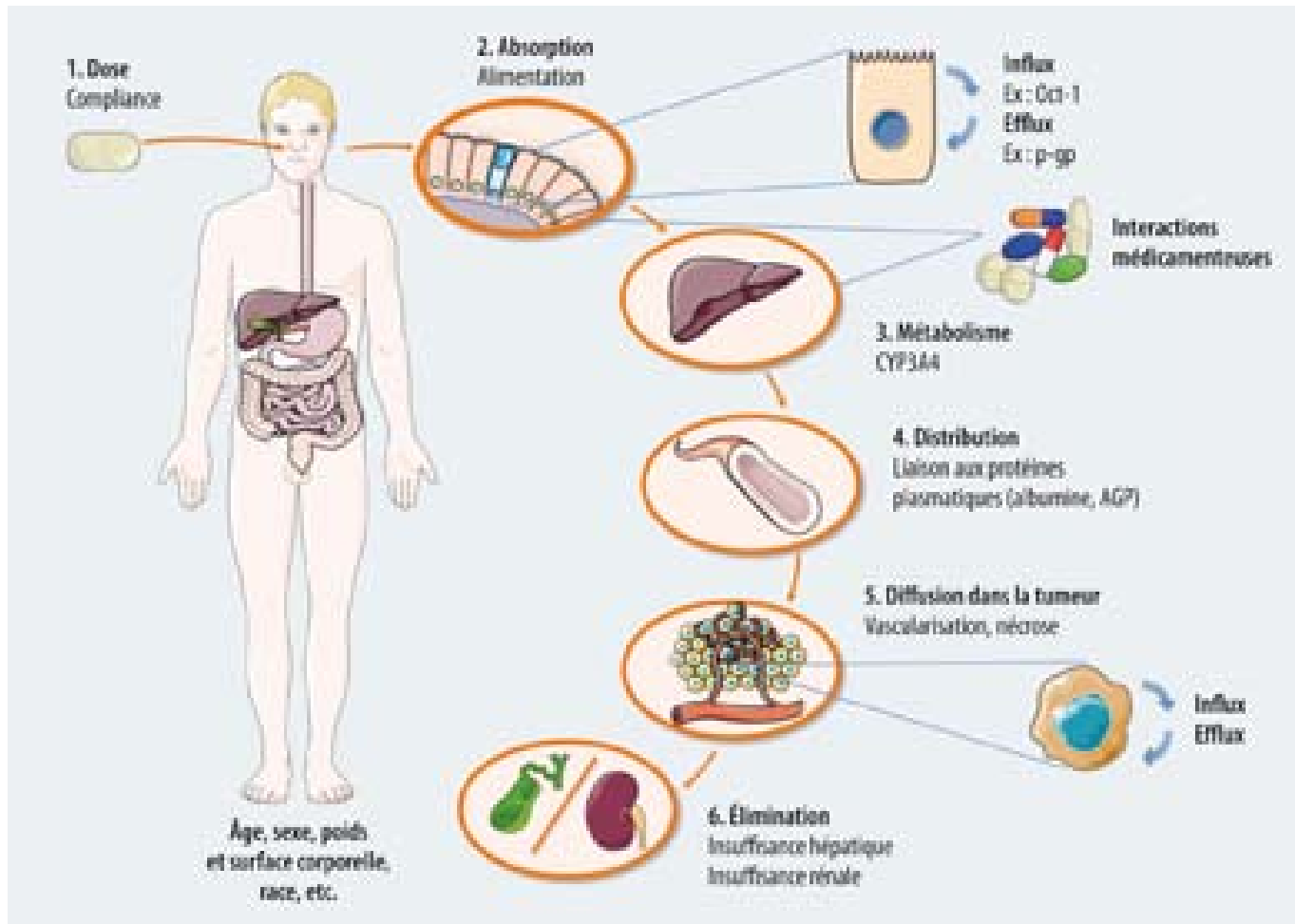
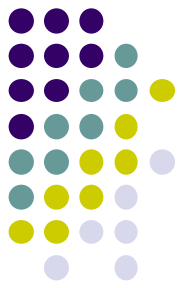
Pharmacocinétique

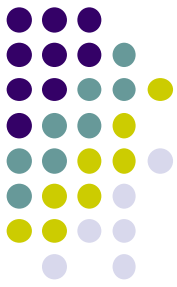
- **Effet de l'organisme sur le médicament**
 - Absorption, distribution, métabolisme, élimination

Pharmacodynamie

- **Effet du médicament sur l'organisme**
 - **Effet sur les récepteurs**
 - Effet principal (utilisé en thérapeutique)
 - Effet secondaires (latéraux) qui peuvent être nuisibles

Pharmacocinétique





ABSORPTION

Définition:

- Passage d'un médicament **dans la circulation** à partir de **son lieu d'administration**

VOIE ORALE

- D'abord: le médicament (principe actif) doit être **libéré de sa forme galénique**
- Puis: **effet de 1^{er} passage hépatique**

➡ Ingestion ➡ Désintrégration ➡ Désagrégation ➡ Dissolution



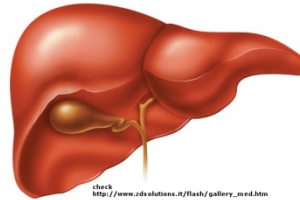
Sous forme de SOLUTION
(préalable à l'absorption)

MÉTABOLISME



Substance mère

Phase 1
(OXYDATION)



Phase 2
(CONJUGAISON)



Métabolite actif
ou inactif

Rx-OH

Produit liposoluble

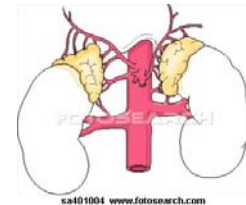
(capacité de traverser les membranes
cellulaires et se distribuer dans
l'organisme = 80% des rx)

Produit hydrosoluble

(compartiment intravasculaire)



Élimination par le rein

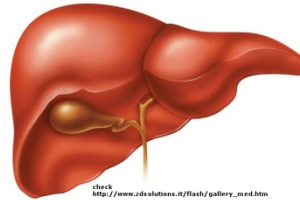


MÉTABOLISME



Substance mère

Phase 1
(OXYDATION)



Phase 2
(CONJUGAISON)



Métabolite actif
ou inactif

Rx-OH

Produit liposoluble

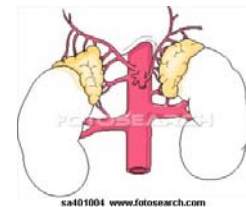
(capacité de traverser les membranes
cellulaires et se distribuer dans
l'organisme = 80% des rx)

Produit hydrosoluble

(compartiment intravasculaire)



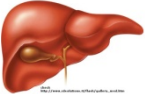
Élimination par le rein

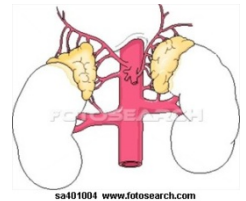


► **BUT**: se débarrasser des
substances indésirables !

MÉTABOLISME

- Métabolites actifs ou inactifs

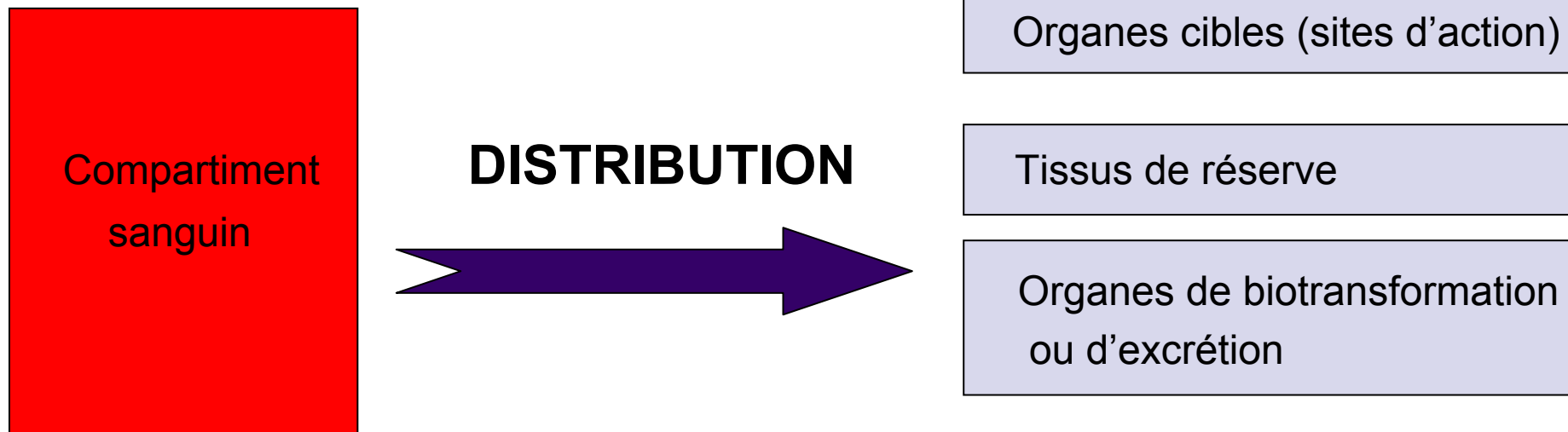
- Codéine  → morphine  M3G et M6G
(Pro-drug)



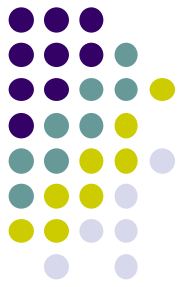
Rein

DISTRIBUTION

- Après avoir atteint la circulation systémique, les médicaments se comportent tous de la même façon, peu importe la voie d'administration



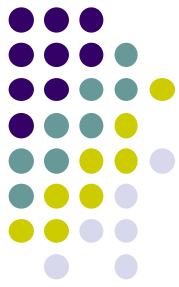
ÉLIMINATION



- Élimination d'un principe actif par **excrétion hors de l'organisme par voies physiques**
- Essentiellement **rénale** (dans l'urine) ou **biliaire**
- Mais aussi ...dans la sueur, les larmes, la salive, le lait maternel, le sperme et au niveau pulmonaire ...

Pharmacodynamie

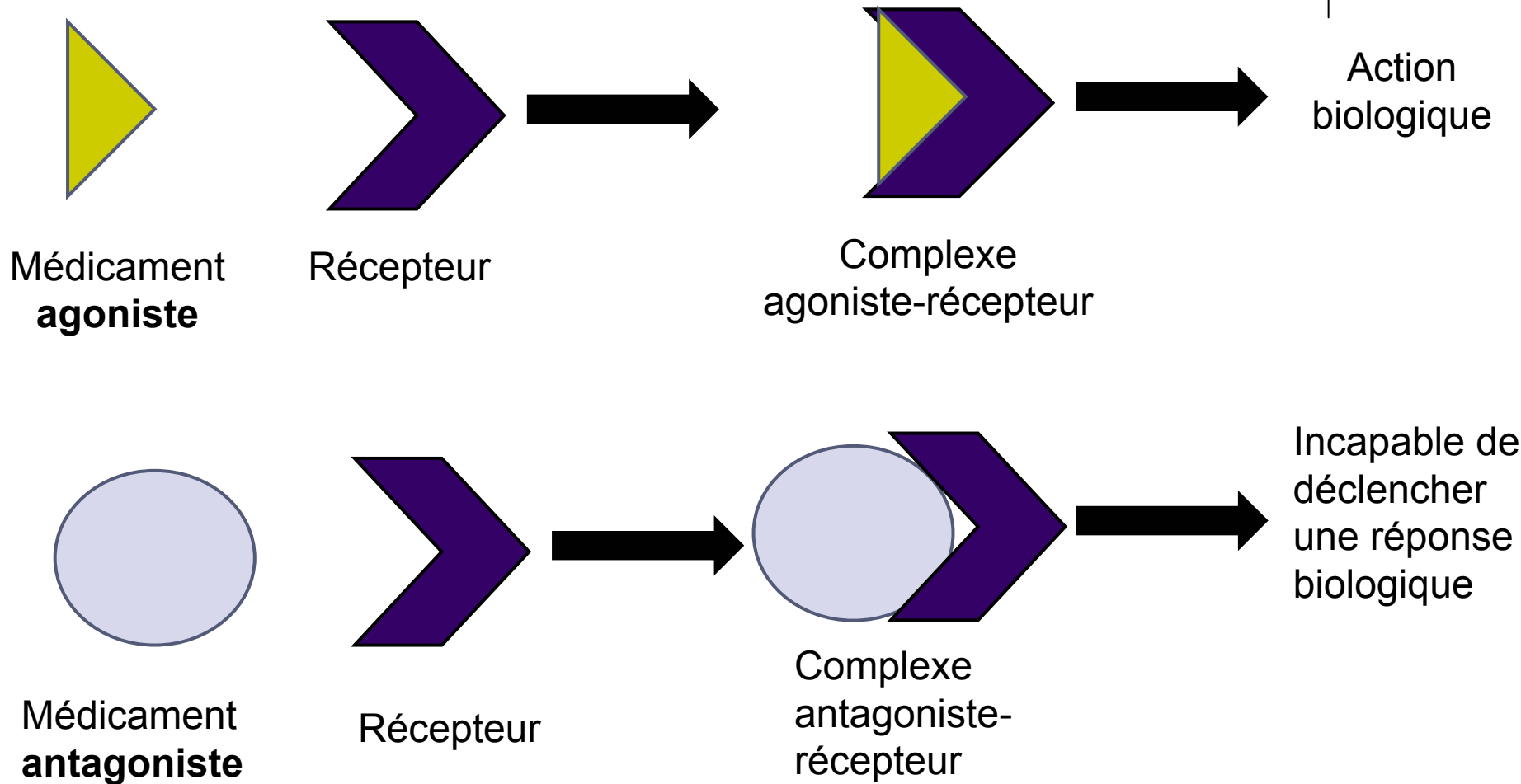
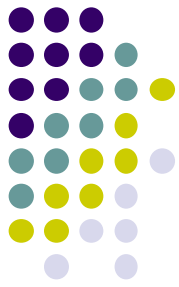
Récepteurs



