

Les corticostéroïdes en soins palliatifs

Michèle Plante, pharmacienne
Odette Desilets, médecin
La Maison Michel-Sarrazin
RSPQ - avril 2008

Aucun conflit d'intérêt

Michèle Plante
Odette Desilets

Objectifs

- Expliquer la pharmacologie et les applications cliniques des corticostéroïdes
- partager les résultats d'une revue de l'utilisation de la dexaméthasone à Michel Sarrazin
- réfléchir sur les différents enjeux de l'utilisation des corticostéroïdes en soins palliatifs

Plan

- Pharmacologie des corticostéroïdes
 - introduction
 - mécanisme d'action et pharmacologie
 - indications
 - doses quotidiennes
 - effets indésirables
 - suppression de l'axe et sevrage
- Présentation de notre revue d'utilisation
- Présentation de notre cas et discussion
 - dilemme clinique et éthique

Introduction

- Les CS sont beaucoup utilisés en soins palliatifs et procurent souvent des bénéfices intéressants
 - 3ième médicament le plus prescrit en soins palliatifs
- Il n'y a pas de ligne de conduite définie pour l'utilisation des CS en soins palliatifs
- Nous posent par contre souvent un dilemme clinique et éthique

Action

- Glucocorticoïde:
 - action anti-inflammatoire
 - action immunosuppressive
- Minéralocorticoïde
 - cortisone = hydrocortisone > prednisone > dexaméthasone
- Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
 - supprime libération de corticotropine → ↓ sécrétion CS endogènes

Action

- Durée de l'effet anti-inflammatoire \approx durée de suppression de l'axe
 - HC = 1,25-1,5 jour
 - cortisone = 1,25-1,5 jour
 - prednisone = 1,25-1,5 jour
 - méthylprednisolone = 1,25-1,5 jour
 - dexaméthasone = 2,75 jours

Équivalences

- cortisone 25 mg
- hydrocortisone 20 mg
- prednisone 5 mg
- méthylprednisolone 4 mg
- dexaméthasone 0,75 mg

Ce sont les doses physiologiques

Utilisations répertoriées

- Anticancer
- Hypertension intracrânienne
- compression médullaire / nerveuse
- SVCS
- lymphoedème
- lymphangite carcinomateuse
- obstruction (intestin, bronche, ...)
- douleur osseuse
- pneumonite ou inflammation post-radiothérapie crânienne
- ...
- Anorexie
- douleur
- nausée / vomissement
- faiblesse / fatigue
- humeur / bien-être
- dyspnée
- ...

Doses

Eur J Pall Care 2006; 13(5): 202-4.

2-4 mg	6-8 mg	Jusqu'à 16 mg
Anorexie	Lymphangite	Compression médullaire
Fatigue	Douleur	SVCS
Nausée/vomissement	Compression nerveuse	Tumeurs cérébrales
	Obstruction biliaire	HTIC
	Dyspnée	Obstruction intestinale
	Adénopathies obstructives	Obstruction œsophagienne

Doses

- Débuter à doses variables et tenter un sevrage pour obtenir une dose minimale efficace
- Début d'action en 3-5 jours
- Arrêter au bout **d'une semaine** si absence de bénéfice

Effets indésirables



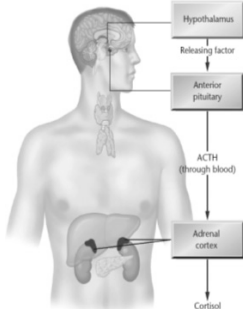
Court terme / forte dose

- œdème cérébrale
- diabète
- symptômes GI
- glaucome
- HT / rétention hydro-Na⁺
- désordre de l'humeur
 - agitation, anxiété, insomnie, psychose, délirium
- myopathie proximale
- désordres électrolytiques

Long terme

- aménorrhée
- nécrose aseptique des os
- ostéoporose
- cataractes
- Cushing (obésité, peau,...)
- retard croissance
- suppression axe HHS
- HT / hyperlipidémie
- immunosuppression
- désordre de l'humeur
- faiblesse musculaire

Cortisol: hormone du stress



- Libéré en réponse à stress psychologique ou physique
- Déclenche les processus générateurs d'énergie pour des raisons de survie
 - Synthèse du glucose
 - Vigilance / mémoire accrues
 - Fonction immunitaire
 - Réponse inflammatoire / ↓ sensibilité à la douleur

Inconvénients à cesser CS brusquement

- Perte de contrôle des symptômes
- Sx de sevrage
 - douleur, arthralgie, myalgie, douleur abdominale, N/V, malaise, fatigue, léthargie, T', hypotension, étourdissement, HTIC bénigne, rhinite,...
- Crise addisonnienne
 - choc cardio-vasculaire, confusion, coma, décès

Inconvénients à cesser CS brusquement

JPSM 2002; 24: 328-34.

