

**SOINS PALLIATIFS : spécificité d'utilisation des médicaments courants  
hors antalgiques**

**ARGUMENTAIRE**

## GROUPE DE TRAVAIL

Dr SALAMAGNE M.H., Présidente, Soins Palliatifs, Villejuif  
Dr CHEMINOT N., Chargée de Projet, Soins Palliatifs, Versailles  
Dr DUMARCET N., Responsable de Projet, Afssaps  
Dr BATEL-COPEL L., Paris  
Dr CORNU H.P., Limeil Brevannes  
Dr DEVALOIS, Soins Palliatifs, Limoges  
Dr FILBET M., Pneumologie, Alix  
Dr GEFFRIER-D'ACREMONT C., Paris

Dr GOLDWASSER F., Oncologie, Villejuif  
Dr HACPILLE L., Soins Palliatifs, Rouen  
Dr LAVAL G., Soins Palliatifs, Grenoble  
Dr LE BOURDON A., Généraliste, Fontenay aux Roses  
Dr RICHARD I., Soins Palliatifs, Bondy  
Dr TALL M., Soins Palliatifs, Arpajon  
Dr VINANT-BINAM P., Soins Palliatifs, Paris  
Pr ZUCKER J.M., Pédiatrie, Paris

## GROUPE DE LECTURE

Dr AMILLAUD M, Oncologue, Gueret  
Dr BREDEAU O, Soins Palliatifs, Le Chambon Feugerolles  
Dr BURBAUD F., Généraliste, Gérontologue, St Sulpice  
Dr BURRUCAO B., Psychiatre, Bordeaux  
Dr COMBES M, Soins Palliatifs, Montfermeil  
Dr DE LA TOUR A., Soins Palliatifs, Argenteuil  
Dr DELORME T., Paris  
Dr DEVILLE A., Nice  
Dr DI PALMA M., Anesthésiste-Réanimateur, Villejuif  
Dr DIQUET B., Pharmacologue, Paris  
Dr EDAN C., Médecine Infantile, Rennes  
Dr FONDRAS J.C., Bourges  
Dr GATT M.T., Anesthésiste, Bobigny  
Dr GENTET J.C., Pédiatre, Oncologue, Marseille  
Dr GOMAS J.M., Soins Palliatifs, Paris  
Dr GRANDJEAN M., Oncologue, Colombes  
Dr GRANGE C., Généraliste, Houdan  
Dr HIRZOWSKI F., Anesthésiste, Villejuif  
Dr JOLLY-LOUDENOT P., Soins Palliatifs, Montfermeil  
Dr KRAKOWSKI Y., Soins Palliatifs, Vandoeuvre les Nancy  
Dr LAKDJA F., Bordeaux  
Dr LASSAUNIERE J.M., Soins Palliatifs, Paris  
Pr LEVERGER G., Hématologue-Oncologue, Paris  
Dr LEVY-SOUSSAN M., Soins Palliatifs, Paris  
Dr MAGNET M., Caluire

Dr MALLET D., Soins Palliatifs, Haubourdin  
Dr MARMET T., Soins Palliatifs, Toulouse  
Dr MAY-LEVIN F., Paris  
Dr MEMRAM N., Neurologue-Anesthésiste, Nice  
Dr MERVIEL F., Soins Palliatifs, Paris  
Dr MEYNADIER J., Anesthésiste-Réanimateur, Lille  
Dr MICHELET S., Pharmacienne, Limoges  
Dr MICHENOT S., Gériatre, Versailles  
Dr MOLLARD J.M., Généraliste, Paris  
Dr MONFRAIS J.L., Evreux  
Dr PARENT-WOILLEZ K., Soins Palliatifs, Lille  
Dr PEIN F., Villejuif  
Dr PICHARD-LEANDRY, Villejuif  
Dr POULAIN P., Anesthésiste, Villejuif  
Dr POURCHET S., Soins Palliatifs, Villejuif  
Dr RICHARD M.S., Pneumologue, Paris  
Dr SACHET A., Soins Palliatifs, Ivry  
Dr SCHMITT C., Pédiatre, Vandoeuvre les Nancy  
Dr SIMON A., Hématologue, Paris  
Dr SUC A., Toulouse  
Dr TRIOL I., Soins Palliatifs, Clamart  
Dr TRIVALLE C., Soins Palliatifs, Villejuif  
Dr VIALLARD M.L., Soins Palliatifs, Vannes  
Pr VITTECOQ D., Infectiologue, Villejuif  
Dr VUILLEMIN N., Mulhouse

## COMITE DE VALIDATION

Pr BOUVENOT Gilles, Président, Thérapeutique, Marseille  
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, Thérapeutique, Paris  
Pr CAULIN Charles, Président de la Commission d'AMM, Paris  
Pr DUPUIS Bernard, Président de la Commission de Transparence, Lille  
Pr AUBIER Michel, Pneumologue, Paris  
Pr BANNWARTH Bernard, Pharmacologue, Rhumatologue, Bordeaux  
Dr CAMELLI Bruno, Généraliste, Paris  
Pr FUNCK-BRENTANO Christian, Pharmacologue Clinicien, Cardiologue, Paris  
Pr LE JEUNNE Claire, Thérapeutique, Paris  
Pr PETIT Michel, Psychiatre, Sotteville-lès-Rouen

Dr REVEILLAUD Olivier, Généraliste, Bièvres  
Pr RICHE Christian, Pharmacologue, Brest  
Pr THERY Claude, Cardiologue, Lille  
Dr TREMOLIERES François, Infectiologue, Interniste, Mantes-la-Jolie  
Dr WONG Olivier, Généraliste, Paris  
Dr BELORGEY Chantal, Afssaps  
Dr DENIS Catherine, Afssaps  
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps  
Dr NOUYRIGAT Emmanuel, Afssaps  
Dr ROSTOCKER Guy, Afssaps  
Dr TROUVIN Jean-Hugues, Afssaps

# METHODE GENERALE

L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins a confié à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) la mission d'établir les recommandations de bonne pratique et les références médicales, concernant le médicament et les produits biologiques. Elle stipule d'autre part que les recommandations de bonne pratique et références existantes doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données nouvelles de la science.

C'est dans ce contexte que l'Afssaps propose des recommandations de bonne pratique et des références médicales : « Soins palliatifs : spécificité d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques ».

Ces recommandations définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée.

Ces recommandations résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature, et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence. Les sociétés savantes ont été consultées (Société Française de Médecine Générale, Société Nationale Française de Médecine Interne, Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs, Société Française de Pédiatrie) pour proposer des représentants susceptibles de participer aux groupes.

Le groupe de travail constitué par l'Afssaps a regroupé des experts de compétence, de mode d'exercice (hospitalo-universitaires ou hospitaliers) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après 1997.

De plus, les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées et les membres du groupe de travail et du groupe de lecture ont pu transmettre d'autres articles.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants :

- Palliative care and
- benzodiazepines, biphosphonates, steroids, morphin, neuroleptics, octreotide, megestrol acetate, scopolamine.

Au total, 202 références ont été sélectionnées pour l'élaboration de ce texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études, afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Pour ce faire des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique des documents ont été utilisées.

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf Tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture,

consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique du contenu, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été transmises à l'ensemble du groupe de travail qui a pu modifier son texte et a validé le document final.

Le texte a ensuite été soumis à l'avis du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps.

<b>Niveau de preuve scientifique des études</b>	<b>Force des recommandations (grade)</b>
<u>Niveau 1 :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li> <li>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li> <li>- Analyse de décision basée sur des études bien menées</li> </ul>	<b>A</b> Preuve scientifique établie
<u>Niveau 2 :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li> <li>- Etudes comparatives non randomisées bien menées</li> <li>- Etudes de cohorte</li> </ul>	<b>B</b> Présomption scientifique
<u>Niveau 3 :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes cas-témoin</li> </ul> <u>Niveau 4 :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes comparatives comportant des biais importants</li> <li>- Etudes rétrospectives</li> <li>- Séries de cas</li> <li>- Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)</li> </ul>	<b>C</b> Faible niveau de preuve scientifique

## Noms commerciaux des Dénominations Communes Internationales

1. BENZODIAZEPINES		
DCI	Nom commercial	Forme pharmaceutique
<b>Bromazépam</b>	Anxyrex <sup>®</sup>	6 mg, comprimé quadrisécable
	Bromazepam Bayer <sup>®</sup>	6 mg, comprimé quadrisécable
	Bromazepam Biogaran <sup>®</sup>	6 mg, comprimé quadrisécable
	Bromazepam GNR <sup>®</sup>	6 mg, comprimé quadrisécable
	Bromazepam Merck <sup>®</sup>	6 mg, comprimé quadrisécable
	Bromazepam MSD <sup>®</sup>	6 mg, comprimé quadrisécable
	Bromazepam Ratiopharm <sup>®</sup>	6 mg, comprimé quadrisécable
	Bromazepam RPG <sup>®</sup>	3 et 6 mg, comprimé sécable
	Lexomil <sup>®</sup>	Comprimé-baguette quadrisécable
Quietiline <sup>®</sup>	Comprimé quadrisécable	
<b>Clobazam</b>	Urbanyl <sup>®</sup>	5 mg, gélule 10 et 20 mg, comprimé
<b>Clonazépam</b>	Rivotril <sup>®</sup>	2 mg, comprimé quadrisécable 2,5 mg/ml, solution buvable 1 mg/1 ml, solution injectable à diluer
<b>Clorazépate dipotassique</b>	Noctran <sup>®</sup>	Comprimé sécable
	Tranxène <sup>®</sup>	50 mg, comprimé pelliculé sécable 5 et 10 mg, gélule 20 mg/2 ml, 50 mg/2,5 ml, 100 mg/5 ml (RH), poudre et solvant pour solution injectable IM et IV
<b>Desmethyldiazépam (nordazépam)</b>	Nordaz <sup>®</sup>	7,5 mg, comprimé sécable 15 mg, comprimé quadrisécable
<b>Diazépam</b>	Diazépam Ratiopharm <sup>®</sup>	2, 5 et 10 mg, comprimé
	Novazam Gé <sup>®</sup>	10 mg, comprimé quadrisécable
	Vallium Roche <sup>®</sup>	2, 5 et 10 mg, comprimé sécable 10 mg/2 ml, solution injectable 10 mg, solution rectale 1 %, solution buvable en gouttes
<b>Estazolam</b>	Nuctalon <sup>®</sup>	2 mg, comprimé sécable
<b>Loprazolam</b>	Havlane <sup>®</sup> (mésilate)	1 mg, comprimé sécable
<b>Lorazépam</b>	Lorazépam Biogaran <sup>®</sup>	1 mg, comprimé sécable
	Lorazépam Merck <sup>®</sup>	1 mg et 2,5 mg, comprimé pelliculé sécable
	Temesta <sup>®</sup>	1 et 2,5 mg, comprimé enrobé sécable
<b>Lormétazépam</b>	Noctamide <sup>®</sup>	1 et 2 mg, comprimé sécable
<b>Midazolam</b>	Hypnovel <sup>®</sup>	5 mg/1 ml, solution injectable IM ou rectale 5 mg/5 ml, solution injectable IV ou IM ou rectale 50 mg/10 ml, solution injectable IV
<b>Nitrazépam</b>	Mogadon <sup>®</sup>	5 mg, comprimé sécable
<b>Oxazépam</b>	Séresta <sup>®</sup>	10 mg, comprimé 50 mg, comprimé sécable
	Lysanxia <sup>®</sup>	10 et 40 mg, comprimé sécable 15 mg/ml, solution buvable
<b>Témazépam</b>	Normison <sup>®</sup>	10 et 20 mg, capsule molle
<b>Tétrazépam</b>	Mégavix Gé <sup>®</sup>	50 mg, comprimé pelliculé sécable
	Myolastan <sup>®</sup>	50 mg, comprimé sécable pelliculé
	Panos Gé <sup>®</sup>	50 mg, comprimé pelliculé sécable
	Tétrazépam G Gam <sup>®</sup>	50 mg, comprimé pelliculé sécable
	Tétrazépam Bayer <sup>®</sup>	50 mg, comprimé pelliculé sécable
	Tétrazépam Biogaran <sup>®</sup>	50 mg, comprimé pelliculé sécable
	Tétrazépam GNR <sup>®</sup>	50 mg, comprimé pelliculé sécable
	Tétrazépam Merck <sup>®</sup>	50 mg, comprimé pelliculé sécable
	Tétrazépam Ratiopharm <sup>®</sup>	50 mg, comprimé pelliculé sécable
<b>Triazolam</b>	Halcion <sup>®</sup>	0,125 mg, comprimé

2. BIPHOSPHONATES		
DCI	Nom commercial	Forme pharmaceutique
Clodronate	Clastoban®	300 mg/5 ml, solution injectable 400 mg, gélule
	Lytos®	520 mg, comprimé pelliculé 300 mg/10 ml, solution injectable pour perfusion
Etidronate	Didronel®	200 mg, comprimé
Ibandronate	Bondronat®	2 mg/2 ml, solution à diluer pour perfusion
Pamidronate	Aredia®	15 mg/5 ml, 60 mg/10 ml et 90 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour perfusion
Zolédronate	Zometa®	4 mg, poudre et solvant pour solution

3. CORTICOÏDES		
DCI	Nom commercial	Forme pharmaceutique
Bétaméthasone	Betnesol® (phosphate disodique)	0,5 mg, comprimé effervescent 4 mg/1 ml, solution injectable 5 mg/100 ml, solution rectale en poche
	Célestamine®	Comprimé
	Célestène®	2 mg, comprimé dispersible sécable 0,5 mg, comprimé 0,05 %, solution buvable en gouttes 4 mg/ml (dipropionate), 8 mg/2 ml, 20 mg/5 ml, solution injectable
	Célestène Chronodose® (acétate, phosphate disodique)	Suspension injectable
	Diprostène® (dipropionate, phosphate disodique)	Suspension injectable
Budésonide	Pulmicort®	0,5 mg/2 ml et 1 mg/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur
Dexaméthasone	Décadron®	0,5 mg, comprimé
	Dectancyl® (acétate)	Comprimé sécable 0,5 %, suspension injectable
	Désocort® (phosphate sodique)	0,1 %, solution pour instillation auriculaire
	Dexaméthasone Qualimed®	4 mg/1 ml et 20 mg/5 ml, solution injectable (RH)
	Soludécadron® (phosphate sodique)	4 mg/ml, solution injectable 20 mg/5 ml, solution injectable (RH)
Hydrocortisone	Colofoam® (acétate)	Mousse rectale
	Hydrocortisone Roussel®	10 mg, comprimé sécable
	Hydrocortisone Roussel® (acétate)	2,5 %, suspension injectable
	Hydrocortisone Upjohn® (sodium succinate)	100 et 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable
	Proctocort® (acétate)	Mousse rectale
Méthylprednisolone	Dépo-Médrol® (acétate)	40 mg/ml et 80 mg/2 ml, suspension injectable
	Médrol®	4, 16 et 32 mg, comprimé sécable (100 mg : RH)
	Méthylprednisolone Dakota Pharm® (hémisuccinate)	20, 40 et 120 mg, poudre et solvant (RH) 500 mg, poudre pour solution injectable (RH)
	Solumédrol® (hémisuccinate)	120 mg/2 ml, 20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable (RH)
Prednisolone	Hydrocortancyl®	5 mg, comprimé sécable
	Hydrocortancyl® (acétate)	2,5 %, suspension injectable
	Solupred® (M-sulfobenzoate sodique)	5, 20 mg, comprimé effervescent 5, 20 mg, comprimé orodispersible 1 mg/ml, solution buvable
Prednisone	Cortancyl®	1 mg, comprimé 5 et 20 mg, comprimé sécable

4. MORPHINE		
DCI	Nom commercial	Forme pharmaceutique
Morphine	Actiskénan® (sulfate)	5, 10, 20 et 30 mg, gélule
	Kapanol LP® (sulfate)	20, 50 et 100 mg, gélule à libération prolongée
	Morphine Aguettant® (chlorhydrate)	1, 2 et 4%, solution injectable
	Morphine Cooper® (chlorhydrate)	10 mg/10 ml et 20 mg/10 ml, solution buvable 20 mg/2 ml, solution injectable
	Morphine Lavoisier® (chlorhydrate)	10, 20, 50 et 100 mg, solution injectable
	Morphine Meram® (chlorhydrate)	10 mg/1 ml et 20 mg/1 ml, solution injectable
	Morphine Renaudin® (chlorhydrate)	1 mg/ml ; 10 mg/ml ; 20 mg/ml ; 50 mg/5ml ; 100 mg/5 ml, solution injectable
	Moscontin® (sulfate)	10, 30, 60, 100 et 200 mg, comprimé enrobe à libération prolongée
	Sevredol® (sulfate)	10 et 20 mg, comprimé pelliculé sécable
	Skenan LP® (sulfate)	10, 30, 60, 100 et 200 mg, microgranules à libération prolongée en gélule

5. NEUROLEPTIQUES		
DCI	Nom commercial	Forme pharmaceutique
Alizapride	Plitican® (chlorhydrate)	50 mg, comprimé sécable 50 mg/2 ml, solution injectable
Chlorpromazine	Largactil® (chlorhydrate)	25 et 100 mg, comprimé pelliculé sécable 4 %, solution buvable 25 mg/5 ml, solution injectable
Dropéridol	Droleptan®	5 mg/2 ml, solution injectable IM 2,5 mg/ml, solution injectable IV (RH)
Halopéridol	Haldol®	1, 5 et 20 mg, comprimé 5 mg/ml, solution injectable 2 mg/ml et 20 mg/ml, solution buvable
	Haldol Decanoas® (décanoate)	50 mg/ml, solution injectable IM
	Haldol Faible®	0,5 mg/ml, solution buvable en gouttes
Lévomépromazine	Nozinan®	2, 25 et 100 mg, comprimé pelliculé (maléate) 4 %, solution buvable (chlorhydrate) 25 mg/ml, solution injectable IM (chlorhydrate)
Métoclopramide	Anausin Métoclopramide® (chlorhydrate)	15 mg, comprimé à libération prolongée
	Métoclopramide GNR®	10 mg, comprimé sécable
	Métoclopramide Merck®	10 mg, comprimé sécable
	Priméran®	10 mg, comprimé sécable (chlorhydrate) 0,1 %, solution buvable (chlorhydrate) Solution buvable en gouttes enfant et nourrisson (chlorhydrate) 10 mg/2 ml, solution injectable IM, IV (chlorhydrate) 100 mg/5 ml, solution injectable (chlorhydrate) 10 mg, suppositoire sécable 20 mg, suppositoire
	Prokinyl LP® (chlorhydrate)	15 mg, gélule à libération prolongée
Olanzapine	Zyprexa®	5 ; 7,5 et 10 mg, comprimé enrobé
Rispéridone	Risperdal®	1, 2 et 4 mg, comprimé pelliculé sécable 1 mg/ml, solution buvable
Thioridazine	Melleril®	40 mg/ml, solution buvable en gouttes 2 mg/ml, suspension buvable

6. OCTREOTIDE		
DCI	Nom commercial	Forme pharmaceutique
Octréotide	Sandostatine® (acétate)	50 µg/ml, 100 µg/ml, 500 µg/ml, solution injectable
	Sandostatine LP® (acétate)	10, 20 et 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable

7. PROGESTATIFS		
DCI	Nom commercial	Forme pharmaceutique
<b>Médroxyprogestérone</b>	Farluta® (acétate)	500 mg, comprimé 500 mg/5 ml, suspension injectable IM à libération prolongée
	Prodasone® (acétate)	200 mg, comprimé
<b>Mégestrol</b>	Megace® (acétate)	160 mg, comprimé

8. SCOPOLAMINE (HYOSCINE)		
DCI	Nom commercial	Forme pharmaceutique
<b>Scopolamine</b>	Genoscopolamine®	Solution buvable
	Scoburen® (butylbromure)	20 mg/ml, solution injectable IM, IV ou SC
	Scopoderm TTS®	1 mg/72 h, dispositif transdermique
	Scopolamine Cooper® (bromhydrate)	0,5 mg/2 ml, solution injectable

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1        <b>BENZODIAZEPINES.....</b></b>	<b>2</b>
1.1        PHARMACOLOGIE .....	2
1.2        PHARMACOCINÉTIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION.....	2
1.2.1        Benzodiazépines orales .....	2
1.2.2        Benzodiazépines injectables .....	3
1.3        UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS.....	4
1.3.1        Indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché.....	4
1.3.1.1 <i>Anxiété / Stress</i> .....	4
1.3.1.2 <i>Comitialité</i> .....	5
1.3.1.3 <i>Contractures musculaires</i> .....	5
1.3.1.4 <i>Troubles du sommeil</i> .....	5
1.3.2        Utilisation pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés .....	5
1.3.2.1 <i>Douleur</i> .....	5
1.3.2.2 <i>Dyspnée</i> .....	6
1.3.2.3 <i>Nausées</i> .....	6
1.3.2.4 <i>Syndrômes dépressifs</i> .....	6
1.3.3        Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais randomisés contrôlés.....	6
1.3.3.1 <i>Agitation, angoisse, syndrome confusionnel</i> .....	6
1.3.3.2 <i>Hoquet</i> .....	7
1.3.3.3 <i>Symptômes réfractaires, situations d'urgence de fin de vie nécessitant une sédation</i> .....	7
1.4        CONSEILS D'UTILISATION .....	8
1.5        EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
<b>2        <b>BISPHOSPHONATES.....</b></b>	<b>22</b>
2.1        PHARMACOLOGIE .....	22
2.2        PHARMACOCINÉTIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION.....	22
2.3        UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS.....	22
2.3.1        Indications de l'Autorisation de Mise sur le marché .....	22
2.3.1.1 <i>Hypercalcémie d'origine néoplasique</i> .....	22
2.3.1.2 <i>Métastases osseuses lytiques</i> .....	23
2.3.2        Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés .....	24
2.3.2.1 <i>Douleur osseuse métastatique</i> .....	24
2.4        EFFETS INDÉSIRABLES .....	24
<b>3        <b>CORTICOÏ DES.....</b></b>	<b>31</b>
3.1        PHARMACOLOGIE .....	31
3.2        PHARMACOCINÉTIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION.....	31
3.3        UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS.....	32
3.3.1        Indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché.....	32
3.3.1.1 <i>Hypercalcémie par métastases osseuses</i> .....	32
3.3.1.2 <i>Hypertension intracrânienne (HTIC)</i> .....	32
3.3.2        Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés .....	32
3.3.2.1 <i>Anorexie</i> .....	32
3.3.2.2 <i>Asthénie</i> .....	33
3.3.2.3 <i>Compression médullaire</i> .....	33
3.3.2.4 <i>Occlusion intestinale</i> .....	33
3.3.3        Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais cliniques .....	34
3.3.3.1 <i>Compressions abdomino-pelviennes responsables de troubles du transit, de la diurèse ou du retour veineux et lymphatique</i> .....	34
3.3.3.2 <i>"Cupitch syndrom" associant douleur et démangeaisons chez des patients présentant un cancer du sein en cuirasse</i> .....	34

3.3.3.3	<i>Douleur neuropathique par compression ou envahissement, méningite carcinomateuse</i> .....	34
3.3.3.4	<i>Douleurs par métastases osseuses</i> .....	34
3.3.3.5	<i>Dyspnée</i> .....	34
3.3.3.6	<i>Hépatalgies observées dans le cancer primitif ou secondaire du foie</i> .....	35
3.3.3.7	<i>Hyperthermie d'origine néoplasique</i> .....	35
3.3.4	Cas particulier de la corticothérapie locale .....	35
3.3.4.1	<i>Ascite néoplasique</i> .....	35
3.3.4.2	<i>Œdème, encombrement des voies aérodigestives supérieures ou bronchiques</i> .....	35
3.3.4.3	<i>Rectite radique</i> .....	36
3.3.4.4	<i>Vessie radique douloureuse</i> .....	36
3.4	EFFETS INDÉSIRABLES .....	36
<b>4</b>	<b>MORPHINE HORS ANTALGIE</b> .....	<b>46</b>
4.1	PHARMACOLOGIE .....	46
4.1.1	Action sur le système nerveux central .....	46
4.1.2	Action sur le muscle lisse .....	46
4.2	PHARMACOCINÉTIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION .....	46
4.2.1	Généralités .....	46
4.2.2	Données avec la voie aérosol .....	46
4.3	UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS .....	46
4.3.1	Indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché .....	46
4.3.2	Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés .....	47
4.3.2.1	<i>Dyspnée</i> .....	47
4.3.3	Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais randomisés contrôlés .....	48
4.3.3.1	<i>Diarrhée</i> .....	48
4.3.3.2	<i>Toux rebelle ou en phase terminale</i> .....	48
4.4	CONSEILS D'UTILISATION .....	48
4.5	EFFETS INDÉSIRABLES .....	48
<b>5</b>	<b>NEUROLEPTIQUES</b> .....	<b>54</b>
5.1	PHARMACOLOGIE .....	54
5.2	PHARMACOCINÉTIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION .....	55
5.3	UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS .....	55
5.3.1	Indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché .....	55
5.3.1.1	<i>Anxiété</i> .....	55
5.3.1.2	<i>Nausées, vomissements</i> .....	55
5.3.2	Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés .....	56
5.3.2.1	<i>Douleurs</i> .....	56
5.3.2.2	<i>Syndrome confusionnel chez des patients présentant un cancer à un stade avancé</i> .....	56
5.3.3	Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais randomisés contrôlés .....	57
5.3.3.1	<i>Hoquet</i> .....	57
5.3.3.2	<i>Sueurs</i> .....	57
5.3.3.3	<i>Symptômes réfractaires</i> .....	58
5.4	CONSEILS D'UTILISATION .....	58
5.5	EFFETS INDÉSIRABLES .....	58
<b>6</b>	<b>OCTREOTIDE</b> .....	<b>68</b>
6.1	PHARMACOLOGIE .....	68
6.2	PHARMACOCINÉTIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION .....	68
6.3	UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS .....	68
6.3.1	Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés .....	68
6.3.1.1	<i>Diarrhée au cours du SIDA</i> .....	68
6.3.1.2	<i>Occlusion intestinale</i> .....	68

6.3.2	Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais cliniques .....	69
6.3.2.1	<i>Ascite néoplasique</i> .....	69
6.3.2.2	<i>Fistule digestive cutanée</i> .....	69
6.4	EFFETS INDÉSIRABLES .....	69
<b>7</b>	<b>ACÉTATE DE MÉGESTROL ET MÉDROXYPROGESTÉRONÉ .....</b>	<b>74</b>
7.1	PHARMACOLOGIE .....	74
7.2	PHARMACOCINÉTIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION.....	74
7.3	UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS.....	74
7.3.1	Indications de l'Autorisation de Mise sur le marché .....	74
7.3.1.1	<i>Anorexie et médroxyprogestérone</i> .....	74
7.3.2	Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés .....	74
7.3.2.1	<i>Anorexie et acétate de mégestrol</i> .....	74
7.4	EFFETS INDÉSIRABLES .....	75
<b>8</b>	<b>SCOPOLAMINE (HYOSCINE) .....</b>	<b>81</b>
8.1	PHARMACOLOGIE .....	81
8.2	PHARMACOCINÉTIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION.....	81
8.3	UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS.....	81
8.3.1	Indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché.....	81
8.3.1.1	<i>Encombrement bronchique</i> .....	81
8.3.2	Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais cliniques randomisés contrôlés 82	
8.3.2.1	<i>Hypersécrétion salivaire</i> .....	82
8.3.2.2	<i>Occlusion intestinale</i> .....	82
8.3.2.3	<i>Sueurs</i> .....	83
8.4	CONSEILS D'UTILISATION .....	83
8.5	EFFETS INDÉSIRABLES .....	83
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>85</b>

## INTRODUCTION

En août 1986, une circulaire ministérielle reconnaît les soins palliatifs comme une pratique médicale à part entière et en dessine le cadre. En juin 1999, une loi est adoptée pour donner le droit à toute personne dont l'état le requiert d'y accéder. Les soins palliatifs y sont définis comme "*des soins actifs et continus pratiqués par une équipe interdisciplinaire en institution ou à domicile. Ils visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage*".

A ce droit de recevoir des soins appropriés, correspond pour les soignants le devoir de se former et d'acquérir la connaissance des thérapeutiques adaptées

Ce document ne reprend pas les symptômes et arbres décisionnels car ceux-ci font l'objet de recommandations issues de l'ANAES élaborées parallèlement. Les recommandations formulées dans ce document s'appuient essentiellement sur une pratique faisant référence non seulement en France mais dans l'ensemble des pays où les soins palliatifs sont développés, les niveaux de preuve étant le plus souvent insuffisants voire inexistantes. Par ailleurs, la spécificité d'évaluation du rapport bénéfice risque dans le cadre des soins palliatifs doit être soulignée. En effet, le bénéfice immédiat est prioritaire et le risque est négligé sauf s'il va à l'encontre de l'effet recherché.

Huit classes de médicament ont été choisies en fonction de leur fréquence d'indication et d'utilisation en dehors du cadre de l'AMM.

Ces recommandations s'adressent à l'ensemble des prescripteurs et notamment aux médecins généralistes qui sont très fréquemment confrontés aux situations de fin de vie.

Il est nécessaire de mettre en balance les risques et les bénéfices des traitements potentiels. Pour cela nous pouvons nous aider du principe du double effet qui se définit comme suit : " lorsque une action entraîne à la fois un effet désirable et un effet indésirable il reste éthiquement justifié d'agir, si on le fait dans la seule intention d'obtenir l'effet désirable". Ce principe n'est pas à ériger en dogme et ne peut en aucun cas effacer la complexité des intentions et les arcanes de l'ambivalence.

Tout au long de la rédaction de ce texte, l'importance majeure pour les équipes de soins palliatifs de s'inscrire dans une dynamique de recherche clinique nous est apparue. Bien souvent ces recommandations s'appuient seulement sur un consensus de terrain. Une méthodologie adaptée permettra de produire des essais qui répondront aux multiples questions qui restent posées.

# 1 BENZODIAZEPINES

## 1.1 PHARMACOLOGIE

Toutes les benzodiazépines possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques mais à des degrés divers. Elles sont : anxiolytiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes, sédatives et hypnotiques.

Propriétés pharmacologiques prépondérantes de certaines benzodiazépines :

- anxiolytiques : l'ensemble des benzodiazépines,
- amnésiantes : l'amnésie antérograde induite par le midazolam est particulièrement utile dans la réalisation d'actes douloureux, pourtant réalisés sous antalgie,
- myorelaxantes : tétrazépam (AMM), et de façon moins spécifique diazépam, clonazépam et midazolam,
- anticonvulsivantes : diazépam, clonazépam et clobazam (AMM) et de façon moins spécifique midazolam,
- sédatives et hypnotiques : nitrazépam, estazolam, loprazolam, lormétazépam, témazépam et triazolam (AMM dans les troubles du sommeil), le midazolam est particulièrement sédatif (AMM en anesthésie et dans les soins palliatifs).

Les effets respiratoires de toutes les benzodiazépines consistent en une dépression centrale par inhibition de la réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub> et des muscles thoraco-abdominaux.

Les benzodiazépines sont très utilisées en soins palliatifs. Leurs propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes et antiépileptiques rendent leurs indications larges : comitialité, agitation, angoisse, contracture musculaire, mais aussi dyspnée et soins douloureux.

## 1.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

### 1.2.1 Benzodiazépines orales

L'absorption intestinale est élevée de l'ordre de 80 à 90 %, le pic plasmatique étant obtenu en 0,5 à 2 heures. Par voie intramusculaire, l'absorption est irrégulière et plus lente, les benzodiazépines se fixant sur les protéines du muscle. Les benzodiazépines sont très lipophiles et passent facilement et rapidement la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations plasmatiques varient dans de larges mesures entre les individus, ce qui justifie une adaptation individuelle des doses en fonction de l'effet recherché.

Les benzodiazépines sont classées en fonction de leur demi-vie d'élimination dite courte quand elle est inférieure à 5 heures, longue lorsqu'elle dépasse 24 heures et intermédiaire quand elle se situe entre ces deux valeurs. En théorie, une demi-vie courte se prête plus à un usage hypnotique et une demi-vie longue se prête plus à un usage anxiolytique puisque les fluctuations des taux plasmatiques sont alors moins marquées.

**Tableau 1 : Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines**

	<b>Biodisponibilité</b>	<b>T max</b>	<b>Demi-vie</b>
alprazolam	90 %	30 mn à 2 h	10 à 20 h
bromazépam	65 %	30 mn à 4 h	20 h
clonazépam	80 %	1 à 4 h	20 à 60 h
clorazépate dipotassique	80% transformé en desméthyl diazépam dans l'estomac	1 h	30 à 150 h pour le métabolite actif principal (desméthyl diazépam)
clotriazépam	-	1 h	4 h
diazépam	80 à 100 %	30 mn à 1,30 h	32 à 47 h 30 à 150 h pour le métabolite principal actif (desméthyl diazépam)
estazolam	-	-	17 h
flunitrazépam	≈ 100 %	Délai d'action rapide	16 à 35 h
loflazépate d'éthyle	Très faible	1 h 30	77 h
loprazolam	80 %	1 h	8 h
lorazépam	90 %	30 mn à 4 h	10 à 20 h
lormétazépam	80 %	3 h	10 h 10 à 20 h pour le métabolite actif (lorazépam)
nitrazépam	55 à 95 %	2 à 3 h	16 à 48 h
nordazépam	-	1 h 30	30 à 150 h
oxazépam	90 à 95 %	2 h	8 h
prazépam	-	4 à 6 h	30 à 150 h
témazépam	80 %	45 mn à 4 h	5 à 8 h
triazolam	≈ 100 %	30 mn à 4 h	1 à 4 h

La durée d'action est beaucoup moins conditionnée par la demi-vie d'élimination que par le volume de distribution et l'importance de la masse lipidique, ce qui explique des durées d'action longues chez les obèses et le malade âgé.

Le métabolisme hépatique est intense. Le bromazépam, le lorazépam et le témazépam sont directement glyconoconjugués et éliminés sous forme inactive par les reins. Les autres subissent un métabolisme oxydatif qui aboutit pour certaines d'entre elles à la formation de métabolites actifs dont la demi-vie peut être longue (par exemple : desméthyl diazépam dont la demi-vie est de 30 à 50 heures et qui est ensuite hydroxylé en oxazépam avant d'être glyconoconjugué et éliminé par voie rénale).

## 1.2.2 Benzodiazépines injectables

### Modalités d'administration

L'AMM recommande l'administration par voie intramusculaire ou intraveineuse pour les benzodiazépines injectables : clonazépam, clorazépate dipotassique, diazépam et midazolam, et la voie sous-cutanée pour le midazolam.

### Le midazolam

L'administration se fait principalement par voie sous-cutanée ou intraveineuse. En cas de nécessité d'action rapide, la voie intramusculaire peut être utilisée en l'absence de voie intraveineuse.

L'administration continue évite les injections itératives en maintenant des taux sanguins constants, et la voie discontinue garde son intérêt dans les épisodes aigus d'agitation [1].