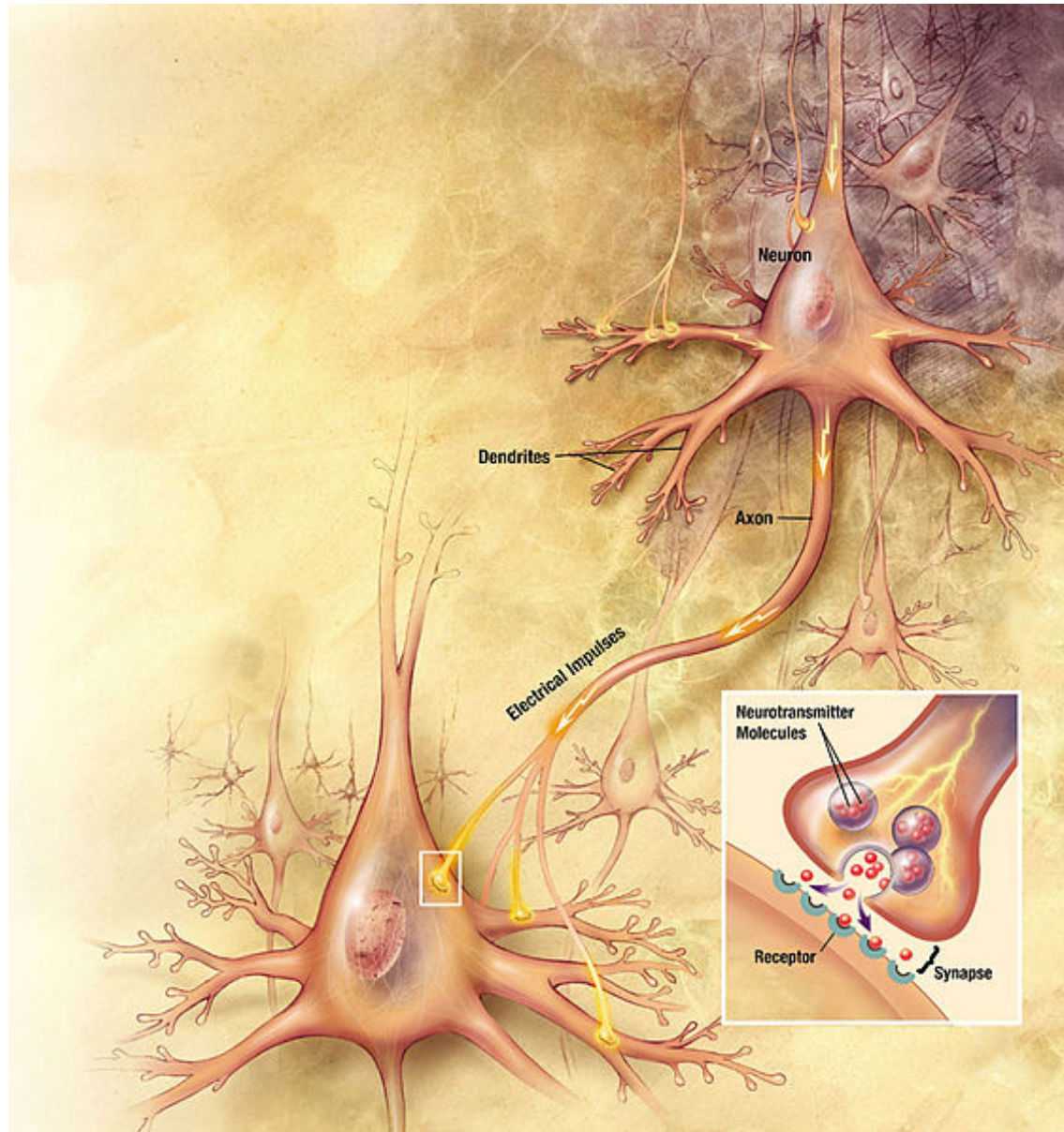
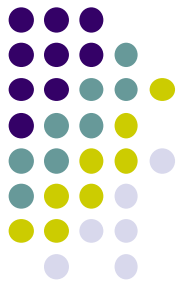
- Fonction de **régulation**
- Un récepteur activé peut produire une action sur une fonction de l'organisme (**stimulation ou inhibition**)
- **Naturellement activés ou inhibés par des substances endogènes** (neurotransmetteurs, hormones, vitamines)
- **Médicament entre en compétition** avec la substance endogène en se fixant au récepteur

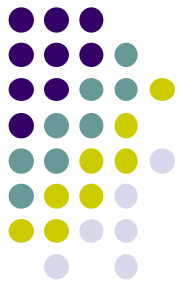
Pharmacodynamie

Effet du médicament sur le récepteur

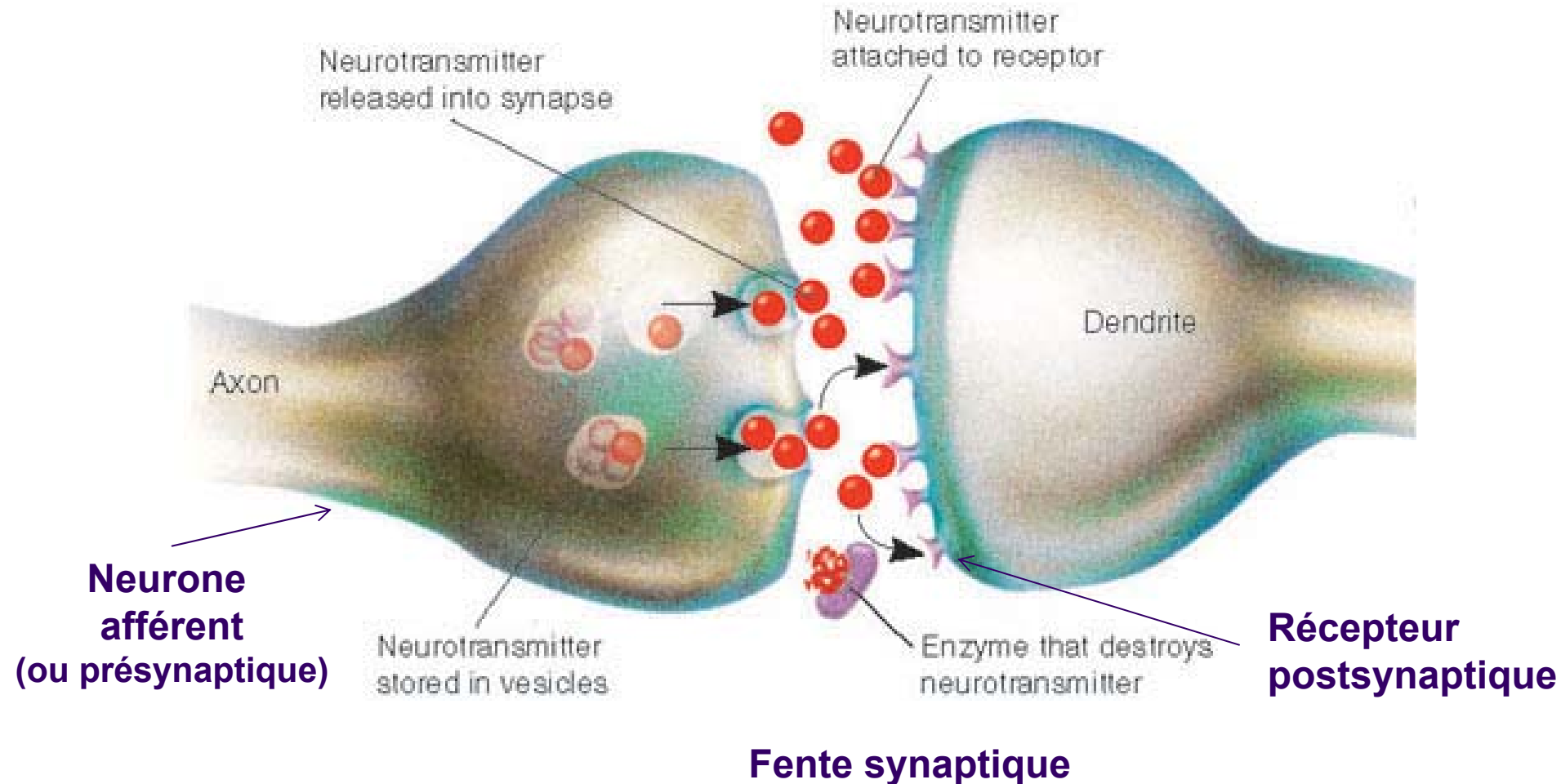


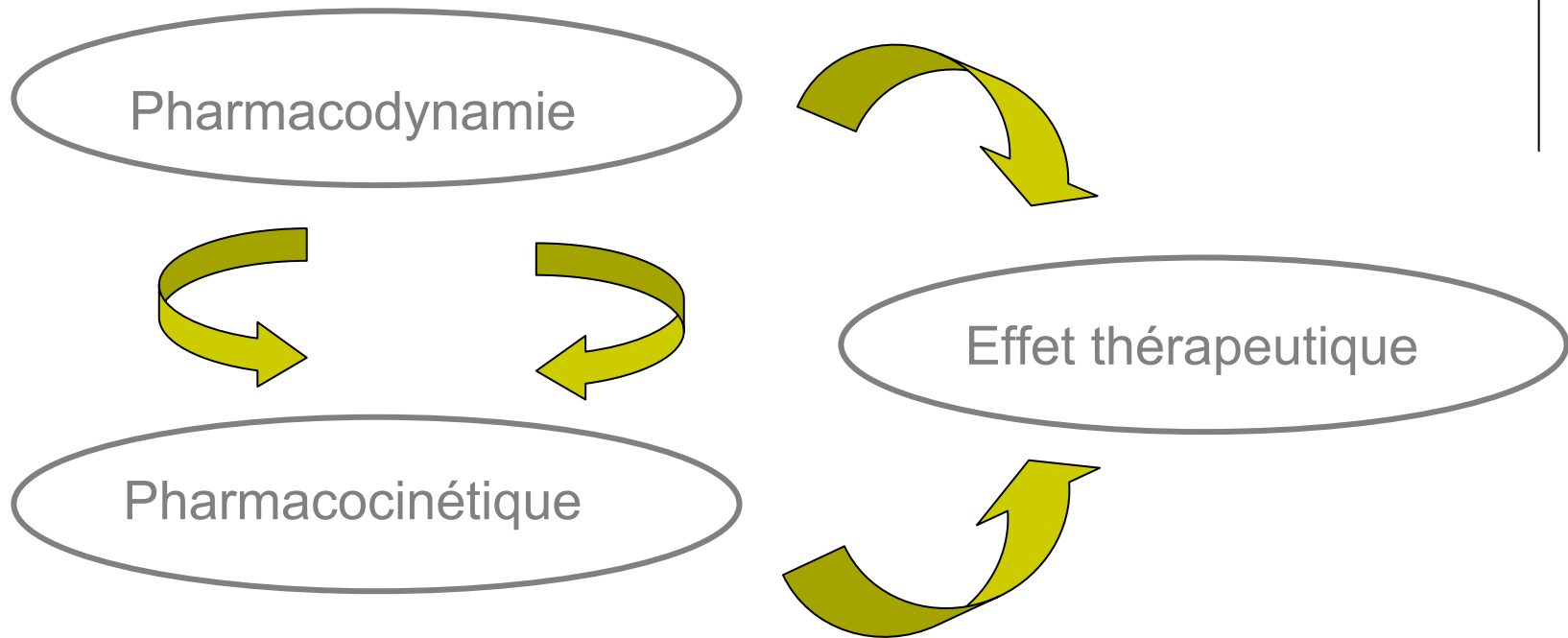
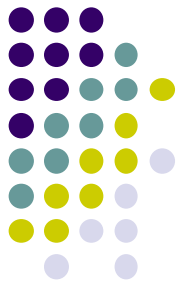
La synapse





La synapse





L'effet thérapeutique d'un médicament dépend de:

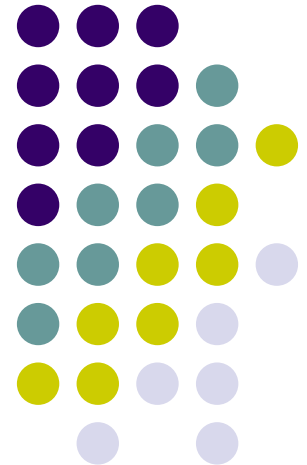
*sa pharmacocinétique = son «**devenir**» dans l'organisme

*sa pharmacodynamie = son «**action**» sur l'organisme
(l'intensité et la durée de son action
au niveau d'un tissu ou d'un récepteur)

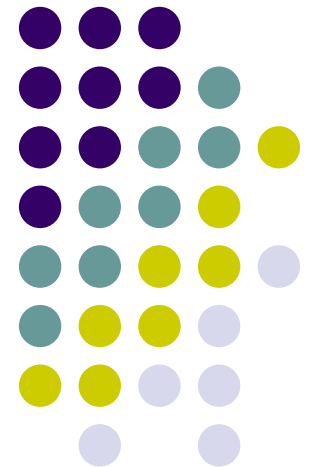
LES DIFFÉRENTES CLASSES DE MÉDICAMENTS UTILISÉS

*via questions d'un forum de
discussion*

www.virtualhospice.ca

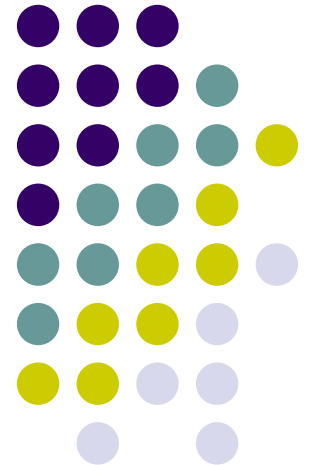


“La morphine a-t-elle pour effet de précipiter la mort ? ”



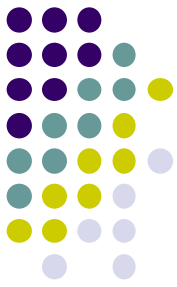
Tout d'abord ...

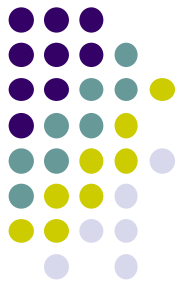
LA DOULEUR



Nés pour être bien ...

Le corps n'aime pas la douleur

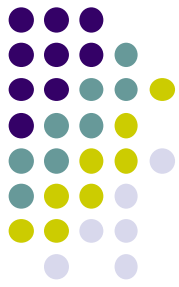




**Nommez 3 moyens que vous utilisez spontanément pour vous soulager lorsque vous vous blessez ?
(exemple: entorse de la cheville)**



Soulagement de la douleur



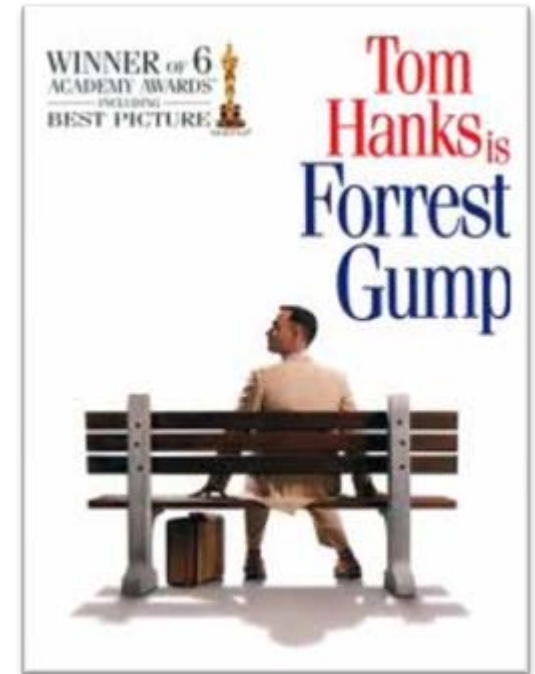
Massage



Analgésique

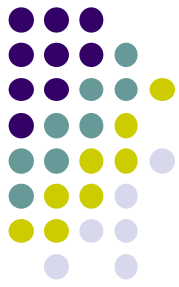


Glace



Distraction

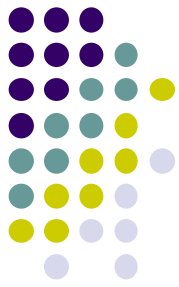
Endorphines



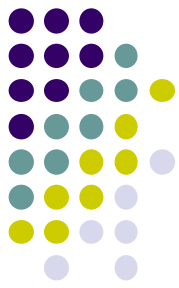
- **Anti-douleurs et anti-stress naturels**

- Neurotransmetteurs présents dans certaines régions du cerveau
- Répartis dans tout le système nerveux
- Interagissent avec **les récepteurs des opiacés**
- **Réduisent la douleur et les effets néfastes du stress**

Endorphines



- **Action similaire à celle des opiacés**
- La libération d'endorphines varie d'une personne à une autre
- Ces moyens augmentent les taux d'endorphines :
 - Douleur
 - Exercice
 - Acupuncture
 - Massage
 - Méditation
 - TOUT ce qui fait plaisir (Sucre, chocolat, sexe...etc).



ANATOMIE DE LA DOULEUR

Le réflexe

Les fibres nerveuses du toucher **2** activent le neurone nociceptif, qui participe au réflexe de retirer la main.