- En regard des symptômes que peut ressentir le malade
- En lien avec le risque d'exacerbation de l'agitation terminale
- Comme il existe un relais PO

→ **Il n'y aurait pas d'évidences qui justifient la cessation brusque des CS**

Un exemple de sevrage comme dans le livre! (AHFS)

- En équivalent de **prednisone**:
 - réduire de 2,5 à 5 mg aux 3-7 jours ad dose physiologique
 - réduire de ≤ 2,5 mg toutes les semaines ou aux 2 semaines
 - passer à l'hydrocortisone 20 mg DIE, réduire de 2,5 mg par semaine.

!

Interactions médicamenteuses

- Les glucocorticoïdes accélèrent la clairance de médicaments surtout à doses élevées, ex: dexaméthasone **16-24 mg/jour**.
- Le sevrage de doses élevées de dexaméthasone peut à l'inverse conduire progressivement à une toxicité
 - BZ (alprazolam, midazolam, triazolam), carbamazépine, citalopram, fentanyl oral*, **méthadone**, phénythoïne

Donc...

- Même s'il existe peu d'études suffisamment bien conduites pour déterminer les indications de traitement et les doses, il y a suffisamment d'évidences qui supportent leur utilisation pour le contrôle des symptômes dans le cancer avancé.
- Comme les réponses peuvent être brèves, réévaluer régulièrement leur indication

Enquête sur l'utilisation de dexaméthasone

Hardy JR, et al. *Pall Med* 2001; 15: 3-8

- Indications (n=106)
 - compression médullaire, métastases cérébrales, lymphangite carcinomateuse
 - anorexie, nausée, humeur / bien-être
- doses de départ: 12 mg ou 8 mg
- durée moyenne de l'utilisation = 21,5 jours
 - mort ou détérioration = raisons d'arrêt
 - pas de sevrage total mais plutôt dose minimale maintenue

Enquête sur l'utilisation de dexaméthasone

Hardy JR, et al. *Pall Med* 2001; 15: 3-8

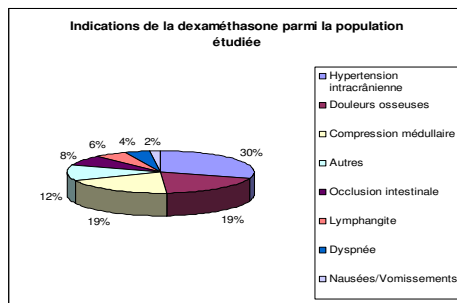
- Sx améliorés:
 - anorexie, N/V, douleur, humeur et faiblesse
- Effets indésirables
 - candidose orale et myopathie proximale
 - + sérieux (n=3/106): œdème, insomnie / nervosité et dyspepsie
 - 4/106 ont arrêté à cause ES (idem + rash)
- Si bien surveillés, les bénéfices > risques

Revue de l'utilisation de la dexaméthasone à la Maison Michel-Sarrazin

Caractéristiques de la population

Caractéristiques	Population à l'étude (n=42)
Sexe	
Homme	19 (45,2 %)
Femme	23 (54,8 %)
Âge moyen (ans)	64,6 (+/- 10)
Durée de séjour moyenne (jours)	17,7 (+/- 17,4)
Avait dexaméthasone à l'arrivée	37 (88,1 %)

Principales indications de la dexaméthasone chez les patients atteints de cancer



Écarts posologiques

Indications	Écarts posologiques (mg)	
Hypertension intracrânienne	0-24	
Compression médullaire	0-16	
Dyspnée	4-8	
Lymphangite carcinomateuse	4-16	
Occlusion intestinale	4-16	
Douleurs osseuses	0-12	
Nausée/Vomissement	8	
Anorexie	4	8-12
Hypercalcémie	6-12	1
Paralysie c.v.	2-4	4-8