L'administration d'un débit séquentiel de midazolam, la dose étant doublée ou triplée la nuit, permet le sommeil et le maintien d'une vigilance le jour.

L'administration de midazolam doit toujours se faire avec une adaptation individuelle par un ajustement posologique initial (titration), et une évaluation clinique régulière doit être réalisée. En cas d'escalade des doses (augmentation

importante et/ou rapide des doses), il est nécessaire d'avoir l'avis d'un médecin expérimenté en soins palliatifs pour réévaluer la situation. Dans l'hypothèse d'un « phénomène de tolérance », une augmentation des doses ou un autre traitement pourraient être envisagés.

Les propriétés pharmacocinétiques du midazolam sont présentées au tableau 2 [2, 3]

**Tableau 2 : Propriétés pharmacocinétiques du midazolam**

Biodisponibilité	Demi-vie plasmatique	Début d'action	Durée d'action
IM : 90 % SC : 40 % Rectal : 50 % PO : 30 à 70 % *	2 à 3 h diminuée à 1-1,5 h chez l'enfant de 3 à 10 ans augmentée chez les sujets : âgé, insuffisant hépatique ou rénal	IV : 2 à 3 mn IM : 5 mn SC : 5 à 10 mn Rectal, nasal, oral : 15 mn	15 mn à plusieurs heures

\* la forme orale n'est pas disponible en France

L'activité pharmacologique du midazolam est caractérisée par sa rapidité et sa courte durée d'action. C'est la première benzodiazépine injectable, hydrosoluble à demi-vie courte.

Une étude pharmacocinétique [4], évaluant les concentrations plasmatiques de midazolam administré par voie sous-cutanée en continue, a été réalisée chez 11 patients atteints de cancer à un stade avancé. Ils ont reçu une dose médiane de midazolam de 20 mg/jour (10 à 60 mg/j). Les concentrations plasmatiques à l'équilibre montrent une grande variabilité selon les individus : plus de 10 fois. Une variabilité similaire est connue avec l'administration intraveineuse. La biodisponibilité relative avec l'administration sous-cutanée, estimée d'après cette étude, est de 40 %.

Cette grande variabilité des concentrations plasmatiques observées à l'équilibre montre bien la nécessité d'adapter les doses à la réponse clinique et d'initier le traitement par une titration individuelle.

Une étude de stabilité [5] sur 36 jours a démontré que le midazolam restait stable lorsqu'il était seul dans une seringue en propylène. En revanche, mélangé à de la morphine ou du fentanyl le midazolam n'est pas stable au-delà de 4 jours [6, 7].

### 1.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

#### 1.3.1 Indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché

##### 1.3.1.1 Anxiété / Stress

L'anxiété est un symptôme fréquent chez les patients atteints de cancer à un stade avancé dont la cause peut être très diverse.

Les benzodiazépines orales sont indiquées dans le traitement symptomatique de l'anxiété (se reporter aux AMM pour les posologies préconisées).

Dans le cadre des soins palliatifs le midazolam est recommandé par voie sous-cutanée en prémédication d'actes médicaux douloureux ou dans les situations associées à un stress en alternatives aux benzodiazépines orales, chez le sujet en phase avancée ou terminale d'une maladie chronique grave :

La posologie du midazolam par voie sous-cutanée dans cette indication est de :

- bolus initial : 0,05 mg/kg, en moyenne, à adapter en fonction du poids du patient, de l'état de dénutrition, de l'effet recherché et de l'état de gravité. Le bolus peut être éventuellement répété, en cas de besoin ;
- perfusion continue : 0,50 mg/h avec adaptation éventuelle en fonction du résultat. Dans ce cas l'ajustement posologique est recommandé : avant de mettre en place la perfusion, faire 1 ou 2 bolus pour adapter la dose en fonction de l'effet recherché et du résultat obtenu.

L'utilisation par voie intraveineuse est également possible mais doit conduire à une attention particulière vis à vis des effets indésirables potentiels.

La posologie moyenne est de 2 mg en appliquant la méthode de titration (renouvelée éventuellement avec 1 mg jusqu'à obtention de l'effet souhaité), à adapter en fonction du poids du patient, de l'état de dénutrition, de l'effet recherché, de l'état de gravité et des médicaments associés, en particulier des déprimeurs du SNC.

L'instauration d'une anxiolyse ne doit pas faire abandonner les autres traitements symptomatiques. En cas d'association à des médicaments ayant des effets sur les fonctions vitales, une surveillance clinique au long cours permettra d'adapter les doses des différents produits.

### **1.3.1.2 Comitialité**

Le plus souvent les benzodiazépines ne sont utilisées dans cette indication que comme traitement d'appoint, leur efficacité étant souvent transitoire.

Le diazépam injectable intramusculaire ou intraveineuse est indiqué dans l'état de mal épileptique à la posologie de 2 mg/mn en perfusion rapide jusqu'à 20 mg, puis une perfusion lente de 100 mg dilués dans 500 ml de glucosé à raison de 40 ml/h. Chez l'enfant et le nourrisson le diazépam est indiqué par voie intra-rectale dans les crises convulsives à la posologie de 0,50 mg/kg, jusqu'à 10 mg maximum.

Le clonazépam par voie orale est indiqué dans le traitement de l'épilepsie généralisée ou partielle, soit en monothérapie temporaire soit en association à un autre traitement antiépileptique. Le clonazépam par voie injectable est indiqué dans le traitement de l'état de mal convulsif à la posologie de 1mg intraveineuse renouvelable 4 à 6 fois/j intraveineuse ou intramusculaire chez l'adulte, et de 0,25 à 0,50 mg intraveineuse chez l'enfant.

En soins palliatifs, le clonazépam est également utilisé par voie sous-cutanée (non recommandée par l'AMM).

Le clobazam est indiqué dans l'épilepsie chronique de l'adulte et de l'enfant en association au traitement anticonvulsivant de base.

Le midazolam peut être une alternative thérapeutique dans les myoclonies multifocales ou les crises convulsives [β]. Les doses ne sont pas définies.

### **1.3.1.3 Contractures musculaires**

Les benzodiazépines ont toutes des propriétés myorelaxantes :

- le tétrazépam qui est indiqué comme traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses,
- le clonazépam, le diazépam et le midazolam de façon moins spécifique.

L'effet myorelaxant est proportionnel à la dose et donc souvent associé à une sédation.

### **1.3.1.4 Troubles du sommeil**

L'effet hypnotique est commun aux différentes molécules, bien que l'indication ne soit reconnue que pour 7 benzodiazépines (estazolam, flunitrazépam, loprozolam, lormétazépam, nitrazépam, témazépam, triazolam).

## **1.3.2 Utilisation pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés**

### **1.3.2.1 Douleur**

Les benzodiazépines n'ont pas d'action antalgique propre. Cependant, l'effet anxiolytique est un apport dans la perception de la douleur, en complément d'une antalgie.

Une étude randomisée contrôlée contre placebo portant sur 79 patients est en faveur d'une potentialisation de l'effet de la morphine par le lorazépam dans le traitement de la douleur (Patterson, 1997).

Le clonazépam est recommandé dans le traitement de la composante paroxystique des douleurs neuropathique.

Parmi les benzodiazépines, le midazolam peut être utilisé en dernier recours d'occasion de soins douloureux en raison de la sédation qu'il entraîne et de son effet amnésiant. Ainsi, dans le cadre des soins palliatifs, le midazolam est indiqué par voie sous-cutanée en prémédication d'actes médicaux douloureux, chez le sujet en phase avancée ou terminale d'une maladie chronique grave, pour les posologies se référer au chapitre anxiété/stress.

L'administration en bolus est alors préférée. Une titration est indispensable avec une surveillance clinique par un médecin formé à son utilisation. En effet, le midazolam peut entraîner une dépression respiratoire potentialisée par l'association à des opioïdes. Ainsi, un médecin formé à son utilisation doit être présent pour l'instauration du traitement par midazolam, avec du flumazénil (antagoniste des benzodiazépines) à disposition immédiate.

### 1.3.2.2 *Dyspnée*

Les essais réalisés sont en défaveur de l'intérêt des benzodiazépines dans la dyspnée (annexe I). Cependant les benzodiazépines sont utiles dans le traitement de la composante anxieuse d'une dyspnée.

Dans les dyspnées réfractaires ou dans les épisodes de suffocation, le midazolam est utilisé pour son effet sédatif (voir chapitre : sédation, symptômes réfractaires).

### 1.3.2.3 *Nausées*

Les benzodiazépines sont utilisées dans les nausées lorsque la participation anxieuse est majeure.

### 1.3.2.4 *Syndrômes dépressifs*

Les essais comparant les antidépresseurs et les benzodiazépines dans le traitement de la dépression ne démontrent pas clairement l'efficacité des benzodiazépines dans cette indication, bien que les benzodiazépines améliorent les symptômes de l'anxiété chez les patients déprimés (Dellemijn 1994).

**Tableau 3 : Effet des benzodiazépines (BZDZ) dans la dépression d'après 20 essais contrôlés contre placebo (Dellemijn 1994)**

	BZDZ versus placebo		BZDZ versus antidépresseur		
	égal	supérieur	inférieur	égal	Supérieur
diazépam	5	0	3	2	1
alprazolam	2	7	0	8	1
adinazolam	3	3	2	0	0
bromazépam	0	1	0	0	1
total	12	11	5	10	3

Les benzodiazépines pourraient induire un syndrome dépressif notamment à fortes doses (Dellemijn 1994). Cet effet peut survenir notamment chez les patients confus car l'action sédatrice des benzodiazépines interfère alors avec les troubles de vigilance du patient. Ce phénomène n'est pas clairement élucidé sur le plan de la physiopathologie des neurotransmetteurs.

## 1.3.3 **Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais randomisés contrôlés**

### 1.3.3.1 *Agitation, angoisse, syndrome confusionnel*

En cas d'angoisse avec agitation, une benzodiazépine, et notamment le midazolam en cas d'urgence, est le traitement de première intention avant les neuroleptiques.

Dans les syndromes confusionnels avec agitation, en cas d'échec des neuroleptiques une sédation plus efficace pourra être réalisée avec l'ajout de midazolam [9].

L'analyse de la littérature [4, 10-26] montre que les doses utilisées sont très variables pour obtenir le contrôle des symptômes, et que la titration de l'effet est essentiel (annexe II). En effet, comme pour les morphiniques, l'effet observé est dose dépendant avec d'abord une anxiolyse puis l'apparition d'une sédation d'augmentation des doses.

Le schéma posologique est similaire à celui défini pour l'anxiolyse. Les doses sont progressivement adaptées en fonction de l'obtention de l'effet recherché.

### **1.3.3.2 Hoquet**

Deux cas rapportés montrent l'efficacité du midazolam dans le hoquet réfractaire [27].

Le midazolam peut être utile dans les hoquets réfractaires, après échec des neuroleptiques et du baclofène, au risque d'une sédation [28] (voir chapitre : sédation, symptômes réfractaires).

### **1.3.3.3 Symptômes réfractaires, situations d'urgence de fin de vie nécessitant une sédation**

La pratique de la sédation fait appel au midazolam compte tenu de sa courte durée d'action et de son utilisation possible par voie sous-cutanée.

La pratique de la sédation contrôlée pour des patients en phase terminale peut faire partie des stratégies de soins palliatifs sous réserve que :

- la finalité de la décision est principalement le soulagement du patient (et pas celui de l'équipe soignante ou de l'entourage) et , l'unique objectif est de contrôler des symptômes réfractaires à un traitement symptomatique bien conduit ;
- elle résulte d'une discussion interdisciplinaire et fait, si possible, l'objet du consentement du patient ou de sa famille, d'une information de l'entourage et de consignes écrites à la disposition de l'ensemble des soignants ;
- une réévaluation de chaque cas avec une réflexion éthique est systématiquement entreprise par l'équipe.

Il existe 2 situations différentes pour lesquelles une prescription de sédation doit être envisagée :

1. Dans les symptômes réfractaires (syndromes confusionnels, agitation, angoisse, dyspnée, douleurs intenses, hoquet réfractaire...), chez des patients en phase terminale, la sédation peut être utilisée pour contrôler les symptômes. Le midazolam est recommandé compte tenu de son action rapide et brève. L'administration continue est préférée sauf en cas de symptômes aigus comme des épisodes d'asphyxie. La courte durée d'action du midazolam permet de lever la sédation le cas échéant. Les doses sont variables et doivent toujours faire l'objet d'une adaptation individuelle, tout en se référant aux doses recommandées pour l'anxiolyse. Dans tous les cas, un médecin formé à l'utilisation du midazolam doit être présent pour l'instauration du traitement, avec du flumazénil à portée de main.
2. Dans les situations d'urgence de fin de vie, le midazolam est recommandé compte tenu de sa rapidité d'action :
  - anxiété sévère lors d'une hémorragie massive (artère carotide dans cancer ORL, hémorragie digestive massive...),
  - épisode d'asphyxie.

Le midazolam est alors administré en bolus de 0,05 à 0,2 mg/kg intraveineuse ou sous-cutanée s'il n'existe pas de voie intraveineuse, la dépression respiratoire susceptible de survenir étant secondaire dans ces situations compte tenu d'une mort imminente. Une préparation anticipée de l'injection (conservée jusqu'à 30 jours) peut être envisagée afin de permettre une intervention rapide.

L'évolution est soit le décès lié à l'événement (asphyxie, hémorragie cataclysmique), soit la reprise de conscience, après amélioration spontanée de la symptomatologie, ne nécessitant pas la poursuite d'une sédation continue, soit le cas échéant la poursuite des symptômes non contrôlés impliquant le renouvellement de l'injection ou la mise en œuvre d'une sédation continue.

Quelles questions faut-il se poser en préalable à la décision de sédation ?

- Une évaluation correcte a-t-elle permis d'identifier et de traiter tous les problèmes réversibles ?

- Le recours à des conseils spécialisés (notamment pour les soins terminaux) a-t-il été requis pour s'assurer de la mise en œuvre des traitements les plus adaptés ?
- Les autres traitements pharmacologiques ont-ils été optimisés (par exemple titration correcte des morphiniques si dyspnée, ou des neuroleptiques si délire, etc.) ?
- Les buts de la sédation ont-ils été expliqués et discutés avec le patient et son entourage ?
- La décision de sédation a-t-elle fait l'objet d'un consensus lors d'une réunion interdisciplinaire ?
- La réversibilité de la sédation a-t-elle été bien intégrée dans la stratégie adoptée, en ayant précisé les conditions d'arrêt ou d'allègement de la sédation (par exemple si cela est possible lors des visites de l'entourage pour permettre une communication avec les proches) ?

#### Quel est le risque majeur lié à la mise en œuvre d'une sédation ?

La sédation peut avoir comme effet une réduction de la durée de vie, notamment en raison des effets possibles sur le système respiratoire (diminution des mécanismes de protection des voies aériennes supérieures).

### 1.4 CONSEILS D'UTILISATION

En cas de difficultés de déglutition, il est possible d'utiliser les formes en solution buvable (prazépam, clonazépam, diazépam). Par ailleurs, toutes les benzodiazépines peuvent être administrées par voie sublinguale (Enck 1992).

Dans le cadre des soins palliatifs :

- l'administration intraveineuse bolus qui est irritante et douloureuse doit conduire à une administration par perfusion, excepté pour le midazolam qui est bien toléré,
- la voie intramusculaire n'est pas recommandée compte tenu de la douleur qu'elle provoque,
- la voie sous-cutanée est recommandée pour le clonazépam, le midazolam,
- l'administration en perfusion du lorazépate dipotassique n'est pas recommandée compte tenu de son effet sédatif cumulatif lié à sa longue demi-vie.

### 1.5 EFFETS INDESIRABLES

- Actes automatiques

Une amnésie antérograde est susceptible d'apparaître dans les heures qui suivent la prise. La possibilité d'actes automatiques amnésiques est également décrite.

- Bradycardie, tachycardie
- Convulsions

L'utilisation de midazolam peut entraîner une dépendance physique. Après administration intraveineuse prolongée, l'arrêt brutal peut provoquer un syndrome de sevrage et notamment des convulsions de sevrage.

- Dépression respiratoire

Des cas d'hypoxie, bradypnée, apnée, arrêt respiratoire et/ou cardiaque ont été rapportés avec un risque majoré lors d'augmentation de la dose et pour la voie intraveineuse, en fonction de la rapidité de l'injection. Ces effets sont majorés lors d'association avec les morphiniques et les autres médicaments déprimeurs du système nerveux central.

Ils ont été rapportés plus fréquemment chez les sujets âgés ou à risque, notamment l'insuffisant respiratoire et l'insuffisant cardiaque.

La survenue d'une dépression respiratoire peut également être le signe d'un surdosage en opioïdes.

L'utilisation du flumazénil, antagoniste des benzodiazépines, inverse la sédation et la dépression respiratoire induite par le midazolam, mais est sans effet sur la dépression respiratoire induite par les opioïdes qui sera levée par la naloxone.

En cas de survenue d'une dépression respiratoire profonde, d'apnée, le flumazénil (antagoniste des benzodiazépines) peut être utilisé en administration intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée avec une excellente tolérance locale, sachant qu'il peut toutefois favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions).

- Hoquet
- Hypotension
- Pharmacodépendance

Tout traitement par benzodiazépines surtout s'il est prolongé, peut entraîner un état de dépendance physique et psychique, un effet de tolérance et un syndrome de sevrage à l'arrêt. Ce dernier est plus fréquent quand l'arrêt est brutal et peut comporter : anxiété, tremblement, insomnie, recrudescence des crises, état de mal épileptique.

La pharmacodépendance qui est le risque essentiel et fréquent, doit être négligée dans une situation palliative de fin de vie.

- Prolongation de la sédation
- Troubles du comportement (anciennement appelés « Réactions paradoxales »)

Chez certains sujets les benzodiazépines peuvent provoquer des troubles du comportement :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars,
- agitation, nervosité, irritabilité, accès de colère, libération d'agressivité,
- idées délirantes, hallucinations, délire onirique, symptômes psychotiques, comportement inapproprié et autres troubles du comportement.

L'enfant et le sujet âgé y sont davantage exposés. L'apparition de réactions paradoxales impose l'arrêt du traitement.

## Annexe I : DYSPNEE et BENZODIAZEPINES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
<p>Mitchell-Heggs P *</p> <p>Diazepam in the treatment of dyspnea in the "pink puffer" syndrome</p> <p>Q J Med 1980, XLIX (193): 9-20</p>	<p>N = 4</p> <p>Bronchopneumopathie chronique obstructive</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée</p> <p>Diazépam 25 mg versus placebo</p>	<p>Efficacité du diazépam</p>	
<p>Stark RD *</p> <p>Methods to assess breathlessness in healthy subjects : a critical evaluation and application to analyse the acute effects of diazepam and promethazine on breathlessness induced by exercise or by exposure to raised levels of carbon dioxide</p> <p>Clin Sci 1981, 61: 429-439</p>	<p>N = 6</p> <p>Bronchopneumopathie chronique obstructive</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée</p> <p>Diazépam 10 mg versus prométhazine 25 mg</p>	<p>Pas d'effet sur la dyspnée ni de diazépam ni de prométhazine</p>	
<p>Woodcock AA *</p> <p>Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers</p> <p>BMJ 1981, 283: 343-346</p>	<p>N = 15</p> <p>Bronchopneumopathie chronique obstructive</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée</p> <p>Diazépam 25 mg versus prométhazine 25 mg</p>	<p>Pas d'effet du diazépam</p> <p>Efficacité de la prométhazine</p>	
<p>Man GCW *</p> <p>Effect of alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease</p> <p>Chest 1986, 90: 832-836</p>	<p>N = 24 évaluable sur 29 inclus</p> <p>Bronchopneumopathie chronique obstructive</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée, en cross-over</p> <p>Wash-out: 1 semaine sous placebo</p> <p>Alprazolam 0,5 mgx2/jour versus placebo pendant 1 semaine</p>	<p>Pas d'effet de l'alprazolam sur l'évaluation objective (exercice) et subjective de la dyspnée</p> <p>Tendance à la diminution de la PO<sub>2</sub></p>	

\*: références issues de Ripamonti C. Management of dyspnea in advanced cancer patients. Support Care Cancer 1999, 7: 233-243

## Annexe II : SEDATION, AGITATION, DELIRE, ANGOISSE, DYSPNEE, SYMPTOMES REFRACTAIRES

### midazolam

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
De Sousa E – 1988 [10]  Midazolam in terminal care	11 patients présentant un cancer à un stade avancé,  nécessitant une sédation pour agitation, angoisse ou dyspnée intense	Etude rétrospective de juillet à octobre 1987  - midazolam SC 1,51 mg/h puis 2,5 mg/h en moyenne	Sédation chez les 11 patients  Effets indésirables : - pas de dépression respiratoire	
Amesbury B – 1989 [11]  The use of subcutaneous midazolam in the home care setting	6 patients présentant un cancer à un stade avancé,  avec une agitation terminale (psycho-motrice) +/- une anxiété	Etude rétrospective, soins à domicile de juillet à décembre 1998  Tous les patients recevaient diamorphine  - midazolam : 20 à 40 mg/j SC continue, pendant 1 à 9 j	Disparition de l'agitation avec l'ajout de midazolam : - 5 patients/6  Effets indésirables : - pas de dépression respiratoire - vigilance conservée en dehors de la réalisation de bolus	Mélange de la morphine et du midazolam dans la même seringue
Bottomley D – 1990 [4]  Subcutaneous midazolam infusion in palliative care  Bottomley D - 1992  Controlling restlessness in advanced cancer patients	23 patients présentant un cancer à un stade avancé,  avec une agitation terminale (psycho-motrice), anxiété	Etude rétrospective  18 patients recevaient déjà de la diamorphine, tous ont été mis sous : - diamorphine 0,8 à 200 mg/h - midazolam 10 à 20 mg/24 h initialement augmenté à une dose moyenne maximum de 70 mg/24 h (5 à 200 mg/24 h), pendant une durée médiane de 4 jours (6 h à 11 j) - 2 patients recevaient également de l'halopéridol pour des vomissements	Disparition de l'agitation : - 22 patients/23  Plusieurs patients ont nécessité une augmentation des doses secondaires de midazolam malgré une bonne réponse initiale  Un patient non contrôlé (jusqu'à 120mg/j de midazolam) malgré une bonne réponse initiale  Effets indésirables : - pas de dépression respiratoire	Les doses nécessaires pour une sédation sont très variables, et nécessite une titration initiale  Quelques patients ont rapidement nécessité une augmentation des doses malgré une bonne réponse initiale évoquant un phénomène de tolérance
Burke A – 1991 [12]  Terminal restlessness – its management and the role of midazolam	86 patients présentant un cancer à un stade avancé,  avec agitation terminale (psycho-motrice), anxiété, angoisse  dont 3 à domicile	Etude rétrospective de septembre 1989 à juin 1990  - midazolam SC à la dose de 20 à 60 mg/j	Amélioration : - 85/86 patients  Chez un patient dans le cadre de soins douloureux (contrôle de la douleur et amnésie de l'événement avec 2,5 mg SC avant)  Sédation selon la dose nécessaire pour contrôler le symptôme	
McNamara P – 1991 [13]  Use of midazolam in palliative care	104 patients à un stade avancé de cancer, dont 4 à domicile, avec:  - agitation : 61  - contractures : 27  - clonies multifocales: 7  - prophylaxie épilepsie : 5  - sédation pour soins douloureux : 4	Etude rétrospective de février 1988 à mai 1990  - diamorphine associée chez 92 patients  - midazolam SC à la dose médiane de : . 35 mg/j (10 à 240 mg/j) anxiolytique, sédatif (6 ont nécessité >100 mg/j) . 30 mg/j (10 à 60 mg/j) décontracturant . 30 mg/j (15 à 80 mg/j) anticonvulsivant  - midazolam IV avant soins douloureux : 2,5 mg	Efficacité : - 61 patients/61  La dose efficace est très variable selon chaque patient  Effets indésirables : - pas de dépression respiratoire	Une titration est nécessaire pour chaque patient  Recommandation de doses proposées : - agitation : 10 mg puis 30 mg/24 h (30 à 60 mg/j, rarement > 60 mg/j) - contractures : 5mg puis 10 mg/24h (10 à 30 mg/j, rarement > 30 mg/j) - anticonvulsivant : 5mg puis 20 mg/24 h (20 à 40 mg/j, rarement > 40 mg/j)
Lassaunière J – 1992 [1]  Utilisation du midazolam en soins palliatifs	1 patiente à un stade avancé de sarcome d'Ewing (lobectomie pulmonaire),  avec une dyspnée, angoisse, et demande de sédation	« Case report »  Introduction du midazolam à la dose de 20 mg la nuit et 10mg le jour, puis 40 mg la nuit et 20 mg le jour	Sédation avec des doses séquentielles permettant le maintien d'une vigilance le jour	

<p>Fainsinger R – 1992 [14]</p> <p>Treatment of delirium in a terminally ill patient</p>	<p>1 patient à un stade avancé de cancer de la prostate, présentant un syndrome confusionnel réfractaire à l'halopéridol et à la lévomépromazine</p>	<p>« Case report »</p> <p>Introduction du midazolam à la dose de 1mg/h SC augmentée à 2 mg/h puis à 4 mg/h</p> <p>Augmentation 1 semaine plus tard à la dose de 2,5 mg/h, par la suite la dose sera augmentée jusqu'à 9 mg/h</p>	<p>Sédation obtenue pour des doses progressivement croissantes</p>	
--	--	--	--	--

**Annexe II : SEDATION, AGITATION, DELIRE, ANGOISSE, DYSPNEE, SYMPTOMES REFRACTAIRES  
(midazolam, suite 1)**

Stiefel F – 1992 [15]  Acute confusional states in patients with advanced cancer	Sur 100 patients à un stade avancé de cancer 39 présentaient un syndrome confusionnel avec agitation, pour 10 patients le syndrome confusionnel nécessitait une sédation, réalisée par midazolam pour 9	Etude rétrospective d'octobre 1989 à décembre 1990  - midazolam SC continue 1 mg/h dans la plupart des cas	Sédation obtenue  Pas d'effets indésirables	
Thorsen A – 1994 [16]  Administration of drugs by infusion pumps in palliative medicine	48 patients sur 100 traités par midazolam pour angoisse liée à dyspnée, occlusion digestive	Etude rétrospective de juin 1991 à janvier 1992  - morphine associée chez tous les patients  - midazolam 5 à 20 mg/j SC continue	Contrôle des symptômes  L'effet du midazolam n'est pas spécifiquement décrit	Cette étude s'attache principalement à démontrer l'innocuité de la voie SC comme voie préférentielle d'administration : le même site d'injection pouvant être gardé jusqu'à 5 jours
Lecomte D – 1996 [17]  Utilisation du midazolam en unité de soins palliatifs	28 patients (dont 21 atteints de cancer, 3 de SIDA et 4 de maladies neurologiques), avec : - angoisse : 22 (78%) - dyspnée : 17 (60%) - agitation : 13 (46%) - douleurs : 13 (46%)	Etude rétrospective de janvier 1992 à mars 1993 - morphine associée - midazolam SC (sauf 2 patients voie IV), à la dose de : . 24 patients : 55 mg/j ( 10 à 360 mg/j) en continue, 93 % ont reçu <100 mg . 3 patients : dose doublée ou triplée la nuit . 4 patients : 1 ou 2 injections/j de 2,5 à 5 mg pour dyspnée aiguë, soins douloureux	La dose efficace est très variable selon chaque patient  La durée d'administration a varié de <12 h à 48 jours  Pas d'effets indésirables	Chez 2 patients des doses > à 300 mg/j ont été nécessaires. Les auteurs concluent que l'association à un neuroleptique dans ces cas aurait été bénéfique et aurait permis de réduire les doses
Morita T – 1996 [18]  Sedation for symptom control in Japan: the importance of intermittent use and communication with family members	38 patients ont reçu du midazolam sur les 69 patients ayant eu une sédation pour : - dyspnée : 49% - douleurs : 39% - malaise général: 38% - agitation : 23% - nausée : 10%	Etude rétrospective de juin 1994 à mai 1995  -midazolam à la dose initiale de 0,3 à 1 mg bolus IV, ou de 1,25 à 2,5 mg bolus SC, refait en cas de réapparition de l'inconfort ou poursuivi à la dose de 0,5 mg/h  - autres traitements utilisés dans le cadre de la sédation : morphine (55%), halopéridol (33%), diazépam (15%), scopolamine hydrobromide (13%), bromazépam (6%), chlorpromazine (4%) et barbituriques ( 4%)	Sédation efficace avec le midazolam : - 32 patients (84%)  Effets indésirables avec l'ensemble des traitements utilisés sans précision du traitement reçu pour sédaté : - 7 dépressions respiratoires et/ou circulatoires - 4 décès juste après l'administration Le décès est survenu en moyenne 3,9j après la sédation	Les patients ayant présentés des effets indésirables recevaient-ils du midazolam ? Les auteurs évoquent le principe du double effet (le traitement étant donné dans le but de soulager les symptômes et non pas de tuer) Les auteurs proposent une administration intermittente pour pouvoir communiquer avec le patient
Burucoa B – 1996 [19]  Pour une sédation vigile non euthanasique. Midazolam et méthotrimeprazine, alternatives à l'euthanasie	33 patients admis à l'USP, dont 12 ont eu 31 administrations de lévoméprazine et/ou midazolam pour: - 15 : agitation, angoisse - 10 : dyspnée - 5 : gémissements - 1 : douleurs intenses	Etude prospective du 1 janvier 1994 au 28 février 1994 - 17 administrations de midazolam en discontinue à la dose de : . 15 administrations : 5 mg . 1 administration : 10 mg . 1 administration : 30 mg - 15 administrations associées à la morphine	Soulagement et endormissement  Délai de survenue du décès : - 2 décès dans les 4 h suivant l'injection	
Ramani S – 1996 [20]  Long-term subcutaneous infusion of midazolam for refractory delirium in terminal breast cancer	1 patiente à un stade avancé de cancer du sein, présentant un syndrome confusionnel réfractaire à l'halopéridol  à domicile	« Case report »  Introduction du midazolam à la dose de 0,5 mg/h augmentée à 1,5 mg/h après 24 h,  Augmentation 1 semaine plus tard à la	Sédation obtenue pour des doses progressivement croissantes  Le décès surviendra 2 jours après le dernier palier de dose (9 mg/h soit 216 mg/j)	

		dose de 2,5 mg/h, par la suite la dose sera augmentée jusqu'à 9 mg/h		
--	--	--	--	--

**Annexe II : SEDATION, AGITATION, DELIRE, ANGOISSE, DYSPNEE, SYMPTOMES REFRACTAIRES  
(midazolam, suite 2)**

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
<p>Gremaud G – 1996 [21]</p> <p>Evaluation rétrospective de l'emploi du midazolam par voie parentérale en soins palliatifs au Cesco</p> <p>Gremaud G – 1998 [22]</p> <p>Indications and limitations of IV and SC midazolam in a palliative care center</p>	<p>9 patients à un stade avancé de cancer, présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- angoisse : 4</li> <li>- douleur intense incontrôlable : 1</li> <li>- dyspnée : 1</li> <li>- myoclonies multi-focales : 1</li> <li>- soins douloureux : 1</li> <li>- nécrose d'un orteil : 1</li> </ul>	<p>Etude rétrospective d'octobre 1994 à novembre 1996</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- morphine associée</li> <li>- midazolam (3 patients voie IV), à la dose de : <ul style="list-style-type: none"> <li>. 5 à 10 mg/j en continue</li> <li>. 1 à 2 mg/h en discontinue</li> <li>. 1 à 5 mg en bolus</li> </ul> </li> </ul>	<p>Soulagement chez 5 patients sur 7 noté par le patient ou l'entourage</p> <p>Altération de la conscience réversible en cas de traitement intermittent</p>	<p>Les auteurs recommandent l'usage de la voie SC puisqu'il n'y a pas eu de cas rapporté d'hypotension ni de dépression respiratoire, et de débiter avec des bolus de 2,5 à 5 mg SC suivis par une perfusion SC continue.</p> <p>Lors de l'administration pour des soins douloureux, ils recommandent de surveiller le pouls et la saturation en oxygène avec un oxymètre</p>
<p>Fainsinger R – 1998 [23]</p> <p>Sedation for uncontrolled symptoms in a south african hospice</p>	<p>23/76 patients sédatisés (dont 14 par midazolam) pour syndrome confusionnel et/ou dyspnée</p>	<p>Etude rétrospective sur l'année 1995</p> <p>14 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- midazolam à la dose médiane de 30 mg/j (15 à 60 mg/j)</li> </ul> <p>Autres traitements utilisés pour la sédation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 patients : doses intermittentes de benzodiazépines</li> <li>- 2 patients : chlorpromazine et lorazépam</li> </ul>	<p>Durée médiane de la sédation 1 j (4 h à 12 j)</p>	<p>Les auteurs soulignent que la survenue de syndrome confusionnel peut avoir des causes traitables : déshydratation, hypoxie, médicaments (sédatifs, opioïdes), hypercalcémie, insuffisance rénale, infection. La réalisation systématique d'une hydratation et d'une rotation des opioïdes s'est traduit dans leur unité par une diminution à 3% des patients nécessitant une sédation pour syndrome confusionnel</p>
<p>Nahapetian H – 1999 [24]</p> <p>Utilisation du midazolam dans une unité de soins palliatifs</p>	<p>23 patients sur 212 patients hospitalisés à l'USP ont eu du midazolam pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dyspnée : 18 (78%)</li> <li>- agitation, angoisse : 8</li> <li>- hémorragie : 3</li> <li>- douleurs : 3</li> <li>- gémissements : 1</li> <li>- râles agoniques : 1</li> </ul>	<p>Etude rétrospective sur l'année 1996</p> <p>Protocole d'administration du midazolam :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2,5 à 5 mg SC ou IV à renouveler si besoin, et 30 mg/j en continue</li> </ul> <p>Doses administrées de midazolam (dont 14 patients voie IV) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 patients : 27,5 mg/j (15 à 55 mg/j) en continue</li> <li>- 5 patients : 2,5 à 5 mg une à deux fois/j</li> </ul> <p>Morphine associée dans 96%</p>	<p>Bon résultat : 74%</p> <p>La durée d'administration est en moyenne de 22,7h (10 mn à 4 jours)</p> <p>Délai de survenue du décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 décès dans les 3 h suivant l'injection</li> <li>- 15 décès &gt; 6 h après l'injection</li> </ul> <p>Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de dépression respiratoire</li> </ul>	
<p>Pellier I – 1999 [25]</p> <p>Use of intravenous ketamine-midazolam association for pain procedures in children with cancer. A prospective study</p>	<p>92 patients âgés de 3 jours à 18 ans, qui ont eu une sédation pour procédures douloureuses (226 ponctions ou biopsies médullaires)</p>	<p>Etude prospective en ouvert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- midazolam 0,025 mg/kg, puis</li> <li>- kétamine 0,5 à 2 mg/kg</li> </ul>	<p>Durée moyenne de sédation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10mn</li> </ul> <p>Analgésie satisfaisante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 89 patients (97%)</li> </ul> <p>Pas d'effets indésirables</p>	
<p>Fainsinger R – 2000 [26]</p> <p>A multicenter international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients</p>	<p>97/387 patients sédatisés (dont 69 par midazolam) pour syndrome confusionnel, dyspnée, douleurs, nausée, vomissements, hémorragie, angoisse</p>	<p>Etude prospective sur 4 centres (Cap, Durban, Israël, Madrid)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- midazolam à la dose médiane de : <ul style="list-style-type: none"> <li>. Cap : 15 mg/j (5 à 135 mg/j)</li> <li>. Durban : 23 mg/j (10 à 45 mg/j)</li> <li>. Israël : 15 mg/j (5 à 60 mg/j)</li> <li>. Madrid : 53 mg/j (15 à 180 mg/j)</li> </ul> </li> <li>- autres traitements utilisés pour dans le cadre de la sédation : halopéridol (9), lorazépam (8),</li> </ul>	<p>Décès survenu 1 à 6 jours après la sédation</p>	

		diazépam (4), phénobarbital (3), morphine (2), lévomépromazine (1), chlorpromazine (1), oxazépam (1)		
--	--	---	--	--

