

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
PARTIE 1 : SOINS PALLIATIFS : DEFINITIONS, HISTOIRE ET PRINCIPES FONDAMENTAUX.....	3
1.1. Définitions et approches des soins palliatifs	3
1.2. Evolution de la vision de la mort dans la société au cours de l'Histoire	4
1.2.1 Première partie du Moyen Âge (V ^{ème} au XI ^{ème} siècle).....	4
1.2.2 Seconde moitié du Moyen Âge (XI ^{ème} au XIV ^{ème} siècle).....	4
1.2.3 Siècle du Romantisme (XIX ^{ème})	5
1.2.4 Epoque contemporaine (XX ^{ème} et XXI ^{ème} siècle)	5
1.3. Histoire des soins palliatifs	6
1.3.1 Aux origines du « prendre soin ».....	6
1.3.2 Le Moyen Âge	6
1.3.3 Fin XIX ^{ème} – début XX ^{ème} siècle	6
1.3.4 Seconde moitié du XX ^{ème} siècle en occident	6
1.3.5 Emergence des soins palliatifs en France	8
1.4. Valeurs et principes fondamentaux des soins palliatifs	9
1.4.1 Le concept théorique	9
1.4.2 La pratique.....	10
1.5. Les particularités des soins palliatifs au domicile	10
1.5.1 Absence de soignant disponible en permanence.....	10
1.5.2. Un environnement non conçu pour les soins	13
1.5.3 Coût des aides humaines et matérielles	13
PARTIE 2 : LE TRAITEMENT DE L'ANXIETE A L'AUNE DES VALEURS DES SOINS PALLIATIFS	15
2.1 Souffrance psychique des patients en fin de vie : anxiété, tristesse, révolte	15
2.1.1 L'anxiété : un sentiment qui a trait au futur, produit par l'imaginaire	15
2.1.2 La tristesse : qui a trait au passé qui n'est plus, à la perte.....	16
2.1.3 La révolte : qui a trait au sentiment d'injustice, de non-sens.....	16
2.2 Soulager la souffrance en prenant soin des « capacités de vie » de la personne	17
2.2.1 Une réponse médicale centrée sur la demande du patient.....	17
2.3 Nécessité d'anticiper la survenue des symptômes d'inconforts.....	19
2.4 Nécessité d'une démarche médicale rigoureuse	20

2.5	Approche médicamenteuse de l'anxiolyse : pharmacologie des benzodiazépines.....	20
2.5.1	Structure et propriétés physico-chimiques des benzodiazépines	20
2.5.2	Pharmacodynamie des benzodiazépines	22
2.5.3	Pharmacocinétique des benzodiazépines.....	24
2.5.4	Indications des benzodiazépines.....	31
2.5.5	Principaux effets secondaires.....	32
2.5.6	Surdosage	33
2.6	Les enjeux de la forme galénique habituellement utilisée pour le traitement de l'anxiété en soins palliatifs	34
2.5.1	La voie orale	34
2.5.2	Les voies injectables	34
2.5.3	La voie gingivo-labiale	35
PARTIE 3 : Etude quantitative de la faisabilité, de l'acceptabilité et l'efficacité de l'alprazolam XANAX® par voie gingivo-labiale dans le traitement de l'anxiété aiguë en soins palliatifs		
3.1.	Introduction.....	37
3.2.	Méthodologie	39
3.3.	Résultats	42
3.3.2.	Critère de jugement principal.....	42
3.4.	Discussion	45
3.4.2.	Rappel des principaux résultats	45
3.4.3.	Implication des résultats dans la pratique clinique.....	45
3.4.4.	Validité interne.....	45
3.4.5.	Validité externe	47
3.4.6.	Suggestions pour les futures recherches	47
CONCLUSION		49
BIBLIOGRAPHIE.....		51
ANNEXES.....		54
SERMENT D'HIPPOCRATE		61
Résumé.....		63

PARTIE 1 : SOINS PALLIATIFS : DEFINITIONS, HISTOIRE ET PRINCIPES FONDAMENTAUX

1.1. Définitions et approches des soins palliatifs

L'étymologie du mot palliatif vient du latin *pallium*, qui désignait dans la Rome antique un long manteau de laine venant recouvrir le corps des hommes et ainsi l'habiller, le cacher. Le terme médical de soins palliatifs relève de cette étymologie dans le sens où l'approche médicale « palliative » tente non pas de traiter la pathologie, mais de traiter les inconforts et difficultés qu'elle génère. En quelque sorte, il s'agit de mettre un manteau sur la souffrance, de diminuer au mieux son expression.

Contrairement au « pallium », l'accompagnement ne cherche pas à « faire taire » chimiquement l'expression de la souffrance psychique, mais à proposer une relation adaptée, aidante, envers la personne en souffrance.

« Soins palliatifs » et « accompagnement » sont donc à distinguer, mais se veulent indissociables dans une approche médicale soucieuse de répondre au mieux aux attentes des patients.

En 2021, l'OMS définit les soins palliatifs comme des soins actifs et complets, donnés aux malades dont l'affection ne répond plus au traitement curatif. La SFAP complète cette définition en précisant la nécessité d'une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale.