Brûlure

1

L'origine

Les fibres nerveuses du toucher transmettent leurs messages plus vite que les fibres de la douleur.

Le message

Le neurone nociceptif reçoit le signal de la douleur et du toucher. Mais seul le message de la douleur arrive au cerveau.

Cortex

Thalamus

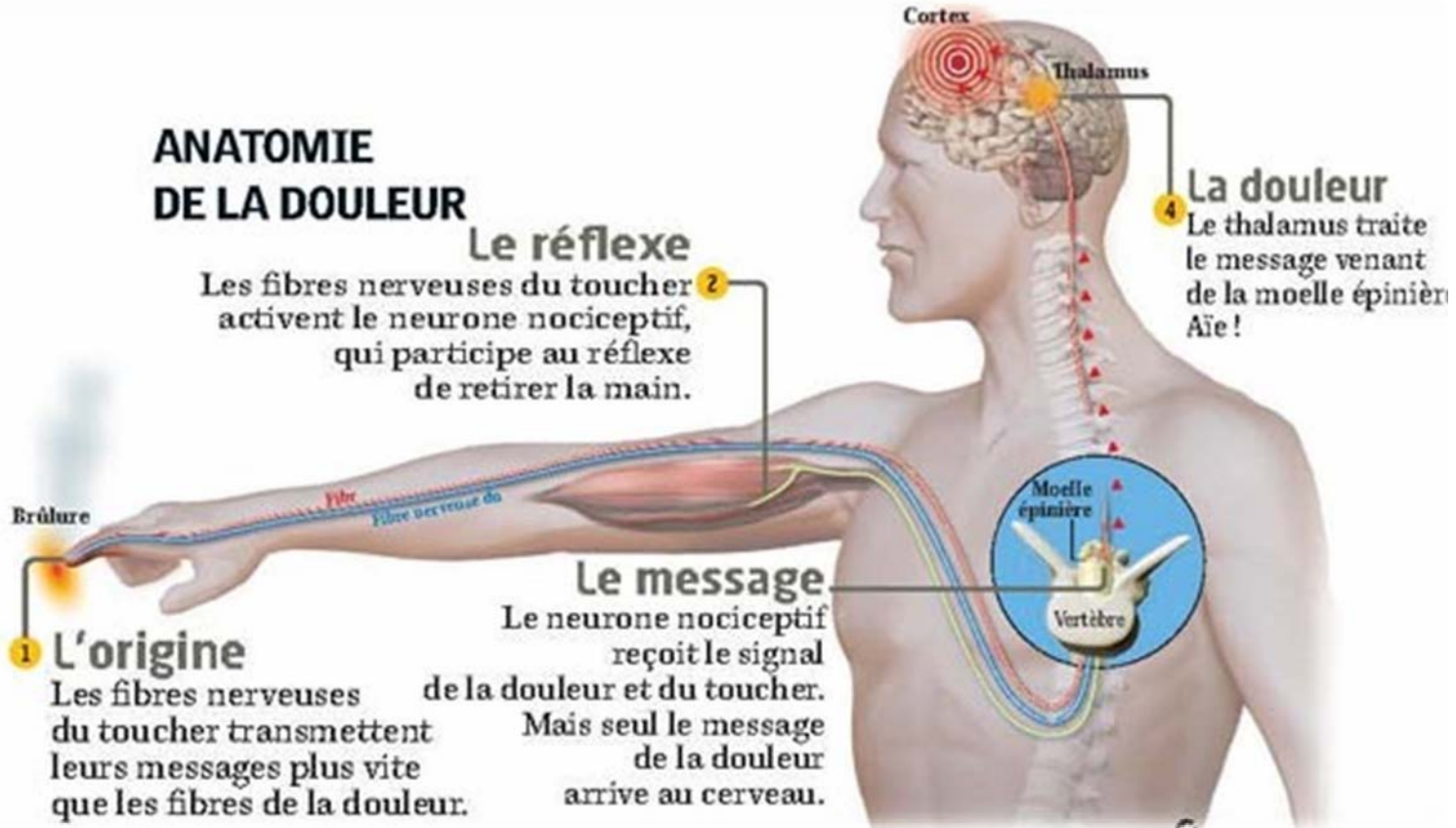
4

La douleur

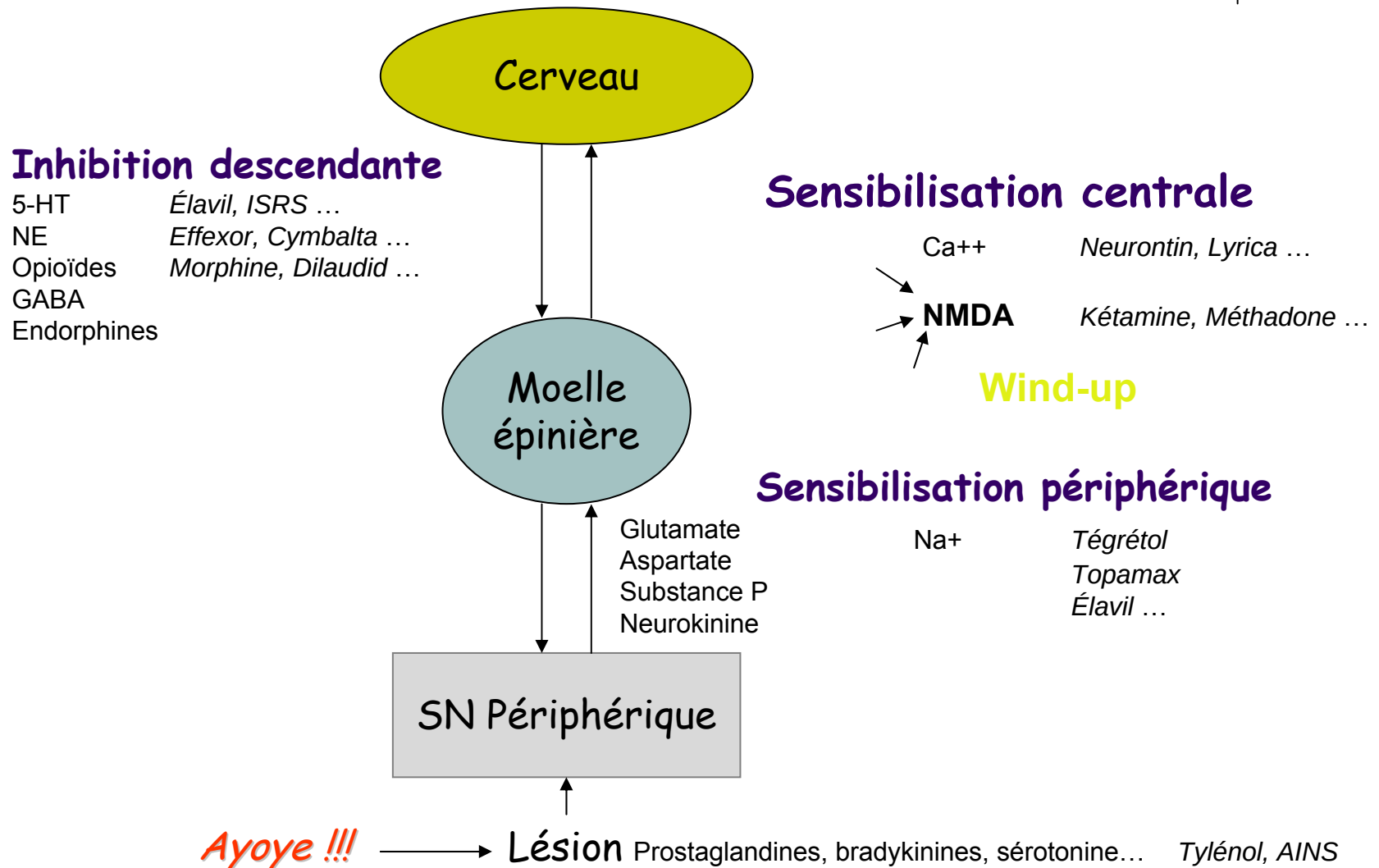
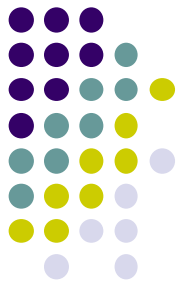
Le thalamus traite le message venant de la moelle épinière. Aïe !

Moelle
épineière

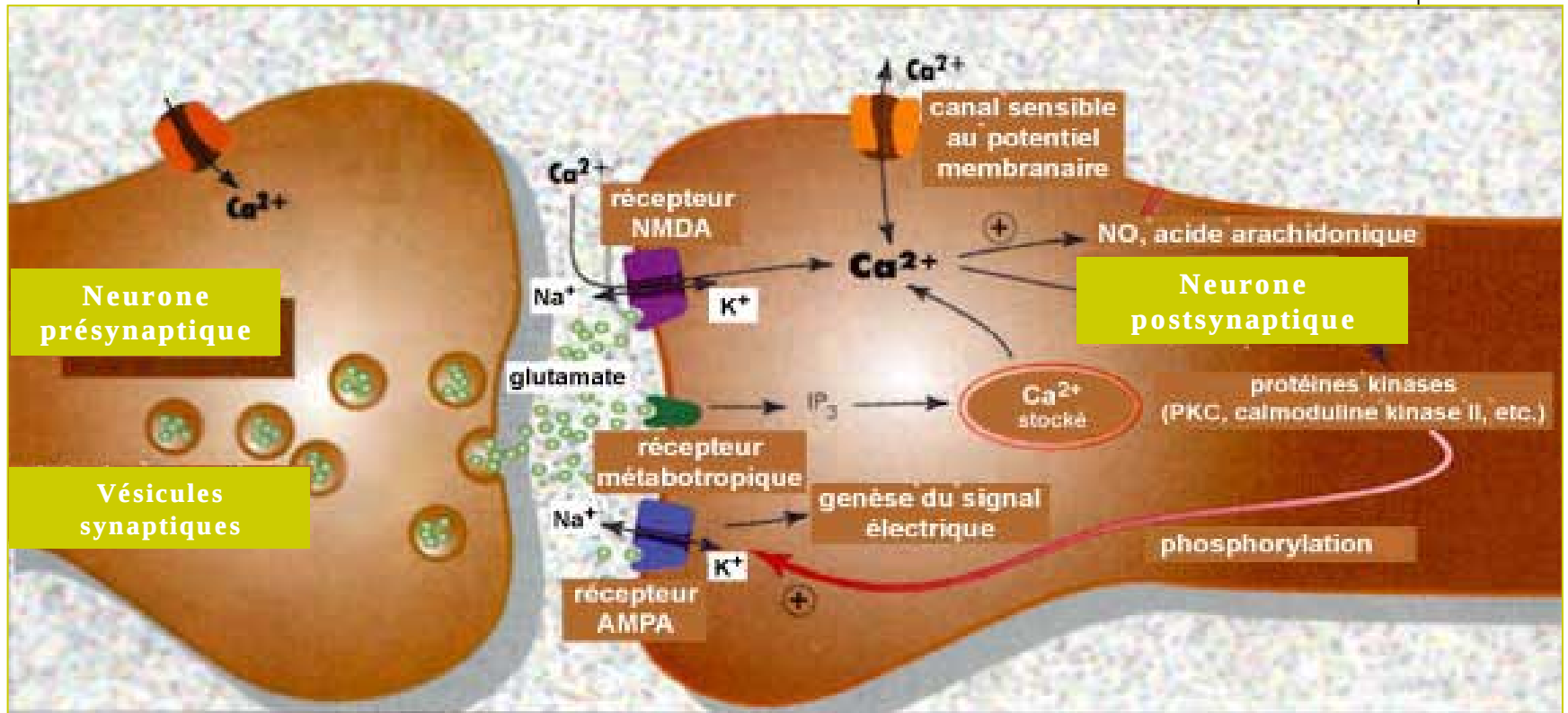
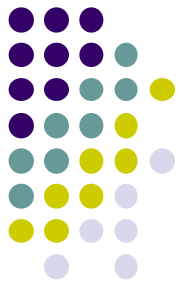
Vertèbre



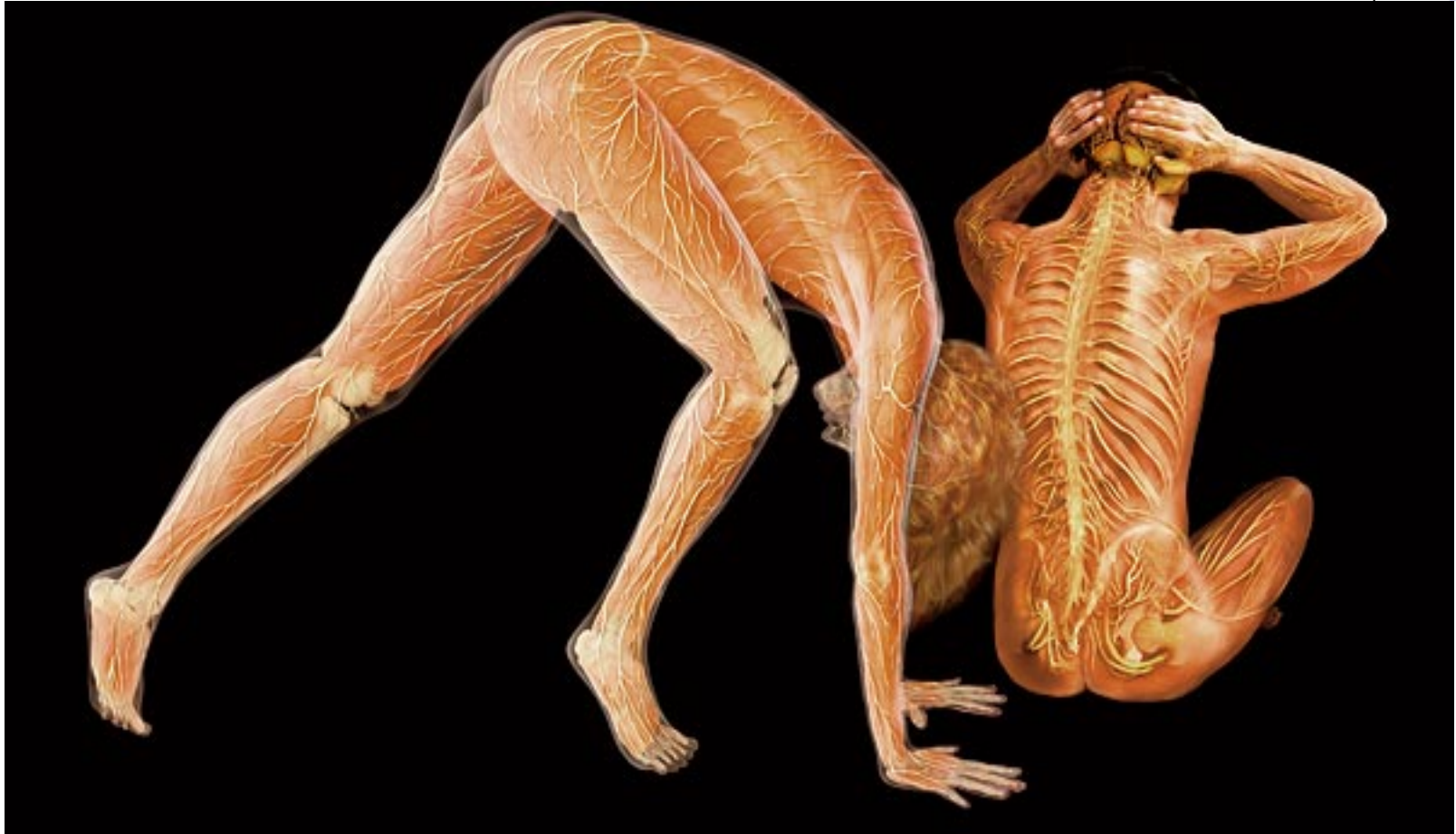
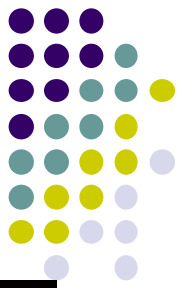
Physiopathologie de la douleur