**Annexe III : DOULEURS EN ASSOCIATION AVEC LA MORPHINE  
(études prospectives randomisées, contrôlées)**

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Egan K  Self administration of midazolam for post-operative anxiety : a double blinded study  Pain 1992,49:3-8	Douleurs post – opératoires	Etude prospective randomisée en double –aveugle, évaluant la nécessité de recourir à la morphine en fonction ou non de l'administration de midazolam	Pas de réduction des besoins en morphine dans le groupe recevant du midazolam	Pas d'effet du midazolam sur la douleur post opératoire
Singh PN  Clinical evaluation of diazepam for relief of postoperative pain  Br J Anaesth 1981, 53: 831-836	Douleurs post-opératoires	Etude prospective randomisée en double –aveugle, comparant :  - diazépam IM 10 mg - morphine IM 10 mg - diazépam IM 5 mg + morphine IM 5 mg	Amélioration de la douleur sans différence entre les groupes à 30 min	Effet du diazépam sur la douleur post-opératoire
Lauretti G  Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy  J Clin Anaesth 1999, 11: 663-668	48 patients atteints de cancer présentant des douleurs non contrôlées par l'administration par voie systémique d'opioïdes ou en cas d'intolérance aux opioïdes	Etude prospective randomisée en double–aveugle, comparant l'association à de la morphine en épidural, de faibles doses de :  - kétamine : 0,2 mg épidural - néostigmine : 100 µg épidural - midazolam : 500 µg épidural	Seul l'ajout kétamine montre une amélioration significative de la douleur par rapport à la morphine seule (p=0,018)	Pas d'effet du midazolam sur la douleur
Coda BA  Influence of alprazolam on opioid analgesia and side effects during steady-state morphine infusions  Pain 1992, 50: 309-316	6 volontaires sains	Etude prospective randomisée en double –aveugle, en cross over  évaluant l'influence de l'alprazolam 1mg versus placebo sur l'antalgie induite par la morphine dans un modèle de stimulation douloureuse dentaire	Pas de potentialisation de l'antalgie induite par la morphine par l'alprazolam	
Patterson DR  Lorazepam as an adjunct to opioid analgesics in the treatment of burn pain  Pain 1997, 72: 367-374	79 patients ayant douleurs de brûlure	Etude prospective randomisée en double –aveugle, comparant : - lorazépam 1 mg - placebo ajouté aux opioïdes	Réduction significative de la douleur sous lorazépam chez les patients ayant douleurs importantes à l'inclusion (EVA>5/10)	

**Annexe IV : CONTRACTURES MUSCULAIRES OROFACIALES, CEPHALEES  
(études prospectives randomisées, contrôlées)**

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Weber MG  The treatment of muscle contraction headaches with diazepam  Curr Ther Res 1973, 15: 210-216	19 patients ayant céphalées dues à des contractures musculaires orofaciales	Etude prospective randomisée en simple -aveugle, en cross over Wash out : 1 semaine  comparant : - diazépam 10 à 15 mg 3 semaines - placebo	Amélioration : - 16/19 groupe diazépam  - 1/19 groupe placebo	
Singer E  A controlled evaluation of ibuprofen and diazepam for chronic orofacial muscle  J Orofac Pain 1997, 11(2): 139-146	39 patients ayant douleurs musculaires orofaciales chroniques	Etude prospective randomisée en double -aveugle,  comparant : - diazépam 4 semaines - ibuprofène - placebo - diazépam + ibuprofène	Amélioration significative de la douleur sous diazépam mais pas sous ibuprofène	
DeNucci DJ  Triazolam improves sleep but fails to alter pain in temporomandibular disorder patients  J Orofac Pain 1998, 12 (2): 116-123	20 patients ayant douleurs orofaciales	Etude prospective randomisée en double -aveugle, en cross over Wash out : 3 jours  comparant : - triazolam 4 jours - placebo	Pas d'amélioration de la douleur  Mais amélioration de la qualité du sommeil sous triazolam	
Nemcovsky CE  A comparative study of three therapeutic modalities in a temporomandibular disorder population  Cranio 1992, 10(2): 148-55	61 patients dont 42 évaluables ayant douleurs orofaciales	Etude prospective randomisée en ouvert,  comparant sur 2 mois :  - alprazolam - occlusion - alprazolam+occlusion	Amélioration sans différence significative entre les groupes	
Harkins S  Administration of clonazepam in the treatment of TMD and associated myofascial pain : a double-blind pilot study  J Craniomandib Disorders 1991, 5: 179-186	douleurs musculaires orofaciales	Etude prospective randomisée en double -aveugle,  comparant : - clonazépam 4 semaines - placebo	Efficacité du clonazépam	
Hackett GI  Chronic muscle contraction headache  R Soc Med 1987, 80: 689-91	Céphalées chroniques	Etude prospective randomisée en double -aveugle,  comparant : - benzodiazépines - placebo	Benzodiazépines significativement supérieures au placebo	
Lance JW  Treatment of chronic tension headache  Lancet 1964, 1236-39	Céphalées chroniques	Etude prospective randomisée en double -aveugle,  comparant : - benzodiazépines - antidépresseur tricyclique	Benzodiazépines significativement inférieures aux antidépresseurs tricycliques	
Okasha A  A double blind trial for the	Céphalées chroniques	Etude prospective randomisée en double -aveugle,	Benzodiazépines significativement inférieures aux antidépresseurs tricycliques	

management of psychogenic headache  Br J Psychiat 1973, 122 : 181-183		comparant : - benzodiazépines - antidépresseur tricyclique		
---	--	--	--	--

**Annexe V : CONTRACTURES MUSCULAIRES  
(études prospectives randomisées, contrôlées)**

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
<p>Quijada-Carrera J</p> <p>Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia : a randomized, double blind, placebo-controlled trial</p> <p>Pain 1996, 65(2-3): 221-5</p>	<p>164 patients ayant syndrome douloureux musculaire</p>	<p>Etude prospective randomisée en double –aveugle,</p> <p>comparant sur 8 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tenoxicam 20 mg</li> <li>- bromazépam 3 mg</li> <li>- tenoxicam 20 mg + bromazépam 3 mg</li> <li>- placebo</li> </ul>	<p>Amélioration clinique non significative par rapport au placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10% sous tenoxicam</li> <li>- 12% sous bromazépam</li> <li>- 29% tenoxicam+bromazépam</li> <li>- 17% placebo</li> </ul>	
<p>Jovicic A</p> <p>Tetrazepam in the treatment of painful muscle spasms</p> <p>Vojnosanit Pregl 1991, 48(5): 394-399</p>	<p>60 patients ayant contractures musculaires</p>	<p>Etude prospective randomisée en double aveugle,</p> <p>comparant sur 15 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AINS</li> <li>- tétrazépam</li> <li>- AINS+tétrazépam</li> </ul>	<p>Amélioration de la douleur supérieure et plus rapide sous AINS+tétrazépam que sous AINS seul</p>	
<p>Russell IJ</p> <p>Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study</p> <p>Arthritis Rheum 1991, 34(5): 552-560</p>	<p>78 patients ayant syndrome douloureux musculaire</p>	<p>Etude prospective randomisée en double –aveugle,</p> <p>comparant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alprazolam</li> <li>- ibuprofène</li> <li>- alprazolam+ibuprofène</li> <li>- placebo</li> </ul>	<p>Amélioration supérieure sous alprazolam+ibuprofène</p>	<p>Pas d'évaluation spécifique de la douleur</p>
<p>Russell IJ</p> <p>Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double blind, placebo-controlled study</p> <p>Arthr Rheum 1991, 34: 552-560</p>	<p>patients ayant douleurs musculaires</p>	<p>Etude prospective randomisée en double –aveugle,</p> <p>comparant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alprazolam</li> <li>- ibuprofène</li> <li>- placebo</li> <li>- alprazolam + ibuprofène</li> </ul>	<p>Amélioration significative de la douleur sous alprazolam + ibuprofène par rapport à ibuprofène seul ou alprazolam seul</p>	

**Annexe VI : DOULEURS NEUROPATHIQUES, CHRONIQUES  
(études prospectives randomisées, contrôlées)**

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Fernandez F  Analgesic effect of alprazolam in patients with chronic, organic pain of malignant origin  J Clin Psychopharmacol 1987, 7 : 167-169	39 patients atteints de cancer présentant douleur organique	Etude prospective en ouvert,  évaluant :  - alprazolam 1,5 à 4 mg/j	Diminution des douleurs, Amélioration pour : - 17/19 douleurs neuropathiques - 0/10 douleurs somatiques - 5/10 douleurs mixtes	Cet essai n'était pas réalisé pour évaluer l'effet antalgique de l'alprazolam  L'analyse par sous groupe réalisé à posteriori semble en faveur d'un intérêt de l'alprazolam dans le traitement des douleurs neuropathiques
Smirne S  Clonazepam in cranial neuralgias  Med J Aust 1977, 1:93-94	21 patients ayant névralgie du trijumeau, glossopharyngée et sphéno-palatine	Etude prospective en ouvert,  évaluant : - clonazépam 1,5 à 3 mg/j augmenté dans les 4 jours jusqu'à un maximum de 6 mg/j	Prévention de la douleur : - 9/14 névralgie du trijumeau - 1/1 névralgie glossopharyngée - 4/6 névralgie sphéno-palatine	
Court JE  Treatment of tic douloureux with a new anticonvulsant (clonazepam)  J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976, 39: 297-299	25 patients ayant névralgie du trijumeau	Etude prospective en ouvert,  évaluant : - clonazépam 2 à 3 mg/j (1 mgx2 ou 3/j) augmenté dans les 10 jours jusqu'à 6 à 8 mg/j	Disparition complète des douleurs - 40%  Amélioration des douleurs sans disparition : - 23,3%	
Max MB  Amitriptyline but not lorazepam relieves post-herpetic neuralgia  Neurology 1988, 38: 1427-32	Névralgies post-herpétiques	Etude prospective randomisée en double –aveugle,  comparant : - lorazépam 2,4 mg/j - placebo	Pas d'effet du lorazépam	
Islas JA  The effect of alprazolam on chronic pain  Curr Ther Res 1988, 43: 384-390	10 patients ayant douleur chronique	Etude prospective randomisée en double –aveugle,  comparant : - alprazolam - placebo	Amélioration de la douleur	
Wilson A  Comparison of flurbiprofen and alprazolam in the management of chronic pain syndrome  Psychiat J Univ Ottawa 1990, 15: 144-149	28 patients ayant douleurs chroniques non malignes	Etude prospective randomisée en double –aveugle,  comparant : - flurbiprofène - placebo  et évaluant l'intérêt de l'ajout d'alprazolam	Amélioration significative de la douleur sous flurbiprofène  Pas d'efficacité de l'alprazolam	
Westbrook L  Effectiveness of alprazolam in the treatment of chronic pain: results of a preliminary study  Clin J Pain 1990, 6:32-36	100 patients ayant douleurs chroniques	Etude prospective randomisée en ouvert,  comparant : - alprazolam pendant 3 mois - pas de traitement (groupe control)	Amélioration significative sous alprazolam par rapport au groupe control	

## 2 BISPHOSPHONATES

### 2.1 PHARMACOLOGIE

Les bisphosphonates agissent spécifiquement sur l'os. Ils inhibent l'activité des ostéoclastes et ainsi la résorption osseuse. Du moins au plus puissant, les bisphosphonates sont : étidronate, clodronate, pamidronate, alendronate, ibandronate et zolédronate. Le clodronate est environ 10 fois plus puissant que l'étidronate. Le pamidronate est environ 10 fois plus puissant que le clodronate. L'alendronate, l'ibandronate et le zolédronate sont respectivement 8, 200, 850 fois plus puissant que le pamidronate [29].

### 2.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Les bisphosphonates sont faiblement absorbés (0,5 à 8 %).

Ils sont adsorbés à la surface osseuse et restent liés à l'hydroxyapatite pendant plusieurs semaines. Une seule perfusion intraveineuse a donc un effet prolongé.

Ils ne sont pas métabolisés. Ils sont principalement éliminés par voie urinaire et peuvent être retrouvés dans les urines plusieurs mois après leur administration [30].

Les bisphosphonates les plus étudiés et utilisés sont le clodronate et le pamidronate.

Compte tenu de la faible absorption des bisphosphonates par voie digestive, la voie injectable doit être préférée.

### 2.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

#### 2.3.1 Indications de l'Autorisation de Mise sur le marché

##### 2.3.1.1 Hypercalcémie d'origine néoplasique

L'hypercalcémie devra être confirmée par le calcul de la calcémie corrigée :

$$\text{calcémie corrigée en mmol/l} = \text{calcémie (mmol/l)} - \{0,022 \times [42 - \text{albumine (g/l)}]\}$$

En cas d'hypercalcémie (calcémie corrigée > 2,6 mmol/l), une réhydratation avec du sérum physiologique devra d'abord être réalisée. Quinze à 30% des patients répondent à une simple hydratation [11].

L'étidronate, le clodronate, le pamidronate, l'ibandronate et le zolédronate sont indiqués dans le traitement des hypercalcémies sévères d'origine néoplasique. Le patient doit être correctement hydraté avant et pendant la période de traitement.

#### Pamidronate

La dose initiale de pamidronate peut être administrée en une perfusion intraveineuse unique ou en plusieurs perfusions réparties sur 2 à 4 jours consécutifs.

**Tableau 4 : Dose initiale de pamidronate recommandée en fonction de la calcémie**

Calcémie initiale		Dose totale initiale recommandée
mmol/l	mg/l	Mg
Jusqu'à 3	jusqu'à 120	15 à 30
3 à 3,5	120 à 140	30 à 60
3,5 à 4	140 à 160	60 à 90
4	160	90

La baisse de la calcémie apparaît en 24 à 48 heures et est maximale au 6<sup>ème</sup> jour.

Si l'hypercalcémie récidive ou si la calcémie ne commence pas à diminuer dans les deux jours le traitement peut être répété en suivant les mêmes indications posologiques. La dose maximale par cure est de 90 mg. Il est recommandé d'administrer les 90 mg en 4 heures dans 500 ml.

Le traitement d'entretien est d'une perfusion toutes les 3 à 4 semaines selon la calcémie. La forme orale de pamidronate qui présente une toxicité gastrointestinale, n'est pas disponible en France.

Une étude récente [31] semble en faveur d'un épuisement de l'efficacité du pamidronate dans les traitements successifs d'épisodes d'hypercalcémie. Il s'agit d'une étude prospective portant sur 29 patients (dont 19 avaient un cancer du sein) naïfs de bisphosphonates, traités pour récidive d'hypercalcémie par pamidronate (à la dose médiane de 1 mg/kg), avec un délai médian de 78 jours. Quatorze d'entre eux ont nécessité un re-traitement par pamidronate (à la dose médiane de 1,5 mg/kg) dans un délai médian de 28 jours. Le pourcentage d'échec après chaque administration de pamidronate augmente progressivement de 10 % à 31 %, puis de 85 % après la troisième administration. L'épuisement de l'effet s'observe chez les patients sans métastases osseuses mais avec des hypercalcémies d'origine humorale (aucune diminution de la calcémie chez ces patients à la troisième administration), et l'intérêt du pamidronate chez ces patients peut être discutable.

Une étude prospective randomisée en double aveugle portant sur 275 patients évaluable [32] a comparé l'efficacité du pamidronate (90 mg en intraveineuse sur 2 h) à celle de 2 doses de zolédronate (4 et 8 mg en intraveineuse sur 5 mn) dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine néoplasique. Le taux de réponse à 10 jours était de 70 %, 88 % et 87 %, respectivement et la durée médiane de réponse de 18 j, 32 j et 43 j, respectivement.

Le pamidronate 1 à 2 mg/kg a été administré chez 5 enfants (2, 4, 9, 11 et 15 ans) ayant une hypercalcémie sévère. Il s'est révélé efficace et relativement bien toléré : hypocalcémie, hypophosphatémie et hypomagnésémie [33].

Kutluk [34, 35] a rapporté deux cas d'utilisation du pamidronate chez l'enfant, dans le contrôle d'une hypercalcémie d'origine néoplasique. Il propose d'utiliser le pamidronate à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg dans les hypercalcémies modérées, de 2 mg/kg dans les hypercalcémies sévères et chez des patients présentant des atteintes osseuses multiples.

### Clodronate

La dose de clodronate est de 300 mg par jour administré en perfusion intraveineuse sur au moins 2 heures. Le traitement est poursuivi jusqu'au retour à la normale de la calcémie, généralement atteint après 2 à 5 jours. Le traitement ne doit pas être poursuivi plus de 7 jours.

Le clodronate peut être administré par voie sous-cutanée, et est d'autant moins irritant que la concentration est plus faible [36, 37].

Une étude rétrospective [37] réalisée chez 150 patients ayant reçu un total de 254 perfusions sous-cutanée de clodronate pour hypercalcémie ou complications osseuses, montre une bonne tolérance de cette voie d'administration. Seulement 2 perfusions ont été arrêtées pour douleur au point d'injection.

Le traitement d'entretien par voie orale est de 1040 mg à 2080 mg.

### Zolédronate

Le zolédronate est utilisé à la dose initiale de 4 mg, et en cas de récidive ou d'échec à la dose de 8 mg, bien que les données soient limitées sur les répétitions de traitement. Il doit être administré par perfusion intraveineuse de 15 mn.

#### **2.3.1.2 Métastases osseuses lytiques**

Le clodronate et le pamidronate sont indiqués dans le traitement palliatif des ostéolyses d'origine néoplasique avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur. Les études qui sont limitées aux myélomes et aux cancers du sein ne permettent pas de conclure définitivement.

La décision d'instaurer un traitement par bisphosphonates se fera en fonction de :

- l'espérance de vie,
- la localisation de la métastase osseuse et la gravité du risque fracturaire.

La posologie de pamidronate intraveineuse utilisée est de 90 mg toutes les 4 semaines. Chez les patients atteints de métastases osseuses traités par chimiothérapie toutes les 3 semaines, l'administration de pamidronate pourra être réalisée toutes les 3 semaines.

La posologie de clodronate *per os* est de 1600 mg/j (variant de 1040 mg à 2080 mg). L'AMM n'existe pas dans cette indication pour le clodronate par voie intraveineuse.

## **2.3.2 Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés**

### **2.3.2.1 Douleur osseuse métastatique**

Les bisphosphonates sont utilisées dans le traitement des douleurs osseuses diffuses métastatiques.

Les études prospectives retrouvées dans l'analyse de la littérature concernant l'etidronate, le clodronate et le pamidronate sont résumées en annexe VII, VIII et IX.

L'etidronate n'a pas montré de bénéfice dans trois essais contre placebo portant sur 161 et 166 patients avec un myélome et 57 patients avec un cancer de la prostate [38-40].

De nombreux essais [41-68] ont été réalisés avec le clodronate et le pamidronate. Un effet antalgique a été mis en évidence principalement avec le pamidronate, chez les patients présentant un cancer du sein ou un myélome, mais pas chez les patients présentant un cancer de la prostate. La dose et le schéma thérapeutique optimal restent à définir.

Les bisphosphonates sont utilisés dans le traitement de la douleur des métastases osseuses en association à un traitement antalgique conventionnel.

L'etidronate ne semble pas efficace. Le clodronate ou le pamidronate sont utilisés.

Le pamidronate est instauré à la dose initiale de 90 mg intraveineuse. En cas de réponse et si le bénéfice se maintient, il sera réadministré à la dose de 60 à 90 mg IV toutes les 3 à 4 semaines.

Le clodronate est instauré à la dose initiale de 1500 mg intraveineuse, puis en traitement d'entretien toutes les deux semaines.

Le clodronate peut être administré par voie sous-cutanée, il est d'autant moins irritant que la concentration est plus faible [36].

## **2.4 EFFETS INDESIRABLES**

- **Atteinte rénale**

L'administration par voie intraveineuse rapide de fortes doses de bisphosphonates présente une toxicité rénale.

Pour diminuer cette toxicité rénale, les durées de perfusion devront être respectées conformément à l'AMM.

- **Fièvre**

Une fièvre modérée et transitoire (24 à 48 heures) peut survenir au deuxième jour de traitement avec la forme injectable.

- **Thrombophlébite**

Les formes injectables doivent toujours être administrées en perfusion intraveineuse lente pour éviter la survenue de thrombophlébites au point d'injection.

- **Troubles digestifs**

Avec la forme orale, des nausées ou une diarrhée peuvent survenir en début de traitement, en particulier en cas de doses élevées.

## Annexe VII : ETIDRONATE DANS LES DOULEURS OSSEUSES METASTATIQUES

### ETUDES PROSPECTIVES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Mc Closkey E – 1987 [38]  Comparative effects of intravenous diphosphonates on calcium and skeletal metabolism in man	57 patients présentant un cancer de la prostate	Etude randomisée contrôlée contre placebo  étidronate 7,5 mg/kg/3 j IV puis 400 mg/j PO	Pas de différence	
Belch A – 1997 [39]  Effects of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma	166 patients présentant un myélome	Etude randomisée contrôlée contre placebo  étidronate 5 mg/kg/j PO jusqu'au décès	Pas de différence	
Daragon A – 1993 [40]  Treatment of multiple myeloma with etidronate: results of a multicentre double-blind study	101 patients présentant un myélome	Etude randomisée contrôlée contre placebo  étidronate 10 mg/kg/j PO pendant 4 mois	Pas de différence	

Données issues de revue de la littérature [69, 70, 71].

## Annexe VIII : CLODRONATE DANS LES DOULEURS OSSEUSES METASTATIQUES

### ETUDES PROSPECTIVES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Delmas P – 1982 [41]  Long-term effects of dichloromethylene diphosphonate on skeletal lesions in multiple myeloma	13 patients présentant un myélome	Etude randomisée contrôlée  clodronate 1600 mg/j PO pendant 18 mois	Diminution significative de la douleur	
Adami S – 1989 [42]  Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma	56 patients présentant un cancer de la prostate	Etude randomisée en simple aveugle contre placebo  clodronate 300 mg/j IV pendant 2 semaines	Diminution significative de la douleur et de la consommation d'antalgiques	
Merlini G – 1990 [43]  Long term effects of parenteral dichloromethylene biphosphonate on bone disease of myeloma patients treated with chemotherapy	68 patients présentant un myélome	Etude randomisée contrôlée  clodronate 300 mg/j IV pendant 7 jours, puis 100 mg/j IM pendant 7 jours tous les 4 mois	Diminution significative de la douleur  Diminution des fractures pathologiques  Augmentation non significative de la survie (45 versus 30 mois)	
Lahtinen R – 1992 [44]  Randomized placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma	336 patients présentant un myélome	Etude randomisée en double aveugle contre placebo  clodronate 2400 mg/j PO pendant 2 ans	Diminution non significative de la douleur  Diminution non significative des fractures pathologiques	
Ernst D – 1992 [45]  A double-blind cross-over trial of IV clodronate in metastatic bone pain	24 patients	Etude randomisée en cross-over, en double aveugle contre placebo  clodronate 600 mg/j IV pendant 1 semaine	Diminution significative de la douleur  Pas de diminution significative de la consommation d'antalgiques	
Elomaa J – 1992 [46]  Effect of clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostate cancer	75 patients présentant un cancer de la prostate	Etude randomisée en double aveugle contre placebo  clodronate 3200 mg/j PO pendant 1 mois puis 1600 mg/j PO	Diminution non significative de la douleur  Arrêt de la consommation antalgique : - clodronate 38% - placebo 18%	
Paterson A – 1993 [47]  Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer	173 patients présentant un cancer du sein	Etude randomisée en double aveugle contre placebo  clodronate 1600 mg/j PO pendant 3 ans	Diminution non significative de la radiothérapie à visée antalgique  Diminution de l'incidence des fractures vertébrales	
Ernst D – 1994 [48]  Controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain	60 patients	Etude randomisée en double aveugle contre placebo  clodronate 600 mg ou 1500 mg/j IV une seule injection	Diminution significative de la douleur	Pas d'effet dose. Effet antalgique similaire entre 600 mg et 1500 mg

## Annexe VIII : CLODRONATE DANS LES DOULEURS OSSEUSES METASTATIQUES (suite)

### ETUDES PROSPECTIVES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
McCloskey E – 1995 [49]  Effect of clodronate on progression of skeletal disease in multiple myelomatosis	615 patients présentant un myélome	Etude randomisée en double aveugle contre placebo  clodronate 1600 mg/j PO	Diminution significative de la douleur  Diminution significative des nouvelles fractures après un an de traitement	
O'Rourke N – 1995 [50]  Double-blind, placebo controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases	84 patients  dont 69 cancers du sein	Etude randomisée en double aveugle contre placebo  clodronate 400 mg,1600 mg ou 3200 mg/j PO pendant 4 semaines	Pas de différence significative	
Heim M – 1995 [51]  Prospective randomized trial of dichloromethylene biphosphonate (clodronate) in patients with multiple myeloma requiring treatment: a multicenter study	170 patients présentant un myélome	Etude ouverte  clodronate 1600 mg/j PO pendant 1 an	Diminution non significative de la douleur	Nombre élevé de sortie d'essai
Robertson A –1995 [52]  Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study	55 patients  dont 27 cancers du sein	Etude randomisée en double aveugle contre placebo  clodronate 1600 mg/j PO pendant 2 mois	Diminution significative de la douleur  Pas de différence significative de la consommation d'antalgiques	
Kylmala T – 1997 [53]  Concomitant iv and oral clodronate in the relief of bone pain: a double-blind, placebo-controlled study in patients with prostate cancer	57 patients présentant un cancer de la prostate	Etude randomisée en double aveugle contre placebo  clodronate 300 mg/j IV pendant 5 jours puis 1600 mg/j PO pendant 1 an	Pas de différence significative	
Ernst D – 1997 [54]  A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain	60 patients	Etude randomisée en cross-over, en double aveugle contre placebo  tous les 14 jours : clodronate 600 mg ou 1500 mg/j IV	Pas de différence significative	tendance non significative à une diminution de la douleur plus importante à 1500 mg qu'à 600 mg

Données issues de revue de la littérature [69, 70, 71]

## Annexe IX : PAMIDRONATE DANS LES DOULEURS OSSEUSES METASTATIQUES

### ETUDES PROSPECTIVES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Man Z – 1990 [55]  Use of pamidronate for multiple myeloma osteolytic lesions	11 patients présentant un myélome	Etude ouverte  pamidronate 300 mg/j PO pendant 6 à 24 mois	Diminution de la douleur  Diminution des complications osseuses	
Thiebaud D – 1991 [56]  Treatment of bone metastases from breast cancer and myeloma with pamidronate	18 patients  9 patients présentant un myélome	Etude ouverte  pamidronate 60 mg IV tous les mois pendant 4 mois puis tous les 3 mois pendant 4 mois	Diminution significative de la douleur	
Clarke N – 1991 [57]  Clinical and metabolic effects of disodium pamidronate in metastatic prostate cancer	42 patients présentant un cancer de la prostate	Etude en ouvert contrôlée  pamidronate 30 mg IV toutes les semaines pendant 4 semaines, puis toutes les deux semaines pendant 5 mois	Diminution significative de la douleur (chez 44% des patients)	
Van Holten-Verzantvoort A – 1993 [58]  Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer	161 patients présentant un cancer du sein	Etude en ouvert contrôlée  pamidronate 600 mg /j PO la dose a été diminuée à 300 mg/j PO en raison de toxicité gastrointestinale pendant 20 mois	Diminution significative de la douleur  Pas d'effet sur la survie	
Turlimann B – 1994 [59]  Pamidronate for pain control in patients with malignant osteolytic bone disease: a prospective dose-effect study	80 patients	Etude ouverte d'escalade de dose  pamidronate 30, 45, 60 et 90 mg IV toutes les 4, 3 et 2 semaines	Amélioration significative du score évaluant douleur + consommation d'antalgique + performance pour une dose unique d'au moins 60mg et pour une dose équivalent à au moins 20 mg par semaine	
Lipton A – 1994 [60]  Pamidronate in the treatment of bone metastases: results of 2 dose-ranging trials in patients with breast or prostate cancer	61 patients présentant un cancer du sein	Etude ouverte de dose-ranging  Pendant 3 mois : pamidronate 30 mg IV toutes les 2 semaines pamidronate 60 mg IV toutes les 2 semaines pamidronate 60 mg IV toutes les 4 semaines pamidronate 90 mg IV toutes les 4 semaines	Diminution significative de la douleur pour tous les groupes sauf 30 mg toutes les 2 semaines  Effets indésirables : .fièvre: 7 patients .augmentation de la douleur: 6 patients	Effet dose
Conte P – 1996 [61]  Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized, controlled trial	295 patients présentant un cancer du sein	Etude randomisée contrôlée comparant pamidronate + chimiothérapie versus chimiothérapie seule  Pamidronate 45mg IV toutes les 3 semaines pendant 7 mois	Diminution significative de la douleur (chez 44% des patients dans le groupe pamidronate contre 30% dans le groupe contrôle)  Ralentissement de la progression tumorale	
Hortobagyi G – 1996 [62]  Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic	382 patients présentant un cancer du sein	Etude randomisée, en double aveugle contre placebo  - pamidronate 90 mg IV toutes les 4 semaines	Diminution significative de la douleur  Délai médian des complications osseuses (p<0,01) :	

bone metastases		pendant 12 cycles - placebo	. pamidronate 13 mois . placebo 7 mois	
-----------------	--	--------------------------------	---	--

## Annexe IX : PAMIDRONATE DANS LES DOULEURS OSSEUSES METASTATIQUES (suite)

### ETUDES PROSPECTIVES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
<p>Musto P – 1996 (63)</p> <p>Pamidronate have significant effects on bone disease of patients with advanced multiple myeloma</p>	50 patients présentant un myélome	<p>Etude ouverte avec des données historiques comme groupe contrôle</p> <p>pamidronate 60 mg IV tous les mois pendant 6 mois</p>	<p>Diminution de la douleur</p> <p>Diminution des complications osseuses</p>	
<p>Coleman R – 1996 (64)</p> <p>Double-blind randomised trial of pamidronate (aredia) for the palliative treatment of metastatic bone disease</p>	52 patients dont 30 cancers du sein	<p>Etude randomisée, en double aveugle contre placebo</p> <p>- pamidronate 120 mg IV toutes les 4 semaines pendant 2 mois</p> <p>- placebo</p>	Diminution significative de la douleur	
<p>Berenson J – 1996 (65)</p> <p>Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma</p> <p>Berenson J – 1998 (66)</p> <p>Long term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events</p>	392 patients présentant un myélome	<p>Etude randomisée, en double aveugle contre placebo</p> <p>- pamidronate 90 mg IV toutes les 4 semaines pendant 9 cycles (9 mois)</p> <p>- placebo</p> <p>Poursuite de l'étude à 21 mois</p>	<p>Diminution significative de la douleur maintenue dans le temps</p> <p>Pas de diminution de la consommation d'antalgiques</p> <p>Complications (fracture, compression médullaire, hypercalcémie) maintenue dans le temps,</p> <p>A 9 mois <math>p &lt; 0,001</math> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. pamidronate 24%</li> <li>. placebo 41%</li> </ul> <p>A 21 mois <math>p &lt; 0,05</math> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. pamidronate 38%</li> <li>. placebo 51%</li> </ul> <p>Augmentation de la médiane de survie: 21 versus 14 mois (<math>p &lt; 0,05</math>)</p>	
<p>Lipton A – 1997 (67)</p> <p>Long-term reduction of skeletal complications in breast cancer patients with osteolytic bone metastases receiving hormone therapy, by monthly 90mg pamidronate infusions</p>	374 patients présentant un cancer du sein	<p>Etude randomisée, en double aveugle contre placebo</p> <p>- pamidronate 90 mg IV toutes les 4 semaines pendant 2 ans</p> <p>- placebo</p>	<p>Diminution significative de la douleur et de la consommation d'antalgiques</p> <p>Délai médian des complications osseuses (<math>p &lt; 0,05</math>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. pamidronate 10,4 mois</li> <li>. placebo 6,9 mois</li> </ul>	
<p>Koeberle D – 1999 (68)</p> <p>Pamidronate treatment in patients with malignant osteolytic bone disease and pain</p>	70 patients (principalement cancer du sein et myélome) dont 62 évaluable	<p>Etude randomisée, en double aveugle comparant 2 doses :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pamidronate 90 mg IV toutes les 3 semaines pendant 6 cycles</li> <li>- pamidronate 60 mg IV toutes les 3 semaines pendant 6 cycles</li> </ul> <p>-chimiothérapie concomitante: 77% des patients</p>	<p>Diminution significative de la douleur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pamidronate 60 mg : 60%</li> <li>- pamidronate 90 mg : 63%</li> </ul> <p>Densité osseuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- augmentation significative de la reminéralisation à la dose de 90mg par rapport à 60 mg</li> </ul>	

Données issues de revue de la littérature [69, 70, 71].

### 3 CORTICOÏ DES

Les corticoï des sont largement utilisés en soins palliatifs pour le contrôle de différents symptômes, bien que leur administration à long terme soit limitée compte tenu de leur toxicité.

#### 3.1 PHARMACOLOGIE

Les glucocorticoï des physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoï des synthétiques sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A fortes doses, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention hydrosodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

Le pouvoir anti-inflammatoire des différents corticoï des est donné par comparaison au cortisol (hydrocortisone) côté à 1 (valeur estimée in vitro).

