



Bulletin d'information

du réseau des centres d'information MiS sur les produits de santé

SOMMAIRE

Prise en charge des rôles agoniques en soins palliatifs 2-3

A. Fiedler, P. Rogé, J. Lelièvre. MIS Bretagne

Vaccinations en situations d'immunodéficiences acquises 4

S. Garcia, M. Teissonière. CHU Lyon



www.liguedusud.fr/wp-content/uploads/sites/3/2016/03/soins-palliatifs.jpg



Conçu par Peopleractions - Freepik.com

Ce bulletin est issu de l'activité question / réponse du réseau des centres MIS

Comité de rédaction : Michel Le Duff - pharmacien (CHU Rennes); les pharmaciens du réseau MIS : Joachim Lelièvre, Amélie Fiedler, Pauline Rogé - CHU Brest (MIS Bretagne); Elise Morichon, Elisa Létalon - CHU Rouen (MIS Normandie); Cyril Boronad, Vanessa Ferreira - CH-Cannes (MIS PACA); Stephan Garcia, Marie Teissonière - CHU de Lyon.

Remerciements pour leur contribution : Christian Chidiac - Professeur des universités - Praticien Hospitalier (CHU Lyon), Marie-Laure Borel - Praticien Hospitalier (CHRU Brest) et Elisabeth Guédon - Praticien Hospitalier (CHU Rouen) pour leur participation à la parution de ce numéro.

✓ Principes généraux en soins palliatifs

Les soins palliatifs sont une démarche de soins et d'accompagnement s'appliquant aux personnes atteintes d'une pathologie létale ou en fin de vie⁽¹⁾. En matière de traitement, l'objectif est d'améliorer la qualité de vie de ces patients par :

➔ L'arrêt des traitements non essentiels à la qualité de vie⁽²⁾

Les médicaments non nécessaires au contrôle des symptômes doivent être arrêtés. Il en est de même pour la nutrition et l'hydratation. En effet, il y a peu de preuves de leur bénéfice dans les derniers jours de vie. En revanche, les effets indésirables sont réels : surcharge hydrique, œdèmes, sécrétions respiratoires entraînant une respiration bruyante et sécrétions digestives pouvant induire des vomissements.

➔ La prise en charge symptomatologique⁽²⁾

Certains symptômes peuvent survenir en fin de vie : douleur, dyspnée, râles agoniques, nausées et vomissements, agitation et anxiété etc. Ils doivent être soulagés le plus précocement possible par le biais d'une prescription anticipée. Celle-ci repose sur une approche individualisée qui prend en compte le risque de survenue de certaines complications, les souhaits du patient, la disponibilité des traitements. En cas de recours à ces thérapeutiques, leur efficacité et leur toxicité potentielle doivent être monitorées de façon très régulière.

➔ Le choix des modalités d'administration^(3, 4)

En soins palliatifs, l'administration des médicaments doit être la moins invasive et douloureuse possible :

- Proscrire la voie intramusculaire et privilégier la voie sous-cutanée (SC)
- Limiter le nombre d'injections
 - Administration en continu si 2 à 3 doses sont requises par 24h
 - Après vérification de la compatibilité :
 - Mélange de plusieurs principes actifs
 - Dilution préférentielle dans l'eau pour préparation injectable (EPPI), plus inerte en cas de mélange

✓ Les râles agoniques

Les râles agoniques (ou encombrement bronchique terminal) résultent d'une accumulation de sécrétions dans les voies aériennes (hautes et/ou basses) secondaire à la disparition des réflexes de toux et de déglutition. Leur survenue est un symptôme fréquent chez les personnes en fin de vie (prévalence variable de 40 à 90%). Elle annonce le décès imminent du malade (dans les 24 à 48h). Les râles agoniques sont des bruits ronflants d'abord expiratoires puis survenant aux deux temps de la respiration. Ils sont causés par la turbulence de l'air passant à travers les sécrétions emprisonnées dans l'arbre pulmonaire. Ces bruits ne sont pas obligatoirement anxiogènes pour le patient mais le sont particulièrement pour son entourage et l'équipe soignante ; il est alors très important d'en expliquer la cause et de rassurer les proches car il est peu probable qu'ils soient pénibles pour le patient.^(5, 6, 7)

1. Physiologie et biodynamique^(5, 7)



Apports excessifs

- Apports exogènes inadaptés (volume des solutés en inadéquation avec les besoins)
- Troubles de déglutition
- Production locale de mucus, de liquide salivaire et bronchique (par stimulation de récepteurs muscariniques acceptant une molécule proche de l'acétylcholine)
- Modification des pressions oncotiques et du métabolisme

- Hypoperfusion rénale avec accumulation de l'eau libre incapable d'être éliminée par le rein entraînant une stimulation des glandes à mucus bronchiques
- Pathologies associées (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale)
- Toux inefficace (épuisement du malade, fonte musculaire)
- Iatrogénie : apport liquidien direct dû à l'aspiration mécanique et indirect par inflammation secondaire au traumatisme local.