L'OMS définit les objectifs des soins palliatifs (1) : améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, en prévenant et soulageant les souffrances physiques, psychologiques et spirituelles. La SFAP ajoute la souffrance sociale. L'OMS insiste sur l'importance d'une prise en charge précoce et précise des douleurs. Le soignant de soins palliatifs considère la mort comme un processus normal. En phase terminale de la maladie, il ne cherche ni à l'accélérer ni à repousser la survenue du décès. L'approche pluridisciplinaire, avec des professionnels soignants (médecin, infirmière, aide-soignant, kinésithérapeute, diététicien, psychomotricien) et non soignants (psychologue, travailleur social, art-thérapeute, représentant du culte, esthéticien, agent des services hospitaliers, bénévoles) est garante d'un accompagnement global de la personne, dans ses dimensions physique, psychique, sociale et spirituelle. La famille est membre à part entière de la relation de soin, en particulier lorsque le patient est pris en charge à son domicile.

Des thérapies venant des soins oncologiques curatifs tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie, peuvent s'inscrire dans une prise en charge palliative, afin de traiter certains inconforts. De même pour des investigations d'imagerie, de biologie, ou des gestes interventionnels (pose de pompe intrathécale, d'endoprothèse...). Cette distinction classique entre palliatif et curatif, est désignée dans le monde anglo-saxon par deux termes différents : "cure" (guérir) et "care" (prendre soin). Ces deux façons de soigner sont complémentaires.

Dans sa définition des soins palliatifs, la SFAP précise que la mort est considérée comme un processus naturel, faisant partie de la vie. Les soignants doivent être vigilants à ne pas initier de traitement déraisonnable, ils privilégient la qualité de vie du sujet, et accompagnent les proches y compris dans leur période de deuil. L'interdit de tuer est fondamental, les soins doivent être proportionnés aux symptômes.

Les soins palliatifs peuvent être pratiqués dans des structures de soins : unité de soins palliatifs (USP) ou lits identifiés soins palliatifs (LISP) au sein d'un service conventionnel, ou à domicile si les conditions sont réunies. Nous reviendrons sur les particularités du domicile.

1.2. Evolution de la vision de la mort dans la société au cours de l'Histoire

Il est intéressant d'observer l'évolution de la place de la mort dans nos sociétés au cours de l'Histoire. Philippe Ariès distingue 4 périodes (2) :

1.2.1 Première partie du Moyen Âge (V^{ème} au XI^{ème} siècle)

Durant cette période, la mort est un événement qui concerne toute la communauté. Philippe Ariès parle de mort à visage ouvert, caractérisée par une relation naturelle des membres de la communauté concernée avec celui qui va mourir. Le corps du défunt est transporté sans en cacher le visage.

1.2.2 Seconde moitié du Moyen Âge (XI^{ème} au XIV^{ème} siècle)

Cette période est marquée par la grande épidémie de peste noire (qui a tué 30 à 50% de la population européenne en 5 ans). Philippe Ariès parle de mort « ensauvagée » : la mort renvoie à la peur de la dégradation du corps et à celle du jugement dernier.

1.2.3 Siècle du Romantisme (XIX^{ème})

Ce siècle est marqué par l'âge d'or des sentiments, la tristesse de la séparation est au premier plan. Les deuils durent plusieurs années et l'on fera volontiers des petites chapelles de souvenirs dans les maisons. L'autre ne meurt pas tant que l'on pense à lui.

1.2.4 Epoque contemporaine (XX^{ème} et XXI^{ème} siècle)

Notre société est marquée par la science et la technique. Au cours du XX^{ème} siècle s'est installée peu à peu une « expulsion » de la mort en dehors des foyers. Nous sommes entrés dans une société marquée par une mort interdite, aboutissant à un déni de la mort, devenue un tabou.

Dans cette vision contemporaine de la mort et de la souffrance, le soignant est face à 3 impasses :

- l'abandon du malade : la prise en charge du patient devient complexe et sort du champ de la médecine habituelle, le soignant déserte alors la chambre du patient.
- l'acharnement thérapeutique : face aux symptômes d'inconfort, le médecin propose une réponse avant tout technique et disproportionnée.
- l'euthanasie, définie par la HAS comme :
 - une intention : répondre à une demande de mort du patient.
 - un moyen : donner la mort.
 - une procédure : injecter un produit létal.
 - une temporalité : la mort est provoquée rapidement par un produit létal.
 - une législation : elle est illégale en droit français. L'auteur d'une euthanasie peut être condamné pour homicide ou empoisonnement. En France l'euthanasie est parfois déguisée : arrêt précoce de l'hydratation, augmentation des doses de médicaments antalgiques ou sédatifs avec l'intention d'accélérer la survenue du décès.

Elle est à distinguer de la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès, légale depuis la Loi Leonetti Claeys de 2016.

Les soins palliatifs sont nés en réaction à ces impasses, afin de proposer une autre façon de prendre soin (to care) des malades incurables (le « cure » n'est plus possible).