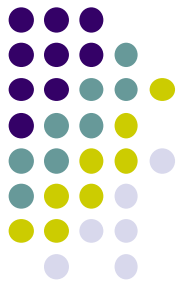


Nocicepteurs (récepteurs de la douleur)



Nocicepteurs périphériques (récepteurs de la douleur)

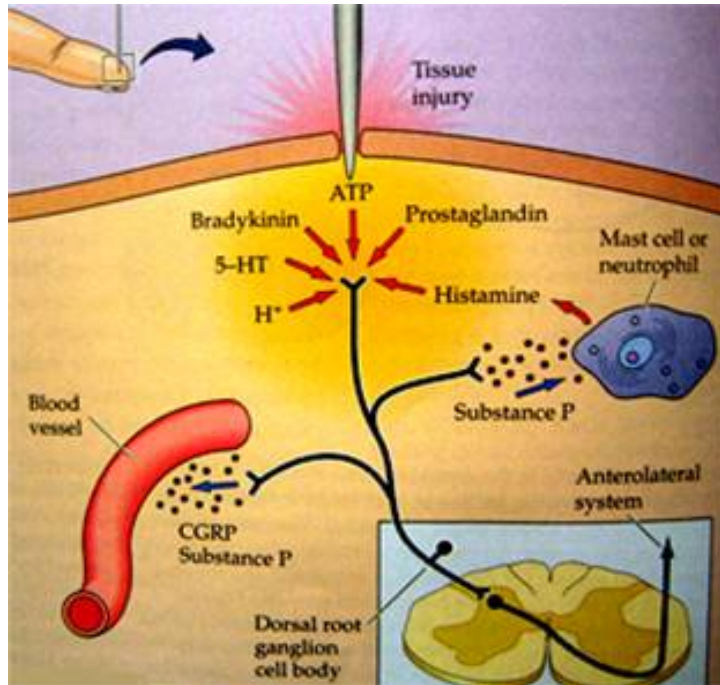
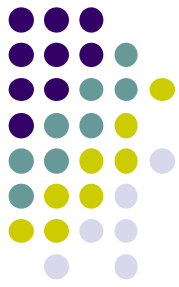




Neurotransmetteurs de la douleur

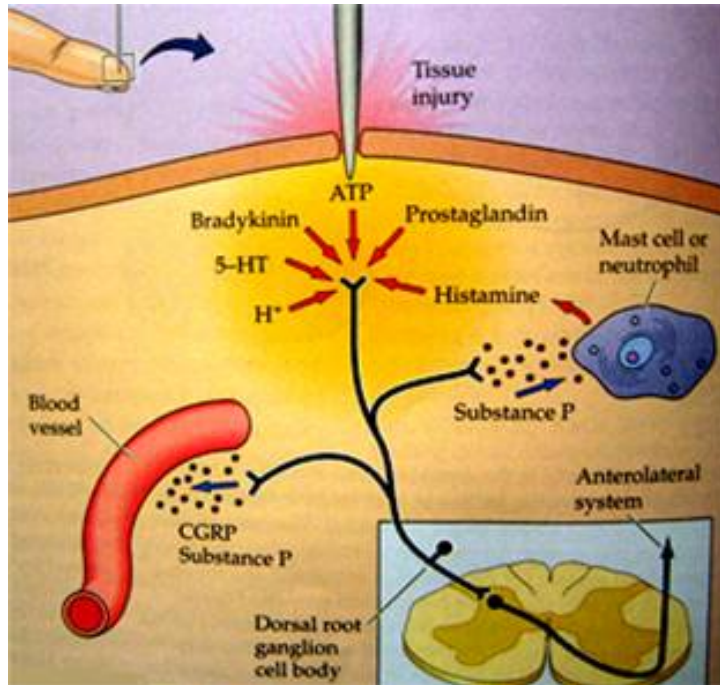
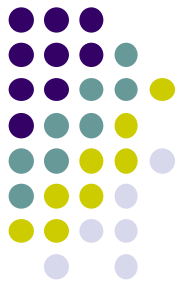
- **Substance P**
 - Apparaît à la fois dans le système nerveux central (moëlle épinière et cerveau) et le système nerveux périphérique (nerfs périphériques)
 - Joue un rôle dans **la transmission de la douleur**
 - Module les réponses inflammatoires et immunitaires
- **Glutamate (acide glutamique)**
 - Neurotransmetteur **excitateur** le plus courant dans le système nerveux central (moëlle et cerveau)
 - Joue un rôle dans **la transmission de la douleur**

« Soupe inflammatoire »



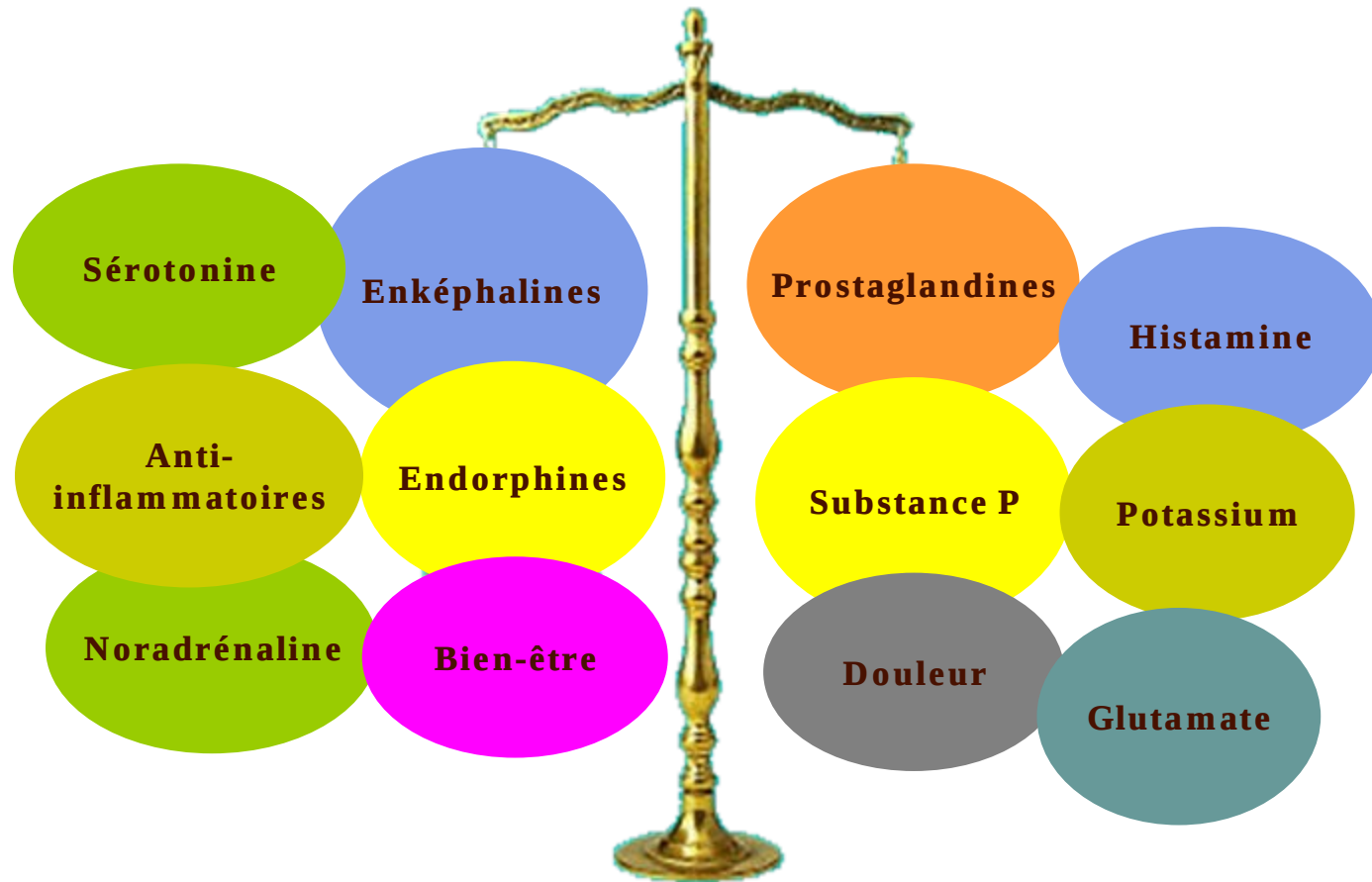
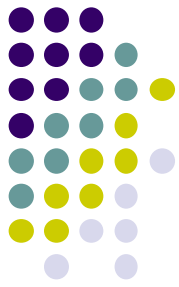
- Plusieurs **substances chimiques** sont libérées dans le voisinage des nocicepteurs (récepteurs de la douleur).
- **Prostaglandines, bradykinines, sérotonine, potassium.**
- Cette soupe inflammatoire **stimule et sensibilise** les nocicepteurs. (provoque et amplifie la douleur)

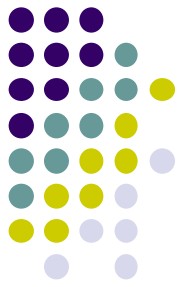
Anti-douleurs naturels



- D'autres substances aident les endorphines à lutter contre la douleur :
 - **Sérotonine**
 - **Noradrénaline**
 - **Endocannabinoïdes**

Le bien-être est un équilibre entre ...





Traitement de la douleur

- Tous les processus qui **augmentent la production d'endorphines naturelles**
- Tous les processus qui **réduisent le processus inflammatoire**
- Tous les processus qui contribuent à **guérir la maladie**

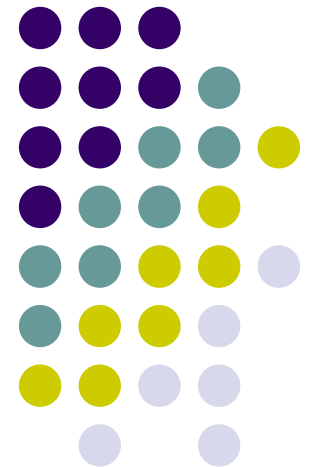


Traitement de la douleur

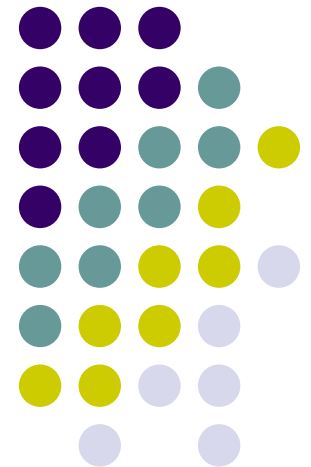
Donc ...



LE CHOIX DU TRAITEMENT



“La morphine a-t-elle pour effet de précipiter la mort ? ”

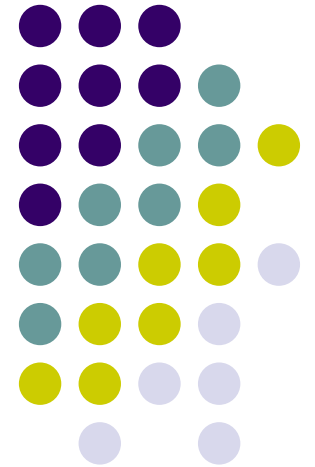




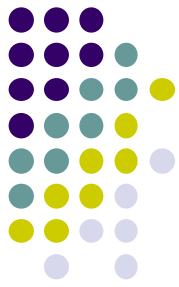
Opiacés

Opioïdes

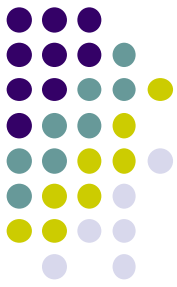
Narcotiques



Les opiacés



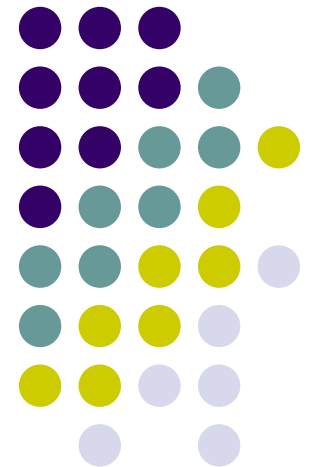
- Mécanisme d'action:
 - Le médicament **se fixe au récepteurs opiacés** et inhibe la transmission du message douloureux
 - ➞ *comme les "endorphines naturelles" !*
- Les récepteurs opiacés:
 - **Mu (μ) (70%)**: analgésie, dépression respiratoire, sédation, euphorie, diminution de la motilité gastro-intestinale, risque de toxicomanie
 - **Kappa (κ) (24%)**: analgésie, myosis, sédation, dysphorie, effet psychodysléptiques
 - **Delta (δ) (6%)**: analgésie, changement de l'affect



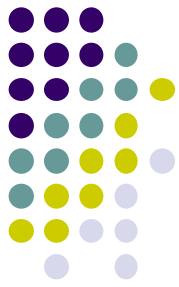
Les opiacés

- Indication
 - Douleur aiguë
 - Douleur chronique
- Analgésiques de 1^{ère} ligne, peut importe le niveau de douleur
- Aucun n'est supérieur à un autre en terme d'analgésie

***“Quelle est la différence entre
l’hydromorphone, la morphine Dilaudid® et
les timbres transdermiques de Fentanyl ?
Dans quelles circonstances chacun de ces
médicaments serait-il utilisé ?”***



Classification des opiacés

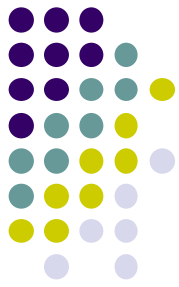


SOURCE	FAMILLE	EXEMPLE
Naturels	<i>Phénanthrènes</i>	Codéine Morphine
Semi-synthétiques	<i>Phénanthrènes</i> <i>(Tramadol: <u>analogue synthétique</u> du noyau 4-phénylpipéridine de la codéine)</i>	Hydromorphone Oxycodone Hydrocodone Naloxone Tramadol
Synthétiques	<i>Phénylpipéridine</i> <i>(Tramadol: <u>analogue synthétique</u> du noyau 4-phénylpipéridine de la codéine)</i> <i>Diphénylméthane</i>	Mépéridine Fentanyl Tramadol Méthadone

Médicament	Noms commerciaux*	Commentaires
Morphine	CA: Statex®, MS IR® LA: MS Contin®, M-Eslon®, Kadian®	- Substance étalon - Demeure encore le 1 ^{er} choix
Codéine	LA: Codéine Contin®	- Attention ! 10% de la population ne métabolise pas la codéine (=inefficace) - Effet plafonne si dose élevée
Hydromorphone	CA: Dilaudid® LA: Hydromorph Contin®	- Agent puissant - Avantageux pour les doses parentérales élevées, car il est plus soluble
Oxycodone	CA: Supeudol®, Oxy IR® LA: Oxy Contin®	- Agent puissant - Voie orale ou intra-rectale seulement
Fentanyl	Duragesic®	- Moins stigmatisé que les autres opiacés - Voie transdermique ou parentérale - Nouvelles formulations trans-muqueuse (Onsolis®, Abstral®)
Méthadone	Métadol®	- Autorisation spéciale requise pour le prescrire - Douleurs réfractaires (effet sur NMDA)
Mépéridine	Démérol®	- Pas en douleur chronique - Pas chez P.A. (métabolite toxique)
Tramadol	Tramacet® (avec acétaminophène) LA: Zytram XL®, Ralivia®, Tridural®	- Action sur les récepteurs opiacés (faible) ET sur sérotonine et noradrénaline