Défaut d'élimination

➔ L'élimination de ces sécrétions est impossible et conduit aux râles

La majorité des études suggèrent 2 types de râles terminaux (types I et II), l'existence d'un 3^{ème} type est évoqué.

Le 1^{er} type de râle serait causé par des sécrétions salivaires et bronchiques et répondrait au traitement anticholinergique.

Le 2nd type mettrait en jeu les sécrétions induites par l'inflammation locale et ainsi serait résistant aux anticholinergiques.

Enfin, le type III serait la conséquence d'une hypervolémie et serait donc sensible aux diurétiques.

2. Peu de preuves à l'appui^(2, 10, 11)



Les référentiels de soins palliatifs prônent invariablement l'utilisation de médicaments anticholinergiques pour le traitement des râles agoniques mais cette pratique repose essentiellement sur des considérations pharmacologiques et l'expérience des praticiens. En effet, les essais randomisés et contrôlés chez les patients en phase terminale sont rares, principalement pour des raisons éthiques et pratiques liées à la randomisation, au recueil du consentement éclairé, à l'utilisation de placebo et au suivi de ces patients.

1 - Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs. Présentation des soins palliatifs. Consulté le 07/04/2017
 2 - Therapeutic Guidelines Limited, 2016. Care in the last days of life
 3 - NICE Guideline. Care of dying patients in the last days of life. Consulté le 07/04/2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng31>
 4 - BNF. Prescribing in palliative care. Consulté le 07/04/2017.
 5 - Vinay P. et al. Soigner les râles terminaux. Médecine palliative - Soins de support - Accompagnement - Ethique 2010;9:148-56
 6 - Pautex S, Zulian G-B. Rôle du mourant. Mémo soins palliatifs 2010;17. <http://www.palliativegeneve.ch/wp-content/uploads/2012/04/MemoSoinsPalliatifs.pdf>

3. Prise en charge^(2, 3, 5, 7, 9, 12)

A considérer si les râles agoniques causent détresse et inconfort au patient et aux proches.

Mesures non pharmacologiques^(2, 5, 6, 8, 9)

- Réduire voire stopper les apports liquidiens parentéraux
- Cesser les apports *per os* chez les patients dysphagiques
- Cesser l'humidification de l'air inspiré
- Cesser les aspirations au-delà de la cavité buccale
- Drainage postural (position ¾ de décubitus latéral)

Mesures pharmacologiques^(2, 5, 6, 8, 9)

- Choisir une molécule anticholinergique (aucune différence d'efficacité démontrée mais des profils légèrement différents)
- Surveiller l'efficacité et/ou les effets secondaires toutes les 4h
- Traiter les effets secondaires tels que la sécheresse de la bouche, le délire ou la sédation
- Considérer l'arrêt du traitement si aucune amélioration n'est notée au bout de 12 à 24h



Le traitement pharmacologique standard des râles repose donc sur l'utilisation d'anticholinergiques (cf Tableau 1). En effet, en agissant comme des inhibiteurs compétitifs des récepteurs muscariniques, ils réduisent les sécrétions salivaires et bronchiques et provoquent une dilatation des muscles lisses bronchiques. Le profil d'effets indésirables est commun à toutes ces molécules : sédation, amnésie, agitation, sécheresse buccale, avec une intensité plus importante pour le bromhydrate de scopolamine. En revanche, l'effet tachycardisant est plus marqué pour l'atropine.

