

Formul R info

Geneesmiddelenbrief

Editeur: Groupe de travail Formulaire MRS
Année 16 • n° 5 • novembre 2009

Bureau de dépôt Gent X
P 408505
paraît 5 x par an (février, avril, juin, septembre, novembre)

Soins palliatifs:

Deuxième partie: traitement symptomatique

Préface

Cette deuxième partie de révision du chapitre « soins palliatifs » se penche sur le traitement des symptômes autres que la douleur.

Les différents tableaux cliniques considérés vous proposent une approche, aussi complète que possible, des plaintes du patient en phase palliative.

La rédaction vous souhaite une agréable lecture.

Introduction

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a revu sa définition des soins palliatifs: « Les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement et évaluée avec précision, ainsi que le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés. »

Il importe de distinguer soins palliatifs et soins en fin de vie. Les soins palliatifs concernent les patients atteints d'une maladie potentiellement mortelle.

La sélection des médicaments dans les traitements en soins palliatifs est, surtout en phase terminale, rarement basée sur des preuves strictes. Ceci est, en effet, souvent impossible. Le contexte particulier des soins palliatifs rend souvent plus difficile la réalisation d'études contrôlées pour chaque traitement spécifique en raison de considérations éthiques. Ainsi, un grand nombre d'options thérapeutiques, présentées dans la littérature et utilisées dans les derniers moments de la vie, s'appuient sur des expériences pratiques et sur des opinions d'expert ou des consensus. L'extrapolation de résultats issus de la recherche en dehors du cadre palliatif strict est courante.

Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique doit respecter les accords discutés préalablement avec le patient. Il n'est jamais trop tard pour s'enquérir des souhaits du patient.

Il est conseillé de faire appel aux équipes de seconde ligne à temps. Leurs expertise et aide pratique revêtent souvent une valeur inestimable.

1. Dépression, anxiété, agitation aigüe, confusion et délire, insomnie

Le soutien psychologique est judicieux dans cette problématique, non seulement pour le patient mais aussi pour l'entourage.

1.1. Dépression

Lorsque la maladie atteint un stade incurable, le patient se retrouve souvent confronté à des sentiments d'anxiété, de désespoir, voire de dépression. Ces manifestations semblent si évidentes que l'entourage et l'équipe soignante n'accordent plus assez d'importance au fait que cette humeur sombre et morose peut prendre des allures nettement pathologiques et qu'elle peut évoluer vers une dépression¹. Les mesures préventives dans ce domaine reposent essentiellement sur un accompagnement pluridisciplinaire adéquat du patient: social, médical et psychologique. Dans ces circonstances, le patient a principalement besoin d'un environnement apaisant et confortable.

Les patients, présentant une humeur sombre, ne vont pas forcément évoluer vers une dépression. Il n'en reste pas moins que ce diagnostic est souvent sous-évalué en phase palliative. Reconnaître les signes d'une dépression est capital pour instaurer un traitement spécifique et atténuer considérablement les souffrances des patients en fin de vie. Les proches sont également accablés par cette morosité et cette détresse permanente, difficiles à gérer et pouvant conduire à des sentiments d'impuissance, de malaise et de désespoir. Les processus de séparation et de deuil peuvent alors être entravés et faire obstacle à la continuité de l'accompagnement. Une phase terminale représente une rude épreuve, rapprochant chacun de sa propre mort¹.

Le diagnostic n'est pas évident. D'autant plus que pas mal de symptômes physiques font partie des critères diagnostiques de la dépression (DSM-IV: insomnie, anorexie, perte de poids, fatigue, apathie), et qu'ils peuvent être causés par la maladie elle-même¹ ou encore par le traitement de celle-ci.

Il existe des modèles d'approche de la dépression chez les personnes atteintes de cancer², mais ils semblent réservés à un groupe limité de patients bénéficiant d'un encadrement professionnel de haut niveau.

Le manque de preuves concernant la dépression et son traitement médicamenteux en soins palliatifs nous renvoie au chapitre 'Système nerveux' du Formulaire MRS. La **nortriptyline** et le **citalopram** gardent toute leur valeur quoique toute relative dans cette problématique.

L'effet favorable des **psychostimulants** (comme le méthylphénidate), décrit dans cette indication, ne repose pas sur des preuves solides mais plutôt sur de la documentation casuistique. Une place pourrait être attribuée à ce produit chez des patients avec une espérance de vie limitée¹.