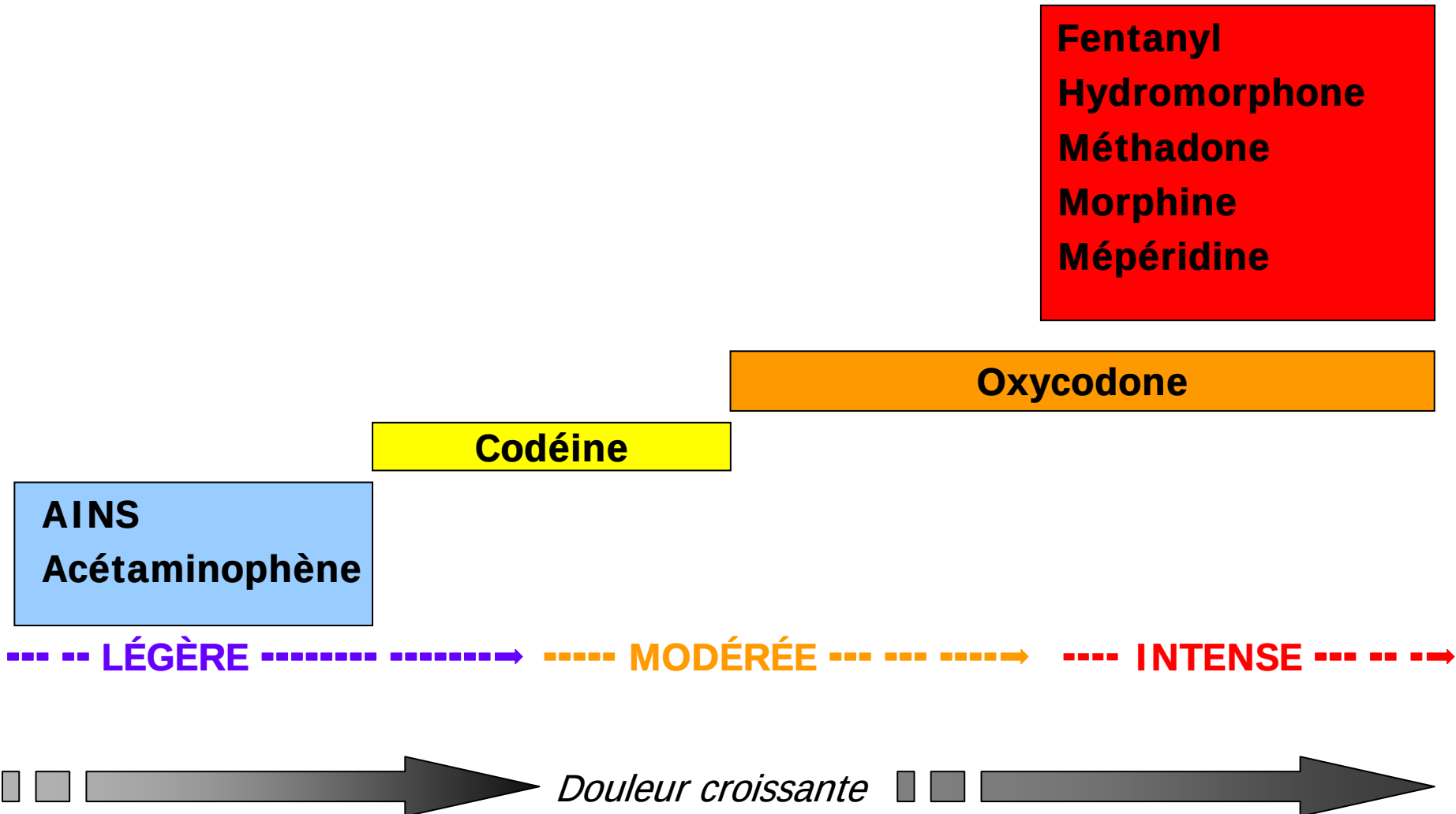
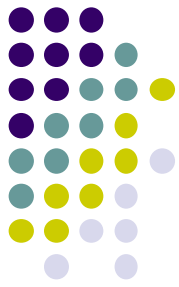
Puissance des opiacés

(Doses équianalgésiques)

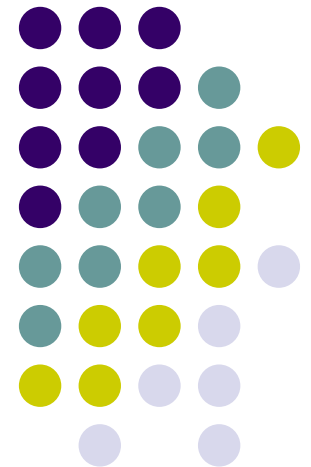


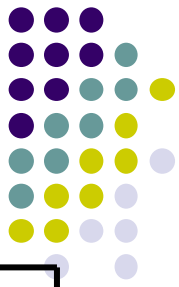
MÉDICAMENT	DOSE ORALE	DOSE IM/SC	PUISSANCE vs morphine
Morphine	20-30 mg	10 mg	---
Codéine	200 mg	120 mg	10 x moins
Hydromorphone	4-6 mg	2 mg	5 x plus
Oxycodone	10-15 mg	---	2 x plus
Fentanyl timbre	---	10 mcg/h (timbre)	1000 x plus

Paliers de l'analgésie (OMS)



***“Quels sont les effets secondaires de
la morphine ? Change-t-elle
l'apparence d'une personne ?”***

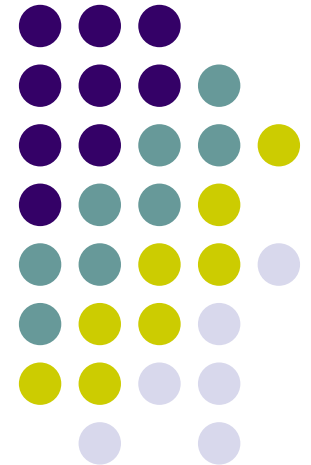


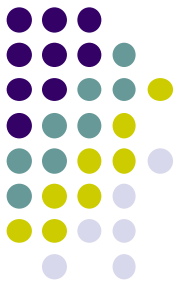


Effets indésirables des opiacés

Gastro-intestinaux	Nausées +/- vomissements (premiers 48-72 heures), Constipation (utiliser laxatifs d'emblée /antiémétiques)
SNC	Somnolence , diminution de la vigilance, euphorie, hallucination, agitation, myoclonies
Respiratoire	Diminution de la fréquence respiratoire (antidote disponible)
Cardiaque	Hypotension orthostatique, dilatation artérielle et veineuse
Autres	Rétention urinaire

“Qu’arrive-t-il si quelqu’un consomme une surdose de morphine ? Y a-t-il une certaine quantité de morphine qui présente un risque de surdosage ?”





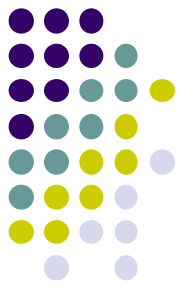
Symptômes de surdosage

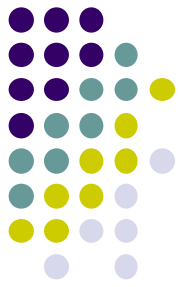
- ***Somnolence excessive* ****
- Confusion
- Hallucinations
- ***Myoclonies* ****
(spasmes musculaires involontaires)
- ***Ronflements* ****
- Hypotension
- **Dépression respiratoire**
(diminution de la fréquence respiratoire et arrêt respiratoire)

**** Surveillance !!!**

➡ ANTIDOTE
Naloxone (Narcan®)

Tolérance aux opiacés



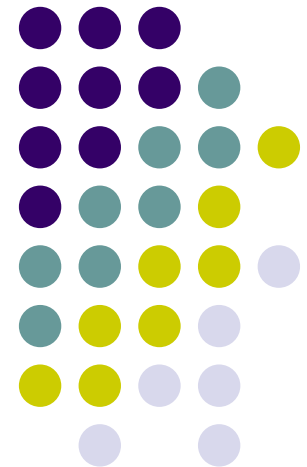


Phénomène de tolérance

- **Besoin d'augmenter** les doses ou de raccourcir l'intervalle posologique pour obtenir le **même effet** analgésique

⇒ **Apparition d'une résistance progressive à l'effet analgésique du médicament**
- Survient lors d'un usage prolongé (> 7 jours) et doses répétées ou lors de l'utilisation IV
- **Il ne s'agit pas de dépendance**
- **Tolérance croisée** entre les opiacés **est partielle ...**
DONC, prudence lors d'un changement d'opiacé !
(ajuster la dose à la baisse)

“Ma mère prenait des analgésiques ordinaires à la maison. Quand elle a été admise à l’hôpital, on lui a donné des médicaments «au besoin». Pourquoi a-t-on décidé de modifier le régime médicamenteux ?”

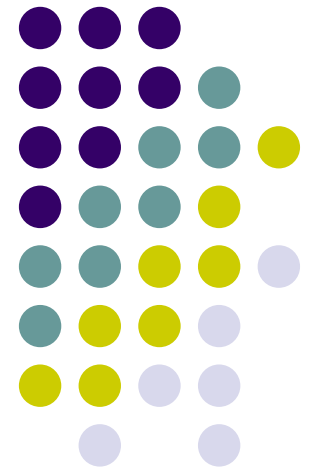


Principes généraux relatifs à l'utilisation des opiacés

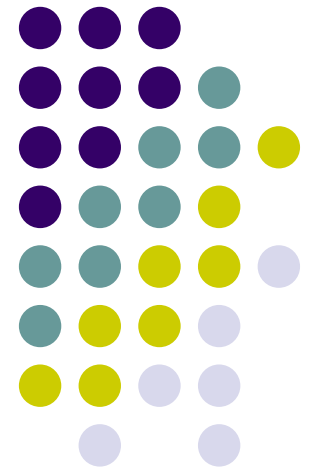


- Commencer par une faible dose et augmenter celle-ci lentement
- Utiliser des préparations à **courte durée d'action** au début du traitement
- **Lorsque le soulagement de la douleur est optimal: passer à une formulation longue action**
- Permettre des doses à courte durée d'action, à prendre **au besoin = entredoses !**
- S'assurer que le patient dispose de médicaments adéquats contre la constipation, les nausées et les vomissements AVANT le début du traitement
- Réévaluer le traitement à intervalles réguliers

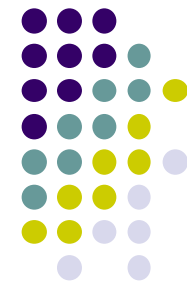
“Mon frère est en train de mourir du cancer et souffre beaucoup de douleur. Est-il vrai que si on utilise d'importantes quantités de médicaments maintenant, rien ne pourra l'aider plus tard ?”



“ Y a-t-il autre chose que le Tylenol® à donner pour atténuer la douleur au niveau des os attribuable à un cancer?”



Traitement de la douleur osseuse



- Pour maîtriser la « **soupe inflammatoire** »
- **Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)**
 - Ils inhibent la synthèse des prostaglandines, ce qui **réduit l'inflammation**
 - Ils sont tous relativement interchangeables
 - Naproxen, Diclofenac, Celecoxib
 - Protection gastrique (prophylaxie) nécessaire si facteurs de risques
 - Pas si IR
 - Âge > 75 ans, prise corticostéroïde, prise coumadin, ATCD ulcère, prise plusieurs AINS (incluant ASA)

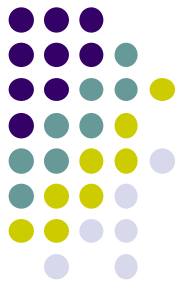


Traitement de la douleur osseuse



- Pour maîtriser la « **soupe inflammatoire** »
- **Corticostéroïdes (Dexaméthasone (Décadron®), Prednisone)**
 - Diminuer les taux de médiateurs inflammatoires de la douleur dans le SNC
 - Anti-inflammatoires
 - Si C-I aux AINS ou en association avec AINS si insuffisant
 - Particulièrement indiqués dans compression racines nerveuses, plexus ...
 - EI: Délirium, hypomanie, immunosuppression, myopathie, rétention d'eau, hyperglycémie, ...

Traitement de la douleur osseuse



- **La calcitonine (Miacalcin® ou S.C.)**

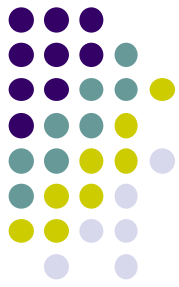
- Diminue la synthèse des prostaglandines
- Maintien l'intégrité de l'os
- Action rapide (qq heures à qq jours)



- **Les Biphosphonates (Aredia®, Zométa®)**

- En prophylaxie pour prévenir les événements osseux (fractures) dans cancer du sein, myélome multiple, (prostate)
- Inhibe la destruction de l'os, action analgésique
- Début d'action lent (qq jours à qq semaines)
- EI: symptômes pseudo-grippaux (acétaminophène)

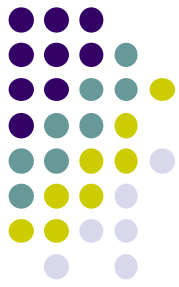
Traitement de la douleur neuropathique



- Le traitement symptomatique ne permet PAS d'enrayer la neuropathie
- **Trois classes thérapeutiques** sont généralement utilisées
 - Antiépileptiques
 - Antidépresseurs
 - Analgésiques (cannabinoïdes, opioïdes, tramadol)



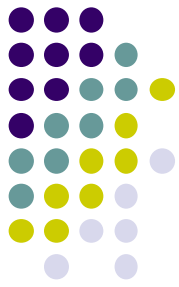
Traitement de la douleur neuropathique



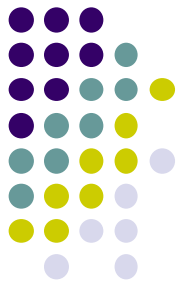
Les antiépileptiques

- **Gabapentine (Neurontin®)**
Prégabaline (Lyrica®)
 - Les deux sont dotés du MÊME mode d'action
 - L'une n'est pas supérieure à l'autre
 - Le remplacement d'un médicament par l'autre est utile lorsque le patient ne tolère pas l'une des deux molécules

Antiépileptiques : Gabapentine et prégabaline



- Effets indésirables fréquents
 - Somnolence
 - Étourdissements
 - Nausées, vomissements, constipation
 - Œdème périphérique
 - Asthénie
- Il ne faut **PAS cesser brusquement** de prendre ces médicaments, sinon des symptômes de sevrage apparaîtront
- Diminuer graduellement la posologie en quelques semaines
- Les patients âgés (> 65 ans) sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables



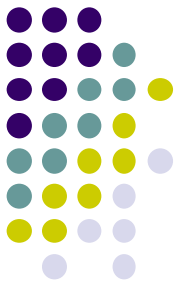
Antidépresseurs tricycliques

- **Amitriptyline (Elavil®), Nortriptyline , Imipramine, Désipramine (Norpramin®), Doxépine (Sinequan®)**
- Les effets secondaires des ATC limitent leur utilisation
 - Somnolence, sécheresse buccale, rétention urinaire, confusion, nausées, vomissements, constipation
 - Les personnes âgées sont exposées à un risque élevé d'effets secondaires
 - Les ATC peuvent causer une toxicité cardiaque
- Il est préférable de les utiliser **en présence de symptômes psychiatriques (insomnie, dépression, anxiété) ET de douleur neuropathique**