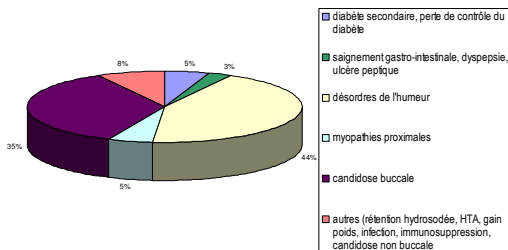
Suivi adéquat

Indication: clairement identifiée dans les 7 jours de l'arrivée ou lors de la prescription	32 patients (76,2 %)
Si prescrit à la MMS (n=5):	
Évaluation de l'efficacité: évaluation de l'efficacité dans les 7 à 10 jours suivant le début de la prise de la dexaméthasone	3 patients (60 %)
Si efficace : Maintien ou réduction de la dose suite au suivi	1 patient réduction prévue
Si partiellement efficace ou inefficace: Maintien de la dose, réduction ou arrêt	1 patient maintien 1 patient réduction

Sevrage de la dexaméthasone

Sevrage complet	Patients (n=5)
Sevrage brusque	2
Sevrage en 1 à 7 jours	-
Sevrage en 8 à 14 jours	1
Sevrage en 15 jours ou plus	2

Effets indésirables présents (n=27 patients)



Présentation d'un cas et discussion

Patiente de 54 ans

- cancer du poumon
- métastases cérébrales
- traitements:
 - crâniotomie X 2
 - radiothérapie
 - gamma knife X 2

Patiente de 54 ans

- Jour #1:
- admission
 - hémiplégie
 - somnolence
 - ajustement des médicaments

Patiente de 54 ans

Jour #8:

- somnolence ++: incapable de consentir
- légère céphalée: Décadron^{md} 2 mg QID

Doit-on augmenter la dose du Décadron^{md}?

Patiente de 54 ans

Comment décider? Avec qui?

Patiente de 54 ans

Jour #10:

- bien éveillée. Décadron^{md} 4 mg QID
- confirme son accord

Patiente de 54 ans

Peut-on faire plus?

Patiente de 54 ans

Jour #40:

- évaluation psycho-sociale:
 - célibataire
 - syndicaliste engagée; leader dans son milieu
 - femme d'action, combative, déterminée

Consciente de l'issue de sa maladie mais veut vivre...

Patiente de 54 ans

Jour #60:

- stable
- l'équipe envisage un transfert en CHSLD...la patiente l'ignore

Patiente de 54 ans

Jour #65:

- hypertension intracrânienne:
– « Dr, pouvez-vous faire quelque chose? »

Peut-on offrir quelque chose?

Comment décider?

Avec qui?

Patiente de 54 ans

Jour #65:

Si elle souhaite augmenter le Décadron^{md}:

- doit-on lui parler du transfert envisagé en cas de séjour prolongé?
- Est-ce éthique???

Patiente de 54 ans

Qu'est-il arrivé?

Patiente de 54 ans

Jour #65 à 85:

- Amélioration transitoire

Jour #85:

- Elle veut voir le médecin!

Jour # 92:

- Décès

Merci!

Références

- Gannon C, McNamara P. A Retrospective Observation of Corticosteroid Use at the End of Life in a Hospice. JPSM 2002; 24: 328-34.
- McEvoy G, ed. AHFS: Drug Information 2006. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists Inc, 2006.
- Woodridge JE, Anderson CM, Perry MC, et al. Corticosteroids in Advanced Cancer. Oncology 2001; 15: 225-4.
- Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A, et al. A Prospective Randomized Study of Corticosteroids as Adjuvant Drugs to Opioids in Advanced Cancer Patients. Am J Hosp Pall Med 2007; 24(1): 13-9.
- Bruera E, Moyano JR, Sala R, et al. Dexamethasone in Addition to Metoclopramide for Chronic Nausea in Patients with Advanced Cancer: A Randomized controlled Trial. JPSM 2004; 28: 381-8
- Wilson LD, Dettlerbeck FC, Yahalom J. Superior Vena Cava Syndrome with Malignant Causes. NEJM 2007; 356: 1862-9.
- Hardy JR, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. Pall Med 2001; 15: 3-8.
- Shafford E. Audit sur la prescription de corticoïdes en soins palliatifs. Eur J Pall Care 2006; 13(5): 202-4.

Références

- Terminassian A. Traitement de l'œdème cérébrale. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22: 336-48.
- Gagné A. Les corticostéroïdes en soins palliatifs: comment gérer les effets aduerses. *Bulletin de l'AQSP* 1999; 7(1): 8-12.
- Doyle D, Hanks G, MacDonald N, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. NewYork : Oxford University Press Inc., 2005.
- Shih A, Jackson KC. Role of Corticosteroids in Palliative Care. *J Pain Pall Care Pharmacother* 2007; 21(4): 69-76.