1.3. Histoire des soins palliatifs

1.3.1. Aux origines du « prendre soin »

L'Homme prend soin des malades depuis les fondements de notre humanité. Yves Coppens, paléontologue français ayant participé à la découverte de Lucy, racontait devant le collège de France en septembre 2000, la découverte d'une sépulture datant de -100 000 ans dans le désert irakien. La dépouille appartenait à un homme dont l'examen du squelette permettait d'affirmer la présence de multiples fractures consolidées de son vivant, ainsi qu'une cécité monoculaire. Malgré son lourd handicap et les contraintes liées au nomadisme, cet homme avait survécu grâce à sa communauté qui avait pris soin de lui.

1.3.2. Le Moyen Âge

Au début du Moyen Âge, en France, sont nés les premiers hospices, appelés Hôtels-Dieu, dont le premier fut fondé à Paris par Saint Landry en 651 (3). Ces lieux avaient pour vocation l'accueil des plus pauvres : malades, mendiants ou pèlerins.

1.3.3. Fin XIX^{ème} – début XX^{ème} siècle

Au XIX^{ème} siècle à Lyon, Jeanne Garnier perd son mari et ses 2 enfants. Avec l'aide d'autres veuves, elle décide à 24 ans d'accueillir chez elle des femmes incurables, atteintes de plaies vives. Ensemble, elles fondent l'œuvre du Calvaire en 1842. En 1874, Aurélie Jousset crée un lieu d'accueil spécifique pour ces femmes, « Le Calvaire » à Paris, qui deviendra la Maison Jeanne Garnier (4). Malgré les souffrances des malades accueillis, la convivialité était de mise, par exemple la journée finissait systématiquement par un « repas de famille ». D'autres établissements de l'œuvre du Calvaire sont ensuite créés en France, dont la clinique Sainte Elisabeth à Marseille en 1881, puis la Maison des dames du Calvaire en 1906 à Bordeaux. En 1920, l'association des Dames du Calvaire est reconnue d'utilité publique, ce qui lui permet de recevoir des dons (5).

1.3.4. Seconde moitié du XX^{ème} siècle en occident

Au cours de la seconde moitié du XX^{ème} siècle, la médecine fait de grands et rapides progrès. Les patients vont davantage mourir à l'hôpital que dans les foyers, et la mort va disparaître du quotidien. Elle devient taboue pour la société et synonyme d'échec pour les soignants (2) à partir des années 1970.

Malgré cette pensée dominante en occident, plusieurs professionnels de santé vont oser une autre approche de la fin de vie.

Une psychiatre d'origine Suisse, Elisabeth Kübler Ross, travaille à partir de 1965 aux Etats Unis auprès de personnes atteintes de maladies graves. Elle y découvre la demande des patients de parler de leur mort et l'importance du tact et du « langage symbolique » dans le dialogue (6). Elle publie *On death and dying* en 1969, traduit en français en 1974 sous le titre *Les derniers instants de la vie*. Elle décrit l'évolution du processus psychique des patients après l'annonce d'une maladie grave. Elle distingue cinq étapes qu'elle nomme « étapes de deuil » : le déni, la révolte, le marchandage, la dépression, l'acceptation. Elle invite médecins et soignants à faire confiance aux ressources psychiques du malade. Elle propose aussi aux médecins à se décentrer du traitement médicamenteux systématique de la souffrance psychique, pour laisser une place à l'accompagnement de la personne. En 1967 en Angleterre, Cicely Saunders fonde le Saint Christopher Hospice à Londres, où sont pris en charge les patients cancéreux et tuberculeux. D'abord assistante sociale, elle sera infirmière puis médecin. Elle développe une approche globale de la douleur, dans ses dimensions physique, sociale, morale et spirituelle. Elle initie une nouvelle démarche rationnelle afin de « trouver l'origine des symptômes d'un mal désormais incurable » (7), pour les malades en phase terminale. Pour elle, les malades incurables ne restent pas indéfiniment « dépressifs » après le traumatisme de l'annonce d'un diagnostic et d'un pronostic sombre, à condition que l'on n'oppose pas au malade un mur de silence. Cette évolution peut être positive, mais nécessite un dialogue, avec l'équipe médicale notamment. En 1975, au Canada, le Dr Balfour Mount rend possible cette nouvelle conception du soin des patients incurables dans un grand centre hospitalo-universitaire, l'hôpital Royal Victoria à Montréal. En créant la première unité de soins palliatifs, Balfour Mount donne sa triple vocation d'un tel service au sein d'un établissement de soins : prendre en charge les malades en situation complexe, former aux soins palliatifs les autres professionnels de santé, développer la recherche dans ce domaine.

Ces 3 acteurs, Cicely Saunders, Elisabeth Kubler Ross et Balfour Mount ont eu un impact majeur dans l'émergence des soins palliatifs en Occident.