1.2. Anxiété et agitation aigüe

Il n'existe pas d'étude de méthodologie éprouvée qui évalue un traitement médicamenteux de l'anxiété en fin de vie³. Une **benzodiazépine** peut être utilisée. En fonction de l'espérance de vie du patient et du moment d'introduction du traitement, elle sera utilisée de préférence sur une période courte ou de façon intermittente afin de prévenir une altération progressive de son effet anxiolytique. Préconisé dans le chapitre 'Système nerveux', le **lorazepam** peut constituer un bon premier choix dans cette indication. Au besoin, il peut être administré par voie parentérale. Le **midazolam**, par voie sous-cutanée ou intramusculaire, peut être une alternative. Il faut s'attendre à voir apparaître des accès d'agitation (paradoxe) suite à l'utilisation de ces médicaments.

1.3. Confusion et délire

Le délire est l'affection mentale la plus courante chez les mourants et apparaît en fin de vie chez 9 patients cancéreux sur 10^{1,4}. Les personnes âgées, ayant déjà présenté des troubles cognitifs antérieurement, sont particulièrement exposées. L'utilisation de substances opioïdes, sédatives ou anticholinergiques, notamment, favorise ce risque. De plus, l'arrêt soudain d'un traitement prolongé à base de benzodiazépines est une cause importante de manifestations délirantes. Les opioïdes peuvent également déclencher un délire. Lorsqu'on interprète erronément ces symptômes comme une réaction inérente aux douleurs, l'augmentation de la dose d'opioïdes peut entraîner une aggravation du délire, associée éventuellement à des myoclonies, crises d'épilepsie ou d'hyperalgie, avec l'entière du corps douloureux au toucher ('opioid induced neurotoxicity').

Il faut aussi toujours garder à l'esprit les autres causes d'agitation, comme une dyspnée, un globe vésical, un fécalome, une douleur insuffisamment soulagée, mais aussi les effets secondaires extrapyramidaux des neuroleptiques et antiémétiques¹. Devant tout état confusionnel, il importe de rassurer le patient et de le laisser seul le moins possible. Lui garantir la compréhension de chaque acteur de soins et un environnement sécurisant sont des étapes essentielles¹. Il est important de bien informer et encadrer les proches quant à l'origine et à l'évolution probable de cette situation, en principe réversible. Si aucun traitement étiologique ne peut être mis en place (p.ex. à cause d'une interruption ou diminution d'un traitement), il peut parfois être nécessaire de mettre en place un traitement médicamenteux de très

courte durée (p.ex. jusqu'au contrôle des causes réversibles comme une infection ou une déshydratation). Ce traitement peut parfois rester nécessaire jusqu'au décès.

Les **neuroleptiques**, comme l'**halopéridol**, peuvent être indiqués en cas de troubles du comportement, psychotiques ou confusionnels. Les effets secondaires, surtout ceux à long terme, sont négligeables chez les patients dont l'espérance de vie est très réduite. On démarre de préférence avec une dose faible (p.ex. 1 mg/jour) qu'on peut augmenter progressivement jusqu'à 5 mg/jour si nécessaire.

Une association de doses élevées d'**halopéridol** (10 à 30 mg par jour) et de **midazolam** (15 à 60 mg par jour), tous deux administrés en perfusion sous-cutanée, peut être nécessaire en cas d'épisode grave de confusion aiguë. L'utilisation de benzodiazépines seules au cours d'un épisode de délire n'est pas recommandée à cause de la survenue de réactions paradoxales dans cette situation.

1.4. Troubles du sommeil

Ils surviennent fréquemment en phase palliative. Il ne s'agit pas toujours d'insomnies, il est aussi question d'hypersomnies, de troubles circadiens et de parasomnies (comme la somnolence, les cauchemars et les terreurs nocturnes). L'insomnie est cependant le trouble le plus courant.

La plupart des approches non médicamenteuses de l'insomnie deviennent difficilement réalisables en phase palliative. Créer des circonstances favorables et un environnement optimal au sommeil (pièce suffisamment sombre, matelas adapté, température ambiante adéquate, éventuellement massage relaxant, ...) restent une pierre angulaire de la prise en charge. L'efficacité, dans l'insomnie, des benzodiazépines ou de médicaments apparentés, ne repose pas sur des preuves solides⁵. La plupart des benzodiazépines entrent, en principe, en ligne de compte. Une **benzodiazépine** de courte ou de moyenne durée d'action (p.ex. le **lorazépam**) pourrait être utilisée.

2. Dyspnée, toux, stridor, râles terminaux

2.1. Dyspnée

La dyspnée est un symptôme très fréquent, rencontré chez des malades en fin de vie et atteints d'affections graves à évolution progressive comme la BPCO, le cancer, l'insuffisance cardiaque, ... Vu les causes nombreuses, malignes ou non, et les facteurs intriqués, une prise en charge individualisée de la dyspnée est indispensable⁶. Une approche étiologique est indiquée, dans la mesure du possible, pour un traitement optimal (p.ex. bronchodilatateurs, transfusion sanguine, ...). Le recours au spécialiste est souvent nécessaire.