Tableau 5 : Caractéristiques pharmacologiques des corticoï des

	Pouvoir anti-inflammatoire	Doses anti-inflammatoires équivalentes	Demi-vie biologique effet anti-inflammatoire (heure)	Demi-vie plasmatique (heure)
Hydrocortisone	1	20 mg	8 à 12	-
Prednisone et Prednisolone	4	5 mg	18 à 36	2,5 à 3,5
Méthylprednisolone	5	4 mg	18 à 36	3,3
Bétaméthasone	25	0,75 mg	36 à 54	5
Dexaméthasone	30	0,75 mg	36 à 54	> 5

Les dérivés non fluorés sont davantage utilisés en France (prednisone, prednisolone et méthylprednisolone) par habitude de prescription. En revanche, les dérivés fluorés (bétaméthasone et dexaméthasone) sont davantage utilisés dans les pays anglo-saxons, notamment la dexaméthasone en raison de sa longue durée d'action et de son effet minéralocorticoï de relativement faible par opposition aux dérivés non fluorés. Ainsi, la dexaméthasone semble entraîner moins de rétention hydrosodée mais en revanche apparaît plus toxique sur le plan musculaire avec plus de risque de myopathie. Une possibilité pour une meilleure tolérance serait l'administration un jour sur deux compte-tenu de la longue demi-vie biologique de la dexaméthasone, mais aucun essai à ce jour ne peut supporter ce schéma thérapeutique.

Il faut privilégier l'utilisation de dérivés non fluorés (par exemple méthylprednisolone) lors de l'utilisation à long terme des corticoï des, compte tenu de leur moindre toxicité musculaire [2]. En revanche, les dérivés fluorés qui ont un moindre effet minéralocorticoï de seront à privilégier en cas de rétention hydrosodée. Le bénéfice éventuel apporté par une rotation des corticoï des n'a jamais été évalué.

D'autres effets des corticoï des peuvent être particulièrement utiles en soins palliatifs: action antiémétique, orexigène, psychostimulante, effet hypocalcémiant, antioedémateux, antipyrétique ...

#### 3.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Les corticoï des sont bien absorbés et sont liés à 90 % aux protéines plasmatiques. La demi-vie plasmatique n'est pas le reflet de la durée d'action (cf tableau 5).

Une administration unique quotidienne (le matin) doit être privilégiée compte-tenu de la longue demi-vie biologique. Cependant plusieurs prises sont parfois nécessaires en cas de doses importantes (> 60 mg de méthylprednisolone) bien que l'on ne sache pas si cela a un effet bénéfique sur la tolérance ou l'effet attendu. Quoiqu'il en soit la dernière prise devra être le moins tard possible (avant 16 h) pour éviter la survenue d'insomnie.

L'administration se fait préférentiellement par voie orale ou intraveineuse. La voie sous-cutanée, non mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché, peut également être utilisée lorsque la voie intraveineuse n'est pas possible, mais on ignore sa biodisponibilité. Les injections par voie intraveineuse ou sous-cutanée peuvent être réalisées en bolus ou par mini-perfusion de 15 minutes diluée dans 50cc de G5% ou de sérum physiologique. Il est recommandé notamment en cas de doses importantes (80 mg de méthylprednisolone), dans le cas d'une administration intraveineuse, de préférer la mini-perfusion sur 15 minutes pour améliorer la tolérance. Dans le cas d'une administration sous-cutanée, il est préférable de

réaliser deux injections en deux sites différents pour faciliter la résorption en cas de volume important. La voie intramusculaire n'est pas à retenir en raison de l'inconfort qu'elle provoque.

Il faut rappeler que les inducteurs des enzymes hépatiques comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital sont susceptibles d'entraîner une diminution des taux des corticoïdes; il est nécessaire alors d'augmenter la posologie de ces derniers.

### 3.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

#### 3.3.1 Indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché

##### 3.3.1.1 *Hypercalcémie par métastases osseuses*

Les corticoïdes ne sont plus utilisés depuis l'arrivée des diphosphonates plus efficaces dans cette indication.

##### 3.3.1.2 *Hypertension intracrânienne (HTIC)*

Les corticoïdes (par voie orale et parentérale) sont indiqués dans l'œdème cérébral de cause tumorale. Leur effet pourrait être lié à une réduction de la production ou à une augmentation de la résorption de l'œdème. Le soulagement des symptômes peut apparaître dans les 4 à 5 heures qui suivent la première prise, mais la plupart du temps il se fait progressivement sur plusieurs jours [73].

Des doses plus faibles que celles utilisées habituellement (4 mg/j au lieu de 16 mg/j de dexaméthasone) se sont montrées tout aussi efficaces dans le traitement de patients atteints de métastases cérébrales avec moins d'effets secondaires [74]. Cependant, il semble exister une relation dose-effet puisque certains patients qui ne répondent pas à de faibles doses peuvent répondre à des doses plus élevées [75].

Les corticoïdes sont indiqués en cas de symptômes liés à l'œdème cérébral : céphalée, trouble neurologique, vigilance, nausée, vomissement. Ces symptômes (leur survenue, leur disparition, leur réapparition) guideront la prescription. La dose d'attaque est de 2 à 10 mg/kg de méthylprednisolone. Des équipes vont jusqu'à 1000 mg de méthylprednisolone intraveineuse par 24 heures. La dose minimale efficace devra être recherchée en réduisant par paliers la dose efficace. Si les symptômes réapparaissent la dose est augmentée, mais il est alors souvent nécessaire de rester à cette dose pour contrôler les symptômes. Si malgré l'augmentation des doses l'état du patient se détériore rapidement, les doses sont diminuées voire arrêtées.

Pendant et après une radiothérapie cérébrale, les corticoïdes doivent être institués et maintenus au moins 4 semaines puis réduits progressivement par paliers [75]. Si le patient est déjà sous corticothérapie, il faudra augmenter la posologie au moment de la radiothérapie compte-tenu de l'éventualité d'un œdème réactionnel.

La toxicité à long terme des corticoïdes conduit à recommander de réduire les doses pour trouver la dose minimale efficace et à privilégier l'association à d'autres traitements concourant à diminuer l'œdème tels que le mannitol.

En cas de vomissements liés à un œdème cérébral, les corticoïdes sont utilisés seuls ou en association à un autre anti-émétique, aux doses chiffrées ci-dessus dans cette indication.

#### 3.3.2 Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés

##### 3.3.2.1 *Anorexie*

Les essais contrôlés randomisés contre placebo [76-80] ont démontré les propriétés stimulatrices des corticoïdes sur l'appétit chez des patients cancéreux (annexe XIII et XIV). Aucun gain de poids n'a été observé, si ce n'est en rapport avec une rétention hydrosodée. L'effet stimulant sur l'appétit ne s'est jamais maintenu dans le temps, c'est à dire au terme des 4 à 8 semaines de ces études. En revanche, l'effet sur la qualité de la vie (peut être rattaché à un effet psychostimulant) et sur la douleur se maintient jusqu'au terme de ces études.

Deux essais contrôlés randomisés contre acétate de mégestrol [81, 82] montre un effet stimulant similaire sur l'appétit. Sur la base de ces données et de la pratique, les corticoïdes (prednisone, prednisolone ou méthylprednisolone *per os*) sont recommandés dans cette utilisation et sont utilisés à doses de l'ordre de 0,25 à 0,50 mg/kg/j. La stimulation de l'appétit n'étant pas maintenue dans le temps (au-delà de 4 semaines), le bénéfice de poursuivre le traitement devra être réévalué au cours du temps. La corticothérapie devra être arrêtée en cas d'inefficacité ou en cas d'intolérance.

### 3.3.2.2 Asthénie

Les essais randomisés contrôlés publiés [77, 78, 80, 83] sont en faveur d'un effet transitoire des corticoïdes sur l'asthénie avec une stimulation de l'activité (annexe XIII). Cet effet bénéfique ne se maintient pas dans le temps sans que l'on puisse savoir si c'est par épuisement de l'effet ou en raison de l'évolution de la maladie.

Tout effet bénéfique sur la fatigue subjective doit être mis en balance avec l'apparition inévitable d'une faiblesse musculaire des extrémités, effet indésirable de l'utilisation à long terme des corticoïdes [84]. Ainsi, en l'absence de données en faveur de cette utilisation à long terme et compte-tenu des effets indésirables des corticoïdes lors de leur administration au long cours, l'utilisation des corticoïdes dans l'asthénie n'est pas recommandée.

Un effet des corticoïdes sur la qualité de vie [9, 80] a été observé chez certains patients ayant une espérance de vie limitée. Dans ce cas, les corticoïdes (prednisone, prednisolone ou méthylprednisolone *per os*) sont utilisés à des doses de l'ordre de 0,25 à 0,50 mg/kg/j.

### 3.3.2.3 Compression médullaire

Les essais prospectifs retrouvés dans la recherche bibliographique sont présentés en annexe XII. Sorensen et col [85] ont étudié des patients atteints d'une compression médullaire en deux groupes : l'un a reçu des corticoïdes, l'autre n'a pas reçu de corticoïdes en traitement adjuvant de la radiothérapie. L'étude de la reprise de la marche chez les survivants a montré que l'évolution était meilleure dans le groupe qui avait reçu des corticoïdes. Dans l'étude de Vecht [86], aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence entre les patients atteints de compression médullaire métastatique recevant 100 ou 10 mg de dexaméthasone par bolus intraveineux initial.

Les corticoïdes doivent être donnés le plus précocement possible au moment du diagnostic. Ils sont donnés seuls ou en adjuvant à la radiothérapie lorsqu'elle est possible. Une corticothérapie à forte dose, 2 à 10 mg/kg de méthylprednisolone, doit être instaurée pour soulager la douleur et stabiliser temporairement la détérioration neurologique. Des équipes vont jusqu'à 1000 mg de méthylprednisolone intraveineuse par 24 heures.

### 3.3.2.4 Occlusion intestinale

Les corticoïdes ont été utilisés dans les occlusions intestinales en raison de leur effet anti-inflammatoire susceptible de réduire l'œdème inflammatoire péri-tumoral dans l'espoir d'obtenir une levée de l'obstruction et la disparition des symptômes.

Les données prospectives et rétrospectives retrouvées dans la littérature sont résumées en annexe X.

*Deux essais prospectifs, randomisés, contrôlés ont été menés.*

- Hardy [87] observe sur un premier groupe de 22 patients une tendance favorable : 77 % de résolution de l'occlusion avec la dexaméthasone contre 56 % avec le placebo ; alors que dans un deuxième groupe de 13 patients, une tendance défavorable est observée : 38 % de résolution de l'occlusion avec la dexaméthasone contre 60 % avec le placebo.

- Dans l'essai de Laval [88], qui portent sur plus de patients (52 patients analysables) une tendance favorable est également observée : 59 % de disparition des symptômes avec la méthylprednisolone contre 33,5 % avec le placebo.

Ces essais ayant rencontré des difficultés majeures de recrutement, une méta-analyse a été réalisée par Feuer [90]. Cette méta-analyse, justifiée puisque les populations étudiées et l'évaluation dans ces essais étaient semblables, confirme une tendance d'amélioration des symptômes liés à l'occlusion intestinale sous corticoïdes.

Les autres essais prospectifs non contrôlés sont difficilement interprétables compte-tenu du caractère intermittent des symptômes au début de l'occlusion, pouvant conduire à une évolution favorable spontanément. L'essai de Baines [89] portent sur peu de patients (10 sous corticoïdes sur 18). L'essai de Philip [90] porte sur 13 patients ayant reçu de la dexaméthasone est en faveur d'un effet maintenu (parmi les 9 améliorations sur 13, 7 sont maintenues jusqu'au décès). Les auteurs soulignent dans le cadre d'une utilisation à long terme la nécessité de réduire progressivement les doses pour déterminer la dose minimale efficace compte-tenu des effets indésirables.

Dans l'essai de Laval [88], la comparaison entre les deux doses de méthylprednisolone n'a pas été possible compte-tenu du peu de sujets. Des essais supplémentaires semblent nécessaires pour établir le meilleur schéma thérapeutique. Cependant la faisabilité de tels essais apparaît incertaine si l'on considère les difficultés de recrutement rencontrées dans les essais randomisés réalisés.

Ainsi, compte-tenu de ces données et de la pratique, l'utilisation des corticoïdes dans cette indication apparaît justifiée. En revanche, la dose à retenir reste à définir. Elle est de 1 à 4 mg/kg par jour de méthylprednisolone.

En l'absence d'amélioration sur les symptômes la corticothérapie ne devra pas être poursuivie plus d'une semaine. En cas d'effet bénéfique et de levée de l'occlusion la dose minimale efficace devra être recherchée en réduisant la posologie progressivement.

### **3.3.3 Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais cliniques**

#### **3.3.3.1 Compressions abdomino-pelviennes responsables de troubles du transit, de la diurèse ou du retour veineux et lymphatique**

Chye [91] reporte un cas de compression urétérale bilatérale améliorée par 16 mg sous-cutanée de dexaméthasone relayée par 4 mg.

Une dose d'attaque est instaurée jusqu'à amélioration de l'état clinique, avec 1 à 4 mg/kg/j de méthylprednisolone par jour. La recherche de la plus petite dose efficace doit être réalisée par la suite [84].

#### **3.3.3.2 "Cupitch syndrom" associant douleur et démangeaisons chez des patients présentant un cancer du sein en cuirasse.**

Ce syndrome serait lié à la production locale de prostaglandines [20].

Les corticoïdes sont utilisés à des doses de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone, prednisolone ou méthylprednisolone. En cas d'échec les AINS sont préconisés [84, 93].

#### **3.3.3.3 Douleur neuropathique par compression ou envahissement, méningite carcinomateuse**

- Compressions nerveuses diverses (par exemple syndrome de Pancoast-Tobias, syndrome douloureux scapulo-brachial intense généralement en rapport avec une tumeur apicale pulmonaire) responsable de déficit sensitivo-moteur et de douleurs. Douleur liée à l'envahissement ou la compression d'une racine ou d'un tronc nerveux par la masse tumorale (tumeur primitive, métastases, adénopathies malignes multiples) [73, 84].
- Méningite carcinomateuse.

En l'absence de données scientifiques fiables, il est proposé de faire un test thérapeutique à la dose de 2 à 10 mg/kg/j pour une durée limitée de 8 à 10 jours et d'arrêter en cas d'inefficacité. Cela ne doit pas faire oublier les traitements habituellement préconisés antalgiques et coantalgiques qui devront être associés. Dans les méningites carcinomateuses des injections intrathécales de corticoïdes associés à des antimétabolites soulagent les symptômes.

#### **3.3.3.4 Douleurs par métastases osseuses**

Pour les douleurs des métastases osseuses souvent résistantes à la morphine, les corticoïdes ont à la fois une action antalgique sur la douleur osseuse et une action anti-inflammatoire sur les tissus environnants (racines nerveuses, méninges) [84].

La radiothérapie reste le traitement le plus efficace. En cas d'échec ou de contre indication des AINS, les corticoïdes sont utiles à la posologie de 1 mg/kg/j pour la prednisone ou prednisolone. Par voie parentérale la méthylprednisolone peut s'administrer jusqu'à des doses élevées de 2 à 3 mg/kg/j [ 92].

#### **3.3.3.5 Dyspnée**

- Tumeur des voies aérodigestives supérieures avec œdème de la langue, dyspnée laryngée [ 84, 93].
- Compression médiastinale responsable de dyspnée ou syndrome cave supérieur [84, 93].
- Lymphangite carcinomateuse responsable de dyspnée [73, 84].
- Obstruction des voies respiratoires, mésothéliome pleural malin, fibrose interstitielle diffuse, fibrose pulmonaire chimio-induite (Mitomycine, Bléomycine) [84].

Dans ces indications, sur la base de la pratique, un test thérapeutique est recommandé : 2 à 4 mg/kg de méthylprednisolone répartis en deux à quatre doses quotidiennes, puis réduction progressive de la dose pour parvenir à la dose minimale efficace [84, 94].

### **3.3.3.6 Hépatalgies observées dans le cancer primitif ou secondaire du foie**

Les corticoïdes sont utilisés à des doses de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone, prednisolone ou méthylprednisolone [84].

### **3.3.3.7 Hyperthermie d'origine néoplasique**

Compte-tenu de leur mode d'action, les corticoïdes peuvent atténuer des états fébriles liés à la nécrose tumorale et aux réactions inflammatoires des syndromes lympho-prolifératifs et des tumeurs solides, particulièrement dans le cancer du rein et dans les métastases hépatiques [84].

En cas d'échec ou de contre-indication aux traitements antipyrétiques habituels (paracétamol, AINS), un test thérapeutique de 24 h est recommandé : 0,25 à 0,50 mg/kg/j de méthylprednisolone.

## **3.3.4 Cas particulier de la corticothérapie locale**

### **3.3.4.1 Ascite néoplasique**

Un essai prospectif réalisé chez 15 patients présentant une ascite néoplasique récidivante est en faveur d'un intérêt de l'injection intra-péritonéale de 10 mg/kg (poids après ponction évacuatrice) de triamcinolone [95]. En effet, si l'ascite se reconstitue chez 13 patients sur 15, l'intervalle entre les ponctions évacuatrices augmente de 9,5 +/- 1,6 jours à 17,5 +/- 2,7 jours après triamcinolone (p=0,0086). Un patient a présenté une péritonite bactérienne.

Une injection de triamcinolone (10 mg/kg, poids après ponction évacuatrice) peut être réalisée en cas d'ascite néoplasique récidivante pour ralentir la constitution de l'ascite et retarder la nécessité de recourir à une ponction évacuatrice. L'injection intrapéritonéale se fait en 2 minutes, puis le cathéter est rincé avec 10 ml de sérum physiologique avant d'être retiré. Mais le risque infectieux ne doit pas être négligé et il convient de rappeler que le premier traitement reste la ponction évacuatrice. Des mitotiques intrapéritonéaux peuvent être utilisés.

### **3.3.4.2 Œdème, encombrement des voies aérodigestives supérieures ou bronchiques**

Les corticoïdes par voie injectable ne doivent pas être utilisés en nébulisation compte tenu d'une part du risque de bronchospasme en cas de présence de sulfites comme excipient et d'autre part en l'absence de données permettant d'évaluer la stabilité et la diffusion de la solution ainsi administrée.

L'utilisation en aérosol de corticoïdes n'est pas adaptée en raison du manque de coordination des patients.

Le budésonide (Pulmicort) est le seul corticoïde qui a l'autorisation de mise sur le marché pour une utilisation en nébulisation dans l'asthme sévère de l'enfant. A titre indicatif chez l'enfant la posologie est en moyenne de 2 séances d'aérosolthérapie par jour avec 0,25 à 1 mg de solution de budésonide. Les générateurs ultrasoniques ne doivent pas être utilisés car ils ne sont pas adaptés à une administration correcte, mais le budésonide doit être administré par voie inhalée à l'aide d'un générateur d'aérosol à air comprimé (ou pneumatique). La suspension de budésonide est prête à l'emploi. Si la dilution est nécessaire, elle sera faite avec du sérum physiologique stérile. Un volume de 2 à 4 ml convient pour la plupart des nébuliseurs. Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 l/mn) durant environ 10 à 15 minutes. Le risque de mycose étant majoré lors de cette utilisation, il convient de se rincer la bouche après inhalation du produit [96].

### 3.3.4.3 Rectite radique

Une application quotidienne de bétaméthasone (en solution rectale) ou d'hydrocortisone (en mousse rectale) est préconisée [84]. Une réévaluation de l'efficacité devra être faite après plusieurs jours.

### 3.3.4.4 Vessie radique douloureuse

Des instillations vésicales de 120mg de méthylprednisolone dans 100 ml de sérum physiologique, sont réalisées environ une fois par jour [84]. Une réévaluation de l'efficacité devra être faite après plusieurs jours.

## 3.4 EFFETS INDESIRABLES

Pour une meilleure tolérance, il est recommandé de réduire rapidement jusqu'à la dose minimale efficace et de ne pas poursuivre un traitement inefficace.

*Les effets principaux attirant l'attention en soins palliatifs sont :*

- Candidose buccale et œsophagienne

L'adjonction d'antifongique devra être discutée.

- Hyperglycémie

Un patient sur 5 recevant de fortes doses de corticoïdes développe un diabète. L'objectif en soins palliatif n'est pas d'obtenir un contrôle de la glycémie pour éviter ou retarder les complications liées au diabète, mais de réduire les symptômes associés à l'hypo ou l'hyperglycémie.

Ainsi dans le cadre des soins palliatifs, la survenue d'un diabète sous corticoïdes ne impose pas une surveillance étroite de la glycémie, et la mise sous traitement n'est pas systématique.

- Rétention hydrosodée

Il ne faut pas prescrire de régime sans sel d'autant que les malades sont souvent anorexiques en fin de vie. Des diurétiques sont utilisés en cas d'œdème important.

- Toxicité gastro-intestinale

L'adjonction de protecteurs gastriques n'est pas systématique. Compte tenu d'une majoration de leur toxicité, corticoïdes et AINS ne doivent pas être associés, sauf cas exceptionnels.

D'autres effets tels que l'intolérance au glucose ou la rétention hydrosodée également fréquents retiennent moins l'attention dans la mesure où leur survenue ne débouchent pas la plupart du temps sur une modification de la prise en charge :

- Troubles neuro-psychiques (agitation, anxiété, troubles du sommeil, troubles du comportement, psychose)

Les symptômes surviennent le plus fréquemment dans les deux premières semaines de la corticothérapie. Ces effets semblent dose dépendant [97]. Chez les enfants, les modifications de l'humeur et du comportement sont fréquentes, ainsi que la survenue d'un appétit insatiable aboutissant à une prise de poids [73].

La survenue de troubles neuropsychiques dose dépendants impose de réduire voire d'arrêter les corticoïdes. Quand les corticoïdes doivent être poursuivis (par exemple en cas d'œdème cérébral), les neuroleptiques peuvent permettre de contrôler ces effets.

Enfin, certains effets surviennent à long terme et peuvent avoir des retentissements sur le bien-être des patients :

- Modifications cutanées : stries, acné, apparition d'ecchymoses au moindre traumatisme, fragilité cutanée, mauvaise cicatrisation
- Morphologie cushinoïde : visage lunaire, bosse de bison en cas de traitement au long cours

- Myopathie des extrémités : cet effet survient lors de l'utilisation à long terme. La dexaméthasone apparaît plus toxique sur le plan musculaire avec plus de risque de myopathie. Il faut privilégier les dérivés non fluorés (par exemple méthylprednisolone) en cas d'utilisation à long terme des corticoïdes [72].

## Annexe X : CORTICOÏDES et METASTASE CEREBRALE

### ETUDES PROSPECTIVES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
<p>Vecht – 1994 (98)</p> <p>Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofski performance in metastatic brain tumors : A randomized study of doses of 4, 8 and 16 mg per day</p>	<p>89 patients présentant des métastases cérébrales sont évaluables,</p> <p>- score de Karnofski <math>\leq</math> 80 à l'inclusion</p> <p>- tous les patients doivent avoir une radiothérapie</p>	<p>- 1ère étude randomisée, en double aveugle jusqu'à 7 jours puis en ouvert par la suite, évaluation jusqu'à 1 mois (n=47):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. dexaméthasone 8 mg/j</li> <li>. dexaméthasone 16 mg/j</li> </ul> <p>- 2ème étude randomisée, en double aveugle jusqu'à 28 jours puis en ouvert par la suite, évaluation jusqu'à 2 mois (n=49):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. dexaméthasone 4 mg/j</li> <li>. dexaméthasone 16 mg/j</li> </ul> <p>La réduction des doses se fait tous les 4 jours à partir de la levée d'aveugle, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. pour 16 mg : 3 mgx4, 2 mgx4, 1 mgx4, 1 mgx2, 1 mg puis 0,5 mg en 1 prise</li> <li>. pour 8 mg : 1,5 mgx4, 1 mgx4, 1 mgx2, 0,5 mgx2 puis 0,5 mg en 1 prise</li> <li>. pour 4 mg : 1 mgx2, 0,5 mgx2 puis 0,5 mg en 1 prise</li> </ul>	<p>Equivalence si l'effet avec faible dose n'est pas moins de 75% de l'effet avec la forte dose sur l'amélioration du score de Karnofski</p> <p>Amélioration du score de Karnofski</p> <p>Première étude, à J7 (m+/-sd): +8+/-10,1 avec 8mg versus +7,3 +/- 14,2 avec 16mg</p> <p>Deuxième étude, à J7 et J28 (m+/-sd): +6,7+/-11,3 et 7,1+/-18,2 avec 4mg versus +9,1 +/- 12,4 et 5,6 +/- 18,5 avec 16mg</p>	<p>Etudes bien conduites montrant un effet similaire à 1 mois de l'administration de faibles doses (4mg) de dexaméthasone versus fortes doses (16mg)</p> <p>Dans la première étude un effet similaire à 7 jour entre 8mg et 16mg mais à 28 jours le groupe 16mg était supérieur. Les auteurs ont interprété cette différence comme le résultat d'une décroissance trop rapide des doses de corticoïdes après la radiothérapie et ont poursuivi dans la deuxième étude un traitement sur 28 jours avant de diminuer.</p> <p>Les auteurs concluent à un effet similaire entre 4 et 16 mg avec moins de toxicité, et suggèrent de ne pas réduire les doses avant la 4<sup>ème</sup> semaine après la radiothérapie</p>
<p>Wolfson A – 1994 (99)</p> <p>The role of steroids in the management of metastatic carcinoma to the brain : a pilot prospective trial</p>	<p>12 patients présentant des métastases cérébrales à l'IRM avec preuves histologiques</p>	<p>Etude prospective randomisée évaluant les capacités physiques</p> <p>. dexaméthasone forte dose pendant 48 heure puis randomisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (7/12) dexaméthasone dose modérée</li> <li>- (5/12) radiothérapie sans dexaméthasone</li> </ul>	<p>Réponses complètes : - 3/12 patients</p> <p>Réponses partielles : - 1/12 patients</p>	<p>Pas de démonstration de l'intérêt des corticoïdes, mais effectif très faible ne permettant pas d'analyse statistique</p>

## Annexe XI : CORTICOÏ DES ET OCCLUSIONNTESTINALE

### ETUDES PROSPECTIVES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Hardy J. –1998 (87)  Pitfalls in placebo-controlled trials in palliative care : dexaméthasone for the palliation of malignant bowel obstruction	De déc 87 à déc 90 : essai 1 (UK) De janvier 93 à janvier 95 : essai 2 25 patients dans l'essai 1 et 14 dans l'essai 2 en occlusion intestinale : vomissements, constipation, douleurs coliques, distension abdo ASP pour confirmer l'occlusion  Uniquement des femmes, avec principalement cancer ovaire	Etude monocentrique, randomisée, stratifiée selon l'existence d'une chimio dans les 28j précédents <b>en double aveugle contre Placebo pdt 5j :</b> Placebo dexaméthasone 4 mg IV/ 6h Si occlusion toujours présente à J5 cross-over  Evaluation des symptômes à J5	Essai 1, 22/25 analysables : 2 n'ont pas débuté l'étude 1 décès à J3 Succès essai 1 : 5/9 groupe Pbo 10/13 groupe Dexa  Essai 2, 13/14 analysables : 1 arrêt à J3 pour effet ind. Succès essai 2 : 3/5 groupe Pbo 3/8 groupe Dexa  Succès essais combinés : 8/14 (57%) groupe Pbo 13/21 (62%) groupe Dexa	Etude conduite à deux reprises et n'ayant pas montré l'intérêt des corticoï des  Faible effectif  Réponse élevée sous placebo, probablement en raison de la difficulté d'identifier des occlusions partielles / totales => essais contrôlés indispensables
Laval G. – 2000 (88)  The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients : do they remove the obstruction ?	De janvier 95 à juin 97 (France) 58 patients en occlusion intestinale, définie par : ≥ 2 vomissements /j douleurs coliques pas de selles ≥ 4 j, pas de gaz ≥ 12 h distension abdominale ASP pour éliminer les sub-occlusions 86% avaient un cancer gynécologique	Etude multicentrique, randomisée, stratifiée selon la présence d'une sonde nasogastrique (SNG) <b>en double aveugle contre Placebo pdt 3j :</b> Placebo méthylprednisolone IV 240 mg/j méthylprednisolone IV 40 mg/j Evaluation des symptômes à J4	Sur les 58 patients, 52 ont été analysés : 3 décès pdt l'étude 1 pose de SNG après J1 1 traitement mal administré 1 patient inclus deux fois ASP manque pour 5 Pbo et 6 corticoï des  Disparition des symptômes, - population totale (p=0,08): 5/15 (33,5%) groupe Pbo 22/37 (59%) grpes corticoï des - patients sans SNG (p=0,047): 4/12 (33,5%) groupe Pbo 19/28 (68%) grpes corticoï des  Médiane de survie = 41 jours	Etude bien conduite en faveur d'un effet rapide des corticoï des mais sans pouvoir déterminer la dose (40 ou 240mg), les deux groupes ayant été réunis compte tenu du faible effectif  Faible effectif pour conclure sur la dose et pour évaluer l'influence des traitements associés  Durée courte de l'étude  Effet significatif des corticoï des dans le sous-groupe des patients sans SNG. Analyse possible compte tenu de la stratification initiale
Feuer D.J. – 1999 (90)  Systematic review and meta-analysis of the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynecological and gastrointestinal cancers	Analyse de la littérature à partir des données issues de: Medline, Embase, CancerCd et Cochrane  Recherche personnelle et livre de référence  Mots clés : " intestinal obstruction " et " corticosteroids "	Deux essais randomisés, en double aveugle contre placebo ont été sélectionnés (essais G. Laval et J. Hardy)  Les critères de sélection et le suivi similaire ont permis une méta-analyse	Disparition des symptômes : Odds ratio 0,51 CI95%[0,19 – 1,42] en faveur des corticoï des  Analyse des perdus de vue ou données manquantes comme échec ou succès confirme ces résultats	Tendance en faveur de l'utilisation des corticoï des  La recherche des études réalisées semble exhaustive même si on ne peut exclure que des essais négatifs n'aient pas été publiés
Baines (unpublished) (90) in : D.J. Feuer	18 patients présentant une occlusion intestinale : 15 avec cancer gynécologique, dont 10 ont reçu des corticoï des	Suivi prospectif non contrôlé Parmi les 10 sous corticoï des: 8 : dexaméthasone 6 à 8 mg/j SC 2 : prednisolone 15 à 60 mg/j intra-rectal	Amélioration des symptômes : 4/10  Effet indésirable : une hémorragie digestive sous dexaméthasone	Etude prospective non contrôlée, avec un faible effet des corticoï des et un effet indésirable grave  Faible effectif
Philip J.- 1999 (89)  Corticosteroids in the management of	De janvier 1994 à janvier 1995 (Australie) 33 patientes en occlusion intestinale due à un cancer	Etude monocentrique, en ouvert  Suivi prospectif des 13/33	Disparition des symptômes : - 5/13 avec une dose minimale efficace de 8mg chez 2 patients, de 4mg chez	Etude prospective en faveur d'un effet maintenu des corticoï des, mais les auteurs soulignent les effets indésirables à long terme des

<p>bowel obstruction on a gynecological oncology unit</p>	<p>gynécologique (11 cancers de l'ovaire) ont été admises dans une unité de cancérologie</p>	<p>patientes ayant reçu 8mg/j IV ou SC de dexaméthasone pdt <math>\geq</math> 3 jours, puis diminution de 2mg par semaine</p> <p>Evaluation des symptômes: EVA</p>	<p>1 patient et de 2mg/j chez 2 patients</p> <p>Amélioration des symptômes : - 9/13 maintenue jusqu'au décès chez 7/9 pour une médiane de survie de 31 jours</p>	<p>corticoïdes et la nécessité de réduire la dose à celle minimale efficace</p> <p>Etude non contrôlée Faible effectif</p>
---	--	--	--	--

## Annexe XI : CORTICOÏDES ET OCCLUSION INTESTINALE (suite)

### ETUDES RETROSPECTIVES

Références	Population et traitements	Résultats	Commentaires
Farr WC.- 1990 (100)  The use of corticosteroids for symptom management in terminally ill patients	Patients admis de 1981 à 1986 : - 9 présentaient une occlusion intestinale dont 8 cancers gynécologiques ou digestifs  - solumédrol 90 mg IM/IV toutes les 8 h pendant 2 à 3 jours puis, - prednisolone 10 mg PO toutes les 8h	Amélioration des symptômes: - 6/9 notamment nausée, vomissements	Faible effectif et étude rétrospective  L'amélioration des symptômes est interprétée par l'auteur comme l'équivalent d'une levée de l'occlusion  Pas d'information sur les traitements associés  La durée de l'effet n'est pas évaluée
Thorsen AB.- 1994 (101)  Administration of drugs by infusion pumps in palliative medicine	100 patients consécutifs de juillet 91 à janvier 92 ayant nécessité un traitement par seringue électrique : - 24 cancers gynécologiques ou digestifs - 7 présentaient une occlusion intestinale  - dexaméthasone 5-20 mg SC par 24 h	Les auteurs concluent que la dexaméthasone est utile dans les occlusions sans détailler les résultats	Faible effectif et étude rétrospective  Pas de données détaillées par patient
Fainsinger RL.- 1994 (102)  Symptom control in terminally ill patients with malignant bowel obstruction	100 patients décédés à l'unité de décembre 90 à novembre 91 : - 15 présentaient une occlusion intestinale dont 13 étaient symptomatiques (12 cancers gynécologiques ou digestifs)  - dexaméthasone 8-60 mg SC par 24h pendant 2 à 41 jours (dose médiane = 40 mg)	Amélioration des nausées  Retrait de sonde naso gastrique (SNG) chez 2 patients sans récurrence des symptômes  Pose d'une SNG pour 1 patient Gastrostomie pour 1 patient	Faible effectif et étude rétrospective  EVA pour évaluer les symptômes
Luczak J. – 1995 (103)  Clinical experiences in the treatment of malignant bowel obstruction in Poland	Patients admis de 1988 à 1995 : - 93 présentaient une occlusion intestinale dont 77 cancers gynécologiques ou digestifs  - 9 patients ont reçu : dexaméthasone 16-40 mg SC par 24 h	Amélioration des symptômes: - 5/9 patients	Faible effectif et étude rétrospective  EVA pour évaluer les symptômes