1.3.5. Emergence des soins palliatifs en France

En France, en 1977, le premier signe du malaise des soignants face à l'acharnement thérapeutique est manifesté à travers un article de la « Revue de l'infirmière ». L'article avait pour titre « Quand le mot guérir n'a plus de sens ». En 1984, l'article « *Sur la pente de l'euthanasie* », publié dans la revue *Etudes* par Patrick Verspieren, met au jour un paradoxe courant dans les hôpitaux français : les patients sont souvent sous-traités de leur douleur par peur d'utiliser les dérivés de morphine ; et lorsque les opioïdes sont utilisés, cela se fait de façon inadaptée, sous forme de cocktail (mis en place initialement dans le contexte de la médecine de guerre). Ce mélange de DOLOSAL®, de LARGACTIL® et de PHENERGAN®, était utilisé comme soluté pour faire taire la souffrance, qu'elle soit physique ou psychique, sans aucune discrimination symptomatique et en induisant un effet sédatif majeur. D'une bonne intention initiale (soulager les patients), avec un moyen peu adapté, l'usage des cocktails a souvent glissé vers une intention mortifère : le DLP était régulièrement augmenté en débit afin d'obtenir une mort plus rapide. A partir des années 1980, la société va se mobiliser pour les soins palliatifs. De nombreuses associations voient le jour : JALMALV (1983), l'Association pour le développement des Soins Palliatifs ASP (1984), Albatros (1993). Elles ont pour objectifs de faire changer le regard de la société sur les patients incurables et la mort, et de coordonner des équipes de bénévoles pour l'accompagnement des personnes en fin de vie. L'Association pour le Droit de Mourir dans la Dignité est créée durant cette décennie, afin de militer pour la légalisation de l'euthanasie. Le débat sociétal est lancé.

En août 1986 sort la circulaire Laroque, relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale. Elle organise les soins palliatifs, avec notamment la création d'USP : le Dr Abiven fonde la première USP dans une clinique privée parisienne en 1987, puis le Dr Révillon dans l'hôpital publique de Saint Malo. Le premier centre de soins palliatifs est fondé à l'Hôtel Dieu de Paris sous la direction du Dr Lassaunière, avec les premières équipes mobiles.

En janvier 1990, les différents acteurs des soins palliatifs s'unissent pour créer la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP). L'importance de la collaboration soignants/bénévoles, le rôle des associations dans l'accompagnement sont mis en valeur. La SFAP sera l'interlocuteur privilégié du gouvernement sur les questions relatives à la fin de vie.

La loi hospitalière de 1995 rappelle l'importance de la prise en charge de la douleur, l'assistance morale des patients et la lutte contre l'acharnement thérapeutique dans les établissements sociaux et médico-sociaux (8). Elle rappelle l'interdit de provoquer la mort délibérément.

En 1999, les soins palliatifs deviennent un droit. Les associations de bénévoles doivent former leurs membres et établir des conventions avec les établissements de santé. Le « congé d'accompagnement d'une personne en fin de vie » est créé. Cette loi est un tournant dans le développement des soins palliatifs en France, elle est adoptée à l'unanimité grâce à l'engouement du sénateur Lucien Neuwirth. Il s'en suit le plan triennal dit Kouchner qui vise à maintenir l'élan du développement des soins palliatifs. Trois plans nationaux de développement des soins palliatifs se succèdent entre 2002 et 2018. Le premier (2002 à 2005) promeut le développement des soins palliatifs au domicile. Le deuxième (2008-2012) promeut le développement de soins palliatifs extrahospitalier, la diffusion au grand public de la culture palliative, et le développement des soins palliatifs pédiatriques. En 2012, la commission de réflexion sur la fin de vie publie le rapport Sicard. Il constate l'inégalité et l'insuffisance de l'offre de soins palliatifs en France (9). Le troisième plan triennal (2015-2018) promeut le développement des SP à domicile, la réduction des inégalités d'accès aux SP sur le territoire français, l'implantation de la démarche palliative dans la pratique des professionnels de santé. Un nouveau plan national est en cours de 2021 à 2024, avec pour objectifs d'augmenter l'offre de soins, développer la formation et la recherche, et proposer les SP de façon plus précoce dans le parcours des patients. La sphère médiatique française relate de nombreuses affaires qui conduisent souvent le législateur à libéraliser les pratiques. Les nouvelles élections présidentielles de 2022 ont été l'occasion de relancer le débat sur la légalisation de l'euthanasie en France.

1.4. Valeurs et principes fondamentaux des soins palliatifs

Les soins palliatifs sont établis sur un concept théorique et sur une pratique.

1.4.1. Le concept théorique

Le concept théorique relève lui-même d'un choix philosophique et d'une position éthique :

- Position philosophique : la mort est un évènement normal de la vie.
- Position éthique : le respect inconditionnel de la personne, considérée dans sa globalité. Cette notion renvoie à la personne humaine dans ses dimensions physique, psychique, sociale et spirituelle. Le respect inconditionnel de la personne est inhérent au fait que sa dignité est intrinsèque à son humanité. Elle ne dépend pas de son état de santé, ni de l'avancé de la maladie ou du degré de vulnérabilité. Il arrive parfois que les patients aient le sentiment que leur dignité est mise à mal par la dépendance induite par la maladie. Le soignant, par le soin donné à ses gestes, ses paroles, son regard, permet de manifester cette dignité masquée par les circonstances. La position éthique des soins palliatifs exclut de son champ la pratique de l'euthanasie et donne une large part à la culture du questionnement éthique dans les actes posés au quotidien.