Tableau 1 : Indications et modalités d'administration des différentes molécules anticholinergiques disponibles en France

Anticholinergique	AMM	Voie d'administration / Posologie	Données de stabilité	En pratique
Scopolamine bromhydrate (4, 5, 7, 8, 11, 12, 13)	OUI	Injection SC : 0,2 à 0,6 mg toutes les 4h OU Perfusion SC : 0,8 à 2,4 mg / 24h	Dilution dans Eau PPI ou NaCl 0,9%	❖ A privilégier ❖ Surtout chez les patients inconscients (traverse la barrière hémato-encéphalique)
Scopolamine butylbromure SCOBUREN® (2, 4, 7, 11, 13)	NON	Injection SC : 20 mg toutes les 2 à 4h (soit 1 ampoule toutes les 2 à 4h) OU Perfusion SC : 20 à 120 mg / 24h (soit 1 à 6 ampoules / 24h)	Dilution si nécessaire dans G5% ou NaCl 0,9%	❖ Moins sédatif et efficacité plus courte que le bromhydrate de scopolamine ❖ Intéressante pour traiter simultanément l'occlusion intestinale
Scopolamine transdermique SCOPODERM® (7, 8, 12)	OUI	Transdermique : 1 à 3 patch / 72h (pas de lieu de pose préférentiel, à placer sur un endroit sec, sain et dépourvu de poil)	-	❖ Début d'action plus long et effet prolongé au retrait du patch ❖ Tenir compte des doses cumulées (si plusieurs patchs) et de la vitesse de délivrance plus élevée lors des 24 premières heures ❖ A utiliser quand la voie SC est impossible
Atropine (2, 5, 11, 13)	NON	Perfusion SC : Bolus de 0,5 mg puis 3 mg / 24h OU Sublinguale : 1 mg (2 gouttes) toutes les 2h (si besoin utilisation du collyre à 1%)	Pas de dilution (concentration recommandée pour l'administration SC = 1 mg/mL)	❖ En l'absence des autres molécules (effets secondaires tel que délire/agitation plus importants) ❖ Moins sédatif que la scopolamine ❖ Intéressante dans les râles résistants

NB: Dans le cadre de la prise en charge palliative, il a été décidé de ne pas traiter la voie intraveineuse dans ce tableau. Si besoin, se conformer aux indications et posologies du RCP.

✓ Râles résistants^(5, 7)

Dans 50% des cas, les râles persistent jusqu'au décès du patient malgré un traitement anticholinergique bien conduit.

Les hypothèses avancées sont : l'abondance des sécrétions présentes, un traitement trop tardif, une physiopathologie non liée aux récepteurs muscariniques, la présence d'œdème pulmonaire, d'infections ou d'un cancer bronchopulmonaire.

La conduite à tenir proposée repose sur l'alternance de scopolamine et d'atropine ainsi que sur l'utilisation (hors AMM) de furosémide 20 à 40 mg en SC, d'autant que le malade présente une surcharge (œdèmes des membres inférieurs, insuffisance cardiaque) ou une insuffisance rénale.

7 - Pastrana T. et al. Recommendations for death rattle. English version of « Empfehlung bei Rasselatmung » Schmerz 2012;26/600-8
8 - Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes. 4^{ème} ed. Montreal: Association des Pharmaciens des Etablissements de Santé; 2008
9 - Fielding F, Long C. The death rattle dilemma. Journal of Hospice and Palliative Nursing 2014;16:466-71
10 - Scopolamine. La référence contre les râles agoniques. La Revue Prescrire 2001;216:252-56
11 - Lokker M-E. et al. Prevalence, impact and treatment of death rattle : A systematic Review. Journal of Pain and Symptom Management 2014;47:105-22
12 - Palliative Pharmacy care. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2009
13 - Handbook on injectable drugs. 18th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2015

Exemples de situations

Mr P. 52 ans : prescription d'un vaccin contre la fièvre jaune. Traité également par méthotrexate et infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde (contre-indication mentionnée +/- au RCP)

Mme B. 32 ans : VIH+ depuis 3 ans, sous trithérapie. Prescription de ROR avant un projet de grossesse. Y a-t-il un risque lié à sa séropositivité?

Anne 2 ans : prescription de prednisolone pour une laryngite (5 mg par jour pendant 5 jours). Vaccinée avec le vaccin ROR 3 semaines auparavant. Contre-indication mentionnée par le logiciel d'aide à la dispensation.

Conduite à tenir

L'immunodéficiences augmente potentiellement les risques d'infections^[1], dont certaines peuvent être prévenues par la vaccination. L'immunodéficiences secondaire ou acquise est d'étiologie variable: transplantation d'organe solide, greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH), infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs, anti-TNF, chimiothérapies anticancéreuses entre autres. Chez ces patients, il existe un risque d'activation virale ou de forte multiplication bactérienne à l'origine d'une maladie vaccinale. Les vaccins inactivés ne posent pas de risque (aucune répllication), même si des schémas vaccinaux particuliers sont parfois recommandés^[1]. En théorie, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués^[1]. Mais en pratique, des recommandations proposent des conduites à tenir adaptées aux différentes situations cliniques, résumées dans le tableau ci-dessous^[1-3,5-9].