Quelques mesures générales sont applicables à une majorité de patients. Le bon positionnement du patient, des mesures physiothérapeutiques, des techniques de relaxation et d'apaisement sont des attitudes justifiées. Il est également indiqué de veiller à un degré suffisant d'humidité de l'air ambiant et à une température environnante pas trop élevée.

Il est probable que l'utilité de l'oxygène soit très limitée chez les patients dyspnéiques qui ne présentent pas d'hypoxémie⁷. L'administration (en continu ou intermittente) d'**oxygène** peut être considérée comme une prise en charge non spécifique de la dyspnée⁶. Il est toutefois difficile de prédire pour quels patients ce traitement sera utile¹. Les **benzodiazépines**, même à faibles doses, peuvent parfois, par leur effet anxiolytique et sédatif, améliorer la dyspnée de façon substantielle. Dans ce cas, le **lorazépam** constitue une bonne option⁶. Si l'administration parentérale est nécessaire, le **midazolam** peut également être pris en considération.

L'administration systémique (p.ex. sous-cutanée) d'**opioïdes**, comme la **morphine**, (à faible dose, si pas d'administration en cours) a un effet favorable en cas de dyspnée^{8,9}. Une évaluation soigneuse de l'effet est essentielle¹⁰. L'administration transdermique de fentanyl semble être moins adéquate étant donné le besoin variable en opioïdes¹¹. En cas d'accès aigu de dyspnée, il est justifié d'administrer un opioïde à effet rapide.

L'association d'un anxiolytique et de morphine est également une option pour atténuer les dyspnées sévères. Ainsi, l'administration continue de morphine et de midazolam (5 mg toutes les 4 heures) semble influencer positivement la sensation de dyspnée¹².

Les corticostéroïdes s'avèrent utiles en cas d'obstruction prononcée des voies respiratoires. L'avis d'un spécialiste est souvent requis⁶. L'utilité de l'acétylcystéine en nébulisation chez les patients qui peuvent encore expectorer fait l'objet de discussion.

2.2. Toux

L'étiologie de la toux est très variée et plusieurs causes peuvent coexister chez le même patient¹³. Lors du traitement, il importe en premier lieu de veiller à une humidité suffisante de l'air.

En cas de toux 'sèche' et rebelle, un **sirop de codéine** (voire même un simple sirop sans codéine) est un bon choix comme traitement symptomatique. La **morphine** (p.ex. 2,5 mg jusqu'à 5 mg toutes les 4 heures) par voie orale peut être utile en cas de toux persistante. Si le patient utilise déjà de la morphine, la dose peut alors être augmentée d'un tiers, voire de moitié¹.

Si l'abondance des sécrétions devient problématique, la nébulisation d'une **solution physiologique** peut apporter une solution. Le tapotage n'est d'aucune utilité¹.

En cas de toux particulièrement violente et rebelle, l'emploi d'aérosols à base d'anesthésiques locaux comme la lidocaïne ou la bupivacaïne, pourrait être envisagé, mais les avis d'experts sont partagés sur le sujet car ce traitement n'est pas sans risque (des bronchospasmes peuvent survenir) et est difficilement toléré selon certains. Il est préférable de ne pas l'instaurer sans l'avis d'un spécialiste.

Lorsqu'une hypersécrétion devient incontrôlable, l'administration d'un anticholinergique comme le **bromhydrate d'hyoscine (scopolamine)** (prescription magistrale à la dose de 0,25 mg par ampoule) peut s'avérer utile. Le bromure de glycopyrronium est une alternative (coûteuse). Sa demi-vie est plus courte et l'absorption plus incertaine.

Le traitement de l'*hémoptysie* est entièrement dépendant de la sévérité du saignement, de sa cause et du pronostic de l'affection déclenchante. Un traitement étiologique est bien sûr préférable, s'il est possible et justifié. En cas d'hémorragie mineure, l'**acide tranexamique** peut être utile.

2.3. Le stridor

Le stridor est un symptôme souvent très inquiétant pour le patient et son entourage. Dans un premier temps, un positionnement correct du patient, le plus droit possible, peut le soulager. En cas d'échec, des corticostéroïdes, comme la **dexaméthasone** à une dose de 16 mg par jour, peuvent améliorer rapidement la situation. Certains experts y associent le midazolam pour réduire l'anxiété. L'intervention d'un spécialiste (p.ex. pour poser un stent) est souvent nécessaire.