1.4.2. La pratique

Elle consiste à répondre aux besoins spécifiques des personnes atteintes de maladies incurables et de pronostic létal, après évaluation de leurs besoins. Cette évaluation se fait à partir du malade, de sa place propre, et non à partir du point de vue des soignants ou de la famille. Elle passe par un nécessaire dialogue soignant/soigné, et une écoute.

1.5. Les particularités des soins palliatifs au domicile

Nous distinguons 3 particularités au domicile, par rapport à une structure institutionnelle de soins : l'absence de soignant disponible en permanence, un environnement non conçu pour les soins et le coût que représentent les aides humaines et matérielles.

1.5.1 Absence de soignant disponible en permanence

La présence d'aide humaine au domicile permet d'assister la personne malade en fin de vie dans ses besoins du quotidien. Ces besoins sont évalués par le patient, avec éventuellement l'aide d'une assistante sociale. Selon les besoins et les moyens dont dispose le patient, le nombre de passages infirmiers ou d'heures d'aide-ménagère/auxiliaire de vie est déterminé, de cela dépend le tarif de la prestation. Les passages infirmiers sont pris en charge par

l'Assurance Maladie et d'autres aides peuvent financer une partie des aides à domicile (cf § 1.5.3).

1.5.1.1 Infirmière et aide à domicile

Le jour, des aides humaines peuvent être mises en place :

- Infirmière : elle peut passer tous les jours ou seulement quelques jours dans la semaine, y compris le week-end et les jours fériés ; et d'une à trois fois par jour. Ses rôles propres sont : préparation et administration des médicaments, aide à la toilette, surveillance des fonctions vitales si nécessaire, lien avec le médecin traitant ou avec le médecin de l'équipe mobile de soins palliatifs.
- Aide-ménagère : elle aide pour le ménage, les courses et la préparation des repas.
- Auxiliaire de vie : elle détient un diplôme d'état (auxiliaire de vie sociale), et aide à la toilette, aide au repas, au transfert, ménage, aide administrative).
- Un technicien d'intervention sociale et familiale (TISF) peut également intervenir au domicile pour une aide dans les gestes de la vie quotidienne, en cas de difficultés sociales. Ces aides ne sont pas effectives 24 heures sur 24, contrairement à la structure institutionnelle.

La nuit, il est possible de bénéficier d'un garde-malade, néanmoins la famille est souvent la seule personne sur place. L'entourage n'a pas, a priori, de compétence paramédicale ni médicale particulière, mais parfois elle participe aux soins de nursing, voire plus.

Le lien qui unit patient et soignant au domicile est souvent plus intime qu'en institution, du fait de la continuité des relations (moins de changement de personnel). La dynamique relationnelle y est souvent plus intense. Néanmoins les soignants ont moins l'habitude de prendre en charge des patients en fin de vie ou inconscient. Les proches du patient ont une place plus importante au domicile qu'en institution, ils sont davantage aidant. Ceci peut être difficile à porter lorsque les soins sont lourds ou que la souffrance du patient est mal soulagée. Le soignant du domicile s'implique et donc s'expose plus qu'à l'hôpital. Dans ce contexte l'intervention d'une aide extérieure peut s'avérer nécessaire.

1.5.1.2 Hospitalisation à domicile (HAD)

L'HAD est définie comme une hospitalisation à temps complet au cours de laquelle les soins sont effectués au domicile du patient. Elle a pour objectif la réalisation et la prise en charge par l'Assurance Maladie de soins lourds que nécessitent souvent les soins palliatifs.

Elle requiert 3 éléments :

- Un accord du médecin prenant en charge le patient,
- Des conditions adaptées du domicile (domicile personnel ou Établissement pour personnes âgées dépendantes),
- Un accord de la famille.

Elle aide à la coordination entre médecin et équipe sanitaire et sociale de ville, adapte le domicile aux soins, en prenant en compte l'entourage et l'environnement du patient. Elle est mise en place sur prescription du médecin traitant ou d'un médecin hospitalier avec l'accord du médecin traitant, ce dernier ayant la responsabilité médicale des soins au domicile.

1.5.1.3 L'équipe mobile de soins palliatifs

Les soignants du domicile peuvent être aidés par l'intervention d'une équipe mobile de soins palliatifs au domicile (EMSP). Les EMSP assurent chaque année en France le suivi d'environ 65 000 patients, mais leur présence de façon inégale sur le territoire laisse souvent les médecins et infirmiers libéraux seuls face aux situations de fin de vie au domicile. L'EMSP est sollicitée par le médecin traitant ou le médecin hospitalier prenant en charge le patient. Elle ne pratique pas de soins mais intervient pour une évaluation des besoins des patients et de leur entourage en termes de soins palliatifs. L'équipe mobile dispense des conseils, notamment pour la prise en charge des symptômes d'inconforts. La réalisation de prescriptions anticipées est fréquente afin d'anticiper ces symptômes. Elles permettent de disposer des médicaments au domicile, ce qui permet à l'IDE de les utiliser en cas de besoin. Un des avantages des EMSP est la mise à disposition d'une permanence téléphonique jour et nuit, pour les familles et les équipes soignantes intervenant au domicile.