Analgésiques



- **Analgésiques topiques** : peuvent être utilisés
 - Recettes maison
- **Cannabinoïdes** :
 - Nabilone (Cesamet®), dronabinol (Marinol®), dronabinol-cannabidiol (Sativex®), marijuana
 - Cesamet® et Marinol® sont des antiémétiques approuvés
 - Sativex® est approuvé pour la douleur liée au cancer
 - Doivent être prescrits par des spécialistes de l'analgésie



Analgésiques

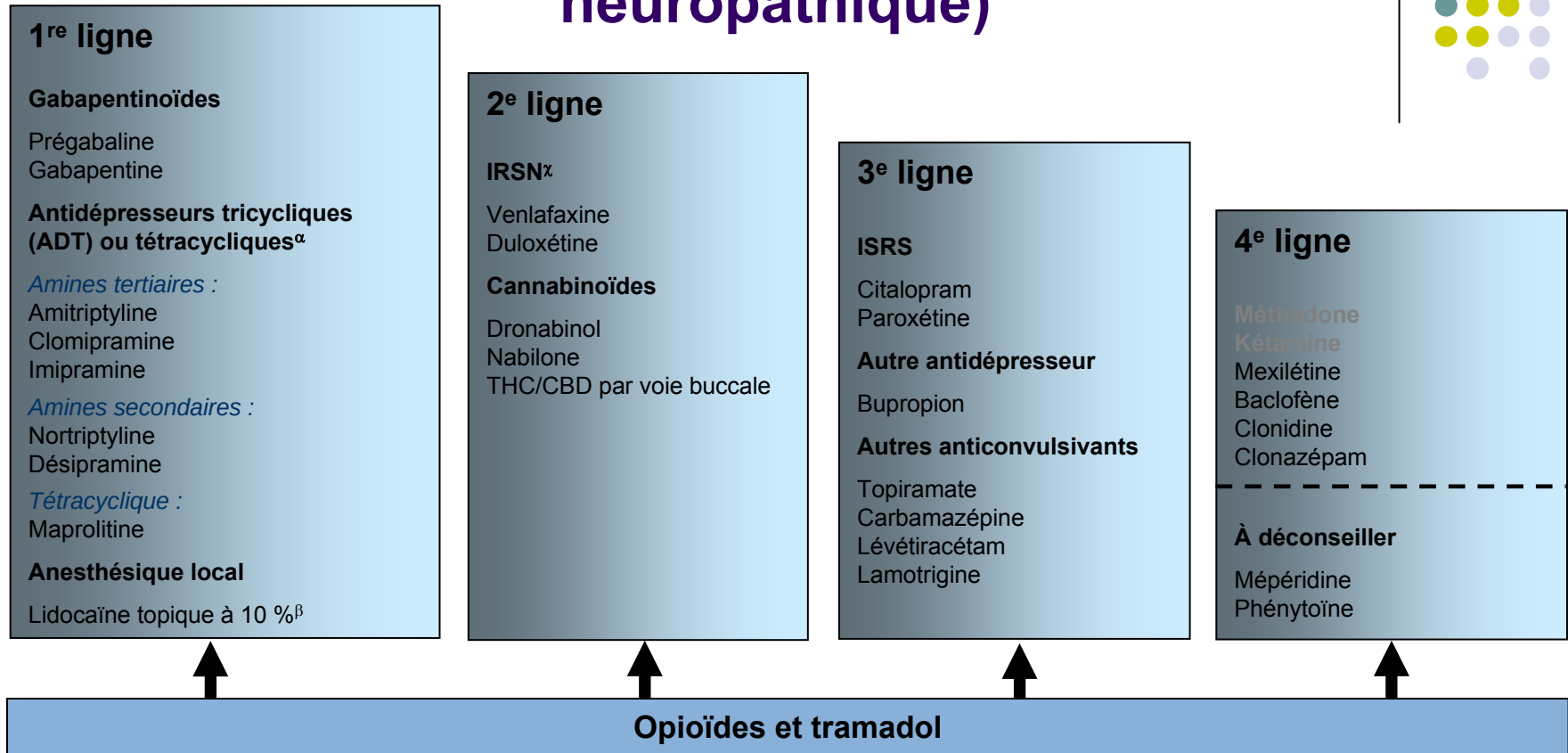
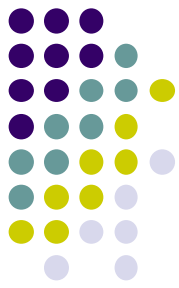
- **Opiacés**

- Morphine, fentanyl, hydromorphone, codéine
- Moins efficace que les antiépileptiques pour le traitement de la neuropathie périphérique
- Profil d'effets secondaires défavorable

- **Tramadol**

- Solution intéressante, effet opioïdergique et effet sur la douleur neuropathique
- Aucune dépendance
- Constipation moins fréquente qu'avec les opioïdes typiques
- Tramacet (tramadol à 37,5 mg/acétaminophène à 325 mg)

Algorithme de traitement (Forum québécois sur la douleur neuropathique)



Pour les opioïdes et tramadol:

Utiliser les courtes actions en 1^{re} ligne en association avec les autres agents de 1^{re} ligne en présence des situations suivantes :

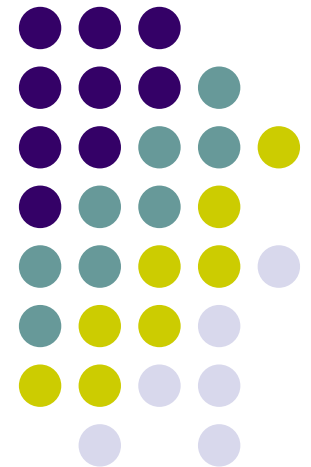
- soulagement rapide pendant la titration des agents de 1^{re} ligne (jusqu'à la posologie efficace);
- épisodes d'exacerbation grave de la douleur / douleur neuropathique aiguë / douleur neuropathique liée au cancer.

Utiliser en 2^e ligne en monothérapie ou en association (lorsqu'une utilisation à long terme est envisagée, favoriser l'administration d'agents à longue durée d'action).

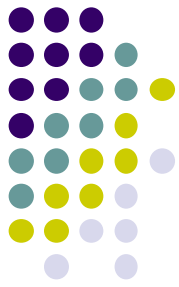
α, β, χ

[Retour à la
table des matières](#)

“ Si on a besoin de laxatifs, est-ce que cela indique qu’il y a une obstruction intestinale ?”



Constipation



- Fréquente en soins palliatifs
- Effet indésirable le **plus fréquent des opiacés** et très **peu de tolérance à cet effet**
 - 90 % des patients prennent un opiacé
 - 86 % d'entre eux sont constipés !
- **Multifactorielle**
 - Immobilité, déshydratation, médication, envahissement, obstruction par tumeur, âge, etc.

Approches thérapeutiques



- **Prévention:**
 - Hydratation (parfois difficile), mobilisation (parfois difficile), fibres dans alimentation (jus pruneaux), **laxatifs d'emblée dès prescription opiacé**
- Utilisation **concomitante** d'un **laxatif stimulant** ET d'un **émollient fécal**
 - **Stimulants:** Sennosides, Séné, Senokot®, Bisacodyl, Dulcolax®
 - **Émollients:** Docusate de sodium ou calcium, Colace®
- Efficacité limitée, voie orale parfois difficile
- Près de 75 % des patients admis USP doivent subir des **mesures rectales !**

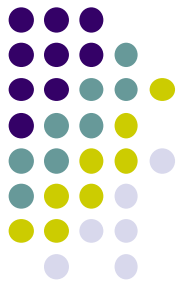
Approches thérapeutiques

Un nouveau venu:

- **Le méthylnaltrexone (Relistor®)**
 - Traitement de la constipation **secondaire aux opiacés**
 - “Anti-morphine” au niveau des intestins
 - Il est utilisé comme **traitement d’appoint** pour déclencher rapidement une défécation **lorsque la réponse aux laxatifs est insuffisante**
 - S’administre **sous-cutané (S.C.)** aux 2 jours, si besoin
 - \$\$\$, pas remboursé par les assurances



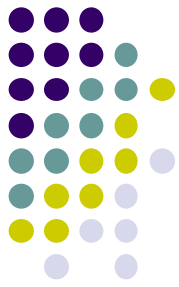
Occlusion gastro-intestinale



- Incidence élevée dans cancer ovaire et colorectal
- Carcinomatose péritonéale souvent présente
- Occlusion partielle ou complète
- **Douleur abdominale, coliques, nausées et vomissements**
- Traitement chirurgical
- Tube naso-gastrique (TNG)
- Traitement médicamenteux

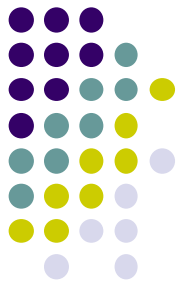
Occlusion gastro-intestinale

Traitement médicamenteux



- Éviter la voie orale !
- Privilégier voies sous-cutanée, rectale, transdermique
- Traitement personnalisé **selon les symptômes**
 - **Les analgésiques** (opiacés)
 - **Les antiémétiques et les antisécrétoires**
 - **Les corticostéroïdes**
 - **Les laxatifs** (éviter stimulants, émollients seuls)

Traitement médicamenteux



- **Les antiémétiques**

- **Les pro-kinétiques (agissant sur la motilité gastro-intestinale):** Métoclopramide (Maxéran®) chez les patients avec occlusion partielle sans colique seulement *
- **Autres antiémétiques OK**

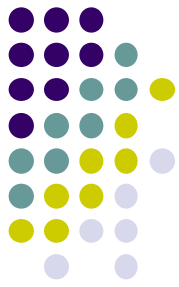
- **Les antisécrétoires ***

- **Les anticholinergiques:** Butylbromure (Buscopan®), Glycopyrrolate (Robinul®)
- **Les analogues de la somatostatine:** Octréotide (Sandostatin®)

- **Les corticostéroïdes ***

(réduction œdème péri-tumoral et volume fluide intestinal)

Mécanismes d'action



Les antisécrétoires *

- **Les anticholinergiques**

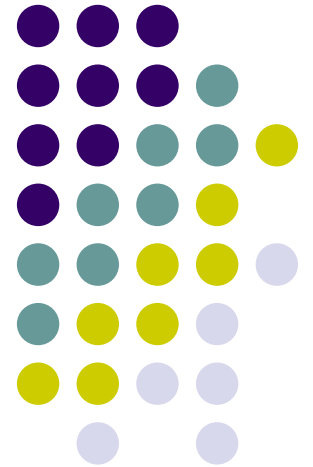
- Diminuent le tonus et le péristaltisme des muscles lisses et l'activité sécrétoire des cellules de la muqueuse intestinale
- Effets antispasmodiques, antisécrétoires et antiémétiques

- **L'Octréotide (Sandostatin®)**

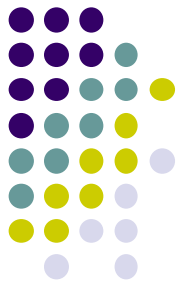
- Inhibition de plusieurs hormones gastro-intestinales réduisant les sécrétions gastriques, pancréatiques, biliaires et intestinales
- Ralentissement de la motilité gastro-intestinale, donc diminution de la douleur
- Diminution de l'ascite
- Réabsorption d'eau et d'électrolytes

Symptômes fréquents ...

LES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

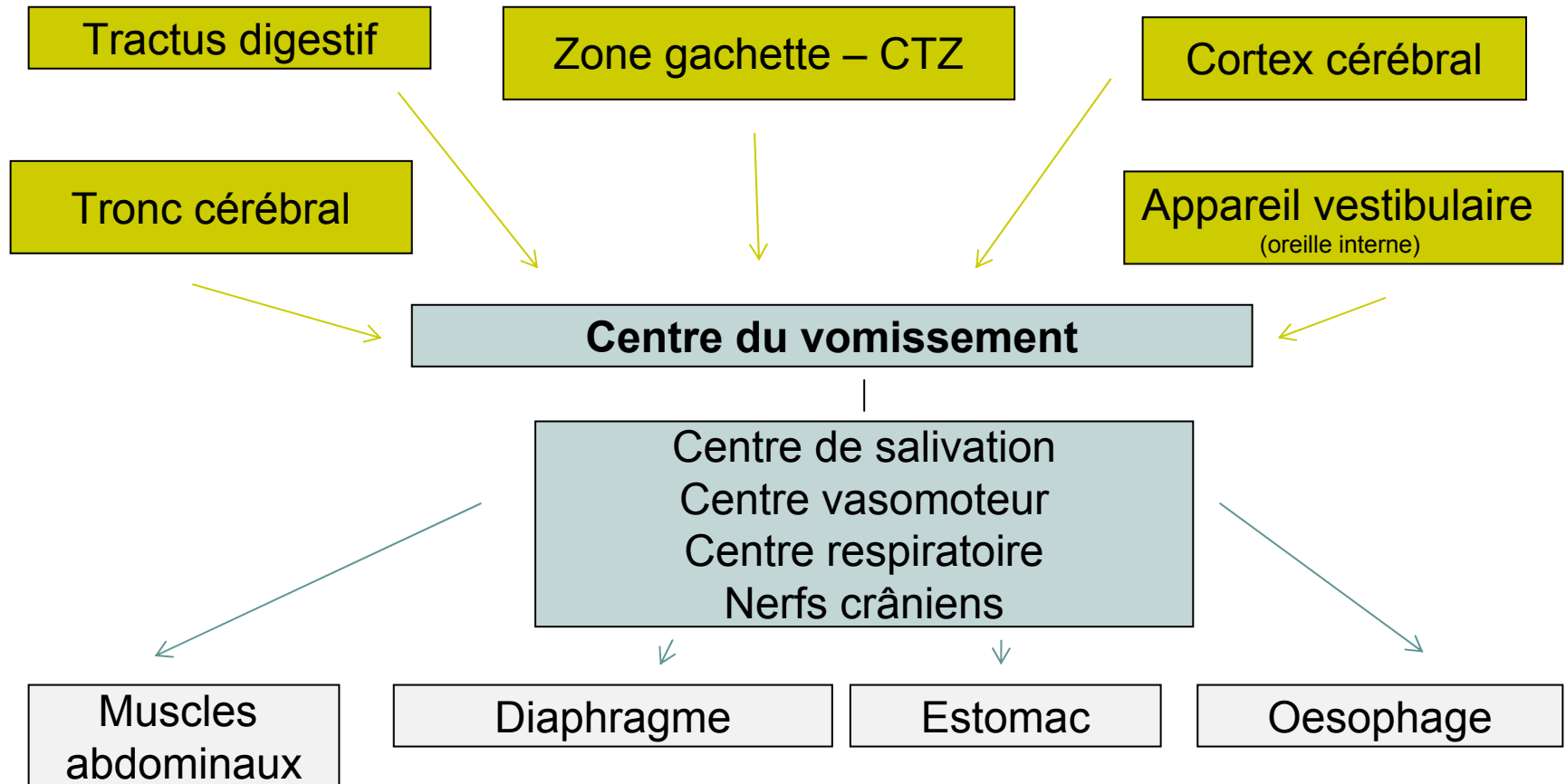
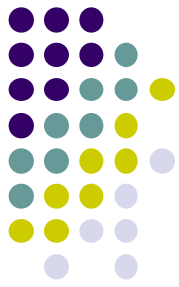