2.4. Les râles terminaux

Les râles terminaux, dits «du mourant», peuvent être diminués par la réduction de l'apport de liquide, par un positionnement en coucher latéral, thorax relevé, par une aspiration et par l'emploi d'un anticholinergique, comme le **bromhydrate d'hyoscine (scopolamine)** (250 à 400 µg, au total 1,5 mg/jour) ou le **bromure de butylhyoscine** (20 mg, au total 60 mg/jour) tous deux en sous-cutané^{1,14}. L'**atropine** (0,5 mg, jusqu'à 3 mg/jour) en sous-cutané s'avère d'une efficacité équivalente à celle des produits précités¹⁵. Le **glycopyrronium bromure** (200 µg SC) est une alternative¹⁶, mais il n'existe pas de comparaison avec les produits précédents, excepté avec la scopolamine. Il a une action plus lente que les autres produits mais semble causer moins de troubles du système nerveux central et moins de tachycardie¹⁷.

Un traitement précoce (préventif) se révèle, dans la pratique, beaucoup plus efficace qu'un traitement tardif.

3. Nausées et vomissements, hoquet, constipation et occlusion intestinale

3.1. Nausées et vomissements

Une prise en charge étiologique est souhaitable mais n'est pas toujours réalisable. La voie d'administration du traitement médicamenteux est choisie en fonction de l'état du patient.

Les nausées et les vomissements peuvent être un problème en cas d'introduction d'un traitement par morphinique (première semaine) ou en cas d'administration d'une dose trop élevée ou d'une augmentation trop rapide de celle-ci. Une constipation causée par les opioïdes peut également être responsable. Après une adaptation des doses de morphine ou éventuellement après un changement d'opioïdes, le **métoclopramide** (4dd, 10 à 20 mg PO; 40 à 100 mg SC) peut être utilisé. L'efficacité de la dompéridone n'est pas établie¹⁸. Partant d'une documentation casuistique, l'**halopéridol** (2dd, 1 à 2 mg PO ou SC) serait une alternative¹⁹. Il n'y a pas de RCT concernant l'utilisation de l'halopéridol dans cette indication²⁰.

Les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie répondent très bien aux antagonistes des récepteurs 5HT₃ (granisétron, ondansétron, tropisétron), mais la prescription de ces médicaments est du ressort du spécialiste. Ceci est également valable pour les antagonistes NK₁ (aprépitant). L'effet des antagonistes des récepteurs 5HT₃ peut encore être renforcé par l'administration concomitante de **dexaméthasone** (p.ex. 2-4 mg). L'association de corticostéroïdes se justifie surtout en cas de vomissements tardifs (c'est-à-dire lorsqu'il s'écoule un certain temps entre l'administration de la chimiothérapie et l'apparition de vomissements)^{21,22}. L'efficacité du métoclopramide a également été démontrée¹⁸.

L'**halopéridol** (2 dd 1 à 2 mg SC) est efficace en cas de nausées et vomissements d'origine métabolique, comme lors d'une insuffisance rénale ou d'une hypercalcémie (p.ex. chez des patients avec des métastases osseuses). L'administration IV de zolédronate peut corriger l'hypercalcémie et influencer favorablement les nausées qui y sont associées.

En cas de parésie gastrique fonctionnelle, un prokinétique (en parentéral) comme le **métoclopramide** constitue un premier choix¹.

En cas d'hypertension intracrânienne, il faut préférer la **dexaméthasone** (commencer par 8 à 16 mg/jour, pour ensuite redescendre à 4 à 6 mg/jour). L'antihistaminique **cyclizine** (uniquement disponible en préparation magistrale, 3 fois 25 à 50 mg par jour) constitue une alternative.

En cas de nausées et de vomissements induits par un trouble vestibulaire, la **cyclizine** ou le bromhydrate d'hyoscine sont indiqués^{1,19}.

Les données actuelles ne permettent pas encore d'attribuer une place aux **cannabinoïdes** dans cette indication^{18,23}.

3.2. Le hoquet

Plusieurs mesures non médicamenteuses sont envisageables mais ne sont pas toujours réalisables; toutes ont des effets variables et dépendent de l'état du patient: retenir sa respiration avec le cou en extension, stimuler le nez ou le pharynx, pratiquer une manœuvre de Valsalva,...

Le **métoclopramide** (3 fois 10 mg/jour) constitue un bon choix de traitement du hoquet s'il est causé par une stase gastrique (gastroparésie/plégie) ou une dilatation pathologique de l'estomac (gastromégalie). En cas d'échec du métoclopramide, ou si l'origine du hoquet n'est pas évidente ou encore si un traitement étiologique est impossible, l'**halopéridol** est alors à prendre en considération. L'utilisation d'autres médicaments (baclofène, chlorpromazine, gabapentine, midazolam) entre dans le cadre des compétences des spécialistes²⁴.