## Annexe XII : CORTICOÏDES ET COMPRESSION MEDULLAIRE

### ETUDES PROSPECTIVES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Sorensen – 1994 (85)  Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial	57 patients présentant une compression médullaire métastatique confirmée à la myélographie (+/-IRM) pour lesquels la chirurgie est récusée	Etude randomisée, en simple aveugle, stratifiée selon la marche et le diagnostic initial de cancer du sein, évaluant tous les 3 mois jusqu'au décès :  . pas de traitement par corticoïdes (n=30) . dexaméthasone 96 mg IV bolus, puis 96mg (24 mgx4) PO réduit progressivement pour un arrêt en 10j (n=27)  Radiothérapie pendant 7 jours	Restauration ou maintien de la marche : à 3 mois, . 81% ayant reçu dexaméthasone . 63% sans dexaméthasone à 6 mois, . 59% ayant reçu dexaméthasone . 33% sans dexaméthasone résultats similaires pour les 34 cancers du sein  médiane de survie = 6 mois  3 patients ont arrêté la dexaméthasone pour l'apparition de : . troubles neuropsychiques . perforation d'un ulcère . altération de l'état général	L'analyse de survie sur le maintien de la marche est significativement en faveur de la dexaméthasone  Deux effets graves ayant conduit à l'arrêt du traitement sont à imputer à la dexaméthasone (psychose et perforation d'ulcère)  Les auteurs concluent à l'intérêt de fortes doses de corticoïdes
Vecht – 1989 (86)  Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression	37 patients présentant une compression médullaire métastatique confirmée à la myélographie	Etude randomisée, en double aveugle, évaluation jusqu'à 1 semaine  . dexaméthasone 100 mg IV bolus (n=22) . dexaméthasone 10 mg IV bolus (n=15) Puis 4mg 4 fois par jour PO  Radiothérapie	Diminution significative de la douleur dès la 3 <sup>ème</sup> heure et à 1 semaine, sans différence entre 10 et 100mg de dexaméthasone  Pas d'effet sur le maintien de la marche	Etude bien conduite n'ayant pas montré de différence entre de très fortes doses de dexaméthasone et des doses conventionnelles  Compte-tenu des effets indésirables des corticoïdes les auteurs suggèrent de retenir le schéma avec 10mg IV bolus
Heimdal – 1992 (104)  High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression	66 patients consécutifs présentant une compression médullaire	Etude non randomisée prospective, évaluant la tolérance de : . dexaméthasone 96 mg/j réduit progressivement pour un arrêt en 2 semaines (n=28) . compte tenu d'une mauvaise tolérance la dose initiale a été réduite à dexaméthasone 16mg/j réduit progressivement pour un arrêt en 2 semaines (n=38)  Radiothérapie	Pas de différence sur le maintien de la marche entre les deux schémas de traitement  Effets indésirables graves : . 0 avec 16mg de dexaméthasone . 4 avec 96mg de dexaméthasone 2 hémorragies digestives dont 1 fatale 2 perforations digestives	Apparition significativement plus importante d'effets indésirables graves avec 96mg de dexaméthasone par rapport à 16mg

## Annexe XIII : CORTICOÏDES ET CACHEXIE, ASTHENIE, DOULEUR, QUALITE DE VIE

### ETUDES PROSPECTIVES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Moertel * -1974 (76)  Corticosteroid therapy of pre-terminal gastrointestinal cancer	116 patients, dont 81 évaluable présentant un cancer gastro-intestinal à un stade avancé	Etude randomisée évaluant l'effet de la dexaméthasone  - dexaméthasone PO: 0,75 ou 1,5 mg quatre fois par jour pdt 4 semaines - Placebo	Effet stimulant sur l'appétit à 4 semaines  Pas de prise de poids  Pas de différence entre les deux doses de dexaméthasone	Une stimulation de l'appétit a été observée.
Wilcox *-1984 (77)  Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer	61 patients, dont 41 évaluable, la plupart étaient sous chimiothérapie	Etude randomisée, en cross-over, évaluant la douleur, l'appétit, l'état nutritionnel et l'activité  - prednisolone PO: 5 mg trois fois par jour pdt 5 j - Placebo pdt 5 j Wash out = 2 jours Puis prednisolone 32 mg/j pendant 20 jours	Effet stimulant sur l'appétit et l'activité, effet qui n'est plus retrouvé à 1 mois  Pas de prise de poids  Effet antalgique	Effet stimulant sur l'appétit et l'activité qui ne se maintient pas dans le temps
Bruera *- 1985 (78)  Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomised double-blind study	40 patients, dont 31 évaluable	Etude randomisée, en cross over, contre placebo, évaluant la douleur (EVA), l'anxiété et la dépression (Hamilton), l'appétit (EVA), l'état nutritionnel et l'activité  - méthylprednisolone PO: 16 mg deux fois par jour pdt 5 jours - Placebo pdt 5 jours Wash out = 2j Puis méthylprednisolone 32mg/j pdt 20 jours	Effet stimulant sur l'appétit et l'activité, effet qui n'est plus retrouvé à 1 mois  Effet sur le poids non évalué  Amélioration de la prise en charge de la douleur (osseuse=16 cas, neuropathique=5 cas, viscérale=7 cas)	Effet stimulant sur l'appétit et l'activité qui ne se maintient pas dans le temps  Effet maintenu sur la douleur
Robustelli Della Cuna *-1989 (79)  Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in pre-terminal cancer patients: a placebo controlled multicenter study	403 patients	Etude randomisée, contre placebo, évaluant douleur, appétit, nausée, anxiété, bien être asthénie, activité  - méthylprednisolone IV: 125 mg une fois par jour pendant 8 semaines - Placebo	Amélioration de la qualité de vie maintenue sur les 8 semaines de l'étude  Effet bénéfique sur l'appétit, les nausées, la douleur et le bien être  Pas de prise de poids  Nombre de décès et d'effets indésirables similaires entre méthylprednisolone et placebo	Effet sur la qualité de vie maintenu pendant 8 semaines sans problème de tolérance  L'échelle ayant servi à évaluer la qualité de vie n'est pas donnée
Popiela * - 1989 (80)  Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients	173 patients	Etude randomisée, contre placebo, évaluant, douleur, appétit, nausée, anxiété, bien être, asthénie, activité  - méthylprednisolone IV: 125 mg une fois par jour pendant 8 semaines - Placebo	Amélioration de la qualité de vie maintenue sur les 8 semaines de l'étude  Effet bénéfique sur l'appétit, les nausées, l'anxiété, le bien-être et l'activité  Pas de prise de poids  Nombre de décès et d'effets indésirables similaires entre méthylprednisolone et placebo	Effet sur la qualité de vie maintenu pendant 8 semaines sans problème de tolérance
Robertson * 1997 (83)  Documenting the rapidity of pain relief and palliation of other	20 patients présentant des symptômes majeurs d'un cancer pulmonaire	Suivi prospectif évaluant l'effet immédiat, c'est à dire à 24h du début d'un traitement par dexaméthasone PO 8 mg x	Amélioration significative de la douleur (p<0,02), de la fatigue (p<0,003) et de l'activité (p<0,02)  Tendance favorable pour	Effet rapide des corticoïdes sur la plupart des symptômes majeurs accompagnant un cancer pulmonaire, notamment sur la douleur

lung cancer symptoms with the use of dexamethasone		2 par jour	l'appétit et la toux	
--	--	------------	----------------------	--

\* données issues d'une revue de la littérature [105]

## Annexe XIV : CORTICOÏDES ET CACHEXIE

### ETUDES PROSPECTIVES VERSUS ACETATE DE MEGESTROL

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Lai – 1994 (81)  Management of anorexic patients in radiotherapy : a prospective randomized comparison of mégestrol and prednisolone	58 patients devant subir une radiothérapie pelvienne, dont 52 évaluable  (41 cancers de l'utérus)	Etude randomisée contre placebo, évaluant l'appétit, le poids, le bien être et les performances  Pendant 21 jours : - acétate de mégestrol PO: 40 mg x 4 par jour - prednisolone PO: 10 mg x 3 par jour - Placebo  Comparaison du groupe acétate de mégestrol aux 2 autres groupes	Augmentation de l'appétit dans les groupes acétate de mégestrol (11/18) et prednisolone (6/17) avec une différence significative par rapport au placebo (4/17) du groupe acétate de mégestrol et pas de différence entre prednisolone et placebo  Pas de prise de poids significative	Le groupe prednisolone n'est pas comparé au placebo
Loprinzi –1999 (82)  Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/ cachexia	496 patients présentant un cancer à un stade avancé, avec une perte de poids (>5 pounds) ou une prise < 20cal /kg /j, dont 475 évaluable	Etude randomisée contre placebo, évaluant l'appétit, le poids, le bien être et les performances  Pendant 1 mois : - acétate de mégestrol : 800 mg par jour - dexaméthasone: 0,75 mg x 4 par jour - fluoxymestérone: 10 mg x 2 par jour	Augmentation de l'appétit dans les groupe acétate de mégestrol et dexaméthasone, différence significative entre acétate de mégestrol et fluoxymestérone et pas de différence entre acétate de mégestrol et dexaméthasone  Pas de prise de poids significative  Plus d'arrêt pour effets indésirables avec la dexaméthasone par rapport à l'acétate de mégestrol  Plus de TVP (5%versus1%) avec l'acétate de mégestrol par rapport à la dexaméthasone	Un effet similaire sur l'appétit entre dexaméthasone et acétate de mégestrol est observé, avec un profil de tolérance différent.

## **4 MORPHINE HORS ANTALGIE**

### **4.1 PHARMACOLOGIE**

#### **4.1.1 Action sur le système nerveux central**

La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, sédation ou excitation.

Aux doses thérapeutiques antalgiques, la morphine exerce une action dépressive sur les centres respiratoires et celui de la toux qui reste infraclinique. Les effets dépresseurs respiratoires de la morphine s'atténuent en cas d'administration chronique. L'action de la morphine sur le centre du vomissement (via la zone chémoréceptrice stimulable notamment par la douleur et le centre cochléo-vestibulaire) et sur la vidange gastrique lui confère des propriétés émétisantes variables.

Enfin, la morphine provoque un myosis d'origine centrale.

#### **4.1.2 Action sur le muscle lisse**

La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales, et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, valvule iléo-caecale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

### **4.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION**

#### **4.2.1 Généralités**

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée et intraveineuse est de 50 % et 30 %, respectivement.

La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucurono-conjugués, qui subissent un cycle entérohépatique. Le 6-glucuronide et la normorphine sont les deux métabolites actifs de la substance mère. L'élimination des dérivés glucurono-conjugués se fait essentiellement par voie urinaire.

La demi-vie plasmatique de la morphine est variable (2 à 6 heures).

#### **4.2.2 Données avec la voie aérosol**

Une étude pharmacocinétique [106], évaluant les concentrations plasmatiques de morphine administrée par aérosol (nébulisation à air comprimé 10 mn à 6 l/mn) ou par voie orale ou intraveineuse, a été réalisée chez 11 sujets volontaires sains. Le pic plasmatique est obtenu plus rapidement avec l'aérosol par rapport à la voie orale (10 mn versus 15 mn) mais la biodisponibilité est faible (5+/-3 % versus 24+/-13 %).

Une étude plus ancienne [107] réalisée chez 7 patients au cours d'une anesthésie pour chirurgie abdominale avait montré une absorption plus importante de la morphine (17 % variant de 9 à 35 %). Ces résultats en faveur d'une meilleure absorption sont probablement le reflet d'une nébulisation par ventilation mécanique plus efficace.

### **4.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS**

#### **4.3.1 Indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché**

Il est recommandé de se référer à l'AMM pour les modalités de traitement et de suivi des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

## 4.3.2 Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés

### 4.3.2.1 Dyspnée

La dyspnée est un symptôme très fréquent qui survient le plus souvent par intermittence lors d'épisodes d'exacerbation : 55 % de dyspnée modérée chez des patients atteints de cancer à un stade avancé [108]. L'apparition d'une dyspnée est plus fréquente en cas de cancer bronchique et de cancer métastaté aux poumons ou à la plèvre. Par ailleurs, l'intensité de la dyspnée a été montrée dans une étude prospective corrélée à l'atteinte cancéreuse pulmonaire, l'anxiété, la fatigue et la capacité vitale [108].

La prise en charge de la dyspnée chez les patients atteints de cancer à un stade avancé fait appel à la fois à un traitement étiologique et symptomatique, comportant l'apport d'oxygène si nécessaire, les bronchodilatateurs, les corticoïdes, les diurétiques en cas de décompensation cardiaque, le drainage d'épanchements, voire des chimiothérapies ou des radiothérapies pour désobstruer les voies aériennes supérieures [72].

En pratique, en cas de dyspnée non contrôlée par les thérapeutiques étiologiques ou symptomatiques habituelles, la morphine, les benzodiazépines ou l'association des deux sont alors utilisées.

L'utilisation de la morphine dans la dyspnée repose sur son action sur les récepteurs aux opioïdes centraux et pulmonaires, qui réduit ainsi la perception centrale de la dyspnée et la réponse ventilatoire à l'hypercapnie, ce qui a pour conséquences de réduire la sensation de gêne respiratoire. L'intérêt théorique de la voie aérosol par rapport aux autres voies d'administration serait la spécificité et la rapidité d'action ainsi que la possibilité de donner des doses moins élevées de morphine et de réduire ainsi les effets indésirables et l'escalade des doses pour les patients recevant déjà de la morphine à visée antalgique [72].

Plusieurs essais non contrôlés [109-114] ont souligné l'intérêt de la morphine dans la dyspnée, mais seuls trois essais réalisés avec de la morphine par voie orale ou sous-cutanée ont été conduits selon une méthodologie rigoureuse.

- Un premier essai contrôlé contre placebo a été réalisé chez 10 patients atteints de cancer à un stade avancé et déjà sous morphine par voie sous-cutanée à visée antalgique [115]. L'administration sous-cutanée d'une dose de 50 % supérieure à la dose habituelle de morphine sur 4 heures a conduit à une diminution de l'intensité de la dyspnée 1 heure plus tard.

- Un deuxième essai randomisé séquentiel a conclu à un effet similaire sur la dyspnée entre l'administration d'une dose supplémentaire de 25 % ou de 50 % de la dose de morphine reçue sur 4 heures, chez 33 patients atteints de cancer à un stade avancé [116].

- Un troisième essai réalisé en cross-over contre placebo, a démontré l'intérêt de la morphine sous-cutanée chez 9 patients atteints de cancer à un stade avancé et présentant une dyspnée secondaire à une atteinte pulmonaire [117]. La morphine était administrée à la dose de 5 mg pour les patients qui n'étaient pas préalablement sous morphine et de 50 % de la dose orale sur 4 heures pour ceux recevant déjà de la morphine.

En revanche, l'utilisation de la morphine en aérosol n'a toujours pas démontré clairement son intérêt dans des essais rigoureux (annexes XV et XVI).

En effet, les essais réalisés selon une méthodologie rigoureuse chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive sont discordants et globalement sont en défaveur de la morphine dans cette indication [118-125]. Cependant, on ne peut extrapoler ces résultats aux patients présentant une dyspnée liée à une pathologie cancéreuse. Une étude prospective non contrôlée semble en faveur de la morphine en aérosol chez des patients atteints de cancer [113]. En l'absence d'étude contrôlée chez ces patients, on ne peut conclure d'intérêt des aérosols de morphine.

La morphine a démontré son intérêt dans le soulagement de la dyspnée chez des patients atteints de cancer à un stade avancé.

En cas d'accès de dyspnée, les doses initiales préconisées sont les suivantes :

- 10 mg équivalent morphine *per os* chez les patients ne recevant pas préalablement de la morphine,
- 1/6 de la dose quotidienne chez les patients déjà sous morphine.

En cas de dyspnée permanente, les doses initiales préconisées sont les suivantes :

- 60 mg/j équivalent morphine *per os* chez les patients ne recevant pas préalablement de la morphine,
- augmentation de 25 % de la dose quotidienne chez les patients déjà sous morphine.

La titration de la morphine dans la dyspnée se fera en fonction de la fréquence respiratoire.

L'utilisation chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux se fait à mi-dose.

Par ailleurs, l'anxiété peut être un facteur majeur contribuant à la dyspnée et doit être prise en compte et traitée.

### **4.3.3 Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais randomisés contrôlés**

#### **4.3.3.1 Diarrhée**

La morphine peut avoir un intérêt dans les diarrhées chez les patients nécessitant un traitement antalgique de palier III.

Le loperamide ou un traitement plus spécifique de l'étiologie (fausse diarrhée par constipation ou occlusion intestinale, diarrhée infectieuse) représente le traitement de première intention. En cas d'alimentation entérale, il faut revoir le débit et l'osmolarité du produit. En cas d'insuffisance pancréatique ou d'ictère obstructif, il faut évaluer l'intérêt des enzymes pancréatiques et de la ranitidine. En cas de résection iléale, il faut évaluer l'intérêt de la colestyramine [93].

#### **4.3.3.2 Toux rebelle ou en phase terminale**

Lorsque le traitement étiologique est impossible ou insuffisant, la morphine est conseillée selon le même schéma thérapeutique que pour la dyspnée.

Chez des patients ne recevant pas préalablement de morphine, la codéine (15 à 25 mg toutes les 4 heures) pourra d'abord être essayée [126].

## **4.4 CONSEILS D'UTILISATION**

La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance de la morphine, et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient. Il n'y a pas de dose maximale tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés. La voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est douloureuse et ne présente pas d'avantage cinétique par rapport à la voie sous-cutanée.

## **4.5 EFFETS INDESIRABLES**

- Augmentation de la pression intracrânienne

- Bronchospasme

La morphine en aérosol serait susceptible d'induire des bronchospasmes de part son propre effet ou des conservateurs additionnés. Cette utilisation ne doit faire appel qu'à de la morphine sans conservateur, et devra être évitée chez des patients ayant un terrain asthmatique.

- Confusion, hallucinations, plus spécialement chez le sujet âgé.

- Constipation

La constipation est fréquente aux doses habituelles, en cas d'administration chronique, la constipation ne régresse pas spontanément et doit être prise en charge.

- Dépression respiratoire

En cas de dépression respiratoire la conduite à tenir est la même qu'en cas de surdosage

- Dysurie et rétention urinaire
- Myoclonies
- Nausée, vomissements, fréquents aux doses habituelles mais transitoires en règle générale.
- Prurit
- Somnolence

La somnolence est fréquente aux doses habituelles mais transitoire en règle générale. La somnolence peut également être le signe de surdosage et doit conduire à une surveillance étroite, notamment de la fonction respiratoire.

- Sueurs

- Surdosage

La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire. Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.

La conduite d'urgence est :

- arrêt de la morphine en cours,
- traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

- Syndrome de sevrage à l'arrêt brutal

## Annexe XV : MORPHINE DANS LA DYSPNEE / Patients atteints de cancer

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Bruera E – 1990 (109)  Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients	20 patients présentant un cancer à un stade avancé avec une dyspnée due à : - cancer pulmonaire: 7 - métastases pulmonaires: 5 - pleurésie: 4 - lymphangite carcinomateuse: 2 - pneumopathie: 1 - fibrose pulmonaire: 1	Etude prospective en ouvert non contrôlée  - morphine SC : . 5 mg (5 patients naï fs) . 2,5 fois la dose de morphine habituelle (15 patients)  Dyspnée et douleur évaluée toutes les 15mn pendant 3h30 avec EVA	Amélioration de la dyspnée : - 19/20 patients améliorés avec un effet maintenu dans le temps (poursuite de la même dose, si besoin) - amélioration significative de la dyspnée à 45 mn (p<0,001)  Pas de modifications de la fréquence respiratoire ni de la saturation en O <sub>2</sub>	Ces résultats sont en faveur d'un bénéfice de la morphine dans le soulagement de la sensation de dyspnée  Un essai contrôlé est nécessaire
Cohen M – 1991 (110)  Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea	8 patients présentant un cancer pulmonaire entraînant une dyspnée non soulagée par O <sub>2</sub>	Etude ouverte non contrôlée  - titration initiale avec des bolus IV de 1 à 2 mg toutes les 5 à 10 mn jusqu'au soulagement, - IV continue à la dose de 50 % cumul des bolus/h	Amélioration de la dyspnée  Les patients ont reçu de la morphine IV à la posologie moyenne de 5,6 mg/h pendant 30h en moyenne (16 à 87 h)  Effet indésirable : sédation	
Bruera E – 1993 (115)  Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients	10 patients atteints de cancer à un stade avancé ayant dyspnée de repos liée à : - cancer pulmonaire: 3 - métastases pulmonaires : 4 - pleurésie : 1 - lymphangite carcinomateuse : 1	Etude prospective en double aveugle contre placebo, en cross-over  Les patients ont reçu à J1 et J2 : - morphine SC : 50 % de la dose habituelle - placebo + O <sub>2</sub> 2 à 6 l/mn tous avaient par ailleurs de la morphine pour des douleurs bien contrôlées: Evaluation à 30, 45 et 60 mn : dyspnée (EVA), fréquence respiratoire et saturation	Amélioration de la dyspnée : - amélioration significative de la dyspnée à 30 mn (p<0,02), maintenue à 60 mn  Pas de modifications de la fréquence respiratoire ni de la saturation en O <sub>2</sub>	Les auteurs concluent à l'efficacité et la bonne tolérance des injections SC intermittente de morphine en cas de dyspnée
	45 patients consécutifs atteints de cancer à un stade avancé	Etude prospective en ouvert  Les patients recevaient déjà de la morphine pour des douleurs, si besoin : - morphine SC à la même dose que celle prévue pour les douleurs	Amélioration rapportée par le patient à l'infirmière : - 281 des 312 injections SC faites (90%)  Pas de dépression respiratoire	
Farncombe M – 1994 (111)  Clinical application of nebulized opioids for treatment of dyspnoea in patients with malignant disease	1 patient (91 ans) a reçu un aérosol de morphine pour dyspnée liée à un cancer pulmonaire	"Case report"  - morphine 5mg, augmenté à 10 puis 15mg en aérosol toutes les 4 h	Amélioration de la dyspnée et de l'anxiété  Diminution de la fréquence respiratoire de 36/mn à 26/mn  Pas d'effet indésirable	
Farncombe M – 1994 (112)  The use of nebulized opioids for breathlessness: a chart review	54 patients ont reçu de la morphine en aérosol pour dyspnée liée à un cancer pulmonaire primitif ou secondaire  Age médian : 62ans (21 à 90 ans)	Etude rétrospective de janvier 1992 à juin 1993  Nébulisation d'opioïdes, dont 34 avec morphine - morphine aérosol : 5mg toutes les 4 h, augmentée progressivement jusqu'au maximum 30mg toutes les 4 h pour 13 patients  Les autres patients ont reçu principalement de l'hydromorphone	Bons résultats : - 63%  Pas de problèmes de tolérance, mais 5 patients arrêtent les aérosols car ne supportent pas le masque	Les auteurs concluent à l'efficacité et la bonne tolérance de la nébulisation d'opioïdes, et soulignent l'intérêt des aérosols pour une administration par le patient lui-même à domicile

## Annexe XV : MORPHINE DANS LA DYSPNEE / Patients atteints de cancer (SUITE)

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Zeppetella G –1997 (113)  Nebulized morphine in the palliation of dyspnoea	17 patients atteints de cancer pulmonaire primitif ou secondaire se plaignant de dyspnée	Etude prospective ouverte non comparative  - morphine en aérosol 20 mg toutes les 4 heures pendant 48 h  Evaluation questionnaire patient et EVA	Amélioration de la dyspnée à 24 h : - 16/17 patients (diminution significative du score de dyspnée et EVA) - l'amélioration se maintient à 48 h Survie moyenne : 33 j Pas d'effets indésirables	Les auteurs concluent que des doses de 20mg de morphine en aérosol sont efficaces et bien tolérées
Boyd K – 1997 (114)  Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnoea in patients with advanced cancer	15 patients atteints de cancer à un stade avancé	Etude prospective ouverte non contrôlée  - morphine PO initiée ou augmentée	Amélioration de la dyspnée : -9 patients  Décès : - 3 patients  Effet indésirable : - augmentation significative de la sédation	
Allard P – 1999 (116)  How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients : a randomized continuous sequential clinical trial	33 patients atteints de cancer à un stade avancé, présentant une dyspnée de repos malgré O <sub>2</sub>	Etude prospective randomisée séquentielle  15 paires successives selon la voie d'administration PO ou SC  - morphine 25 % ou 50 % de la dose de morphine reçue sur 4 h	Amélioration de la dyspnée : - diminution significative par rapport à la baseline de l'intensité de la dyspnée (EVA) et de la fréquence respiratoire, maintenue pendant 4h  - effet similaire sur la dyspnée entre l'administration d'une dose supplémentaire de 25 % ou de 50 %  - l'amélioration de la dyspnée est plus importante chez les patients avec une dyspnée légère ou modérée à la baseline	Les auteurs concluent à l'intérêt de la morphine (25% supplémentaire de la dose habituelle étant suffisant), chez les patients avec dyspnée de repos malgré O <sub>2</sub>  Le bénéfice attendu chez les patients avec une dyspnée sévère est faible
Mazzocato C – 1999 (117)  The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: a randomized double-blind controlled trial	9 patients âgés atteints d'un cancer à un stade avancé et se plaignant d'une dyspnée au repos malgré un traitement étiologique  âge moyen : 73 ans (68 à 83 ans)	Etude prospective randomisée en double aveugle, en cross-over A J1 puis J2, les patients ont reçu : - morphine SC : . 5mg pour 7 patients naïfs . 50% de la dose orale sur 4 heures pour 2 patients recevant déjà de la morphine - placebo  Evaluation de l'intensité de la dyspnée par une EVA /15 mn pendant 2h puis 3h et 4h après l'injection	Amélioration de la dyspnée : - amélioration significative de la dyspnée à 45 mn (p<0,01) par rapport au placebo qui persiste jusqu'à 2 h puis dans une moindre mesure à 3 h  Pas d'effets «carry-over» ni période  Pas de modifications significatives de somnolence, douleur, anxiété, fréquence respiratoire et saturation en O <sub>2</sub> Survie médiane : 30 j (6 à 362j)	Bien que portant sur peu de patients, cet essai contrôlé démontre clairement l'intérêt de la morphine dans la dyspnée de patients atteints de cancer à un stade avancé  Diminution durable de la dyspnée chez 5 patients qui ont poursuivi la morphine

## Annexe XVI : MORPHINE DANS LA DYSPNEE / BPCO

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Light R – 1989 (118)  Effects of oral morphine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease	13 patients avec BPCO	Etude prospective randomisée contrôlée contre placebo  - morphine 0,8 mg/kg PO - placebo	Amélioration significative de la dyspnée et de l'endurance à l'exercice	Effet bénéfique de la morphine 0,8mg/kg PO lié à l'élévation PaCO <sub>2</sub> entraînant une diminution de la ventilation pour un exercice donné et à une diminution de la perception de gêne respiratoire pour un niveau donné de ventilation
Young I – 1989 (119)  Effect of low dose nebulized morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease	9 patients avec BPCO et 2 patients avec une fibrose pulmonaire	Etude prospective randomisée contrôlée contre placebo  - morphine 5 mg en aérosol - placebo	Amélioration significative (de 35%) de l'endurance à l'exercice par rapport au placebo	Effet bénéfique de la morphine 5mg aérosol
Beaufort W – 1993 (120)  Effects of nebulized morphine sulfate on the exercise tolerance of the ventilatory limited COPD patient	8 patients avec BPCO	Etude prospective randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en cross-over  - morphine aérosol 1 mg - morphine aérosol 4 mg - morphine aérosol 10 mg - placebo	Tendance non significative à l'amélioration de l'endurance à l'exercice  Pas d'effets indésirables	Pas de bénéfice significatif de la morphine 1,4 ou 10mg en aérosol
Masood A – 1995 (121)  Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease	12 patients avec BPCO	Etude prospective, randomisée, en double aveugle, en cross-over évaluant l'effet sur la dyspnée d'effort de :  - morphine aérosol 10 mg - morphine aérosol 25 mg - morphine IV 1 mg - morphine IV 2,5 mg - placebo	Pas d'effet significatif de la morphine IV ou par aérosol sur la dyspnée, la fonction respiratoire (volume expiré, capacité vitale) ou la durée de l'exercice  Bonne tolérance	Pas d'effet de la morphine 10 ou 25mg en aérosol, et 1 ou 2,5mg IV sur la dyspnée à l'effort chez des patients ayant une BPCO.
Light R – 1996 (122)  Effect of 30mg of morphine alone or with promethazine or prochlorperazine on the exercise capacity of patients with COPD	7 patients avec BPCO	Etude prospective, randomisée, en double aveugle, en cross-over - placebo - morphine (M) 30 mg PO - M 30 mg + prochlorperazine (PC) 10 mg - M 30 mg + prométhazine (P) 25 mg	Amélioration significative par rapport au placebo de l'endurance avec l'association de morphine 30 mg et prométhazine 25 mg  Amélioration moindre avec les autres traitements	Effet bénéfique de l'association morphine 30mg PO et prométhazine
	9 patients avec BPCO	Etude prospective, randomisée, en double aveugle, en cross-over - placebo - P 25 mg - M 30 mg + P 25 mg		
Leung R – 1996 (123)  Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercise in patients with chronic lung disease	10 patients présentant une dyspnée consécutive à une pathologie pulmonaire chronique stable	Etude prospective, randomisée, en double aveugle, en cross-over  - morphine 5mg en aérosol - placebo	Pas d'amélioration avec la morphine par rapport au placebo	Pas d'effet bénéfique de la morphine 5 mg aérosol

<p>Jankelson D – 1997 (124)</p> <p>Lack of effect of high doses of inhaled morphine on exercise endurance in chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>16 patients avec BPCO</p>	<p>Etude prospective, randomisée, en double aveugle,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo</li> <li>- morphine 20mg en aérosol</li> <li>- morphine 40mg en aérosol</li> </ul>	<p>Pas de différence selon les traitements</p>	<p>Pas d'effet bénéfique de la morphine 20 ou 40 mg aérosol</p>
<p>Nosedá A – 1997 (125)</p> <p>Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: lack of effect of nebulized morphine</p>	<p>17 patients présentant une dyspnée consécutive à une pathologie pulmonaire ou cardiaque</p> <p>dont 14 évaluable</p>	<p>Etude prospective randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en cross-over</p> <p>A J1, J2, J3 et J4 les patients ont reçu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20mg de morphine en aérosol avec O<sub>2</sub></li> <li>- 10mg de morphine aérosol avec O<sub>2</sub></li> <li>- 10mg de morphine aérosol sans O<sub>2</sub></li> <li>- placebo (sérum phy) avec O<sub>2</sub></li> </ul> <p>EVA 10 mn après la fin de l'aérosol</p>	<p>Pas de différence selon les traitements, mais une nette amélioration avant-après pour tous les groupes (amélioration de plus de 30%, p=0,01)</p> <p>Pas d'effets indésirables sérieux</p>	<p>Pas de différence selon les traitements, mais une nette amélioration avant-après pour tous les groupes (amélioration de plus de 30%, p=0,01)</p> <p>Pas d'effets indésirables sérieux</p>

## 5 NEUROLEPTIQUES

Les plus fréquemment utilisés en soins palliatifs sont l'halopéridol, la lévomépromazine, la chlorpromazine et la thioridazine.

### 5.1 PHARMACOLOGIE

Les neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques qui sont responsables de l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique et d'effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

L'halopéridol, neuroleptique de la famille des butyrophénones, possède d'importantes propriétés antidopaminergiques : l'activité antipsychotique et les effets extrapyramidaux sont marqués. L'halopéridol possède également des propriétés adrénolytiques modérées, d'origine d'une hypotension orthostatique.

Les phénothiazines possèdent des propriétés antimuscariniques (responsables de confusion notamment en association à d'autres traitements antimuscariniques comme les antiparkinsoniens), adrénolytiques (responsables d'hypotension orthostatique) et antihistaminiques (responsables de sédation).

La lévomépromazine, neuroleptique de la famille des phénothiazines, possède une activité antidopaminergique de moyenne importance : l'activité antipsychotique est faible, les effets extrapyramidaux sont très modérés. La lévomépromazine possède également des propriétés antihistaminiques (d'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

La lévomépromazine est la seule phénothiazine pour laquelle une activité antalgique a été évoquée dans des travaux anciens qui demandent à être confirmés [ 72, 127].

La chlorpromazine, neuroleptique de la famille des phénothiazines, possède une activité antidopaminergique de moyenne importance : l'activité antipsychotique est nette, les effets extrapyramidaux sont nets mais modérés. La chlorpromazine possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

La thioridazine, neuroleptique de la famille des phénothiazines, possède une activité antidopaminergique de moyenne importance : l'activité antipsychotique est modérée, les effets extrapyramidaux sont très modérés. La chlorpromazine possède également des propriétés antihistaminiques (d'origine d'une sédation non négligeable, éventuellement recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

En soins palliatifs, les neuroleptiques sont notamment utilisés pour leur effet antipsychotique, sédatif mais également antiémétique. L'affinité des neuroleptiques pour les sites récepteurs antiémétiques est présentée au tableau 6 [128].

**Tableau 6 : Affinité des neuroleptiques pour les sites récepteurs antiémétiques**

	Antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D <sub>2</sub>	Antagonistes sur les récepteurs à l'histamine H <sup>1</sup> anticholinergiques	Agonistes sur les récepteurs muscariniques	Antagonistes sur les récepteurs 5HT <sub>2</sub>
<b>Halopéridol</b>	+++	0	0	0
<b>Chlorpromazine</b>	++	++	+	0
<b>Lévomépromazine</b>	++	+++	++	+++

Activité pharmacologique : 0 aucune ou non significative, + légère, ++ modérée, +++ marquée.

## 5.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Les propriétés pharmacocinétiques des neuroleptiques sont présentées au tableau 7 [195].

Tableau 7 : Propriétés pharmacocinétiques des neuroleptiques

	Biodisponibilité	Demi-vie plasmatique
Halopéridol	60 %	12 à 36 h
Lévomépromazine	40 à 50 %	15 à 80 h
Chlorpromazine	10 à 69 %	30 h
Thioridazine	60 %	6 à 40 h

Le métabolisme des neuroleptiques est hépatique, et leur élimination est biliaire et rénale.

L'halopéridol (qui possède une AMM par voie *per os* et intramusculaire) peut être utilisé par voie intraveineuse, sous-cutanée ou sublinguale.

La lévomépromazine (qui possède une AMM par voie *per os* et intramusculaire) n'est pas recommandée par voie intraveineuse en raison du risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes, en raison de la présence de sulfite de sodium dans la préparation injectable. Par voie sous-cutanée, des inflammations au site d'injection ont été rapportées. L'utilisation de perfusion isotonique (sérum physiologique) améliorerait la tolérance [128].

La chlorpromazine (qui possède une AMM par voie *per os*, intramusculaire ou intraveineuse) n'est pas recommandée par voie sous-cutanée, compte-tenu de la douleur provoquée.

## 5.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

### 5.3.1 Indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché

#### 5.3.1.1 Anxiété

Les neuroleptiques sont indiqués dans le traitement symptomatique de l'anxiété en cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles.

Tableau 8 : Posologies préconisées dans l'AMM dans le cadre de l'anxiété

	Adulte	Enfant
Halopéridol	1,125 mg (soit 15 gouttes) en 3 prises PO	de 3 à 12 ans : 0,05 à 0,075 mg/kg/j PO
Lévomépromazine	6 à 12 mg/j PO	> 6 ans : 0,5 à 2 mg/kg/j PO au coucher ou en trois prises
Chlorpromazine	pas d'indication dans l'anxiété	
Thioridazine	30 à 60 mg/j PO	Pas d'indication dans l'anxiété

L'anxiété est un symptôme fréquent chez les patients atteints de cancer à un stade avancé dont la cause peut être très diverse. Les neuroleptiques peuvent être utiles dans le traitement de l'anxiété quand les benzodiazépines ne sont pas suffisantes. Ainsi, dans le cadre des soins palliatifs l'halopéridol peut avoir une place dans le traitement de l'anxiété quand il existe une composante hallucinatoire.