Toutefois, en cas de symptôme aigu nécessitant un traitement par voie injectable, l'infirmière n'est pas forcément joignable et mobilisable rapidement. Il s'en suit une réelle difficulté, que l'urgence soit réelle ou qu'elle soit relative. Cette difficulté est particulièrement importante la nuit ou lorsque le logement du patient est éloigné de la structure de soin.

Les EMSP sont souvent organisées en réseau, et rattachées à une institution prodiguant des soins palliatifs. Elles peuvent intervenir au domicile ou en maison de retraite.

1.5.2. Un environnement non conçu pour les soins

La dépendance induite par la maladie nécessite souvent un aménagement particulier du domicile. Par exemple, l'utilisation d'un fauteuil roulant nécessite d'avoir une salle de bain et des portes suffisamment larges, un lit médicalisé avec un matelas adapté à la prévention des escarres nécessite de la place pour l'installer... La prescription de matériel médical est faite par le médecin traitant ou le spécialiste. Des prestataires de service en santé se chargent de livrer et d'installer le matériel. La liste des produits et prestations remboursables établit le matériel médical remboursé (10). Le pharmacien peut aider dans cette démarche.

Une troisième particularité du domicile est le coût que ces aides humaines et matérielles peuvent induire pour le patient et son entourage. Il existe des aides financières pour cela

1.5.3 Coût des aides humaines et matérielles

1.5.3.1 Le fonds national d'action sanitaire et sociale (FNASS)

Le FNASS est une aide propre aux soins palliatifs et qui relève de la CPAM. Pour bénéficier de cet aide une EMSP ou une HAD doit être mise en place. Cette aide dépend des revenus.

1.5.3.2 L'allocation personnalisée d'autonomie (APA)

L'APA concerne toute personne dépendante vivant à domicile ou en EHPAD. Elle n'est pas propre aux soins palliatifs. Elle ne concerne que les patients âgés de plus de 60 ans, résidant en France et avec un certain degré de dépendance. Pour ceux ne pouvant recevoir l'APA, la prestation de compensation du handicap est possible. Elle dépend de la maison départementale pour les personnes handicapées (MDPH), et nécessite au préalable la reconnaissance du handicap par celle-ci. Les patients relevant de soins palliatifs au domicile ont souvent une cinétique d'apparition et d'accroissement de la dépendance qui ne permet pas de disposer du temps nécessaire à la mise en place de cette allocation.

1.5.3.3 Les mutuelles

Les mutuelles peuvent aussi prendre en charge du temps de passage au domicile, notamment en sortie d'hospitalisation, ou si une chimiothérapie ou radiothérapie est en cours.

Après avoir défini les soins palliatifs, décrit le contexte historique dans lequel ils ont émergés, et décrit les réalités du domicile, nous verrons dans une deuxième partie les valeurs promues par les soins palliatifs et les différentes utilisations des benzodiazépines (BZD) dans le traitement de l'anxiété en fin de vie.

PARTIE 2 : LE TRAITEMENT DE L'ANXIÉTÉ À L'AUNE DES VALEURS DES SOINS PALLIATIFS

2.1 Souffrance psychique des patients en fin de vie : anxiété, tristesse, révolte

L'épreuve de la maladie grave expose inexorablement le patient à des sentiments difficiles. Parmi ceux-ci les soignants sont le plus souvent témoins de sentiments de peur, de tristesse et /ou de révolte. Ces sentiments douloureux sont trop souvent perçus par les professionnels de santé comme relevant d'une même et unique entité, facilement qualifiée d'« anxiété ». Il est pourtant essentiel de bien différencier ces réalités pour permettre d'apporter une réponse (médicamenteuse ou relationnelle) adaptée aux besoins du patient.

2.1.1 L'anxiété : un sentiment qui a trait au futur, produit par l'imaginaire

Les psychiatres définissent l'anxiété (terme médical de l'angoisse) comme une peur sans objet, par opposition à la phobie. Le DSM-V, référentiel de psychiatrie américain, définit le trouble anxieux généralisé comme un souci excessif, non contrôlable, et non justifié par des éléments réalistes. Il s'agit d'un syndrome anxieux, comprenant le symptôme anxieux. Il convient de distinguer l'anxiété généralisée (chronique), de l'attaque de panique ou crise d'angoisse (aiguë). Cette dernière désigne une entité nosologique particulière, correspondant à une association de symptômes physiques, psychiques et comportementaux, de début et de fin brutale, pendant une durée déterminée (20-30 minutes en moyenne) (11).

Kierkegaard dans *le concept de l'angoisse*, explique l'origine de l'angoisse comme inhérente à l'usage de la liberté. Jean-Paul Sartre dans *l'être et le néant*, distinguera la peur de l'homme au bord du précipice qui pourrait tomber, de l'angoisse de l'homme au bord du précipice qui voudrait tomber, autrement dit qui pourrait user de sa liberté pour sauter. La peur serait appréhension de l'extérieur, alors que l'angoisse appréhension de soi, de sa liberté.