3.3. Constipation

Dans la prévention et le traitement de la constipation, il existe des mesures médicamenteuses et non-médicamenteuses. Il importe de créer un environnement 'sanitaire' qui respecte la vie privée et l'autonomie du patient. Il faut aussi veiller, dans la mesure du possible, aux prises de liquide et activités physiques suffisantes.

Un traitement préventif de la constipation doit être envisagé lors de l'instauration de plusieurs sortes de médicaments (en particulier lors de l'initiation d'un traitement par opioïde, forts et faibles confondus).

Si, malgré ces mesures, une constipation se présente, des auto- et hétéro-anamnèses correctes, centrées sur la constipation, sont nécessaires afin d'en évaluer convenablement l'étiologie et l'évolution. La cause peut être liée à la maladie (p.ex. hypercalcémie due à des métastases osseuses), mais aussi provoquée par la médication. D'autres affections peuvent également être responsables (diabète, hypothyroïdie, hypokaliémie, hémorroïdes, fissure anale,...)¹. Une occlusion intestinale doit être exclue. En cas de doute, il est indiqué d'utiliser uniquement des **laxatifs osmotiques (sorbitol ou lactulose)**.

Si le patient n'émet pas de selles pendant 3 à 4 jours ou en cas de doute, il faut réaliser un toucher rectal à la recherche d'un fécalome. Se rappeler qu'une fausse diarrhée (ou diarrhée paradoxale) peut en être le seul signe. Si le rectum est encombré par un fécalome fort compact, envisager un curage digital, éventuellement après un ramollissement de celui-ci par un (ou des) suppositoire(s) de glycérine ou encore associé à du bisacodyl rectal. Un petit lavement avec p.ex. du docusate de sodium ou du citrate de sodium peuvent également être utiles²⁵. Si le rectum contient des selles molles, administrer un laxatif stimulant le péristaltisme (**bisacodyl**) par voie orale et éventuellement, en plus, par voie rectale. En cas d'absence de selles dans le rectum, prescrire un laxatif stimulant le péristaltisme (**bisacodyl**) par voie orale et un laxatif osmotique (**sorbitol**). L'utilisation d'un macrogol, aussi utilisé pour un vrai 'lavement intestinal', est également une option. Une quantité importante de liquide doit toutefois être administrée dans un laps de temps relativement court, ce qui représente une intervention souvent pénible à réaliser et peu contributive au confort d'un patient dans un cadre palliatif. Toutes ces recommandations sont basées sur des constatations empiriques et sur « l'opinion d'experts » puisqu'il n'y a pas de RCT disponibles concernant le traitement de la constipation en phase palliative.

La naltrexone est un produit ayant fait l'objet d'études en double aveugle. Cet antagoniste morphinique ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et n'influe donc pas sur les effets des opioïdes sur le système nerveux central (comme l'effet analgésique), mais contrecarre leurs effets périphériques (entre autre au niveau du tube digestif). En Belgique ce produit est indiqué dans le traitement des toxicomanies aux opioïdes. Les études concernant son efficacité en cas de constipation causée par des opioïdes ont montré un effet légèrement supérieur à celui du placebo. La durée des études en double aveugle était par ailleurs très courte (max. 14 jours) sur nombre restreint de patients. La Revue Prescrire qualifie ce produit d'« utilité éventuelle »²⁶. D'autres revues critiques rejoignent ce point de vue²⁷. Il semble prématuré de se prononcer de façon crédible sur cette approche.

3.4. Occlusion intestinale

La chirurgie est, en principe, le traitement de référence. Si elle est impossible ou non souhaitable, des mesures alternatives doivent être proposées (sonde gastrique par exemple pour les occlusions hautes).

Une place est réservée aussi au traitement médicamenteux²⁸ (en sachant que l'obstruction ne sera pas levée). Ce dernier est toujours parentéral. L'association suivante peut être instaurée: **morphine + bromure de butylhyoscine + halopéridol**. Les deux premiers produits sont destinés à combattre les douleurs de coliques associées à une constipation, l'halopéridol est utilisé pour son effet antiémétique. La **dexaméthasone** est souvent ajoutée pour son effet anti-œdémateux, mais ce sujet est controversé. L'ocréotide (analogue de la somatostatine), recommandée par certaines sources²⁹, ne possède pas cette indication en Belgique. Ce médicament onéreux n'est, en plus, pas remboursé.

4. Anorexie, cachexie et fatigue

4.1. Anorexie, cachexie

Avant d'instaurer un traitement chez un patient cachectique et/ou anorexique, il est important de faire comprendre au patient, à son entourage et aux soignants ce qu'on peut en attendre³⁰. Ni une alimentation intensive, ni une prise en charge médicamenteuse de l'anorexie n'influencent réellement la durée de survie en cas de stade avancé de la maladie. Des mesures simples, comme une présentation attrayante des repas, sont parfois préférables à des approches techniques ou médicamenteuses sophistiquées.