#### 5.3.1.2 Nausées, vomissements

Parmi les neuroleptiques seul l'halopéridol possède une AMM dans le traitement des vomissements post-radiothérapeutiques, aux posologies suivantes :

- de l'ordre de 15 mg/j *per os* (en 6 à 8 prises avec la solution buvable ou en 3 prises avec les comprimés),
- 5 mg IM/j,
- 5 mg en perfusion intraveineuse à renouveler si besoin 2 à 3 fois par jour.

Plusieurs essais randomisés [129-131] semblent confirmer l'intérêt de l'halopéridol dans le traitement des vomissements lors de chimiothérapies émétisantes (annexe XVII). L'effet synergique de l'halopéridol avec l'ondansétron (antisérotoninergique) est rapporté à propos d'un cas [132].

Deux études prospectives non contrôlées en ouvert, une dans les chimiothérapies émétisantes [133] et une autre étude dans les nausées et vomissements des patients présentant un cancer à un stade avancé [134], semblent en faveur de l'intérêt de la lévomépromazine (annexes XVII et XIX).

Quatre études prospectives randomisées réalisées avec la chlorpromazine [135-138] ne permettent pas de mettre en évidence son intérêt dans les chimiothérapies émétisantes. Une étude prospective, randomisée, contrôlée [139] montre clairement la supériorité du tropisétron par rapport à la chlorpromazine, au métoclopramide et à la dexaméthasone (annexes XVIII et XIX).

Dans le cadre des soins palliatifs, le métoclopramide et l'alizapride seront utilisés en première intention. En deuxième intention, principalement l'halopéridol, et dans une moindre mesure, la lévomépromazine et la chlorpromazine compte tenu de leur effet sédatif, sont utilisés dans le traitement des nausées et vomissements dont les causes peuvent être multiples. Les posologies utilisées peuvent être très variables et adaptées à la réponse clinique. En dernier lieu en cas de vomissements rebelles, l'utilisation des sétrons pourra être tentée.

### **5.3.2 Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés**

#### **5.3.2.1 Douleurs**

Les principales études disponibles dans la littérature concernant l'effet de la lévomépromazine dans les douleurs [140-145] sont résumées en annexe XXI.

Son effet antalgique n'est pas clairement indépendant de son effet sédatif et anxiolytique. De plus, la survenue de sédation et d'hypotension en limite l'utilisation.

Elle n'est pas recommandée pour soulager la douleur.

#### **5.3.2.2 Syndrome confusionnel chez des patients présentant un cancer à un stade avancé**

Les neuroleptiques sont utilisés dans les syndromes confusionnels au cours de cancer à un stade avancé.

Chez les patients présentant un cancer à un stade avancé, le syndrome confusionnel est la plus fréquente complication, son incidence s'élevant jusqu'à 85 % [127].

Le syndrome confusionnel peut se manifester de deux façons :

- syndrome confusionnel hypoactif qui associe confusion, somnolence et diminution de la vigilance,
- syndrome confusionnel hyperactif qui associe en plus de l'agitation, avec ou sans hallucinations, myoclonies ou hyperalgie.

La cause devra être recherchée dans l'éventualité d'un traitement étiologique :

- causes médicamenteuses, dont : corticoïdes, benzodiazépines tricycliques, autres psychotropes, opioïdes, anticholinergiques,
- déshydratation,
- rétention urinaire, fécalome,
- sepsis,
- hyponatrémie, hypercalcémie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hypoxie,
- douleur extrême,
- atteinte cérébrale ...

La survenue de syndrome confusionnel peut être en relation avec une exacerbation brutale des douleurs [146]. Elle pourrait modifier la perception, l'expression et donc l'évaluation de la douleur par les troubles psychoaffectifs secondaires (labilité émotionnelle, désinhibition affective, anxiété) ou par l'impossibilité de communiquer le ressenti douloureux.

Plusieurs études [147-150] semblent en faveur de l'utilisation des neuroleptiques dans les épisodes de syndrome confusionnel survenant chez des patients à un stade avancé de cancer ou atteints de SIDA (annexe XX).

Dans les formes hyperactives de syndrome confusionnel (qui s'accompagne d'agitation), outre l'éventuel traitement étiologique, l'halopéridol est utilisé dans le traitement symptomatique des patients. L'effet s'observe dans les deux à trois jours, en l'absence de réponse à l'halopéridol après 24 à 48 heures des neuroleptiques plus sédatifs tel que la lévomépromazine sont utilisés. En cas d'échec des neuroleptiques une sédation pourra être tentée avec le midazolam [151]. En effet, l'administration de lévomépromazine ou de chlorpromazine peut entraîner une sédation. Cependant, dans le cadre de la recherche d'une sédation un médicament avec une courte durée d'action est préférable (par exemple benzodiazépines à courte demi-vie comme le midazolam).

Dans les formes hypoactives de syndrome confusionnel, la priorité doit être donnée au traitement étiologique mais l'utilisation de faibles doses d'halopéridol sont proposées [151]. Une étude [127] semble confirmer l'intérêt de l'halopéridol et de la chlorpromazine dans le contrôle de syndrome confusionnel hyper et hypoactif chez des patients atteints de SIDA. Il s'agit de la seule étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, comparant halopéridol, chlorpromazine et lorazépam. L'halopéridol et la chlorpromazine améliorent significativement les symptômes sans différence entre les groupes. De faibles doses semblent suffisantes.

En conclusion, dans le traitement des épisodes de syndrome confusionnel, la priorité est donnée aux traitements étiologiques et aux moyens non médicamenteux, chaque fois que possible. En cas d'agitation, le traitement préférentiel est l'halopéridol. L'utilisation de la lévomépromazine et de la chlorpromazine est plus limitée, compte tenu de l'hypotension et de la sédation qu'elles entraînent. Les posologies utilisées peuvent être très variables et adaptées à la réponse clinique. Les posologies initiales sont celles recommandées dans le cadre de l'AMM.

En cas d'agitation sévère avec agressivité, le dropréridol peut être utilisé.

A titre d'exemple :

- chez l'adulte, les doses quotidiennes utilisées dans les épisodes de syndrome confusionnel sont [127] :

- . Halopéridol : 0,5 à 5 mg toutes les 2 à 12 heures *per os*, sous-cutanée, intraveineuse
- . Lévomépromazine : 12,5 à 50 mg toutes les 4 à 8 heures *per os*, sous-cutanée
- . Chlorpromazine : 12,5 à 50 mg toutes les 4 à 12 heures *per os*, intraveineuse
- . Thioridazine : 10 à 75 mg toutes les 4 à 8 heures *per os*

- chez l'enfant, en cas de confusion ou d'hallucinations induites par les opioïdes, l'halopéridol est utilisé à la dose de 0,01 à 0,1 mg/kg *per os* ou intraveineuse [1]

### **5.3.3 Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais randomisés contrôlés**

#### **5.3.3.1 Hoquet**

Le traitement étiologique du hoquet devra être entrepris. Dans le cas de hoquet persistant, de nombreux médicaments ont été utilisés : parmi les neuroleptiques la chlorpromazine et l'halopéridol sont utilisés. L'utilisation de la chlorpromazine repose sur série ancienne de 50 patients [152], montrant une efficacité dans 82 % des cas (annexe XXIII), mais les cas rapportés par la suite n'ont pas semblé confirmer ces résultats [153]. Parmi les thérapeutiques utilisées dans cette indication, seul le baclofène a fait l'objet d'une étude randomisée contrôlée.

En cas de hoquet persistant, des traitements non médicamenteux sont à essayer (acupuncture, hypnose...). Un test thérapeutique est préconisé avec l'halopéridol (5 mg/j *per os*, sous-cutanée ou intraveineuse) ou la chlorpromazine (25 à 50 mgx3/j *per os* ou intraveineuse). En cas d'échec, le baclofène à faibles doses peut être utilisé, mais avec prudence chez l'insuffisant cardio-respiratoire.

#### **5.3.3.2 Sueurs**

En cas de transpiration profuse, différentes étiologies doivent être envisagées : infection, anxiété, peur, morphine, ou le cancer lui-même.

En cas de sueurs associées à des pics fébriles, il convient d'utiliser des antipyrétiques.

En cas de sueurs reliées à la maladie cancéreuse, le thioridazine de part son puissant effet antimuscarinique, anticholinergique pourrait être un traitement spécifique.

Deux séries [154, 155] portant sur peu de patients (17 et 20 patients) semblent en faveur d'un effet bénéfique du thioridazine en cas de sueurs non associées à une infection sous-jacente (annexe XXII).

La thioridazine peut être utilisée à la posologie de 10 à 25 mg/j en une prise, jusqu'à un maximum de 50 mg/j [ 195], en cas d'échec des AINS, tout en prenant en compte le risque de survenue de torsade de pointe.

### 5.3.3.3 **Symptômes réfractaires**

Les neuroleptiques ne sont pas recommandés dans le cadre de la recherche d'une sédation pour symptômes réfractaires, un médicament avec une plus courte durée d'action sera utilisé (par exemple benzodiazépine à courte demi-vie comme le midazolam).

## 5.4 **CONSEILS D'UTILISATION**

Dans le cadre de leur utilisation en soins palliatifs, d'autres voies d'administration que la voie orale sont utilisées :

- . voie intraveineuse ou sous-cutanée pour l'halopéridol,
- . voie intraveineuse pour la chlorpromazine,
- . voie sous-cutanée pour la lévomépromazine.

Les posologies préconisées sont très variables et doivent être adaptées à la situation clinique.

## 5.5 **EFFETS INDESIRABLES**

- Allongement de l'intervalle QT
- Dyskinésies
  - précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...),
  - tardives, survenant lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt ou à la diminution du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie. Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.
- Hypotension orthostatique  
Effets anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation, voire iléus paralytique, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire.
- Syndrome extrapyramidal
  - akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
  - hyperkinéto-hypertonique, excito-moteur,
  - akathisie.

L'utilisation de nouveaux neuroleptiques tel que la rispéridone ou l'olanzapine, seront à envisager chez des patients qui présenteraient une intolérance au syndrome extrapyramidal des neuroleptiques classiques.

L'association avec des antiparkinsoniens dopaminergiques est contre-indiquée (amantadine, bromocriptine, cabergoline, lévodopa, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole) en raison d'un antagonisme réciproque de l'antiparkinsonien et des neuroleptiques.

En cas de syndrome extrapyramidal induit par les neuroleptiques, il ne faut pas traiter par un antiparkinsonien dopaminergique (blocage des récepteurs dopaminergiques par les neuroleptiques), mais utiliser un anticholinergique.

Chez les parkinsoniens traités par un antiparkinsonien dopaminergique, en cas de nécessité de traitement par neuroleptiques, il n'est pas logique de poursuivre l'antiparkinsonien dopaminergique, car celui-ci aggrave les troubles psychotiques et ne peut agir sur des récepteurs bloqués par les neuroleptiques.

- Syndrome malin

Le syndrome malin des neuroleptiques est une complication grave d'un traitement neuroleptique, impliquant une mortalité comprise entre 10 et 30 %. Sa fréquence se situe aux environs de 0,5 % [156]. Se reporter à l'AMM pour plus de détails.

- Troubles neuropsychiques

Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement.

Indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thymique.

**Annexe XVII : NAUSEES, VOMISSEMENTS LORS DE CHIMIOTHERAPIE EMETISANTE  
(lévomépromazine, halopéridol)**

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Silvey L – 1988 (129)  A randomized comparison of haloperidol plus dexamethasone versus prochlorperazine plus dexamethasone in preventing nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy for breast cancer	50 patients recevant chimiothérapie pour cancer du sein (cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracil ou cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil) dont 48 évaluable	Etude prospective randomisée en ouvert  Stratification selon la chimiothérapie  30 minutes avant la chimiothérapie, puis toutes les 4 heures pendant 24h : - halopéridol 2mg :m <sup>2</sup> + dexaméthasone 5mg/m <sup>2</sup> - prochlorpérazine 6mg :m <sup>2</sup> + dexaméthasone 5mg/m <sup>2</sup>	Absence de nausée : - groupe halopéridol : 10/22 - groupe prochlorpérazine : 9/26  Absence de vomissements : - 13/22 groupe halopéridol - 13/26 groupe prochlorpérazine  Tolérance : - pas de sédation majeure - syndrome extrapyramidal nécessitant un traitement correcteur (3/22 sous halopéridol et 1/26 sous prochlorpérazine)	Pas de différence significative entre les groupes  L'efficacité limitée observée dans cette étude est peut être liée aux faibles doses utilisées.
Bregni M – 1991 (130)  Tropisetron plus haloperidol to ameliorate nausea and vomiting associated with high-dose alkylating agent cancer chemotherapy	32 patients recevant chimiothérapie émétisante  26 patients	Etude prospective randomisée en ouvert  32 patients randomisés : - tropisetron IV 30 mn avant la chimiothérapie puis PO jusqu'au 3 <sup>ème</sup> jour - alizapride IV 30mn avant chimiothérapie puis PO pendant 48 h  26 patients consécutifs : Après la fin de cette étude un groupe supplémentaire de patients a été étudié avec : tropisetron (même schéma) auquel était ajouté halopéridol 0,5 mg/12 h PO	Nombre médian de vomissements à 72 heures : - tropisetron : 6 (0 à 12) - alizapride : 12 (0 à 31) tropisetron versus alizapride p=0,004  - tropisetron + halopéridol : 3 (0 à 10)	L'efficacité du tropisetron est potentialisée par l'halopéridol
Climent M – 1998 (131)  The antiemetic efficacy of granisetron plus dexamethasone, haloperidol and lorazepam in breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy with peripheral blood stem-cell support	30 patients présentant un cancer du sein et recevant de fortes doses de chimiothérapie	Suivi prospectif de 30 patients consécutifs d'octobre 1995 à janvier 1997, recevant 4 jours de chimiothérapie  Les patients ont reçu l'association de : - dexaméthasone IV débutée 10 mn avant la chimiothérapie - granisetron IV débutée 15 mn avant la chimiothérapie - halopéridol 0,5 mg PO toutes les 12 h - lorazépam 1 g toutes les 24 h	Réponse complète ou majeur ( $\leq 2$ vomissements) : - 30 % (97% à J1, 50% à J4)	
Higi M * - 1980 (133)  Pronounced anti-emetic activity of the antipsychotic drug levomepromazine in patients receiving cancer chemotherapy	113 patients sous forte dose de cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> et ne répondant pas à métoclopramide et autres phénothiazines	Lévomépromazine PO	Réponse complète (ni nausée, ni vomissements) : - 62 %  Réponse partielle (diminution des vomissements, persistance de nausées) : - 34 %	

\* Données issues d'un l'article Twycross R [157].

**Annexe XVIII : NAUSEES, VOMISSEMENTS LORS DE CHIMIOThERAPIE EMETISANTE/RADIOThERAPIE  
(chlorpromazine)**

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Tsavaris N – 1990 (135)  Comparison of antiemetic activity of chlorpromazine and high doses of metoclopramide in cisplatin-based chemotherapy	165 patients recevant une chimiothérapie par cisplatine	Etude prospective randomisée en ouvert contrôlée évaluant 5 groupes. Le traitement est initié 30 mn avant la chimiothérapie Groupes : A= métoclopramide (1,5 mg/kg/2 h IV) B= métoclopramide + dexaméthasone (8mg IV) C= chlorpromazine (12,5 mg/6 h IV) + dexaméthasone D= métoclopramide + dexaméthasone+ chlorpromazine E= métoclopramide + chlorpromazine	- Pas de différence significative entre les 5 groupes  - métoclopramide semble plus efficace que la chlorpromazine  - en faveur de l'intérêt de l'ajout de dexaméthasone	Tendance en faveur du métoclopramide
Fox S - 1993 (136)  Ondansétron versus ondansétron, dexaméthasone and chlorpromazine in the prevention of nausea and vomiting associated with multiple-day cisplatin chemotherapy	44 patients recevant une chimiothérapie par cisplatine	Etude prospective randomisée en ouvert contrôlée évaluant :  Traitement débuté 30 mn avant la chimio : - ondansétron (0,15 mg/kg/4 h IV) - ondansétron+ dexaméthasone (8 mg) + chlorpromazine (50 mg/4 h PO)	Pas de vomissements (p=0,22) : - ondansétron : 32% - ondansétron+dexaméthasone+ chlorpromazine : 55%  < 3 vomissements (p=0,009) : - ondansétron : 46% - ondansétron+dexaméthasone+ chlorpromazine : 86%	On ne peut pas dire si la chlorpromazine ajoute un bénéfice à l'association ondansétron + dexaméthasone (la dexaméthasone ayant démontré sont intérêt ajouté à l'ondansétron dans d'autres études)
Hahlen K – 1993 (137)  IV granisetron in children: a randomized comparison against chlorpromazine plus dexamethasone in prevention of ifosfamide-induced emesis	88 enfants recevant de fortes doses d'ifosfamide ( $\geq 3g/m^2/j$ pendant 2 ou 3 jours)  âge moyen : 9,5 ans (2 à 7 ans)	Etude prospective randomisée en simple aveugle contrôlée, évaluant :  - granisetron 20 $\mu$ g/kg IV avant la chimio et jusqu'à 2 doses supplémentaires/24 h - chlorpromazine 0,3 à 0,5 mg/kg IV toutes les 4 à 6 heures + dexaméthasone 2mg/m <sup>2</sup> toutes les 8 heures	$\leq 1$ vomissement après 24h (p<0,01): - granisetron : 50% - chlorpromazine + dexaméthasone : 20,5%  Effets indésirables : - plus de somnolence (45% versus 4%, p<0,001) avec chlorpromazine + dexaméthasone - 2 patients ont présenté un syndrome extrapyramidal avec chlorpromazine + dexaméthasone	Le granisetron est plus efficace et mieux toléré que la chlorpromazine associée à la dexaméthasone
Sykes A – 1997 (138)  Ondansetron versus a chlorpromazine and dexamethasone combination for the prevention of nausea and vomiting: a prospective, randomised study to assess efficacy, cost effectiveness and quality of life following single-fraction radiotherapy	66 patients devant avoir radiothérapie du petit bassin ou vertébrale	Etude prospective randomisée en ouvert contrôlée, évaluant :  - ondansétron 8 mg PO 1 à 2 h avant la séance et 12 h plus tard, puis 8 mg PO pendant 3 jours - chlorpromazine 25 mg PO 1h avant la séance et 8 h plus tard + dexaméthasone 6 mg PO 1h avant la séance, puis chlorpromazine 25 mgx3/j pendant 3 jours	< 2 vomissements à J1 (p<0,001) : - ondansétron : 93,9% - chlorpromazine+dexaméthasone : 34,4%  cet effet maintenu jusqu'à J4, < 2 vomissements à J1 (p<0,001) : - ondansétron : 96% - chlorpromazine+dexaméthasone : 37%	L'ondansétron est plus efficace que la chlorpromazine associée à la dexaméthasone dans les vomissements induits par la radiothérapie

**Annexe XIX : NAUSEES, VOMISSEMENTS LORS D'UN CANCER A UN STADE AVANCE  
(lévomépromazine, chlorpromazine)**

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Barkby G * - 1995 (134)  Audit of drugs used in the symptom control of nausea and vomiting in cancer patients  Unpublished data	23 patients présentant un cancer à un stade avancé ne répondant pas à cyclizine, métoclopramide, halopéridol et/ou prochlorperazine	Suivi prospectif de mi 1994 à mi 1995  Cause des vomissements : multiple (7), indéterminé (5), médicamenteux (4), occlusion digestive (4), métabolique (2) et métastases cérébrales (1)  Lévomépromazine 2,5 à 12,5 mg/24 h en perfusion SC continue	Contrôle des symptômes : - 83% (19/23)  Sur ces 19 patients 3 arrêts pour effets indésirables : sédation, éruption cutanée, akathisia	L'effet antiémétique de la lévomépromazine persiste à faibles doses, permettant son utilisation dans cette indication sans sédation majeure (1 cas sur 19 dans cette petite série)
Mystakidou K – 1998 (139)  Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer	280 patients présentant un cancer à un stade avancé  Etaient exclus les patients sous chimio ou radiothérapie, avec des perturbations métaboliques ou électrolytiques et des vomissements de causes centrales	Etude prospective randomisée contrôlée en ouvert, évaluant : - métoclopramide 10 mgx4 + dexaméthasone 2 mg - métoclopramide 10 mgx2+tropisetron2 mg - métoclopramide 10 mgx2+tropisetron2 mg +dexaméthasone 2 mg - tropisetron 5 mg - chlorpromazine 25 mgx2+ dexaméthasone 2 mg - chlorpromazine 12,5 mgx2 + tropisetron5mg - chlorpromazine 12,5 mgx2+ dexaméthasone 2 mg + tropisetron 5 mg	Contrôle total des vomissements à J15 : - Mét + Dég : 18,4% - Mét + Tro : 73,7% - Mét + Tro + Dég : 87,2% - Tro : 65,8% - Chl + Dég : 17,9% - Chl + Tro : 74,4% - Chl + Dég + Tro : 85%	Cet essai démontre clairement la supériorité du tropisetron par rapport aux antiémétiques habituels

\* Données issues d'un article de Twycross [157].

**Annexe XX : SYNDROME CONFUSIONNEL – AGITATION  
(halopéridol, chlorpromazine)**

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Akechi T – 1996 (147)  Usage of haloperidol for delirium in cancer patients	10 patients atteints de cancer (gastrique, hépatique, pulmonaire) présentant un syndrome confusionnel selon les critères du DSM-III-R	Etude prospective en ouvert  Halopéridol : dose initiale de 0,5 mg IM/IV ou 0,75 mg PO, augmentée si besoin toutes les 90 mn à 1mg IM/IV ou 1,5 mg PO, puis 2 mg IM/IV ou 3 mg PO, puis 5 mg IM/IV	Contrôle du syndrome confusionnel dans les 15 jours pour 7 patients, plus tard pour les 3 autres  La dose moyenne utilisée est de 5,4 +/- 3,4 mg/j ( 6 patients ont nécessité des doses < 5 mg/j)  Pas d'effets indésirables	L'halopéridol semble efficace à de faibles doses avec une bonne tolérance
Fernandez F – 1989 (148)  Management of delirium in terminally ill AIDS patients	38 patients infectés par le VIH au stade de SIDA, présentant un syndrome confusionnel (DSM-III-R)	Etude prospective en ouvert  Syndrome confusionnel secondaire à toxoplasmose, cryptococcose, lymphome, encéphalite herpétique, encéphalopathie métabolique, sepsis  Administration de bolus IV d'halopéridol et de lorazépam répétée toutes les 30 minutes, si besoin	Amélioration sous traitement : - 74% pour des doses journalières moyennes de 42 mg (12 à 132 mg) IV d'halopéridol et de 7,5 mg (4,5 à 37,5) IV de lorazépam  Effets indésirables : - un épisode d'hypotension - syndrome extrapyramidal chez 50% des patients	
Olofsson S – 1996 (149)  A retrospective study of the psychiatric management and outcome of delirium in the cancer patient	90 patients atteints de cancer, présentant un syndrome confusionnel	Etude rétrospective de janvier 1993 à octobre 1994  Syndrome confusionnel secondaire à des causes diverses principalement médicamenteuses (opioïdes, corticoïdes, psychotropes) et hypoxie	Posologies d'halopéridol utilisées : - faible (0,5 à 5mg/j) : 45 patients - modérée (6 à 20mg/j) : 17 patients - forte (30 à 60mg/j) : 8 patients  Les patients qui reçoivent de l'halopéridol ont des épisodes de syndrome confusionnel plus court (p<0,02) que ceux qui n'en reçoivent pas	Cette étude semble en faveur de l'halopéridol. Des posologies faibles sont le plus souvent suffisantes
Breitbart W – 1996 (150)  A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients	30 patients infectés par le VIH au stade de SIDA, présentant un syndrome confusionnel hyper ou hypo actif (DSM-III-R)	Etude prospective randomisée contrôlée en double aveugle  Administration toutes les heures jusqu'à la régression des symptômes ou jusqu'à l'endormissement de doses progressivement croissantes : - halopéridol : 0,25; 0,5; 1; 2; 2,5; 2,5; 2,5; 5; et 5 mg PO (n=11) - chlorpromazine : 10; 20; 40; 80; 100; 100; 100; 200; et 200 mg PO (n=13) - lorazépam : 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 2,5; 2,5; 4; et 4 mg PO (n=6)	Posologies moyennes pendant les 24 premières heures: - halopéridol : 2,8 mg (0,8 à 6,3 mg) - chlorpromazine : 50 mg (10 à 70 mg) - lorazépam : 3 mg (5 à 10 mg)  Amélioration significative des symptômes dès 24 h dans les groupes halopéridol et chlorpromazine sans différence entre les deux  Pas d'amélioration dans le groupe lorazépam	C'est la seule étude comparative en double aveugle qui a permis de démontrer l'intérêt des neuroleptiques  Des doses faibles semblent suffisantes pour obtenir le contrôle d'épisodes de syndrome confusionnel

## Annexe XXI : DOULEUR (lévomépromazine)

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Lasagna L* - 1961 (140)  Methotrimeprazine : a new phenothiazine derivative with analgesic properties	66 patients avec des douleurs post-chirurgicales  45 patientes en post-partum	Post-chirurgie : - morphine 10 mg SC - lévomépromazine 5, 10 ou 15 mg SC  Post-partum : - lévomépromazine 25 mg PO - placebo	Post-chirurgie : - lévomépromazine 5 mg < morphine - lévomépromazine 10 et 15 mg comparable à l'effet antalgique de la morphine 10 mg  Post-partum : - pas de différence entre placebo et lévomépromazine	
Taylor RG* - 1967 (141)  Methotrimeprazine : evaluated as an analgesic following oral surgery	91 patients avec des douleurs post-chirurgicales	- lévomépromazine 20 mg IM - mépéridine 50 mg IM	Presque tous les patients ont été améliorés sans différence entre les groupes	
Minuch R* - 1972 (142)  Postoperative analgesia: a comparison of methotrimeprazine and meperidine as postoperative analgesia agents	197 patients avec des douleurs post-chirurgicales	Etude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo  - lévomépromazine 10 ou 20 mg IM - mépéridine 25 ou 50 mg IM	Amélioration significative par rapport au placebo sans différence entre les groupes	
Breaver WT* - 1966 (143)  Comparison of the analgesic effects of methotrimeprazine and morphine in patients with cancer	40 patients atteints de cancer présentant des douleurs de causes diverses	Etude randomisée en double aveugle, contrôlée en cross-over  Administration parentérale de : - morphine - lévomépromazine	La lévomépromazine a un effet antalgique de l'ordre de 50% de celui de la morphine  Effets indésirables : - sédation 3 fois plus fréquemment avec lévomépromazine - nausée 3 fois plus fréquemment avec morphine	Intérêt d'un effet antalgique de la lévomépromazine non médié par les sites aux opioïdes dans les douleurs résistantes aux opioïdes
Bloomfield S* - 1964 (144)  Comparative analgesic activity of levomepromazine and morphine in patients with chronic pain	Patients présentant des douleurs d'origine cancéreuse ou des arthrites	Etude randomisée en double aveugle, contrôlée en cross-over  Administration parentérale en dose unique de : - morphine - lévomépromazine	Cette étude retrouve un effet antalgique de la lévomépromazine pour un ratio concernant la puissance de l'effet antalgique de 3/2 par rapport à la morphine	
Stiell I* - 1991 (145)  Methotrimeprazine vs meperidine and dimenhydrinate in the treatment of severe migraine : a randomized, controlled trial	74 patients migraineux	Etude randomisée en double aveugle, contrôlée  Administration parentérale de : - mépéridine 75 mg + dimenhydrinate 50 mg - lévomépromazine 37,5 mg	Pas de différence sur l'intensité de la douleur et son amélioration entre les groupes	

\* Données issues d'un article de : Patt R [158].

**Annexe XXII SUEURS  
(thioridazine)**

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Regnard C – 1996 (154)  Use of low dose of thioridazine to control sweating in advanced cancer	17 patients avec un cancer à un stade avancé et présentant des sueurs non reliées à une infection	Thioridazine : 10 mg PO le soir augmenté si nécessaire jusqu'à 30mg  Deux prises supplémentaires de 10 mg étaient données durant le jour si les symptômes diurnes le nécessitaient	Diminution des sueurs : - 88% pour des doses de 10 à 30 mg  Pour 1 patient une prise dans la journée a été nécessaire et efficace  Pour 2 patients ayant accepté de stopper le traitement, les sueurs sont réapparues et ont pu à nouveau être contrôlées avec la réintroduction du traitement	Il s'agit de données préliminaires d'une étude en cours
Cowap J – 1998 (155)  Thioridazine in the management of cancer related sweating	21 patients avec un cancer à un stade avancé et présentant des sueurs dont 20 évaluable	Etude rétrospective de janvier 1996 à avril 1997  Thioridazine : 10 mg/j sauf pour 3 patients (1 patient 10 mgx2/j, 1 patient 25 mg/j réduit à 10 mg/j, 1 patient 10 mg/j augmenté à 25 mg/j)	Réponse complète : - 8/20 patients Réponse partielle : - 2/20 Arrêt de traitement : - 5/20 pour inefficacité - 2/20 pour effet indésirable (confusion) - 8/20 pour impossibilité de prise orale en phase terminale	50% des patients ont obtenu une diminution des sueurs

**Annexe XXIII : HOQUET  
(halopéridol, chlorpromazine)**

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Friedgood CE * - 1955 (152)  Chlorpromazine in the treatment of intractable hiccups	50 patients présentant un hoquet persistant	Etude prospective non contrôlée en ouvert  Chlorpromazine : 25 mg à 50 mg IV répétés toutes les 2 à 4 heures  (25mg pour les sujets âgés)	Réponse complète : - 82%  - 5 patients ont répondu mais le hoquet est réapparu dans les 6 h  - 4 patients n'ont pas répondu	Des cas rapportés par la suite n'ont pas semblé confirmer cet effet
Kumar A – 1998 (153)  Intractable hiccups during stroke rehabilitation	Etude rétrospective réalisée chez 270 des patients ayant eu un AVC avec 3 cas de hoquet persistant plus de 48 heures	Etude rétrospective  Trois lignes de traitement : - initialement : chlorpromazine 25 mgx3/j PO, - puis carbamazépine 200 mgx3/j PO, - en cas d'échec : baclofène 10 mgx3/j PO ou halopéridol 5 mg/j PO	- la chlorpromazine n'a pas été efficace  - la carbamazépine a été efficace chez un patient  - le baclofène a été efficace chez un patient  - l'halopéridol a été efficace chez un patient	

\* données issues de :N. Friedman [159]

## 6 OCTREOTIDE

### 6.1 PHARMACOLOGIE

L'octréotide est un octapeptide de synthèse aux propriétés apparentées à celles de la somatostatine naturelle.

Isolée initialement au niveau de l'hypothalamus, la somatostatine inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance (GH), ainsi que la libération d'hormone thyroïdienne (TSH).

Au niveau du tractus digestif, les actions physiologiques de cette hormone sécrétée par les cellules D du pancréas sont principalement inhibitrices :

- sur les sécrétions endocrines pancréatiques (insuline, glucagon et polypeptide pancréatique) ;
- sur les sécrétions peptidergiques gastro-intestinales (gastrine, sécrétine, cholécystokinine, entéroglucagon, VIP, motiline) ;
- sur les sécrétions exocrines de l'estomac, de l'intestin, du pancréas et sur les sécrétions biliaires ;
- sur la motricité gastro-intestinale et biliaire ;
- sur le flux sanguin splanchnique.

L'acétate d'octréotide diffère de la somatostatine par :

- une action beaucoup plus prolongée et plus intense que celle de la somatostatine naturelle ;
- une plus grande sélectivité vis à vis de la sécrétion de GH et de glucagon ;
- l'absence d'effet rebond lors de l'arrêt du traitement.

### 6.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

La demi-vie plasmatique de l'octréotide d'1h40 permet une administration en 2 ou 3 injections quotidiennes par voie sous-cutanée. Une forme à libération prolongée permet une administration toutes les 4 semaines par voie intramusculaire.

*L'élimination sous forme inchangée est principalement biliaire (80 %).*

Lors de l'administration sous-cutanée des réactions au point d'injection sont possibles. La tolérance locale peut être améliorée en laissant réchauffer l'ampoule quelques heures à température ambiante, juste avant l'emploi, en injectant lentement le produit (plus de 20 secondes) et en variant les points d'injections.

### 6.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

#### 6.3.1 Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés

##### 6.3.1.1 Diarrhée au cours du SIDA

Seuls 3 essais randomisés contrôlés sont retrouvés dans la littérature (annexe XXV). L'étude la plus importante portant sur 124 patients ne montre pas de différence par rapport au placebo [160]. Une étude portant sur 13 patients ne trouve pas de différence par rapport à l'acétorphan [161]. Un seul essai portant sur 20 patients est en faveur de l'octréotide par rapport au loperamide [162].

Les données des essais contrôlés montrent que l'octréotide n'a pas d'intérêt dans les diarrhées au cours du SIDA.

Par ailleurs, les modifications de la prise en charge thérapeutique sur le plan immunovirologique et sur le plan étiologique (traitement spécifique des microsporidioses) de ces patients ont fait régresser considérablement l'existence de diarrhées associées au SIDA, ce qui restreint l'intérêt de l'octréotide dans ce cadre.

##### 6.3.1.2 Occlusion intestinale

L'octréotide a été utilisé dans les occlusions intestinales en raison de son effet anti-sécrétoire dans l'espoir d'obtenir une disparition des symptômes.

Les études prospectives réalisées sont résumées en annexe XXIV.

Trois essais prospectifs non contrôlés [163-165] sont difficilement interprétables compte tenu du caractère intermittent des symptômes au début de l'occlusion, pouvant conduire à une évolution favorable spontanément. Ils portent sur peu de patients (13 à 24 patients). Ces essais semblent en faveur d'un effet rapide et maintenu jusqu'au décès. La dose utilisée semblant efficace est en moyenne de 300 µg/j, des posologies supérieures peuvent être nécessaires jusqu'à 600 µg/j. En l'absence de réponse, l'augmentation des doses au-delà de 600 µg/j ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire. En cas de réponse favorable, les doses ont parfois pu être réduites de 300 µg/j à 150 µg/j sans perte d'efficacité.

Deux essais contrôlés ont été réalisés [166, 167], mais ils portent sur peu de patients 17 et 18 patients. Ces essais ont comparé sur 3 jours l'efficacité de l'octréotide (300 µg/j perfusion sous-cutanée) et de la scopolamine butylbromide (60 mg/j perfusion sous-cutanée) dans les symptômes liés à l'occlusion intestinale. Ils apparaissent rapidement efficaces sur les vomissements et le volume des sécrétions dans la sonde nasogastrique, avec un effet supérieur de l'octréotide. Dans les cas de non réponse, le doublement des doses d'octréotide ou de scopolamine butylbromide ainsi que leur association a permis de retirer la sonde nasogastrique [167].