Pour notre étude qui concerne des malades en fin de vie, nous parlerons d'accès anxieux aigu, qui s'apparente à de l'anxiété aiguë, sans correspondre en tout point à l'attaque de

panique. La perspective de la dégradation des capacités physiques ou psychiques, de la mort à venir, de la souffrance pouvant se majorer, le questionnement douloureux sur le devenir des proches, sont autant de motifs de peur. L'accès anxieux du malade est ainsi produit par un imaginaire anticipant un avenir difficile, en lien notamment avec l'évolution de la maladie. Il s'accompagne de manifestations physiques : modification de l'expression du visage et notamment du regard, de la voix, de la relation à autrui, accélération du rythme cardiaque. En cas d'intensité trop forte de cette réaction anxieuse, le patient pourra être aidé, au moins ponctuellement, par un traitement médicamenteux.

La réaction anxieuse peut aussi être en lien avec une défaillance physique mettant en jeu directement les fonctions vitales. Son intensité peut alors être importante, directement en lien avec la défaillance physiologique (dyspnée, anoxie, accès de douleur intense). Le soulagement de cette réaction anxieuse est une urgence médicale, relevant notamment de l'administration d'une benzodiazépine d'action très rapide tel que le midazolam HYPNOVEL® injectable, à dose nécessaire et suffisante pour soulager le patient de son angoisse.

2.1.2 La tristesse : qui a trait au passé qui n'est plus, à la perte

Contrairement à l'anxiété qui relève de l'imaginaire, de la projection dans le futur, la tristesse est liée à la douloureuse perte de ce qui était et qui n'est plus : perte des capacités physiques ou psychiques, du sentiment d'immortalité, des repères familiaux, des valeurs jusque-là considérées comme essentielles. La tristesse se dévoile dans les propos du patient, dans son regard, sa voix, l'inhibition de sa capacité à l'action. Si la tristesse procède d'un sentiment « normal » dans la confrontation à la maladie grave (cf les étapes du deuil § 1.3.4), elle peut relever toutefois d'une médicalisation lorsqu'elle se prolonge dans le temps de façon marquée. Les psychiatres parlent d'épisode dépressif caractérisé après 15 jours d'évolution des symptômes. Ce repère nous semble adapté en soins palliatif.

2.1.3 La révolte : qui a trait au sentiment d'injustice, de non-sens

La révolte se distingue aussi de l'anxiété. Elle peut se manifester par un sentiment de colère, ou d'agitation, ou bien par une demande de mort. Elle est liée au non-sens que peut avoir la maladie et ses conséquences : souffrance, dépendance ... Elle est prise en charge par un accompagnement psychologique ou spirituelle, et lorsque l'agitation est trop importante ou

inconfortable, voire dangereuse pour le patient ou son entourage, par l'administration d'un neuroleptique.

2.2 Soulager la souffrance en prenant soin des « capacités de vie » de la personne

Le fait de soulager l'anxiété relève de cet objectif, largement admis, de soulager la souffrance afin d'améliorer la qualité de vie. Mais, si les soins palliatifs sont soucieux d'apaiser la souffrance, ils sont aussi soucieux de respecter le cheminement psychique de la personne malade, de promouvoir des occasions d'expériences enrichissantes, de croissance personnelle et spirituelle, et d'accomplissement individuel. L'abord médical de la souffrance psychique des personnes en fin de vie requiert comme nous l'avons vu en définissant les notions de soins palliatifs et d'accompagnement en fin de vie (cf § 1.1), requiert un ajustement permanent des soignants, entre deux approches qui se veulent complémentaires et non exclusives l'une de l'autre. D'une part l'approche médicamenteuse, qui relève du « pallium », du manteau qui « recouvre la souffrance psychique » en diminuant son expression dans le but d'améliorer le confort du patient. D'autre part l'accompagnement, lequel relève d'une aide relationnelle. Dans cette seconde perspective, la souffrance psychique n'est pas considérée comme étant un « symptôme à traiter », mais comme étant un sentiment difficile, habitant une personne vivant l'épreuve de la maladie grave. En faisant taire la souffrance, l'approche médicamenteuse est à risque d'entraîner une surdité envers ce qui « parle » et ce qui s'inscrit dans une élaboration psychique nécessaire et utile, face à l'épreuve de la maladie grave.

Ainsi, dans la perspective d'une approche globale et respectueuse de la personne, le pallium s'inscrit comme étant au service des capacités de vie du patient, en diminuant l'intensité de cette souffrance si le patient le souhaite, sans nuire à la dimension relationnelle du soin et de l'accompagnement. La place du « curseur médical » entre l'approche médicamenteuse et le soin relationnel est à ajuster en permanence, en donnant une place centrale au désir exprimé du patient et de son attente, notamment vis-à-vis du médecin.

2.2.1 Une réponse médicale centrée sur la demande du patient.

Donner une place essentielle à l'expression de la demande du patient, avant de traiter la souffrance psychique par l'usage de psychotropes, c'est accepter de faire l'expérience de l'altérité telle que décrite par le philosophe Emmanuel Lévinas¹. On identifie 2 risques dans l'usage de psychotropes anxiolytiques : la réponse technicienne et la sédation disproportionnée.