Les études fiables concernant l'alimentation sous assistance médicale dans le cadre palliatif sont trop rares³¹. C'est également valable pour l'hydratation médicalement assistée³².

La situation particulière de soins palliatifs chez les personnes âgées, atteintes de démence avancée, qui ne parviennent plus bien à manger ou à déglutir, impose une réflexion quant au recours possible à une alimentation par sonde, soit nasogastrique, soit par gastrostomie. Il n'a toutefois pas été démontré que cette approche prolonge la durée de vie, améliore sa qualité ou l'état de dénutrition. Aucun effet favorable n'a été démontré dans la prévention de l'apparition d'ulcères de pression³³. Dans cette situation, nous recommandons de ne pas contraindre les patients à une alimentation et/ou une hydratation forcées.

Les corticostéroïdes ont un effet favorable purement subjectif sur l'anorexie et sur la *l'état de fatigue* du patient. En général, une dose quotidienne de ou équivalente à 5 mg de **dexaméthasone** (pouvant être administrée en injection sous-cutanée) est préconisée. L'effet ne perdure souvent que quelques semaines³⁴. Une telle mesure s'avère surtout réalisable chez les patients avec une courte espérance de vie ou comme traitement symptomatique de durée assez brève (maximum 4 semaines) chez ceux qui ont une espérance de vie plus longue et un état de fatigue passager (par ex. pendant ou directement après une chimiothérapie)³⁰. Les effets indésirables à long terme et l'atténuation de l'effet en cas de traitement prolongé motivent ces options.

En cas d'anorexie, des doses très élevées de progestagènes (acétate de médroxyprogestérone, acétate de mégestrol) auraient une utilité restreinte. Leur efficacité en termes d'amélioration de qualité de vie n'est cependant pas prouvée³⁵, ni leur efficacité pour stimuler l'appétit, dans une population de personnes fort âgées sortant de l'hôpital (et non pas en soins palliatifs)³⁶. Ces produits ne sont également pas enregistrés en Belgique pour cette indication et leur *délai d'action* semble assez long. La décision d'utiliser quand même ces produits pourrait être envisagée lors d'une concertation avec le spécialiste. Une revue Cochrane³⁷ montre que l'utilisation de mégestrol pourrait augmenter l'appétit et la prise de poids mais pousse à s'interroger sur son effet sur la qualité de vie.

L'administration de **procinétiques (métopropramide ou dompéridone)** peut être justifiée chez des patients anorexiques qui, de plus, sont nauséux ou se plaignent d'une sensation rapide de satiété.

Il n'y a pas de données sérieuses et solides disponibles au sujet des « stimulants d'appétit » (comme p.ex. l'antihistaminique cryptoheptadine).

4.2. Fatigue

Des interventions psychosociales ont montré un effet modéré sur la *fatigue* chez des patients cancéreux³⁸.

Les preuves actuelles (provenant d'études portant sur un nombre limité de sujets) suggèrent, selon une revue Cochrane, l'efficacité clinique pertinente du méthylphénidate et des produits hématopoïétiques en cas de *fatigue* liée au cancer³⁹. Ces données limitées ne nous permettent pas de sélectionner ces produits mais leur utilisation peut être justifiée après un avis spécialisé. Une méta-analyse plus récente montre que les produits hématopoïétiques ont certes un effet bénéfique sur la qualité de vie des patients cancéreux anémiques, mais d'autre part ils augmentent de manière significative le risque de décès et la survenue d'effets indésirables graves (événements thrombotiques entre autres)⁴⁰.

Les corticostéroïdes ont un effet favorable purement subjectif sur l'anorexie et sur la *l'état de fatigue* du patient (voir ci-dessus). Les progestagènes ne sont pas plus efficaces qu'un placebo dans le traitement de la fatigue³⁹.

5. Soins de bouche

Toutes sortes d'affections buccales peuvent survenir chez les patients en phase palliative: xérostomie, halitose, dysgueusie, infections et douleurs de la cavité buccale^{1,41,42}.

5.1. Principes généraux

L'inspection quotidienne de la muqueuse buccale et le maintien d'une hydratation adéquate sont primordiaux. L'utilisation d'une brosse à dents douce pour nettoyer les dents, les gencives et la langue au moins deux fois par jour est une mesure simple mais efficace. Le brossage doit être effectué avec la plus grande prudence, afin d'éviter que des blessures ne

provoquent une bactériémie chez des patients immunodéprimés. Un bain de bouche régulier avec de l'eau (tiède) ou du sérum physiologique, éventuellement avec de la **chlorhexidine à 2%**, est également utile, surtout chez des patients ayant un risque élevé d'infection bactérienne. Ceci permet d'éliminer des débris. Sucrer des morceaux d'ananas non sucrés (frais ou en boîte) peut rapidement nettoyer une langue chargée. Il faut être attentif au risque de fausse déglutition.