Principales causes de vomissements en soins palliatifs

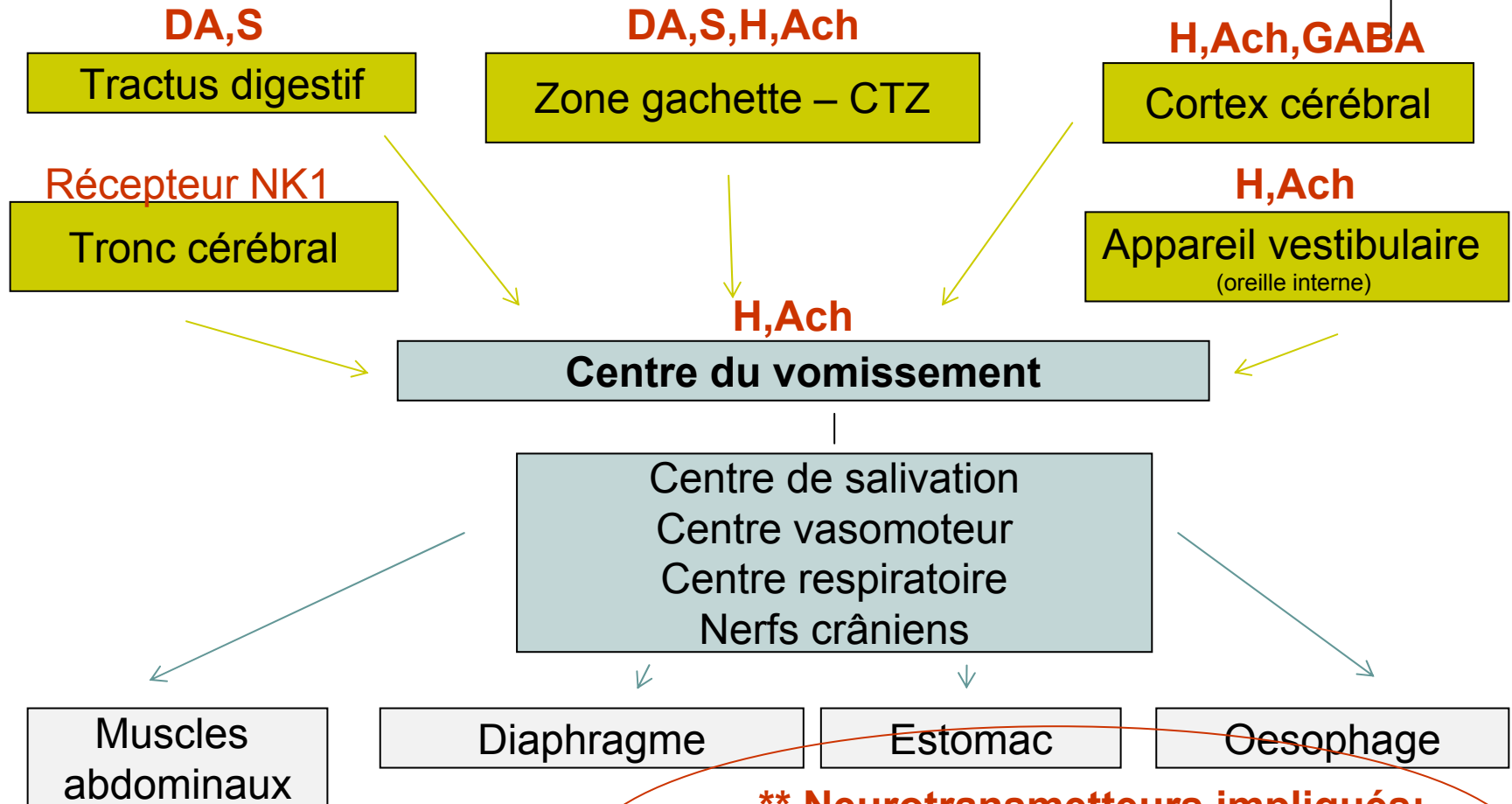
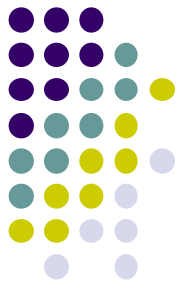


- **Causes gastro-intestinales:**
 - Stase gastrique, obstruction intestinale, distension, infiltration par tumeur
- **Causes métaboliques:**
 - Insuffisance rénale ou hépatique, hypercalcémie, urémie
- **Causes médicamenteuses:**
 - Opiacés, chimiothérapie, radiothérapie, antibiotiques, autres
- **Hypertension intra-crânienne, tumeur ou métastases cérébrales**
 - Vomissements en jet, sans nausée
- **Autres:**
 - Stimuli psychologique (émotions, odeurs), toux, etc.

Physiopathologie des nausées et vomissements

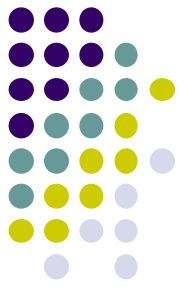


Physiopathologie des nausées et vomissements



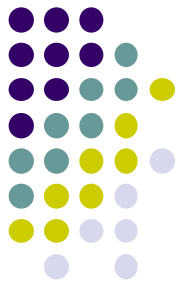
**** Neurotransmetteurs impliqués:**
Dopamine (DA), sérotonine (S),
histamine (H), acétylcholine (Ach)

Traitement des nausées et vomissements

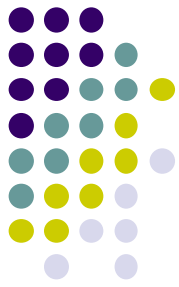


- Dépend de la **cause** soupçonnée
- Doit éliminer une indication chirurgicale, radiothérapie ou arrêt médicament en cause
- **Avec opiacés:** transitoire ...
 - Prescrire d'emblée un antiémétique
 - Augmenter progressivement les doses
 - Préconiser l'utilisation des co-analgésiques

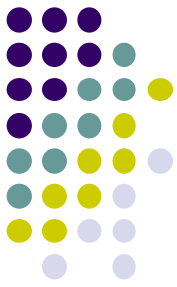
Les principaux médicaments à notre disposition agissent soit:



- au niveau de la **zone gâchette – CTZ**:
 - **les anti-dopamines** comme: Halopéridol (Haldol®), Prochlorpérazine (Stémétil®), Métoclopramide (Maxéran®), Méthotriméprazine (Largactil®), Olanzapine (Zyprexa®)
 - **les anti-sérotonines** comme: Ondansétron (Zofran®), Granisétron (Kytril®)

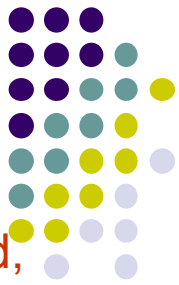


- au niveau du **centre de vomissements** (et de l'appareil vestibulaire):
 - **les anti-histamines** comme: Dimenhydrinate (Gravol®), Diphenhydramine (Bénadryl®), Prométhazine (Phénergan®)
 - **les anti-acétylcholines**: Scopolamine
- au niveau du **tractus gastro-intestinal** lui-même:
 - les médicaments **anti-dopamine**, **anti-sérotonine** et **anti-acétylcholine** peuvent être utiles
 - les médicaments agissant sur **la motilité gastro-intestinale (pro-kinétiques)**: Dompéridone (Motilium®), Métoclopramide (Maxéran®)



- **autres:**

- **Cortex:** les **Benzodiazépines**: lorazépam (Ativan®), midazolam (Versed®)
- **Tronc cérébral:** les **Cannabinoïdes**: Nabilone (Césamet®),
l'Antagoniste NK1: Aprepitant (Emend®)
- **Site d'action imprécis:** les **Corticostéroïdes**: Dexaméthasone (Décadron®), Prednisone
 - Utiles pour les nausées réfractaires d'origine inconnue ou si obstruction mécanique, hypertension intra-crânienne ou hypercalcémie ou nausées d'origines multiples



Motilium, Maxéran
Décadron, Sétrons ...

Maxéran, Stémétil, Haldol,
Nozinan, Zyprexa

Ativan, Versed,
Décadron, Césamet

Tractus digestif

Zone gachette – CTZ

Cortex cérébral

Tronc cérébral

Appareil vestibulaire
(oreille interne)

Emend, Décadron,
Césamet

Centre du vomissement

Gravol,
Bénadryl,
Scopolamine

Centre de salivation
Centre vasomoteur
Centre respiratoire
Nerfs crâniens

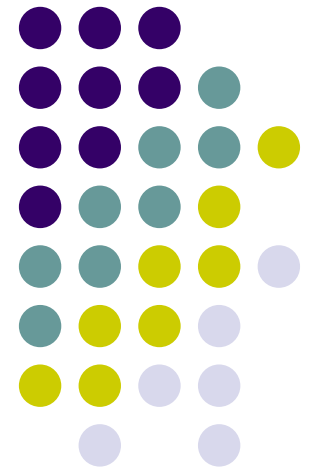
Muscles
abdominaux

Diaphragme

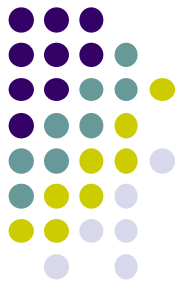
Estomac

Oesophage

*“ Mon père a un cancer qui s’est répandu
au cerveau. Parfois je ne peux pas
comprendre ce qu’il essaye de dire et il
fouille sous ses couvertures.
Est-ce qu’il sait qui je suis ?
Est-ce qu’il comprend ce que nous lui
disons ?”*



Facteurs pouvant causer de la CONFUSION



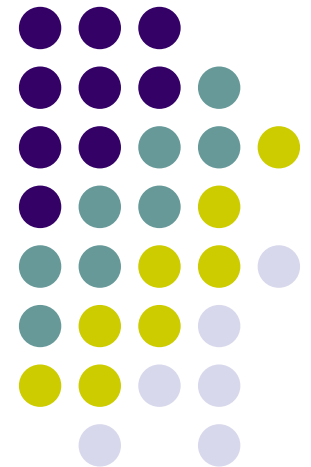
- ***Les médicaments ****
 - *Opiacés, Corticostéroïdes (Décadron®), ATC*
- L' infection
- Les niveaux bas d'oxygène dans le sang
- La pression dans le cerveau causée par une tumeur
- Les déséquilibres chimiques dans le sang
- La douleur
- Une diminution du fonctionnement de tous les organes du corps en fin fin de vie



Traitement de la confusion

Médicaments	Commentaires
<u>Les antipsychotiques</u> •Halopéridol (Haldol®) •Méthotriméprazine ** (Nozinan®) •Chlorpromazine (Largactil®)	1^{er} CHOIX ! Plus d'effets indésirables
<u>Les antipsychotiques atypiques</u> •Risperidone (Risperdal®) •Olanzapine (Zyprexa®) •Quétiapine (Seroquel®)	•Alternative à Haldol® •Efficacité non démontrée dans les études •Mais efficacité en clinique
<u>Les benzodiazépines</u> •Lorazépam (Ativan®) •Midazolam (Versed®) •Clonazépam (Rivotril®)	•Seul ou en association •Éviter emploi lors délirium : méfiance, exacerbation •Pour sevrage (alcool ou médicaments)

***“ Existe-t-il des médicaments conçus
pour aider ma sœur qui a du mal à
respirer ?”***



Les symptômes respiratoires

La dyspnée (ou essoufflement)

- Difficulté respiratoire qui peut s'installer lentement ou subitement
- Peut être légère à sévère
- Perception du patient
- *Cercle vicieux Dyspnée-Anxiété **

L'embaras bronchique

- Sécrétions bronchiques et/ou pharyngées
- Souvent rencontré en phase terminale
- Souvent accompagné de toux et expectorations

La détresse respiratoire

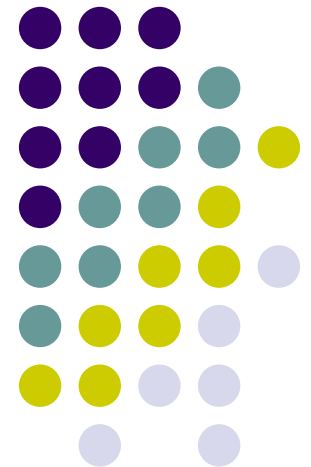
Dyspnée sévère d'apparition le plus souvent subite avec divers symptômes: **anxiété et agitation intense, tachypnée, cyanose, embaras bronchique**

Traitement de la dyspnée

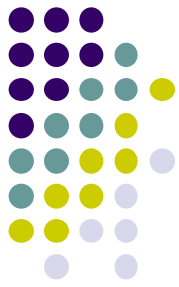


Médicaments	Commentaires
<u>Les opiacés</u> Morphine, Hydromorphone (Dilaudid®) Fentanyl (Duragesic®)	• Très efficaces pour soulager la dyspnée: 1^{er} CHOIX ! • Agissent a/n du centre respiratoire • ↓ l'effort respiratoire • Sédation centrale • ↓ la consommation d'O₂ • ↓ la perception de la dyspnée de même que l'anxiété • <u>Mêmes règles d'utilisation que pour la douleur</u>
<u>Les anxiolytiques</u> ▪ Les Benzodiazépines Lorazépam (Ativan®) Midazolam (Versed®) Alprazolam (Xanax®), etc ▪ Les Neuroleptiques Nozinan®, Largactil®	• Elles brisent le cercle vicieux Dyspnée-Anxiété • Propriétés anxiolytiques, sédatives et myorelaxantes • ↓ la sensation de respiration • ↓ la perception de la dyspnée avec ou sans ↓ ventilation • Individualisation des doses • Si dyspnée très sévère et sédation souhaitée
<u>Les bronchodilatateurs</u> Ventolin®), Atrovent®	• Effet bénéfique + important en présence de bronchospasme • Nébulisation ou aérosol-doseur
<u>Les corticostéroïdes</u> Dexaméthasone (Décadron®), Prednisone, Flovent®	• Soulage la dyspnée grâce à leur effet anti-inflammatoire • Utilité principale dans asthme, MPOC, SVCS • PO, S.C ou en inhalation (pour asthme et MPOC)

***“ Est-ce qu’on peut faire quelque chose
pour contrôler les sécrétions chez un
patient qui meurt ?”***

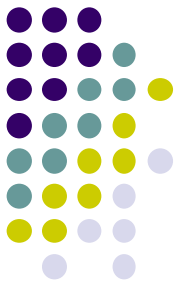


Le traitement pharmacologique de l'embarras bronchique



Les anticholinergiques

- Action a/n des glandes exocrines
- ↓ le volume des sécrétions pharyngées et bronchiques
- ↓ effort respiratoire
- EI: agitation, confusion, hallucinations, excitations, effets anticholinergique (bouche sèche, constipation, rétention urinaire. etc)
- **Le Glycopyrrolate (Robinul) S.C.**
 - Si sédation non désirée
 - Moins d'EI au SNC et ailleurs
- **La Scopolamine S.C.**
 - Si sédation et amnésie souhaitées
 - EI +++ a/n SNC



Le protocole de Détresse

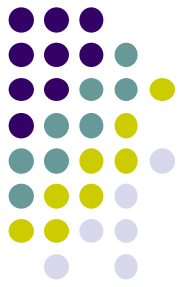
PRÉSENTATION

Combinaison de trois types de médicaments soit :

- une **benzodiazépine** : Midazolam (Versed®);
- un **anticholinergique** : **Scopolamine**;
- un **opiacé** : **Morphine** ou **Hydromorphone**

INDICATIONS

- Détresse respiratoire aiguë
- Hémorragie aiguë
- Douleur sévère non contrôlable



Profil d'action

Benzodiazépine (Midazolam)

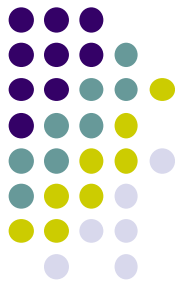
Le midazolam est une benzodiazépine hydrosoluble au point d'injection, elle cause donc moins de douleur à l'injection et liposoluble au pH physiologique, d'où son passage rapide à travers la barrière hémato-encéphalique. L'effet recherché est la **sédation** et l'**amnésie antérograde**. Étant donné sa rapidité d'action, **le midazolam est administré seul dans un premier temps.**

Anticholinergique (Scopolamine)

La scopolamine a une action puissante au niveau des glandes exocrines, elle **diminue le volume des sécrétions pharyngées et bronchiques** et elle **induit la sédation**. En plus de sa propriété sédatrice, elle diminue l'effort respiratoire, spécialement dans la respiration embarrassée. Son utilité dans l'hémorragie massive relève de son **effet sédatif et amnésiant**.