Un cas rapporté témoigne également de l'intérêt d'associer des antisécrétoires à des antiémétiques et à des antalgiques pour lever les symptômes liés à l'occlusion intestinale [168]. Un patient qui n'a pas répondu à la scopolamine butylbromide (120 mg/j) et à l'octréotide (0,6 mg) donné séparément à des doses qui ont provoqué une tachycardie, a répondu à l'association des deux à des plus faibles doses : scopolamine butylbromide (80 mg/j) et à l'octréotide (300 µg/j).

L'utilisation de l'octréotide dans les symptômes liés à l'occlusion paraît justifiée. La dose initiale recommandée est de 300 µg/j, qui peut être augmentée à 600 µg/j. Des doses plus élevées ont été utilisées sans apporter de bénéfice.

### **6.3.2 Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais cliniques**

#### **6.3.2.1 Ascite néoplasique**

Trois patients présentant une ascite néoplasique (adénocarcinome métastatique) ont été traités par octréotide (200 à 500 µg/j) [169]. Dans deux cas l'octréotide a permis une diminution de l'ascite et de la nécessité de ponctions évacuatrices.

#### **6.3.2.2 Fistule digestive cutanée**

Un cas de fistule digestive cutanée maligne traitée par octréotide, a été rapporté [170]. Un patient ayant subi une néphrectomie pour un angiosarcome a développé une fistule de drainage entre le site rétropéritonéal de la tumeur, l'intestin et la peau. Un traitement par octréotide 100 µg/8 h sous-cutanée a permis une diminution du volume drainé après 1 semaine. L'augmentation des doses d'octréotide à 200 µg/8 h sous-cutanée a permis un tarissement du drainage 2 semaines plus tard.

En cas de fistule digestive maligne, un traitement par octréotide peut permettre un arrêt des sécrétions. La dose à utiliser n'est pas définie.

## **6.4 EFFETS INDESIRABLES**

- Lithiase vésiculaire

Des lithiases vésiculaires peuvent survenir en cas d'utilisation prolongée.

- Troubles de la glycorégulation

L'octréotide peut modifier la tolérance glucidique. Des hypo ou hyperglycémies passagères sont rapportées chez des sujets non diabétiques. Chez des sujets diabétiques insulino-dépendants, l'octréotide est susceptible de réduire de 30 à 50 % les besoins en insuline.

- Troubles digestifs

La survenue de troubles digestifs (anorexie, nausée, vomissements, douleurs abdominales, ballonnement, diarrhée, stéatorrhée) est le plus souvent modérée et transitoire.

Une élévation franche et durable de la stéatorrhée qui habituellement justifie la prescription complémentaire d'extraits pancréatiques, doit conduire à une réévaluation de l'intérêt du traitement.

## Annexe XXIV : OCCLUSION INTESTINALE

### ETUDES PROSPECTIVES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Mercadante S – 1993 (163)  Octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction	14 patients présentant une occlusion intestinale  cancers digestifs ou gynécologiques	Suivi prospectif non contrôlé  300 à 600 µg/j octréotide en SC discontinue ou perfusion	Contrôle des vomissements : - 12/14 patients  Effets indésirables : douleur au point d'injection chez 7/14 patients, et 1 éruption cutanée	Les auteurs suggèrent d'initier le traitement à des doses de 300µg/j SC, et d'augmenter jusqu'à atteindre l'arrêt des vomissements
Khoo D – 1994 (164)  Palliation of malignant intestinal obstruction using octreotide	24 patients présentant une occlusion intestinale  cancers digestifs ou gynécologiques	Suivi prospectif non contrôlé  - Pour les 2 premiers patients: 50 µg octréotide en SC discontinue /8 h, augmenté par palier de 50 µg jusqu'à l'arrêt des vomissements  - Pour les patients suivants: 100 µg octréotide en perfusion SC/24 h, augmenté de 150 µg/24 h jusqu'à l'arrêt des vomissements	Disparition des symptômes: 14/24 patients  Amélioration des symptômes: 4 patients  Réponse maintenue jusqu'au décès chez 16 patients  Dose médiane de 300 µg (100-600 µg) pendant 9,4 jours (1-38 jours)  Pas d'effets indésirables	Chez les patients non répondeurs l'augmentation des doses au-delà de 600 µg n'a pas permis d'obtenir un effet  Chez 6 répondeurs la dose a pu être diminuée à 150 µg/j sans perte d'efficacité
Mangili G – 1996 (165)  Octreotide in the management of bowel obstruction in terminal ovarian cancer	13 patients présentant une occlusion intestinale  cancers ovariens	Suivi prospectif non contrôlé  300 à 600 µg/j octréotide en SC discontinue ou perfusion	Contrôle des vomissements : - 13/13 patients, arrêt des vomissements dans les 2 à 3 jours  Chez 8 patients avec une sonde nasogastrique, le drainage a diminué de 2l à <100 ml/j  Dose moyenne de 440 µg  Pas d'effets indésirables	L'effet s'est maintenu jusqu'au décès
Mercadante S –2000 (166)  Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction	18 patients présentant une occlusion intestinale  cancers digestifs ou gynécologiques	Etude randomisée, en ouvert, comparant 2 antisécrotoires  Pendant 3 jours : - octréotide 300 µg/j perfusion SC - hyoscine butylbromide 60 mg/j perfusion SC  Evaluation des symptômes à J1, J2 et J3 : 15 patients évaluable à J2, 13 patients à J3  Aucun patient n'avait de sonde nasogastrique	Diminution des vomissements dans les 2 groupes : - diminution significative à J1, J2, J3 dans le groupe octréotide - diminution significative seulement à J3 dans le groupe hyoscine butylbromide - octréotide significativement supérieur à hyoscine butylbromide à J1 et J2	Octréotide supérieur à hyoscine butylbromide
Ripamonti C –2000 (167)  Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydratation in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial	17 patients présentant une occlusion intestinale inopérable et ayant une sonde nasogastrique  cancers digestifs ou gynécologiques	Etude randomisée, en ouvert, comparant 2 antisécrotoires  Pendant 3 jours - octréotide 300 µg/j perfusion SC - scopolamine butylbromide 60 mg/j perfusion SC  Evaluation des symptômes à J1, J2 et J3  Pendant les 3 jours de l'évaluation les patients ne recevaient pas de traitements antiémétiques, corticoïdes, anticholinergiques, anti H2 ou oméprazole, et la sonde	Le drainage de la sonde nasogastrique a diminué significativement dans les 2 groupes  La sonde nasogastrique a pu être retirée chez les 10 patients au domicile et chez 3/7 patients hospitalisés sans modifier les doses  Chez les 3 patients hospitalisés supplémentaires la sonde nasogastrique a pu être retirée avec le doublement de la dose d'octréotide (1 patient), l'ajout d'octréotide à la scopolamine	Les auteurs concluent à l'intérêt des antisécrotoires, et à la supériorité de l'octréotide  Il reste à évaluer le meilleur moment pour retirer la sonde nasogastrique

		nasogatrique était gardée.	butylbromide (1 patient), le doublement de la dose de scopolamine butylbromide et une restriction hydrique (1 patient)	
--	--	----------------------------	--	--

## Annexe XXV : DIARRHÉE – SIDA

### ETUDES CONTROLEES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Simon D – 1995 (160)  Multicenter trial of octreotide in patients with refractory acquired immunodeficiency syndrome-associated diarrhea	129 patients avec diarrhée liée dans 50 % des cas à cryptosporidiose, microsporidiose  124 patients évaluable	Etude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée  Pendant 21 jours : - octréotide SC 100 µg x 3/j, augmenté chaque semaine de 100 µg x 3/j soit : 200 µg x 3/j, puis 300 µg x 3/j - placebo  ----- - Etude prospective, en ouvert, d'escalade de dose  - octréotide SC 100 µg x 3/j augmenté toutes les semaines de 100 µg x 3/j jusqu'à un maximum de 500 µg x 3/j	Réponse (diminution de 30 % du poids des selles) : - octréotide : 34/74 (46 %) - placebo : 18/50 (36 %)  Diminution similaire du nombre et de la quantité de selles  Effets indésirables : - douleurs abdominales avec l'octréotide (versus placebo, p<0,01)  ----- - Diminution du nombre et de la quantité de selles de respectivement 39% et 42%	Pas de bénéfice de l'octréotide par rapport au placebo dans la période contrôlée en double aveugle
Beaugerie L – 1993 (161)  Treatment of refractory diarrhea in AIDS with acetorphan and octreotide : randomized cross-over study	13 patients	Etude prospective, en ouvert, d'escalade de dose  - octréotide SC 100 µg x 3/j augmenté toutes les semaines de 100 µg x 3/j jusqu'à un maximum de 500 µg x 3/j	Amélioration : - octréotide : 4/13 - acétorphan : 3/13	Pas de bénéfice de l'octréotide par rapport à l'acétorphan
Compean D – 1994 (162)  Octreotide therapy of large-volume refractory AIDS-associated diarrhea: a randomized controlled trial	20 patients avec diarrhée liée à : - cryptosporidium :8 - G lamblia :1 - cytomégalo virus:1	Etude prospective, randomisée, en simple aveugle, contrôlée  Pendant 10 jours : - octréotide SC 300 µg à 1200 µg/j, soit : 100 µg x 3/j, puis 200 µg x 3/j, puis 300 µg x 3/j si pas de réponse - loperamide+diphénoxylate	Réponse complète : - octréotide : 2/10 patients - loperamide : 0/10 patients  Réponse complète+partielle : - octréotide : 6/10 - loperamide : 2/10  Effets indésirables : - douleur au point d'injection	Bénéfice de l'octréotide par rapport au loperamide, mais peu de patients

## 7 ACETATE DE MEGESTROL ET MEDROXYPROGESTERONE

### 7.1 PHARMACOLOGIE

L'effet antinéoplasique des progestatifs dans le cancer du sein repose sur un effet anti-oestrogénique.

L'utilisation des progestatifs de synthèse (acétate de mégestrol et acétate de médroxyprogestérone) comme traitement de tumeurs hormonodépendantes entraîne un effet sur la prise de poids chez la plupart des patients indépendamment de la réponse tumorale.

Cependant, il est à noter que le poids corporel peut augmenter non seulement en raison d'une rétention hydrique mais aussi en raison d'une augmentation du tissu adipeux.

Compte-tenu de leur mode d'action, la prescription des progestatifs comme orexigènes nécessite l'avis des oncologues en cas de tumeurs hormono-sensibles.

### 7.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

La longue demi-vie de l'acétate de mégestrol (15 à 20 h) et de l'acétate de médroxyprogestérone (36 h) est en faveur d'une administration uni-quotidienne. La principale voie d'élimination est urinaire.

### 7.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

#### 7.3.1 Indications de l'Autorisation de Mise sur le marché

##### 7.3.1.1 *Anorexie et médroxyprogestérone*

Seul l'acétate de médroxyprogestérone est indiqué comme orexigène. Quatre essais randomisés contre placebo retrouvés dans la littérature [171-174] concernant cette indication sont résumés en annexe XXVI. La posologie d'acétate de médroxyprogestérone étudiée pendant 6 à 12 semaines varie de 200 mg/j à 1000 mg/j. Pour trois des quatre études, un effet stimulant sur l'appétit est retrouvé, et pour deux études un effet bénéfique sur le poids est rapporté.

L'acétate de médroxyprogestérone est indiqué pour une durée de moins de 3 mois afin de ralentir et/ou d'atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé. La posologie recommandée est de 500 mg/j en 1 prise à 1000 mg/j en 2 prises.

On entend par traitement spécifique, un traitement étiologique et symptomatique de l'anorexie (traitement d'une mycose par exemple).

En cas de bénéfice du traitement la poursuite au-delà de 3 mois se justifie.

#### 7.3.2 Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique trouve des essais randomisés contrôlés

##### 7.3.2.1 *Anorexie et acétate de mégestrol*

De nombreuses études [175-190] ont été réalisées avec l'acétate de mégestrol comme orexigène dans les cancers à un stade avancé. Les études résumées en annexe XXVII sont pratiquement toutes en faveur d'un effet bénéfique sur la stimulation de l'appétit associé le plus souvent à une prise de poids. Les posologies étudiées varient de 160 mg à 1280 mg/j pendant 1 à 12 semaines. Toutes les études sauf une trouvent un effet favorable sur le poids. L'étude dose-effet comparant 160 mg à 480 mg/j au placebo [189] qui ne trouve pas d'effet favorable sur l'appétit, trouve un effet favorable sur la prise de poids mais pas sur la qualité de vie. Dans cette étude, la prise de poids apparaît pour la plus forte dose après 4 semaines. L'étude de Loprinzi [181] évaluant 160 mg, 480 mg, 800 mg et 1280 mg trouve un effet quelle que soit la dose avec une relation dose effet. L'étude de Beller [185] évaluant 160 mg et 480 mg ne trouve un effet sur l'appétit et la qualité de vie que pour la forte dose.

Il existe un plus grand nombre d'études réalisées avec l'acétate de mégestrol qu'avec l'acétate de médroxyprogestérone mais il n'existe pas d'étude comparant les deux.

L'utilisation de l'acétate de mégestrol est justifiée pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé. Le bénéfice du traitement devra être réévalué après 1 à 2 mois. La posologie initiale pourrait être de 160 mg/j et doublée voire triplée en cas de réponse insuffisante.

#### 7.4 EFFETS INDESIRABLES

- Insuffisance surrénale

Chez l'adulte une diminution de la cortisolémie consécutive à une suppression de l'axe hypophysaire surrénalien a été décrite [191]. Des cas d'insuffisance surrénale ont été décrits chez l'enfant et l'adulte avec l'acétate de mégestrol [192, 193, 194]. Une étude de la cortisolémie chez 35 enfants (1-18 ans) confirme l'effet délétère de 10 mg/kg/j d'acétate de mégestrol [56].

- Thromboembolie

Le facteur limitant essentiel de ce traitement est un risque thromboembolique élevé.

## Annexe XXVI : MEDROXYPROGESTERONE

### ETUDES PROSPECTIVES RANDOMISEES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Downer S – 1993 (171)  A double blind placebo controlled trial of medroxy-progesterone acetate in cancer cachexia	60 patients dont 43 évaluable à S3 et 28 à S6	Etude randomisée contre placebo  Pendant 6 semaines : - médroxyprogestérone 200 mg/j - placebo	Augmentation de l'appétit à S3 et S6  Pas d'augmentation du poids  Qualité de vie non évaluée	L'effet stimulant sur l'appétit se maintient dans le temps mais n'est pas associé à un gain de poids
Simons J – 1996 (172)  Effects of medroxy-progesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study	206 patients dont 117 évaluable à S6 et 84 à S12	Etude randomisée contre placebo  Pendant 12 semaines : - médroxyprogestérone 1000mg/j - placebo	Augmentation de l'appétit à S6 et S12  Augmentation du poids à S12  Pas d'amélioration de la qualité de vie	
Kornek G – 1996 (173)  Placebo-controlled trial of medroxy-progesterone acetate in gastrointestinal malignancies and cachexia	31 patients dont 24 évaluable	Etude randomisée contre placebo  Pendant 12 semaines : - médroxyprogestérone 500 mg/j - placebo	Pas d'augmentation de l'appétit  Pas d'augmentation du poids  Pas d'amélioration de la qualité de vie	
Simons J – 1998 (174)  Effects of medroxy-progesterone acetate on food intake, body composition, and resting energy expenditure in patients with advanced, non-hormone-sensitive cancer: a randomised, placebo-controlled trial	54 patients dont 33 évaluable	Etude randomisée contre placebo  Pendant 12 semaines : - médroxyprogestérone 1000 mg/j - placebo	Augmentation de l'appétit  Augmentation du poids  Qualité de vie non évaluée	

## Annexe XXVII : ACETATE DE MEGESTROL

### ETUDES PROSPECTIVES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Bruera E * - 1990 (175)  A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer	40 patients dont 31 évalués	Etude randomisée en cross-over contre placebo  Pendant une semaine : - mégestrol : 480 mg/j - placebo	Augmentation de l'appétit  Augmentation du poids  Effets indésirables : 3 cas dans le groupe mégestrol contre 0 dans le groupe placebo	Le cross-over ne semble pas adapté à l'étude de la prise de poids
Loprinzi C * - 1990 (176)  Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer, anorexia and cachexia	133 patients dont 115 évaluables	Etude randomisée contre placebo  Pendant 16 semaines : - mégestrol 800 mg/j - placebo	Augmentation de l'appétit  Augmentation du poids  Diminution des nausées et vomissements  Effets indésirables : plus d'œdème dans le groupe mégestrol	
Schmoll E * - 1991 (177)  Megestrol acetate in cancer cachexia	55 patients	Etude randomisée contre placebo  Pendant 8 semaines : - mégestrol 480 mg/j - placebo	Pas de différence significative	
Tchekmedyan S * - 1992 (178)  Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss	89 patients dont 67 évaluables	Etude randomisée contre placebo  Pendant 1 mois : - mégestrol 1600 mg/j - placebo	Augmentation de l'appétit  Pas d'augmentation du poids  Amélioration de la qualité de vie	
Heckmayr M * - 1992 (179)  Treatment of cancer weight loss in patients with advanced lung cancer	66 patients	Etude ouverte non contrôlée  Pendant 3 à 4 mois : - mégestrol 160 ou 480 mg/j	Augmentation de l'appétit  Augmentation du poids (de 2 à 3kg en moyenne)  Augmentation du bien être	
Feliu J * - 1992 (180)  Usefulness of megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia	150 patients	Etude randomisée contre placebo  Pendant 2 mois : - mégestrol 240 mg/j - placebo	Augmentation de l'appétit  Augmentation du poids	
Loprinzi C * - 1993 (181)  Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia	351 patients dont 342 évaluables	Etude randomisée de dose effet  Pendant 60 jours : - mégestrol 160 mg/j - mégestrol 480 mg/j - mégestrol 800 mg/j - mégestrol 1280 mg/j	Augmentation de l'appétit  Augmentation du poids  Diminution des nausées  Effet observé quelle que soit la dose	Mise en évidence d'une relation dose effet
Mc Millan D * - 1994 (182)  Effect of megestrol acetate on weight loss, body composition and blood screen of gastrointestinal cancer patients	38 patients	Etude randomisée contre placebo  Pendant 12 semaines : - mégestrol 480 mg/j - placebo	Appétit non évalué  Pas d'augmentation du poids	
Gebbia V * - 1996 (183)  Prospective randomised trial of two dose levels of megestrol	122 patients	Etude randomisée de dose effet  Pendant 1 mois :	Augmentation de l'appétit  Pas d'augmentation du poids	

acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer		- mégestrol 160 mg/j - mégestrol 320 mg/j		
--	--	--	--	--

## Annexe XXVII : ACETATE DE MEGESTROL (suite)

### ETUDES PROSPECTIVES (suite)

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
Azcona C * - 1996 (184)  Megestrol acetate therapy for anorexia and weight loss in children with malignant solid tumours	35 enfants	Etude ouverte non contrôlée  Pendant 3 mois +/- 1,5 : - mégestrol 10 mg/kg	Augmentation de l'appétit  Augmentation du poids	Essai en faveur de l'efficacité de l'acétate de mégestrol en pédiatrie
Beller E * - 1997 (185)  Improved quality of life with megestrol acetate in patients with endocrine-insensitive advanced cancer: a randomised placebo-controlled trial	240 patients  174 évaluable à S4 et 130 évaluable à S12	Etude randomisée contre placebo, évaluant 2 doses de mégestrol  Pendant 12 semaines : - mégestrol 160 mg/j en 1 prise - mégestrol 480 mg/j en 3 prises - placebo	Augmentation de l'appétit pour la posologie la plus élevée de 480mg/j  Pas d'augmentation du poids  Amélioration de la qualité de vie pour la posologie la plus élevée de 480mg/j  2 EP (dont 1 non prouvée) dans le groupe mégestrol 160mg/j	Pas d'effet significatif à la faible dose de 160 mg/j  Seulement 130 patients évaluable à S12 sur les 240 inclus
Fietkau R * - 1997 (186)  Supportive use of megestrol acetate in patients with head and neck cancer during radio(chemo)therapy	61 patients	Etude randomisée contre placebo  Pendant 12 semaines : - mégestrol 160 mg/j - placebo	Appétit non évalué  Augmentation du poids  Pas d'amélioration de la qualité de vie	Ces résultats sont en faveur d'un effet rapide de l'acétate de mégestrol (évaluation à 10 jours)
Bruera E * - 1998 (187)  Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomised, double blind, crossover study	84 patients dont 53 évaluable	Etude randomisée en cross-over contre placebo  Pendant 10 jours : - mégestrol 480 mg/j - placebo  Wash out : 2 jours	Augmentation de l'appétit  Pas d'augmentation du poids  Amélioration du bien être et de l'activité  Pas d'amélioration des nausées  Pas d'effets indésirables	Le cross-over ne semble pas adapté à l'étude de la prise de poids
De Conno F – (188)  Megestrol acetate for anorexia in patients with far-advanced cancer : a double-blind controlled clinical trial  Eur J Cancer, 1998; 34(11): 1705-1709	42 patients dont 33 évaluable	Etude randomisée contre placebo pendant 14 jours puis suivi en ouvert pendant 76 jours  Pendant 14 jours : - mégestrol 320 mg/j - placebo	Augmentation de l'appétit  Augmentation du poids (≈1kg de gain chez des patients ayant maigri de 8kg en moyenne)  Pas d'amélioration de la qualité de vie	Aucune donnée d'efficacité n'est fournie lors du suivi en ouvert  La tolérance semble avoir été bonne et aucun effet indésirable grave relié au traitement n'est survenu
Vadell C – 1998 (189)  Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia	152 patients dont 107 évaluable à S4 et 64 à S12	Etude randomisée contre placebo  Pendant 12 semaines : - mégestrol 160 mg/j - mégestrol 480 mg/j - placebo	Pas d'augmentation de l'appétit  Augmentation du poids pour la dose de 480 mg/j (de 5,9 kg en moyenne à S12), pas de gain avec la faible dose  Pas d'amélioration de la qualité de vie  Tolérance bonne, pas d'épisode thromboembolique	L'effet sur le poids apparaît pour la plus forte dose dès 4 semaines et se poursuit à 12 semaines  Seulement 64 patients évaluable à S12 sur les 152 inclus
Westman G – 1999 (190)  Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the quality of life : a	255 patients dont 190 évaluable à S4, 150 à S8 et 112 à S12	Etude randomisée contre placebo  Pendant 12 semaines : - mégestrol 320 mg/j - placebo	Augmentation de l'appétit à S4  Perte de poids significativement supérieure dans le groupe placebo  Pas d'amélioration de la qualité de	La stimulation de l'appétit ne se maintient pas dans le temps probablement en raison d'une évolution de la maladie

placebo-controlled, randomised, multicenter trial			vie  Episodes thromboemboliques : 1 EP et 3 TVP dans le groupe placebo contre 1 EP dans le groupe mégestrol	cancéreuse qui explique l'absence d'effet bénéfique sur la qualité de vie.
--	--	--	--	---

\* données issues d'une revue de la littérature [105]

## 8 SCOPOLAMINE (HYOSCINE)

### 8.1 PHARMACOLOGIE

La scopolamine est un parasympholytique de type atropinique qui agit comme antagoniste compétitif de l'acétylcholine et des autres agonistes muscariniques.

Le bromhydrate de scopolamine est un antiémétique utilisé dans le mal des transports. Un des effets associés le plus souvent noté est la diminution des sécrétions salivaires.

La scopolamine a également un effet moins marqué sur la diminution des sécrétions bronchiques. Cependant, elle épaissit les sécrétions bronchiques. Elle diminue la motilité intestinale et exerce un effet tachycardisant moins marqué que l'atropine.

*Au niveau du système nerveux central, elle exerce un effet sédatif prédominant contrairement à l'atropine avec possibilité d'idiosyncrasie (hallucinations et excitation). La scopolamine butylbromure passe moins facilement la barrière hématoencéphalique que le bromhydrate de scopolamine, et semble avoir un effet digestif plus spécifique.*

### 8.2 PHARMACOCINETIQUE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

La scopolamine est administrée par voie sous-cutanée, intraveineuse lente ou perfusion continue, par voie sublinguale ou transdermique.

Les propriétés pharmacocinétiques de la scopolamine sont présentées au tableau 9 [195].

Tableau 9 : Caractéristiques pharmacocinétiques de la scopolamine

	Bromhydrate de scopolamine	Scopolamine butylbromure
<b>Biodisponibilité</b>		
<b>PO</b>	23 %	8 à 10 %
<b>sublinguale</b>	60 à 80 %	
<b>Demi-vie</b>	5 à 6 heures	
<b>Durée d'action antisécrétoire</b>	1 à 9 heures	
<b>Durée d'action spasmolytique</b>	15 minutes	

Le patch transdermique de bromhydrate de scopolamine délivre 1 mg de bromhydrate de scopolamine sur 72 heures. Il existe un temps de latence d'environ 6 heures, et une élimination lente au cours des 24 heures suivant le retrait du patch.

La scopolamine est presque totalement métabolisée par le foie et excrétée par le rein.

### 8.3 UTILISATION EN SOINS PALLIATIFS

La scopolamine est largement utilisée en soins palliatifs comme le démontre une étude rétrospective réalisée par Bennet M. en 1996 [196]. L'analyse des traitements reçus pendant les 48 dernières heures chez 100 patients décédés de cancer, BPCO, maladies neurologiques dégénératives ou autres, montre que 50 % ont reçu de la scopolamine.

#### 8.3.1 Indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché

##### 8.3.1.1 *Encombrement bronchique*

Le bromhydrate de scopolamine est indiqué dans les râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires.

Le bromhydrate de scopolamine est utilisé dans les situations terminales d'encombrement laryngé ou bronchique pour lesquelles il n'y a plus de possibilité thérapeutique étiologique (notamment par des fluidifiants qui devront être arrêtés), et pour lesquelles les aspirations buccopharyngées et trachéobronchiques itératives sont inefficaces ou trop agressives.

La posologie est de 0,25 à 0,50 mg par voie sous-cutanée ou intraveineuse toutes les 4 h, ou de 0,75 à 2,50 mg par perfusion sous-cutanée ou intraveineuse sur 24 h. La dose initiale est fonction de l'importance de l'encombrement. Il est préférable de débiter par une dose faible et de la renouveler si besoin en cas d'inefficacité. Les posologies sont ensuite adaptées en fonction de l'effet observé sur l'encombrement.

Le bromhydrate de scopolamine transdermique doit être appliqué sur un endroit sec, sain et dépourvu de poils. Lors de l'application du dispositif, la scopolamine est délivrée durant une période de 72 heures. Il convient de débiter le traitement par la pose d'un patch et de réévaluer l'efficacité et la tolérance clinique toutes les 24 heures afin d'adapter la posologie optimale. Il est possible que 2 ou 3 patchs soient ainsi appliqués simultanément. Dans ce cas, il faut évidemment tenir compte des doses cumulées et du fait que la vitesse de délivrance du bromhydrate de scopolamine est variable et plus élevée dans les 24 premières heures suivant la pose du dispositif.

### **8.3.2 Utilisations pour lesquelles la recherche bibliographique ne trouve pas d'essais cliniques randomisés contrôlés**

#### **8.3.2.1 Hypersécrétion salivaire**

Une étude réalisée chez 21 volontaires sains contre placebo (non publiée), montre une diminution significative du flux salivaire après application d'un système transdermique de bromhydrate de scopolamine (réduction de 50 % 12 à 18 heures après l'application).

Trois cas rapportés [197] suggèrent l'intérêt d'aérosol de bromhydrate de scopolamine dans l'hypersécrétion salivaire. Dans chaque cas, les nébulisations étaient réalisées avec la forme injectable complétée à 4 ml avec du sérum physiologique et duraient environ 15 minutes. Les posologies étaient de 800 µg 2 à 3 fois par jour. Chez ces patients la voie aérosol s'est révélée plus efficace que la voie transdermique ou sublinguale, avec moins d'effets indésirables.

Plus récemment, deux autres cas ont également été rapportés [198] et semblent en faveur de l'intérêt des aérosols de bromhydrate de scopolamine dans l'hypersécrétion salivaire. Les doses utilisées ont été, pour 1 patient de 800 µg x 3/j réduit à 200 µg x 4/j compte tenu de l'apparition d'une sécheresse buccale et pour 1 autre patient de 400 µg x 4/j.

L'utilisation du bromhydrate de scopolamine est justifiée dans les hypersialorrhées, situations pour lesquelles les patchs 1 mg/72 h semblent adaptés. Le bromhydrate de scopolamine a été utilisé en nébulisation chez quelques patients.

#### **8.3.2.2 Occlusion intestinale**

L'analyse de la littérature ne retrouve pas de données précises concernant l'utilisation du bromhydrate de scopolamine dans l'occlusion intestinale. En revanche, des études sont retrouvées avec la scopolamine butylbromure qui présente une activité plus importante sur la composante spasmodique digestive (annexe XXVIII). L'utilisation de la scopolamine butylbromure dans les occlusions intestinales repose sur son activité antisécrétoire et antispasmodique.

Deux essais contrôlés ont été réalisés [199, 200], mais ils portent sur peu de patients 17 et 18 patients. Ces essais ont comparé l'efficacité de l'octréotide (300 µg/j perfusion sous-cutanée) et de la scopolamine butylbromure (60 mg/j perfusion sous-cutanée) dans les symptômes liés à l'occlusion intestinale, sur 3 jours. Ils apparaissent rapidement efficaces sur les vomissements et le drainage des sécrétions dans la sonde nasogastrique, avec un effet supérieur de l'octréotide. Dans les cas de non réponse le doublement des doses d'octréotide ou de scopolamine butylbromure ainsi que leur association a permis de retirer la sonde nasogastrique [200].

Un cas rapporté témoigne également de l'intérêt d'associer des antisécrétoires à des antiémétiques et à des antalgiques pour lever les symptômes liés à l'occlusion intestinale [201]. Un patient qui n'a pas répondu à la scopolamine butylbromure (120 mg/j) et à l'octréotide (0,6 mg) donné séparément à des doses qui ont provoqué une tachycardie, a répondu à l'association des deux à des plus faibles doses : scopolamine butylbromure (80 mg/j) et à l'octréotide (300 µg/j).

L'utilisation de la scopolamine butylbromure dans les occlusions intestinales avec des douleurs à type de coliques est justifiée à la posologie de :

- 20 à 40 mg toutes les 4 à 8 heures sous-cutanée ou intraveineuse
- ou 60 à 120 mg/24 h en perfusion intraveineuse ou sous-cutanée sans dépasser 300 mg/24 h.

### 8.3.2.3 Sueurs

Deux cas rapportés suggèrent l'intérêt du bromhydrate de scopolamine administré en patch et de la scopolamine butylbromure (40 mg sous-cutanée), compte tenu de leur activité anticholinergique dans le contrôle des sueurs induites par les opioïdes [201].

La scopolamine peut être utilisée dans le contrôle des sueurs.

## 8.4 CONSEILS D'UTILISATION

La scopolamine est contre-indiquée en cas de glaucome par fermeture de l'angle ou en cas de risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques.

L'antidote connue de la scopolamine est la physostigmine, dont les conditions d'utilisation en soins palliatifs ne sont pas connues [202].

## 8.5 EFFETS INDESIRABLES

- Confusion mentale, agitation, hallucination, délire en particulier chez les sujets âgés

Il convient de s'assurer après la première utilisation de scopolamine que le patient ne présente pas d'altérations des fonctions cognitives, d'agitation ou d'hallucinations avant de renouveler l'injection ou de poursuivre la perfusion.

La survenue d'effets indésirables centraux serait moins fréquente avec la scopolamine butylbromure qu'avec le bromhydrate de scopolamine, qui passe plus facilement la barrière hémato-encéphalique.

- Constipation
- Epaissement des sécrétions bronchiques
- Rétention urinaire

Dans la pratique, le risque de rétention urinaire n'est pas une contre-indication, mais doit conduire à une surveillance étroite à la recherche d'un globe vésical.

- Tachycardie
- Troubles de l'accommodation

## Annexe XXVIII : SCOPOLAMINE BUTYLBROMURE ET OCCLUSIONS INTESTINALES

### ETUDES RANDOMISEES

Références	Population	Design	Résultats	Commentaires
<p>Mercadante S – 2000 (199)</p> <p>Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction</p>	<p>18 patients présentant une occlusion intestinale</p> <p>cancers digestifs ou gynécologiques</p>	<p>Etude randomisée, en ouvert, comparant 2 antisécrotoires</p> <p>Pendant 3 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- octréotide 300 µg/j perfusion SC</li> <li>- hyoscine butylbromide 60 mg/j perfusion SC</li> </ul> <p>Evaluation des symptômes à J1, J2 et J3 :</p> <p>15 patients évaluables à J2, 13 patients à J3</p> <p>Aucun patient n'avait une sonde nasogastrique</p>	<p>Diminution des vomissements dans les 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution significative à J1, J2, J3 dans le groupe octréotide</li> <li>- diminution significative seulement à J3 dans le groupe hyoscine butylbromide</li> <li>- octréotide significativement supérieur à hyoscine butylbromide à J1 et J2</li> </ul>	<p>Octréotide supérieur à hyoscine butylbromide</p>
<p>Ripamonti C – 2000 (200)</p> <p>Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydratation in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial</p>	<p>17 patients présentant une occlusion intestinale inopérable et ayant une sonde nasogastrique</p> <p>cancers digestifs ou gynécologiques</p>	<p>Etude randomisée, en ouvert, comparant 2 antisécrotoires</p> <p>Pendant 3 jours</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- octréotide 300 µg/j perfusion SC</li> <li>- scopolamine butylbromide 60 mg/j perfusion SC</li> </ul> <p>Evaluation des symptômes à J1, J2 et J3</p> <p>Pendant les 3 jours de l'évaluation les patients ne recevaient pas de traitements antiémétiques, corticoïdes, anticholinergiques, anti H2 ou oméprazole, et la sonde nasogastrique était gardée.</p>	<p>Le drainage de la sonde nasogastrique, a diminué significativement dans les 2 groupes</p> <p>La sonde nasogastrique a pu être retirée chez les 10 patients au domicile et chez 3/7 patients hospitalisés sans modifier les doses</p> <p>Chez les 3 patients hospitalisés supplémentaires la sonde nasogastrique a pu être retirée avec le doublement de la dose d'octréotide (1 patient), l'ajout d'octréotide à la scopolamine butylbromide (1 patient), le doublement de la dose de scopolamine butylbromide et une restriction hydrique (1 patient)</p>	<p>Les auteurs concluent à l'intérêt des antisécrotoires, et à la supériorité de l'octréotide</p> <p>Il reste à évaluer le meilleur moment pour retirer la sonde nasogastrique</p>

## BIBLIOGRAPHIE

---

- 1 - Lassaunière J, D'Hérouville C. Utilisation du midazolam en soins palliatifs. *InfoKara* 1992 ; 25 : 5-8.
- 2 - Nordt S, Clarck R. Midazolam : a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med* 1997 ; 15 : 357-365.
- 3 - Bleasel M. Midazolam : a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med* 1997 ; 15 (3) : 357-365.
- 4 - Bottomley D, Hanks G. Subcutaneous midazolam infusion in paliative care. *J Pain Sympt Manage* 1990 ; 5 : 259-261.
- 5 - Pramar Y, Loucas V, El-Rachidi A. Stability of midazolam hydrochloride in syringes and IV fluids. *Am J Health Syst Pharm* 1997, 54(8): 913-915
- 6 - Targett P. 14-day stability of mixtures of morphin tartrate + adjuvants given by subcutaneous infusion in palliative care. 7<sup>th</sup> World Congress on Pain 1993 ; abstr 880.
- 7 - Wilson C, Schneider J, Ravenscroft P. Stability of midazolam and fentanyl in infusion solutions. *J Pain Sympt Manage* 1998 ; 16 : 52-58.
- 8 - Grimshaw D, Holoroyd E, Anthony D. Subcutaneous midazolam, diamorphine and hyoscine infusion in palliative care of a child with neurodegenerative disease. *Child Care Health and Development* ; 1995 ; 21 : 377-381.
- 9 - Cherny N, Portenoy R. Sedation in the management of refractory symptoms : guidelins for evaluation and treatment. *J Palliat Care* 1994 ; 10 : 31-38.
- 10 - De Sousa E, Jepson B. Midazolam in terminal care. *Lancet* 1988 ; 6 : 67-68.
- 11 - Amesbury B, Dumphy K. The use of subcutaneous midazolam in the home care setting. *Palliat Med* 1989 ; 3 : 299-301.
- 12 - Burke A, Diamond P, Yeatman J, Farr E. Terminal restlessness – its management and the role of midazolam. *J Med* 1991 ; 155 : 485-487.
- 13 - McNamara P, Minton M, Twycross G. Use of midazolam in palliative care. *Palliat Med* 1991 ; 5 : 244-249.
- 14 - Fainsinger R, Bruera E. Treatment of delirium in a terminally ill patient. *J Pain Sympt Manage* 1992 ; 7 : 54-56.
- 15 - Stiefeld F, Fainsinger R. Acute confusional states in patients with advanced cancer. *J Pain Sympt Manage* 1992 ; 7 : 94-98.
- 16 - Thorsen A, Yung N, Leung A. Administration of drugs by infusion pumps in palliative Medicine. *Ann Acad Med* 1994 ; 23 : 209-211.
- 17 - Lecomte D. Utilisation du midazolam en unité de soins palliatifs. *InfoKara* 1996 ; 43 : 5-13.
- 18 - Morita T, Inoue S, Chihara S. Sedation for symptom control in Japan : the importance of intermittent use and communication with family members. *J Pain Sympt Manage* 1996 ; 12 : 32-38.