5.2. Xérostomie

La xérostomie ou sécheresse de bouche peut être provoquée par une affection systémique, par une déshydratation ou le fait de respirer continuellement par la bouche, par l'effet anticholinergique d'une médication, par une chimiothérapie ou par une radiothérapie locale. Il faut de toute évidence, si possible, avoir recours à un traitement étiologique.

Sucer des glaçons (entourés d'une compresse) ou prendre régulièrement de petites gorgées d'eau froide peut soulager les symptômes. Les gommes à mâcher ou les bonbons (sans sucre) peuvent apporter un soulagement tout comme la salive artificielle.

L'efficacité de la **pilocarpine** (maximale endéans l'heure) est démontrée surtout si la xérostomie est induite par une médication ou par une affection des glandes salivaires^{43,44}. Une préparation magistrale de 5 mg (3 fois par jour) en gélule peut être prescrite. Il existe toutefois des effets indésirables gênants: transpiration profuse, plaintes urinaires et digestives. Les effets ne seraient que faiblement positifs après radiothérapie⁴³.

L'utilisation de bâtonnets de glycérine et de citron est déconseillée: la glycérine peut aggraver la sécheresse de la muqueuse buccale et les bâtonnets peuvent causer une douleur¹. De plus, l'acide citrique est susceptible d'endommager l'émail dentaire, mais ceci semble d'intérêt moindre dans un contexte palliatif.

5.3. Halitose

L'halitose (ou foetor ex ore) n'est pas un problème particulier pour le patient palliatif mais survient régulièrement et, dans la majorité des cas, trouve son origine dans la bouche. Un traitement étiologique est ici aussi de rigueur. Une bonne hygiène bucco-dentaire est un must (voir ci-dessus)⁴⁵⁻⁴⁷. Les infections doivent être traitées. L'halitose d'origine tumorale au niveau de la bouche, de la gorge, de l'œsophage ou encore causée par une infection par germes anaérobies peut être traitée par métronidazole (ou éventuellement par clindamycine) par voie orale. Une odeur fécale peut indiquer une obstruction (débutante).

5.4. Dysgueusie

Les troubles du goût peuvent être causés par des problèmes d'hygiène bucco-dentaire, mais aussi par plusieurs affections sous-jacentes, des traitements médicamenteux, des infections buccales... Si un traitement étiologique n'est pas réalisable, les possibilités thérapeutiques se limitent au maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire.

5.5. Infections buccales

Les infections buccales sont d'origine mycosique dans la plupart des cas palliatifs; le *Candida* étant souvent l'agent responsable. En cas de candidose orale, le **miconazole** (en gel buccal) est généralement considéré comme un premier choix⁴⁸, malgré une absence de preuve d'efficacité du traitement versus placebo chez des patients sous chimiothérapie ou radiothérapie⁴⁹. La nystatine (usage topique) peut également être utilisée⁴². Chez les patients immunodéprimés ou ceux présentant une infection à *Candida* et qui ne répondent pas suffisamment au traitement topique dans la semaine, il est recommandé d'administrer du fluconazole (50 mg/jour pendant 1 semaine).

5.6. Douleur buccale

Dans les cas de douleurs des muqueuses buccales provoquées par une stomatite (avec ou sans ulcère) ou par des aphtes, la cause est parfois évidente (p.ex. cytostatiques ou radiothérapie) mais on ne peut pas toujours y remédier ou encore la traiter. Les recommandations^{1,42} sont équivoques. En cas d'ulcères ou d'aphtes, l'usage d'un gel contenant de la **lidocaïne en solution visqueuse** est préconisé. En cas de lésions plus diffuses et d'une sensation de brûlure dans la bouche ou dans la gorge, il est recommandé, en plus d'une analgésie systémique, d'utiliser une suspension de sucralfate ou éventuellement une préparation magistrale de morphine en bain de bouche (morphine 0,2%)¹. Un rinçage régulier (toutes les heures) au moyen de sérum physiologique stérile s'avère aussi utile. L'avis d'un spécialiste est indiqué.

6. Soins cutanés

Des soins infirmiers corrects sont primordiaux pour éviter les escarres⁴¹. Des moyens techniques (p.ex. matelas et coussins spéciaux) et les mesures qui permettent de diminuer les pressions locales et les frottements (p.ex. positionnement) sont les plus importants⁵⁰. Les meilleurs soins ne peuvent cependant pas toujours empêcher l'apparition de plaies de

décubitus. Le traitement des escarres a été largement discuté dans un précédent numéro du Formul R info (septembre 2008).