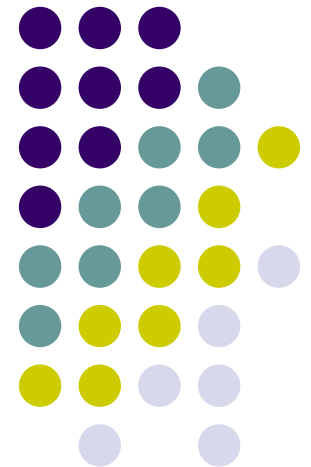
Opiacé (Morphine ou Hydromorphone)

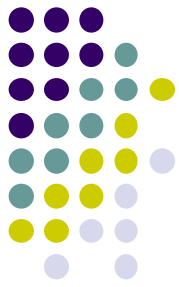
Par leur action centrale, ces **opiacés diminuent le rythme respiratoire** jusqu'au niveau confortable : c'est l'action «bradypnéisante». Ils **diminuent ainsi la sensation de dyspnée et potentialisent l'effet sédatif** des autres médicaments.



ORDONNANCE DU MÉDECIN OU DENTISTE																																																					
Traitements pharmacologiques																																																					
PARTICULARITÉS :																																																					
Diabète ☐		Grossesse ☐																																																			
Allergie à _____ ☐																																																					
Hémorragie ☐		Éthylisme ☐																																																			
Ulcère gastro-intestinal ☐		Insuffisance rénale ☐																																																			
Autres conditions :																																																					
DATE	HEURE	PRÉCISER DOSE / VOIE / FRÉQUENCE / DURÉE	TAILLE cm	POIDS kg	PHAR.																																																
PROTOCOLE DE DÉTRESSE – No :																																																					
		La prescription du protocole est valide pour 2 administrations seulement par épisode de détresse et devra être renouvelée par le médecin si nécessaire																																																			
		INDICATIONS																																																			
		▪ Détresse respiratoire aiguë (dyspnée sévère, tachypnée, anxiété/agitation intense) ▪ Hémorragie aiguë ▪ Douleur sévère non contrôlable																																																			
		POSOLOGIE ET ADMINISTRATION																																																			
		Administrer STAT et répéter pour 1 dose 30 minutes plus tard si détresse persiste																																																			
		DOSES : <table border="0"> <thead> <tr> <th>Si le patient reçoit</th> <th>Doses suggérées</th> <th>ORDONNANCE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">A – Benzodiazépine (BZD) : Midazolam (Versed®)</td> </tr> <tr> <td>BZD prn et/ou die ou poids < 70 kg S.C.</td> <td>(5 mg S.C.)</td> <td>_____ mg</td> </tr> <tr> <td>BZD > die et/ou poids > 70 kg S.C.</td> <td>(10 mg S.C.)</td> <td>_____ mg</td> </tr> <tr> <td>BZD > bid et à doses élevées S.C.</td> <td>(10 à 20 mg S.C.) (en 2 sites)</td> <td>_____ mg</td> </tr> <tr> <td colspan="3">B – Anticholinergique : Scopolamine</td> </tr> <tr> <td>Scopolamine/glycopyrrolate prn S.C.</td> <td>(0.4 mg S.C.)</td> <td>_____ mg</td> </tr> <tr> <td>Scopolamine/glycopyrrolate régulier S.C.</td> <td>(0.6 à 0.8 mg S.C.)</td> <td>_____ mg</td> </tr> <tr> <td colspan="3">C – Opiacé : Morphine ou Hydromorphone</td> </tr> <tr> <td colspan="3">☐ Morphine</td> </tr> <tr> <td>0 à 3 mg S.C. q 4 heures</td> <td>(5 mg S.C.)</td> <td>_____ mg S.C.</td> </tr> <tr> <td>≥ 3 mg S.C. q 4 heures</td> <td>(50 à 100% de la dose S.C. q 4h)</td> <td>_____ mg S.C.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">☐ Hydromorphone</td> </tr> <tr> <td>0 à 1 mg S.C. q 4 heures</td> <td>(1 mg S.C.)</td> <td>_____ mg S.C.</td> </tr> <tr> <td>≥ 1 mg S.C. q 4 heures</td> <td>(50 à 100% de la dose S.C. q 4h)</td> <td>_____ mg S.C.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> Fentanyl timbre (utiliser 50 à 100% de la dose équivalente* S.C. q 4h, en morphine ou hydromorphone) (*équivalence : Fentanyl 25 mcg/h = Morphine 25 mg S.C./24h = Hydromorphone 5 mg S.C./24h) </td> </tr> </tbody> </table>				Si le patient reçoit	Doses suggérées	ORDONNANCE	A – Benzodiazépine (BZD) : Midazolam (Versed®)			BZD prn et/ou die ou poids < 70 kg S.C.	(5 mg S.C.)	_____ mg	BZD > die et/ou poids > 70 kg S.C.	(10 mg S.C.)	_____ mg	BZD > bid et à doses élevées S.C.	(10 à 20 mg S.C.) (en 2 sites)	_____ mg	B – Anticholinergique : Scopolamine			Scopolamine/glycopyrrolate prn S.C.	(0.4 mg S.C.)	_____ mg	Scopolamine/glycopyrrolate régulier S.C.	(0.6 à 0.8 mg S.C.)	_____ mg	C – Opiacé : Morphine ou Hydromorphone			☐ Morphine			0 à 3 mg S.C. q 4 heures	(5 mg S.C.)	_____ mg S.C.	≥ 3 mg S.C. q 4 heures	(50 à 100% de la dose S.C. q 4h)	_____ mg S.C.	☐ Hydromorphone			0 à 1 mg S.C. q 4 heures	(1 mg S.C.)	_____ mg S.C.	≥ 1 mg S.C. q 4 heures	(50 à 100% de la dose S.C. q 4h)	_____ mg S.C.	Fentanyl timbre (utiliser 50 à 100% de la dose équivalente* S.C. q 4h, en morphine ou hydromorphone) (*équivalence : Fentanyl 25 mcg/h = Morphine 25 mg S.C./24h = Hydromorphone 5 mg S.C./24h)		
Si le patient reçoit	Doses suggérées	ORDONNANCE																																																			
A – Benzodiazépine (BZD) : Midazolam (Versed®)																																																					
BZD prn et/ou die ou poids < 70 kg S.C.	(5 mg S.C.)	_____ mg																																																			
BZD > die et/ou poids > 70 kg S.C.	(10 mg S.C.)	_____ mg																																																			
BZD > bid et à doses élevées S.C.	(10 à 20 mg S.C.) (en 2 sites)	_____ mg																																																			
B – Anticholinergique : Scopolamine																																																					
Scopolamine/glycopyrrolate prn S.C.	(0.4 mg S.C.)	_____ mg																																																			
Scopolamine/glycopyrrolate régulier S.C.	(0.6 à 0.8 mg S.C.)	_____ mg																																																			
C – Opiacé : Morphine ou Hydromorphone																																																					
☐ Morphine																																																					
0 à 3 mg S.C. q 4 heures	(5 mg S.C.)	_____ mg S.C.																																																			
≥ 3 mg S.C. q 4 heures	(50 à 100% de la dose S.C. q 4h)	_____ mg S.C.																																																			
☐ Hydromorphone																																																					
0 à 1 mg S.C. q 4 heures	(1 mg S.C.)	_____ mg S.C.																																																			
≥ 1 mg S.C. q 4 heures	(50 à 100% de la dose S.C. q 4h)	_____ mg S.C.																																																			
Fentanyl timbre (utiliser 50 à 100% de la dose équivalente* S.C. q 4h, en morphine ou hydromorphone) (*équivalence : Fentanyl 25 mcg/h = Morphine 25 mg S.C./24h = Hydromorphone 5 mg S.C./24h)																																																					
		▪ On administre en premier la benzodiazépine (midazolam, Versed®) par voie S.C. La dose prescrite pourrait être laissée à la chambre du patient. (stabilité en seringue : 10 jours, à l'abri de la lumière) ▪ On administre ensuite l'opiacé et la scopolamine (préparés dans la même seringue ou séparément) par voie S.C. à un autre site d'injection.																																																			
		Signature médicale :																																																			

“ Quels sont les effets secondaires de la dexaméthasone ?”



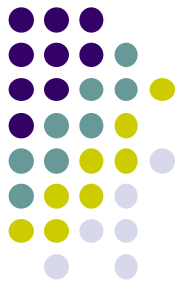


Les corticostéroïdes en soins palliatifs

Dexaméthasone (Décadron®), Prednisone, Cortisone, Hydrocortisone (Solu-Cortef®), Méthylprednisolone (Solu-Medrol®)

- Usage très répandu en soins palliatifs pour **plusieurs types de symptômes**
- 3^e médicament le plus prescrit en soins palliatifs
- Cependant ... nous posent souvent un dilemme clinique et éthique ... POURQUOI ?

Effets indésirables des corticostéroïdes

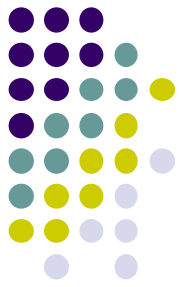


Court terme / forte dose

- Œdème cérébral
- Diabète
- HTA
- Rétention eau
- Brûlements d'estomac
- Désordres de l'humeur
 - Agitation, anxiété, insomnie, psychose, délirium
- Myopathie proximale
- Désordres électrolytiques
- Glaucome

Long terme

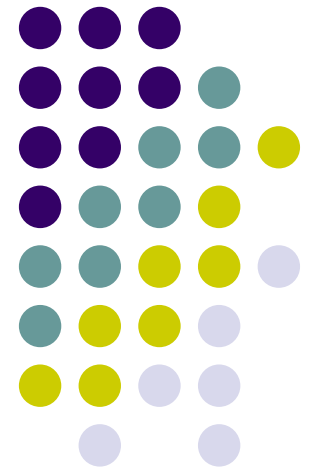
- Ostéoporose
- Immunosuppression
- Cushing (obésité, peau ...)
- Suppression axe HHS
- HTA
- Hyperlipidémie
- Désordre de l'humeur
- Faiblesse musculaire
- Retard croissance
- Cataractes



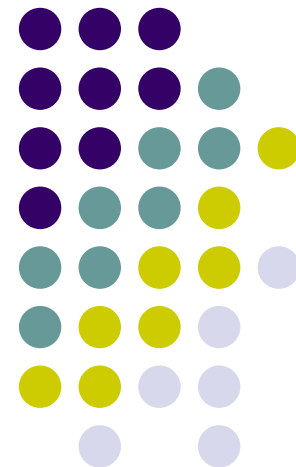
Utilisation des corticostéroïdes

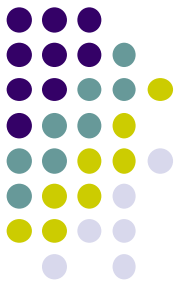
- Débuter à doses variables et tenter un sevrage pour obtenir une **dose minimale efficace**
- Début d'action en 3 à 5 jours
- Arrêter au bout **d'une semaine** si absence de bénéfice
- **NE PAS CESSER BRUSQUEMENT**
 - **Sx de sevrage:** douleur, arthralgie, myalgie, douleur abdominale, N/V, fatigue, léthargie, T, hypotension, étourdissements ...
 - **Crise addisonnienne:** choc cardio-vasculaire, confusion, coma, décès

“Au fur et à mesure qu’une maladie progresse et que la fin de vie est proche, est-il raisonnable de cesser les médicaments ? ”



LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS L'ÉQUIPE DE SOINS PALLIATIFS



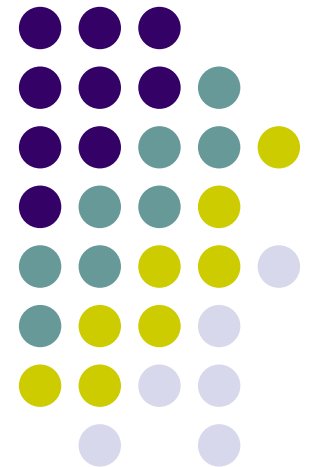


Globalement ...

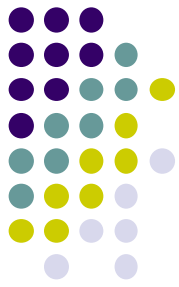
- Prodiguer les meilleurs **soins pharmaceutiques** possibles (choix du médicament, posologie, suivi des effets indésirables)
- Aide le médecin à **identifier le traitement** le mieux adapté au patient
- Gestion des **effets indésirables et autres symptômes**
- Surveille et gère **les interactions médicamenteuses** le cas échéant
- Responsable de l'**information** et de l'**enseignement** sur les médicaments
- **Préparation et distribution** des médicaments



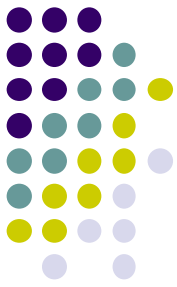
Cas clinique



Mme G.



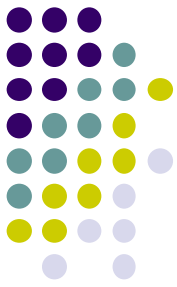
- Néo côlon métastatique, progression sous chimio
 - AdénoK du sigmoïde avec envahissement iléon terminal
 - Métastases hépatiques et nodules péritonéales
- **Admise à l'USP avec nausées et vomissements, pas de selle depuis plusieurs jours, douleurs dorsales**
- **TNG installé**
- **Médicaments qu'elle reçoit:**
 - Dilaudid® 3 mg S.C. aux 4 heures
 - Dilaudid® 1,5 mg S.C. aux 30 min prn
 - Nitro-Dur® 0,4 mg/h timbre 12h/24
 - Tylenol® 650 mg IR aux 4 heures prn
 - Stémétil® 10 mg IR aux 4 heures prn
 - Ativan® 0,5 mg S.C. au coucher
 - Ativan® 0,5 mg S.C. aux 4 heures prn
 - Decadron® 2 mg S.C. 3 fois par jour
 - Sandostatin® 150 µg S.C. aux 8 heures
 - Nexium® 40 mg une fois par jour



Mme C.

- Glioblastome multiforme, traité avec radio et chimio
 - ATCD: TVP et embolie pulmonaire, HTA
- **Admise à l'USP avec confusion, troubles phasique**
- **Médicaments qu'elle reçoit:**
 - Fragmin ® 12 500 ui SC id
 - Hydromorph Contin® 9 mg PO bid
 - Dilaudid® 2 mg PO aux heures prn
 - Naprosyn® 375 mg PO bid
 - Stémétil® 10 mg PO/IR aux 4 h prn
 - Graval® 50 mg PO/IR aux 4h prn
 - Desyrel® 50 mg PO au coucher
 - Ativan ® 0,5 mg S.C. au coucher
 - Ativan ® 0,5 mg S.C. aux 4heures prn
 - Decadron® 4 mg PO 4 fois par jour
 - Dilantin® 200 mg PO bid
 - Senokot® 12 mg PO bid
 - Colace® 200 mg PO bid
 - Protocole de selles prn
 - Pantoloc® 40 mg une fois par jour





Références

- Guide pratique des soins palliatifs: gestion de la douleur et autres symptômes, APES-Regroupement de pharmaciens en établissement de santé ayant un intérêt en soins palliatifs. 4^e édition. 2008.
- www.virtualhospice.ca