- 
- 19 - Burucoa B, Delzor M, Paternostre B, Lallemand L. Pour une sédation vigile non euthanasique midazolam et méthotrimeprazine, alternatives à l'euthanasie.  
InfoKara 1996 ; 43 : 21-30.
- 20 - Ramani s, Karnad A. Long-term subcutaneous infusion of midazolam for refractory delirium in terminal breast cancer.  
South Med J 1996 ; 89 : 1100-1103.
- 21 - Gremaud G, Beleyer Y. Evaluation rétrospective de l'emploi du midazolam par voie parentérale en soins palliatifs au Cesco.  
InfoKara 1996 ; 43 : 15-20.
- 22 - Gremaud G. Indications and limitations of IV and SC midazolam in a palliative care center.  
J Pain Symp Manage 1998 ; 15 (6) : 331-333.
- 23 - Fainsinger R. Sedation for uncontrolled symptoms in a south african hospice.  
J Pain Symp Manage 1998, 16(3): 145-152.
- 24 - Nahapetian H. Utilisation du midazolam dans une unité de soins palliatifs.  
InfoKara 1999, 53: 24-31.
- 25 - Pellier I, Monrigal J, Le Moine P, Rod B, Riolland X, Granry J. Use of intravenous ketamine-midazolam associated for pain procedures in children with cancer. A prospective study.  
Pediat Anest 1999 ; 9 : 61-68.
- 26 - Fainsinger R, Waller A, Bercovici M, Bengtson K, Numez-Olarte, Landman W, DeMoisac D. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients.  
Palliat Med 2000 ; 14 : 257-265.
- 27 - Wilcock A, Twycross R. Midazolam for intractable hiccup.  
J Pain Symp Manage 1996 ; 12 : 59-61.
- 28 - Ramirez FC. Treatment of intractable hiccup with baclofen : results of a double-blind randomized, controlled cross-over study.  
Am J Gastroenterol 1992 ; 87 : 1789-1791.
- 29 - Pereira J, Mancini I, Walker P. The role of bisphosphonates in malignant bone pain : a review.  
J Palliat Care 1998 ; 14 : 25-36.
- 30 - Russel R, Croucher P, Rogers M. Bisphosphonates : pharmacology, mechanisms of action and clinical uses.  
Osteoporos Int 1999 ; 2 : 66-80.
- 31 - Body J, Louviaux I, Dumon J. Decreased efficacy of bisphosphonates for recurrences of tumors-induced hypercalcemia.  
Support Care Cancer 2000 ; 8 : 398-404.
- 32 - Major P. Zolandronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy : a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials.  
J Clin Oncol 2001 ; 19 : 558-567.
- 33 - Young G, Shende A. Use of pamidronate in the management of acute cancer-related hypercalcemia in children.  
Med Pediat Oncol 1998 ; 30 : 117-121.
- 34 - Kutluk T, Hazar V, Akyüz C, Varan A, Büyükpamukçu M. Childhood cancer and hypercalcemia : report of a case treated with pamidronate.  
J Pediatr 1997 ; 130 : 828-831.
- 35 - Kutluk T, Akyüz C, Yalçın B, Varan A, Büyükpamukçu M. Letter to the editor : use of pamidronate in the management of acute cancer-related hypercalcemia in children.  
Med Pediat Oncol 1998 ; 31 : 39.
- 36 - <http://www.palliative.org>

- 
- 37 - Roener-Becuwe C, Viganò A, Romano F, Neumann C, Hanson J, Quan H, Walker P. Safety of subcutaneous clodronate and efficacy in hypercalcemia of malignancy : a novel route of administration.  
J Pain Symp Manage 2000 ; 20 : 54.
- 38 - Mc Closkey E. Comparative effects of intravenous diphosphonates on calcium and skeletal metabolism in man  
Bone 1987; 8(S1): S35-S41.
- 39 - Belch A. Effects of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma  
J Clin Oncol 1991; 9: 1397-1402.
- 40 - Daragon A. Treatment of multiple myeloma with etidronate: results of a multicentre double-blind study  
Eur J Med 1993; 2: 449-452.
- 41 - Delmas P. Long term effects of dichloromethylene diphosphonate on skeletal lesions in multiple myeloma  
Metab Bone Dis Relat Res 1982; 4: 163-168.
- 42 - Adami S. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma  
Recent Results Cancer Res 1989; 116: 67-72.
- 43 - Merlini G. Long term effects of parenteral dichloromethylene biphosphonate on bone disease of myeloma patients treated with chemotherapy  
Hematol Oncol 1990; 8: 23-30.
- 44 - Lahtinen R. Randomized placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma  
Lancet 1992; 340:1049-52.
- 45 - Ernst D. A double-blind cross-over trial of IV clodronate in metastatic bone pain  
J Pain Symp Manage 1992; 7: 4-11.
- 46 - Elomaa J. Effect of clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostate cancer  
Int Urol Nephrol 1992; 24: 159-161.
- 47 - Paterson A. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer  
J Clin Oncol 1993; 11:59-65.
- 48 - Ernst D. Controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain  
Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 1: 431 abst 1478.
- 49 - McCloskey E. Effect of clodronate on progression of skeletal disease in multiple myelomatosis  
Eur J Cancer 1995; 31A (S162).
- 50 - O'Rourke N. Double-blind, placebo controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases  
J Clin Oncol 1995; 13:929-934.
- 51 - Heim M. Prospective randomized trial of dichloromethylene biphosphonate (clodronate) in patients with multiple myeloma requiring treatment: a multicenter study  
Onkologie 1995; 18: 439-448.
- 52- Robertson A. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study  
J Clin Oncol 1995; 13: 2427-2430.
- 53 - Kymälä T. Concomitant iv and oral clodronate in the relief of bone pain: a double-blind, placebo-controlled study in patients with prostate cancer  
Br J Cancer 1997; 76: 939-942.
- 54 - Ernst D. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain  
J Pain Symp Manage 1997; 13: 319-326.

- 
- 55 - Man Z. Use of pamidronate for multiple myeloma osteolytic lesions  
Lancet 1990; 335: 663.
- 56 - Thiebaud D. Treatment of bone metastases from breast cancer and myeloma with pamidronate  
Eur J Cancer 1991; 27: 37-41.
- 57 - Clarke N. Clinical and metabolic effects of disodium pamidronate in metastatic prostate cancer  
In: Bijvoet and Lipton (Eds). Osteoclastic inhibition in the management of malignancy-related bone disorders. 1991: 54-63.
- 58 - Van Holten-Verzantvoort A. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer  
J Clin Oncol 1993; 11: 491-498.
- 59 - Turlimann B. Pamidronate for pain control in patients with malignant osteolytic bone disease: a prospective dose-effect study.  
Support Care Cancer 1994; 2: 61-65.
- 60 - Lipton A. Pamidronate in the treatment of bone metastases: results of 2 dose-ranging trials in patients with breast or prostate cancer  
Ann Oncol 1994; 5: S31-S35.
- 61 - Conte P. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized, controlled trial  
J Clin Oncol 1996; 14: 2552-2559.
- 62 - Hortobagyi G. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases.  
N Engl J Med 1996;335: 1785-1791.
- 63 - Musto P. Pamidronate have significant effects on bone disease of patients with advanced multiple myeloma  
Advances in Biology and Treatment Sept 1996, 70 abst.
- 64 - Coleman R. Double-blind randomised trial of pamidronate (aredia) for the palliative treatment of metastatic bone disease.  
Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: 528.
- 65 - Berenson J. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma  
N Eng J Med 1996; 334 : 488-493.
- 66 - Berenson J. Long term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events  
J Clin Oncol 1998; 16: 593-602.
- 67 - Lipton A. Long-term reduction of skeletal complications in breast cancer patients with osteolytic bone metastases receiving hormone therapy, by monthly 90mg pamidronate infusions.  
Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: 152 abst 531.
- 68 - Koeberle D. Pamidronate treatment in patients with malignant osteolytic bone disease and pain.  
Support Care Cancer 1999, 7: 21-27.
- 69 - Fulfaro F. The role of biphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease : a review of phase III trials.  
Pain 1998 ; 78: 157-159.
- 70 - Body Current use of biphosphonates in oncology.  
J Clin Oncol 1998 ; 16: 3890-3899.
- 71 - Musto P. The role of biphosphonates for the treatment of bone disease in multiple myeloma.  
Leukemia and lymphoma 1998 ; 31 (5-6): 453-462.
- 72 - Oxford Text Book of Palliative Medicine.  
2<sup>e</sup> édition. Doyle D. Hanks G. MacDonald N

- 
- 73- Hardy J. Les corticoïdes en soins palliatifs.  
Eur J Palliat Care 1998 ; 5 : 46-50.
- 74- Vecht CJ. Clinical management of brain metastasis.  
J Neurol 1998 ; 245 : 127-131
- 75- Edward A, Gerrard G. Le traitement des métastases cérébrales.  
Eur J Palliat Care 1998 ; 5 : 7-11.
- 76 - Moertel C. G. , Schutt A. J. , Reitemeier R.J , Hahn R. G. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer.  
Cancer 1974 ; 33 : 1607-1609.
- 77- Willox JC, Corr J, Shaw J, Richardson M, Calman KC. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer.  
BMJ 1984 ; 200-27.
- 78- Bruera E , Roca E, Cedaro L, Carraro S and Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients : A prospective randomized double-blind study.  
Cancer Treatment Reports 1985 ; 69 : 7-8.
- 79 - Robustelli Della Cuna. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in pre-terminal cancer patients : a placebo controlled multicenter study.  
Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25 : 1823-9.
- 80 - Popiela T, Renato L, Gionco F, and the methylprednisolone female preterminal cancer study group. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients.
- 81 - Lai. Management of anorexic patients in radiotherapy : a prospective randomized comparison of mégestrol and prednisolone  
J Pain Sympt Manag 1994, 9: 265-268.
- 82 - Loprinzi. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/ cachexia  
J Clin Oncol 1999, 17: 3299-3306
- 83 - Robertson CL, Marques CB, Galla RJ, Rittenberg CN. Documenting the rapidity of pain relief and palliation of other lung cancer symptoms with the use of dexamethasone.  
Oncology 1997.
- 84- Laval G. La place des corticostéroïdes en soins palliatifs chez les patients en fin de vie.  
Info Kara 1997 ; 3 : 22-33.
- 85 - Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen H. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy : a randomised trial.  
Eur J Cancer 1994 ; 30 : 22-27.
- 86 - Vecht CJ. , Haaxma-Reiche H, Van Putten W.L.J., De Visser M. , Vries E.P, Twijnstra A Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression.  
Neurology 1989 ; 39 : 1255-1257.
- 87 - Hardy J, Ling J, Mansi J, Isaacs R, A'Hern R, Blake P, Gore M, Hanks G, Shepherd J. Pitfalls in placebo-controlled trial in palliative care : dexamethasone for the palliation of malignant bowel obstruction.  
Palliat Med 1998 ; 12 : 437-442.
- 88 - Laval G, Girardier J, Leduc B, Schaerer R, Haond C, Lassaunière JM. The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients : do they remove the obstruction ?  
Palliat Med 2000 ; 14 : 3-10.
- 89 - Philip J, Lickiss N, Grant PT, Hacker NF. Corticosteroids in the management of bowel obstruction on a gynecological oncology unit.

---

Gynecology Oncology 1999 ; 74 : 68-73.

90 - Feuer DJ, Broadley KE with members of The Systematic Review Steering Committee. Systematic review and meta-analysis of corticosteroid for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancers. Annals of Oncology 1999 ; 10 : 1035-1041.

91 - Chye R, Lickiss N. The use of corticosteroids in the management of bilateral malignant ureteric obstruction. J Pain Sympt Manage 1994 ; 9 : 537-540.

92 - Leandri-Pichard E. La douleur du cancéreux. J Chir. 1997 . 134 / 14-21.

93 - Regnard C. Tempest S. Salamagne MH. Mignot H. Cancer avancés. Problèmes rencontrés et stratégies thérapeutiques. 2<sup>e</sup> édition Arnette

94- Neuenschwander H. Steiner N. Stiefel F. de Stoutz N. Humbert N. St. Laurent-Gagnon T. Médecine palliative en un coup d'oeil. Un manuel à l'intention du corps médical. Ed. Ligue Suisse contre le cancer

95 - Mackey JR, Wood L, Nabholz JM. A phase II trial triamcinolone hexacetonide for symptomatic recurrent malignant ascites. J Pain Sympt Manage 2000 ; 19 : 193-199.

96 - Dautzenberg B, Diot P. L'aérosolthérapie par nébulisation. Editions Margaux Orange : 147-189.

97 - Jenkins CA. , Bruera E. Difficulties in diagnosing neuropsychiatric complications of corticosteroids in advanced cancer patients : two case reports. J Pain Sympt Manage 2000 ; 19: 309-317.

98 - Vecht JC. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofski performance in metastatic brain tumors : A randomized study of doses of 4, 8 and 16 mg per day Neurology 1994; 44: 675-680

99 - Wolfson A. The role of steroids in the management of metastatic carcinoma to the brain? A pilot prospective trial Am J Clin Oncol 1994; 17(3): 234-238

100 - Farr WC. The use of corticosteroids for symptom management in terminally ill patients Am J Hospice Care 1990;1 : 41-6

101 - Thorsen AB. Administration of drugs by infusion pumps in palliative medicine Ann Acad Med Singapore 1994; 23: 209-11

102 - Fainsinger RL. Symptom control in terminally ill patients with malignant bowel obstruction J Pain Sympt Manage 1994; 9: 12-8

103 - Luczak J. Clinical experiences in the treatment of malignant bowel obstruction in Poland Abst 4<sup>th</sup> Congr Eur Assoc Palliat Care 1995; 114-5

104 - Heimdal. High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression J Neuro-Oncol 1992; 12: 141-144

105 - Gagnon B, Bruera E. A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. Drugs 1998 ; 55 (5) : 675-688

106 - Masood AR, Thomas HL. Systemic absorption of nebulized morphine compared with oral morphine in healthy subjects. Br J Pharmacol 1996 ; 41 : 250-252.

- 
- 107 - Chrubasik J, Wüst H, Friedrich G, Geller E. Absorption and bioavailability of nebulized morphine.  
Br J Anaesth 1998 ; 68 : 228-230.
- 108 - Bruera E, Schmitz B, Pither J, Neumann C, Hanson J. The frequency and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer.  
J Pain Sympt Manage 2000 ; 19 : 357-362.
- 109 - Bruera E, Macmillan K, Pither J, MacDonald RN. Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients.  
J Pain Sympt Manage 1990 ; 5 : 341-344.
- 110 - Cohen M. Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea  
Southern Med J 1991, 84: 229-234.
- 111 - Farncombe M, Chater S, Gillin A. The use of nebulized opioids for breathlessness : a chart review.  
Palliat Med 1994 ; 8 : 306-312.
- 112 - Farncombe M, Chater S. Clinical application of nebulized opioids for treatment of dyspnoea in patients with malignant disease.  
Support Care Cancer 1994 ; 2 : 184-187.
- 113 - Zeppetella G. Nebulized morphine in the palliation of dyspnoea.  
Palliat Med 1997, 11: 267-272.
- 114 - Boyd K. Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnoea in patients with advanced cancer.  
Palliat Med 1997, 11: 277-281.
- 115 - Bruera E, MacEarchern T, Ripamonti C, Hanson J. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients.  
Ann Intern Med. 1993 ; 119 : 906-907.
- 116 - Allard P, Lamontagne C, Bernard P, Tremblay C. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients ? A randomized continuous sequential clinical trial.  
J Pain Sympt Manage 1999 ; 17 : 256—265.
- 117 - Mazzocato C, Buclin T, Rpain CH. The effects of morphin on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer : a randomized double-blind controlled trial.  
Ann Oncol 1999 ; 10 : 1511-1514.
- 118 - Light R. Effects of oral morphine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
Am Rev Respir Dis 1989, 139(1): 126-133.
- 119 - Young I. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease.  
Thorax 1989, 44: 387-390.
- 120 - Beaufort W. Effects of nebulized morphine sulfate on the exercise tolerance of the ventilatory limited COPD patient.  
Chest 1993, 104: 175-178.
- 121 - Massood AR, Reed JW, Thomas S. Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease.  
Thorax 1995 ; 50 : 629-634.
- 122 - Light R. Effect of 30mg of morphine alone or with promethazine or prochlorperazine on the exercise capacity of patients with COPD.  
Chest 1996, 109(4): 975-981.
- 123 - Leung R. Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercise in patients with chronic lung disease.

---

Thorax 1996, 51(6): 596-600.

124 - Jankelson D. Lack of effect of high doses of inhaled morphine on exercise endurance in chronic obstructive pulmonary disease.

Eur Respir J 1997, 10(10): 2270-2274.

125 - Nosedá A, Carpiaux JP, Markstein C, Meyvaert A, De Maertelaer V. Disabling dyspnoea in patients with advanced disease : lack of effect of nebulized morphine.

Eur Respir J 1997 ; 10 : 1079-1083.

126 - Sang B, Laval G. Les principales thérapeutiques médicamenteuses en soins palliatifs.

CHU de Grenoble. 5<sup>ème</sup> Ed.

127 - Breitbart W, Strout D. Delirium in the terminally ill.

Clinics in Geriatric Medicine 2000 ; 16 : 357-372.

128 - Twycross R, Ian Back. Nausées et vomissements dans le cancer avancé.

Eur J Palliat Care 1998 ; 5 : 39-45.

129 - Silvey L, Carpenter J, Wheeler R, Lee J, Conolley C. A randomized comparison of haloperidol plus dexamethasone versus prochlorperazine plus dexamethasone in preventing nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy for breast cancer.

J Clin Oncol 1988 ; 6 : 1397-1400.

130 - Bregni M, Siena S, Di Nicol M, Bonadonna G, Gianni A. Tropisetron plus haloperidol to ameliorate nausea and vomiting associated with high-dose alkylating agent cancer chemotherapy.

Eur J Cancer 1991 ; 27 : 561-565.

131 - Climent M. The antiemetic efficacy of granisetron plus dexamethasone, haloperidol and lorazepam in breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy with peripheral blood stem-cell support

Support Care Cancer 1998, 6: 287-290.

132 - Cole R, Robinson F, Harvey L, Trethowan K, Murdoch V. Successful control of intractable nausea and vomiting required combined ondansetron and haloperidol in a patient with advanced cancer.

J Pain Symp Manage 1994 ; 9 : 48-50.

133 - Higi M. Pronounced anti-emetic activity of the antipsychotic drug levomepromazine in patients receiving cancer chemotherapy.

J Cancer Res Clin Oncol 1980, 97: 81-86.

134 - Barkby G. Audit of drugs used in the symptom control of nausea and vomiting in cancer patients.

Unpublished data 1995.

135 - Tsavaris N, Papaionntou D, Beldecos D, Kakoliris S, Mylonakis N, Karvounis N, Komitsopoulou P, Sarmas J, Bacoyannis C, Kosmidis P. Comparison of antiemetic activity of chlorpromazine and high doses of metoclopramide in cisplatin-based chemotherapy.

Acat Oncologica 1990 ; 29 : 1005-1009.

136 - Fox S, Einhorn H, Powell N, Abdy A. Ondansetron versus ondansetron, dexamethasone, and chlorpromazine in the prevention of nausea and vomiting associated with multiple-day cisplatin chemotherapy.

J Clin Oncol 1993 ; 11 : 2391-2395.

137 - Hahlen K. IV granisetron in children: a randomized comparison against chlorpromazine plus dexamethasone in prevention of ifosfamide-induced emesis.

Proc Am Soc Clin Oncol 1993 (abstr 1619), 12:465.

- 
- 138 - Sykes A, Kiltie A, Stewart A. Ondansetron versus a chlorpromazine and dexamethasone combination for the prevention of nausea and vomiting : a prospective, randomised study to assess efficacy, cost effectiveness and quality of life following single-fraction radiotherapy.  
Support Care Cancer 1997 ; 5 : 500-503.
- 139 - Mystakidou K. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer.  
Cancer 1998, 83: 1214-1223.
- 140 - Lasagna L. Methotrimeprazine : a new phenothiazine derivative with analgesic properties.  
JAMA 1961, 178: 887-890.
- 141 - Taylor RG. Methotrimeprazine : evaluated as an analgesic following oral surgery.  
J Oral Med 1967, 22: 141-144.
- 142 - Minuch R. Postoperative analgesia: a comparison of methotrimeprazine and meperidine as postoperative analgesia agents.  
Can Anaesth Soc J 1972, 19: 87-96.
- 143 - Breaver WT. Comparison of the analgesic effects of methotrimeprazine and morphine in patients with cancer.  
Clin Pharmacol Ther 1966, 7: 436-466.
- 144 - Bloomfield S. Comparative analgesic activity of levomepromazine and morphine in patients with chronic pain.  
Can Med Assoc J 1964, 90: 1156-1159.
- 145 - Stiell I. Methotrimeprazine vs meperidine and dimenhydrat in the treatment of severe migraine : a randomized, controlled trial.  
Ann Emergency Med 1991, 20: 1201-1205.
- 146 - Coyle N, Breitbart W, Weaver S, Portenoy R. Delirium as a contributing factor to « crescendo » pain : three case reports.  
J Pain Symp Manage 1994 ; 9 : 44-47.
- 147 - Akechi T, Uchitomi Y, Okamura H, Fukue M, Kagaya A, Nishida A, Oomori N, Yamawaki S. Usage of haloperidol for delirium in cancer patients.  
Support Care Cancer 1996 ; 4 ; 390-392.
- 148 - Fernandez F. Management of delirium in terminally ill AIDS patients.  
Int J Psychiat Med 1989, 19: 165-172.
- 149 - Olofsson S, Weitzner M, Valentine A, Baile W, Meyers C. A retrospective study of the psychiatric management and outcome of delirium in the cancer patient.  
Support Care Cancer 1996 ; 4 : 351-357.
- 150 - Breitbart W, Marotta R, Platt M, Weisman H, Derevenco M, Grau C, Corbera K, Raymond S, Lund S, Jacobsen P. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients.  
Am J Psychiat 1996 153 ; 231-237.
- 151 - Bruera E, Neumann C. The uses of psychotropics in symptom management in advanced cancer.  
Psycho-Oncology 1998 ; 7 : 346-358.
- 152 - Friedgood CE. Chlorpromazine in the treatment of intractable hiccups.  
JAMA 1955, 157: 309-10.
- 153 - Kumar A. Intractable hiccups during stroke rehabilitation.  
Arch Phys Med Rehabil 1998, 79 : 697-699.
- 154 - Regnard C. Use of low dose thioridazine to control sweating in advanced cancer.  
Palliat Med 1996 ; 10 : 78-79.

- 
- 155 - Cowap J, Hardy J. Thioridazine in the management of cancer-related sweating.  
J Pain Sympt Manage 1998 ; 15 : 266.
- 156 - Bryois C, Bondolfi G. Le syndrome malin des neuroleptiques.  
Revue Médicale de la Suisse Romande 1996 ; 116 : 713-717.
- 157 - Twycross R The use of low dose levomepromazine in the management of nausea and vomiting.  
Progress in Palliative Care 1997 ; 5(2): 49-53.
- 158 - Patt R. The neuroleptics as adjuvant analgesics.  
J Pain Symptom Manage 1994 ; 9: 446-453.
- 159 - N. Friedman .Hiccups : a treatment review.  
Pharmacotherapy 1996 ; 16(6) : 986-995.
- 160 - Simon D, Cello J, Valenzuela J, Levy R, Dickerson G, Goodgame R, Brown M, Lyche K, Fessel W, Grendel J, Wilcox C, Afdhal N, Fogel R, Reeves-Darby D, Stern J, Smith O, Graziano F, Pleakow D, Flanigan T, Schubert T, Loveless M, Eron L, Basuk P, Bonacini M, Orenstein J.  
Gastroenterol 1995 ; 108 : 1753-1760.
- 161 - Beaugerie L. Treatment of refractory diarrhea in AIDS with acetorphan and octreotide : randomized cross-over study  
Gastroenterol 1993, 104: A664.
- 162 - Compean D, Jimenez J, De La Garza F, Saenz C, Maldonado H, Barragan R, Michel H. Octreotide therapy of large-volume refractory AIDS-associated diarrhea : a randomized controlled trial.  
AIDS 1994 ; 8 : 1563-1567.
- 163 - Mercadante S, Spoldi E, Caraceni A, Maddaloni S, Simonetti M. Octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction.  
Palliat Med 1993 ; 7 : 295-299.
- 164 - Khoo D, Hall E, Motson R, Riley J, Denman K, Waxman J. Palliation of malignant intestinal obstruction using octreotide.  
Eur J Cancer 1994 ; 30 : 28-30.
- 165 - Mangili G, Franchi M, Mariani A, Zanaboni F, Rabaiotti E, Frigerio L, Boli P, Ferrari A. Octreotide in the management of bowel obstruction in terminal ovarian cancer.  
Gynecol Oncol 1996 ; 61 : 345-348.
- 166 - Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, zecca E, Groff L. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction.  
Support Care Cancer 2000 ; 8 : 188-191.
- 167 - Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, Zecca E, De Gonno F, Casuccio A. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes : a prospective randomized trial.  
J Pain Sympt Manage 2000 ; 19 : 23-34.
- 168 - Mercadante S. Scopolamine butylbromide+octreotide in unresponsive bowel obstruction.  
Letter 1998 ; (16) 5 : 278-279.
- 169 - Cairns W, Malone R. Octreotide as an agent for the relief of malignant ascites in palliative care patients.  
Palliat Med 1999 ; 13 : 429-430.
- 170 - Ayache S, Wadleigh R. Treatment of malignant enterocutaneous fistula with octreotide acetate.  
Cancer Investigation 1999 ; 17 : 320-321.

- 
- 171 - Downer S, Joel S, Albright A, Plant H, Stubbs L, Talbot D, Slevin M. A double blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) in cancer cachexia.  
Br J Cancer 1993 ; 67 : 1102-1105.
- 172- Simons J, Aaronson N, Vansteekiste J, Ten Velde G, Muller MJ, Drenth BM, Erdkamp F, Cobben E, Schoon E, Smeets J, Schouten HC, Demeths M, Hillen FP, Blijham GH, Wouters E. Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer : a placebo-controlled multicenter study.  
J Clin Oncol 1996 ; 14 : 1077-1084.
- 173 - Kornek G. Placebo-controlled trial of medroxy-progesterone acetate in gastrointestinal malignancies and cachexia  
Oncologie 1996; 19: 164-8
- 174 - Simons JP, Schols A, Hoefnagels J, Westerterp K, Velde G, Wouters E. Effects of medroxyprogesterone acetate o food intake, body composition, and resting energy expenditure in patients with advanced, nonhormone-sensitive cancer.  
Cancer 1998 ; 82 : 553-560.
- 175 - Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, Hanson J, MacDonald N. A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer.  
Cancer 1990 ; 66 : 1279-1282.
- 176 - Loprinzi C, Ellison NM, Schaid DJ, Krook JE, Athmann LM, Dose AM, Mailliard JA, Johnson PS, Ebbert LP, Geeraerts LH. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia.  
J Nati Cancer Inst 1990 ; 82 : 1127-1132.
- 177 - Schmoll E. Megestrol acetate in cancer cachexia  
Seminars Oncol 1991; 1sup 2: 32-4.
- 178 - Tchekmedyan N, Hickman M, Siau J, Greco FA, Keller J, Browder H, Aisner J. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss.  
Cancer 1992 ; 69 : 1268-1274.
- 179 - Heckmayr M, Gatzemeier U. Treatment of cancer weight loss in patients with advanced lung cancer.  
Oncology 1992 ; 49 : 32-34.
- 180 - Feliu J, Gonzalez-Baron M, Berrocal A, Artal A, Ordonez A, Garrido P, Zamora P, Garcia de Paredes ML, Montero JM. Usefulness of megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia.  
Arm J Clin Oncol 1992 ; 15 : 436-440.
- 181 - Loprinzi C, Michalak JC, Schaid DJ, Mailliard J, Athmann LM, Goldberg R, Tschetter L, Hatfield A, Morton R. Phase III Evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and / or cachexia.  
J Clin Oncol 1993 . 11 / 762-767.
- 182 - Mcmillan D, Simpson J, Watson WS, Fearon K, Shenkin A, Burns H, Mcardle C. Effect of megestrol acetate on weight loss, body composition and blood screen of gastrointestinal cancer patients.  
Clinical Nutr 1994 ; 13 : 85-89.
- 183 - Gebbia V, Gebbia N. Prospective randomised trial of two dose levels of megestrol acetate in the manangement of anorexia – cachemia syndrome in patients with metastatic cancer.  
Br J Cancer 1996 ; 73 : 1576-1580.
- 184 - Azcona C. Megestrol acetate therapy for anorexia and weight loss in chidren with malignant solid tumours  
Aliment Pharmacol ther 1996; 10: 577-86.
- 185 - Beller E, Tattersall M, Lumley T, Levi J, Dalley D, Olver I, Page J, Abdi E, Wynne C, Friedlander M, Boadle D, Wheeler H, Margrie S, Simes R on behalf of the Australian megestrol acetate cooperative study group. Improved quality life with megestrol acetate in patients with endocrine-intentsieve advanced cancer : a randomised placeb-controlled trial.  
Annals of Oncology 1997 ; 8 : 277-283.

- 
- 186 - Fiertkau R, Riepl M, Kettner H, Sauer R. Supportive use of megestrol acetate in patients with head and neck cancer during radio (chemo) therapy.  
Eur J Cancer 1997 ; 33 : 75-79.
- 187 - Bruera E, Ernst S, Hagen N, Spachynski K, Belzile M, Hanson J, Summers N, Brown B, Dulude H, Gallant G. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer : a randomized, double-blind, crossover study.  
Prevention et Contrôle en Cancérologie 1999 ; 2 : 74-77.
- 188 - De Conno F, Martini C, Zecca E, Balzarini A, Venturino P, Caraceni G and A. Megestrol acetate for anorexia in patients with far-advanced cancer : a double-blind controlled clinical trial.  
Eur J Cancer 1998 ; 34 : 1705-1709.
- 189 - Vadell C, Segui M, Gimenez-Arnau J, Morales S, Cireta L, Bestit I, Batiste E, Blanco R, Jolis L , Boleda M, Anton I. Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo patients with neoplastic cachexia.  
Am J Oncology 1998 ; 21 : 347-351.
- 190 - Westman G, Bergman B, Albertsson M, Kadar L, Gustavsson G, Thaning L, Andersson M, Straumits A, Jeppson B, Lindern CJ, Ewers SB, Andersson H, Mercke C, Hasfström L, Birck O, Orgum P. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-intensive cancer. Effects on the quality of life : a placebo-controlled, randomised, multicentre trial.  
Eur J Cancer 1999 ; 35 (4): 586-595.
- 191 - Loprinzi C, Jensen M, Schaid D. Effect of megestrol acetate on the human pituitary-adrenal axis.  
Mayo Clin Proc 1992 ; 67 : 1160-1162.
- 192 - Azcona C, Sierra esumaga L. Adrenal suppression in children with malignant solid tumors treated with megestrol acetate.  
J Pediatr 2000 ; 137 (1) : 141-142.
- 193 - Fried, G, Stein M, Haim N. A rare event of megestrol acetate induced adrenal suppression of a breast cancer patient.  
Am J Clin Oncol 1997 ; 20 (6) : 628-629.
- 194 - Stockheim J, Daaboul J, Yogev R, Scully S, Binns H, Gould Chadwick E. Adrenal suppression in children with the human deficiency virus treated with megestrol acetate.  
J Pediatr 1999 ; 134 (3).
- 195 - <http://www.palliativedrugs.com>
- 196 - Bennett M. Death rattle : an audit of hyoscine (scopolamine) use and review of management.  
J Pain Sympt Manage 1996 ; 12 : 2014-2018.
- 197 - Zeppetella G. Nebulized scopolamine in the management of oral dribbling : three case reports.  
J Pain Sympt Manage 1998 ; 16 (5) : 278-280.
- 198 - Doyle J, walker P, Bruera E. Nebulized scopolamine (letter).  
J Pain Sympt Manage 2000 ; 19 (5) : 327-328.
- 199 - Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, Zecca E, Groff L. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction.  
Support Care Cancer 2000 ; 8 : 188-191.
- 200 - Ripamonti C. Role of octreotide and hyocine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction.  
Support Care Cancer 2000 ; 8 : 188-191.
- 201 - Mercadante S. Hyoscine in opioid-induced sweating (letter).  
J Pain Sympt Manage 1998 ; 15 (4) : 214-215.
- 202 - Physician Drug Registry.