La prise en charge d'ulcérations cutanées malignes exige des soins particuliers, à réaliser de préférence par ou en accord avec le spécialiste.

Les ulcères cutanés doivent bien évidemment être traités selon les règles de l'art: au besoin, nettoyer la surface de la plaie à l'aide de sérum physiologique ou d'eau du robinet tiède (p.ex. sous la douche) afin d'évacuer le débris. Les pansements destinés à traiter les plaies fortement exsudatives (p.ex. les pansements occlusifs hydrocolloïdes, ...) peuvent être nécessaires. Les plaies malodorantes peuvent être traitées par des pansements absorbants d'odeurs au charbon (p.ex. Carbonet®, Carboflex®). Le métronidazole par voie orale ou comme topique (l'effet de l'association des deux voies n'étant pas connu) peut considérablement réduire la concentration des bactéries anaérobies qui sont souvent responsables de l'odeur gênante⁵¹. Le métronidazole topique peut être préparé en gel carbomère à 1%.

Des données provenant d'une documentation casuistique ou d'études contrôlées de petites envergures, avec parfois des résultats contradictoires, montrent que les opioïdes topiques peuvent être utiles dans le traitement d'ulcères cutanés douloureux à caractère malin ou bénin. Ce problème surviendrait chez environ un quart des patients « d'hospice » (comparables aux patients soignés en unité palliative). Une préparation magistrale à base de sulfate de morphine en hydrogel est recommandée (p.ex. Instrasite® 8 g contenant 10 mg de sulfate de morphine; à noter que cette préparation resterait stable pendant 28 jours). La fréquence d'application de cette préparation dépend de la gravité des plaintes et de la réponse au traitement. Ce traitement aurait également une efficacité en cas de douleurs réfractaires aux opioïdes par voie générale. L'application d'un gel comme celui-ci sur des plaies à forte exsudation s'avère complexe. Ce traitement pourrait être envisagé, malgré les restrictions qui y sont associées, notamment parce qu'il n'entraîne que très peu d'effets indésirables⁵². Les démangeaisons peuvent, en plus des causes générales (ictère, insuffisance rénale, lymphome, traitements médicamenteux...), être la conséquence d'une sécheresse cutanée. Dans ce cas, l'utilisation régulière de lotions ou de crèmes hydratantes est indiquée. Il vaut mieux éviter la chaleur. L'application locale de **menthol** (1% en crème ou dans de la pâte à l'eau) ou d'**hydrocortisone** (1% en crème) est profitable, tout comme l'administration d'un antihistaminique tel que la **cétirizine** (ou la loratadine) en cas de prurit. Certains experts mettent en doute les effets anti-prurigineux des 'nouveaux' antihistaminiques et proposent de retourner à l'usage de maléate de dimétindène. Mais il manque d'études cliniques sur le sujet.

7. La fièvre

La fièvre tumorale est un phénomène paranéoplasique et survient chez 5% des patients cancéreux¹. C'est un phénomène connu dans la maladie de Hodgkin et dans la leucémie (aiguë). Mais, en principe, la fièvre peut survenir dans le décours de toute tumeur maligne et peut gêner le patient en phase terminale. Bien évidemment, les infections ou une embolie pulmonaire par exemple peuvent également et fréquemment provoquer de la fièvre.

Si on retient finalement le diagnostic de fièvre tumorale, les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** à faible dose (p.ex. ibuprofène 200-400 mg 3 fois par jour; diclofénac 25 mg 3 fois par jour) et les **corticostéroïdes** (p.ex. dexaméthasone 4-8 mg/jour, Po ou SC) sont efficaces si le **paracétamol** ne l'est pas¹. La fièvre peut être apaisée en adaptant la température environnante à l'aide de ventilation, etc.; les poches de glace sont inconfortables et donc peu indiquées.

On ne traite généralement pas les fièvres terminales sauf en cas de risque réel de convulsions. Les effets secondaires subséquents au traitement peuvent être plus lourds à supporter par le patient que la fièvre elle-même. L'expérience montre, par ailleurs, que la fièvre terminale ne cède pas devant les fébrifuges et qu'elle est un signe de fin de vie proche.

La liste de références peut être consultée sur le site web: www.formularium.be

Rédacteur en chef: Jean Pierre Sturtewagen

Responsable d'édition: J. Vandenhoven

Rédaction: J. Baguet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, A. Van Venrooij, K. Verhofstadt.

Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info: redact@formularium.be; fax 09/265 76 49

Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses: Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tél 09/265 76 40; fax 09/265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Editeur responsable: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Site web: www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.