Immunodéficiences	Vaccins vivants atténués cas général	BCG	ROR	Varicelle et Zona	Fièvre jaune	Vaccin grippal (intranasal)
VIH selon taux CD4 chez Adulte ou Enfant	<ul style="list-style-type: none"> A et E moins de 5 ans > 200/mm3 E moins de 12 mois > 25 % E 12-35 mois > 20 % E 36-59 mois > 15 % 	CI	Idem cas général	Idem cas général	Idem cas général La vaccination ne modifie pas la charge virale ou le nombre de CD4	Idem cas général
Transplantation Greffe de CSH	CI (vacciner 2 à 4 sem. avant) CI pendant au moins 2 ans + 3 mois sans traitement immunosuppresseur	CI CI	CI CI pendant 2 ans + 3 mois sans traitement immunosuppresseur et absence de GVH		Possible avant, CI après CI pendant 2 ans + 3 mois sans traitement immunosuppresseur et absence de GVH	CI après transplantation CI après greffe. Eviter la vaccination de l'entourage
Chimiothérapies anticancéreuses	CI pendant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt	CI	CI jusqu'à 3 mois après l'arrêt si tumeur solide ou 6 mois si hémopathie maligne. Schéma vaccinal variable selon les cas ^[1]	12 mois min. après arrêt traitement	6 mois min. après arrêt traitement (vaccin grippal : éviter la vaccination de l'entourage)	
Immunosuppresseurs Biothérapies Corticothérapie à dose immunosuppressive	CI* pendant le traitement Attendre 3 mois min. après arrêt traitement (6 mois pour le rituximab)	CI*	4 sem. min. avant traitement Après traitement, idem cas général	6 sem. min. avant traitement Après traitement, idem cas général	4 sem. min. avant traitement Après traitement, idem cas général	CI
Corticothérapie (équiv. prednisone /j) selon Adulte ou Enfant	CI: -Si injection IV, CI les 3 mois suivant - A: si >10 mg depuis plus de 2 semaines - E: si >2 mg/kg (poids<10 kg) ou >20 mg/jour (poids>10 kg) depuis plus de 2 semaines	CI	Idem cas général			

* En cas d'exposition in utero ou via l'allaitement à un traitement immunosuppresseur, retarder l'administration d'un vaccin vivant atténué tant que ce traitement influe sur le statut immunitaire de l'enfant. Si traitement anti-TNF ou autres biothérapies pendant la grossesse, la vaccination par BCG ne doit pas être réalisée avant les 6 mois de l'enfant^[10]. CI : contre-indication; GVH : réaction du greffon contre l'hôte; min : minimum; sem : semaine

Liste des vaccins vivants atténués commercialisés en France en 2016^{[4]*}

Vaccin trivalent Rougeole-Oreillons-Rubéole (Priorix, ROR Vax, M-M-Rvaxpro)

Vaccin monovalent Rougeole (Rouvac)

Vaccin Fièvre jaune (Stamaril)

Vaccin Rotavirus monovalent (Rotarix) ou pentavalent (Rotateq)

Vaccin Tuberculose (BCG SSI)

Vaccin Varicelle (Varilrix) et Varicelle-Zona (Zostavax)

Vaccin grippal trivalent intranasal (Fluenz)

*Il existe d'autres vaccins vivants atténués qui ne sont pas commercialisés en France : poliomyélite, typhoïde, choléra, encéphalite japonaise, variole, hépatite A, rotavirose^[8,9].



- 1 - Haut conseil de santé publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques recommandations. Décembre 2014 2ème édition
- 2 - Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016
- 3 - INSERM. Vaccins et vaccination. Mise à jour août 2015 (consulté le 10/07/16): <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination>
- 4 - Base de données publique des médicaments (consulté le 10/07/16)
- 5 - Tettevin P et al. Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV-infected patients. AIDS. 2004; 8:823-5
- 6 - Frazier-Mironer A. Vacciner les patients sous immunosuppresseurs ou biothérapies ? Revue du Prat. 2015;65:156-8
- 7 - CRIM de Rennes. Interactions en immunothérapie. Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance 1997;70
- 8 - OMS. Maladies évitables par la vaccination et les vaccins (consulté le 11/08/2016) <http://www.int.ith/chapters/ithchapter6FR.pdf?ua=1>
- 9 - UpToDate. Travel advice for immunocompromised hosts, 26/08/2015 (consulté le 11/08/16)
- 10 - MHRA. Drug Safety Update 2016;9(9):7