2.2.1.1 La réponse technicienne

Le premier risque est d'apporter une réponse technicienne médicamenteuse qui ne tient pas compte de la demande réelle du patient. En effet, la plainte anxieuse n'est pas nécessairement demande de soulagement. Elle peut relever du simple besoin du malade de communiquer sur ce qu'il vit. Une réponse médicamenteuse trop facilement systématique relève alors du besoin d'action du soignant, voire du besoin d'échapper à la difficulté de la relation marquée par l'anxiété du patient. Pour illustrer notre propos, prenons le cas d'un patient d'une soixantaine d'année, atteint d'un cancer incurable, que nous avons reçu pour sa fin de vie dans notre USP. Il se plaignait d'une insomnie à son arrivée, nous avons donc introduit un hypnotique. Le lendemain, l'hypnotique n'ayant pas été efficace, nous envisagions d'augmenter les doses. Avant cela nous avons posé la question au patient : « quelque chose en particulier vous préoccupe pour ne pas arriver à dormir ? ». Après un long silence, il évoque le fait qu'il n'a parlé que 5 minutes avec ses enfants depuis 2 ans. Leur relation a été mise à mal par une menace de violence physique de sa part, qu'il regrette aujourd'hui. En fin de visite, il accepte que nous appelions la mère de ses enfants afin d'évoquer l'hospitalisation en soins palliatifs et la maladie cancéreuse évolutive. Sa famille vient finalement lui rendre visite, et il leur demande pardon pour ce geste de menace posé plusieurs années auparavant. Le patient se dira extrêmement soulagé, pacifié. Son sommeil sera par la suite tout à fait bon. Un réflexe technicien aurait spontanément amené le médecin à augmenter les psychotropes, dans l'exercice d'un pouvoir probablement voué à l'échec et certainement sourd aux aspirations réelles du patient. Ainsi la plainte anxieuse

¹ Emmanuel Lévinas évoque le sentiment de mise en responsabilité envers l'autre dans ce qu'il appelle l'expérience du visage. Pour Lévinas, l'expérience que nous faisons devant le dénuement, l'extrême vulnérabilité d'un visage, nous prend en otage. Cette expérience nous convoque, nous met en responsabilité. « Je me sens responsable d'autrui, malgré moi » nous dit Lévinas. La réponse à cette convocation relève pour le médecin d'une proximité par le soin relationnel et médicamenteux. Cette relation de proximité n'est pas négation de toute distance entre l'autre et moi. Elle n'englobe pas l'autre dans mon savoir et dans mon pouvoir.

responsable d'insomnie a permis, par la compréhension du symptôme, de poser un pardon et de retrouver une relation apaisée et vraie entre le patient et ses enfants.

2.2.1.2 La sédation disproportionnée

Le second risque de l'usage des psychotropes est la mise à mal des capacités relationnelles par un effet sédatif prolongé. Ceci est particulièrement vrai en cas de posologie trop élevée ou de durée d'action trop longue. Un effet sédatif, qui prive plus ou moins le patient de sa conscience, est parfois requis pour soulager une souffrance importante et réfractaire aux traitements adaptés (antalgiques, anxiolytiques). Mais le rapport bénéfice/risque d'une anxiolyse doit être pesé avec soins lorsque l'enjeu est la relation.

Jérôme Sainton, dans sa thèse sur les enjeux relationnels de la sédation en fin de vie (12), souligne le dilemme posé au soignant entre le soulagement de souffrances réfractaires et le maintien d'une relation. Il distingue la « sédation palliative », proportionnée, qui s'inscrit dans une perspective relationnelle. Lorsque la souffrance est telle que la relation n'est plus possible, le soulagement de la souffrance peut conduire à la sédation. Et la « sédation terminale » qui s'inscrit dans une perspective technicienne, motivée par une volonté de maîtrise et d'efficacité, au prix d'une rupture relationnelle et d'une anticipation de la mort. Quel que soit le type de sédation, cette « mort relationnelle » de la personne va nécessiter un travail de deuil pour la famille et l'entourage ; deuil de la relation qui est souvent bâtie au fur et à mesure des jours ; deuil aussi de l'autonomie du patient, que l'équipe soignante avait pour mission de conserver au maximum.

Les motivations du prescripteur lors du choix du médicament et de sa posologie doivent donc être éclairées et lucides. Elles ne doivent pas relever d'une fuite de la relation pour ne plus affronter la plainte ou les questions du patient et de sa famille.

2.3 Nécessité d'anticiper la survenue des symptômes d'inconforts

L'usage de prescriptions anticipées est une pratique courante en soins palliatifs. Ceci est vrai aussi bien au domicile qu'en milieu hospitalier. Au domicile, elles permettront aux infirmières libérales de disposer des médicaments sur place, pour les utiliser en cas de besoin, même

lorsque la pharmacie est fermée. Les indications d'utilisation des prescriptions anticipées sont importantes à expliquer aux IDE libérales qui ont moins l'habitude de manier ces médicaments que celle d'USP. Une trace écrite doit être mise à disposition. Dans le cadre réseau d'équipe mobile des Bouches-du-Rhône, une permanence téléphonique jour et nuit est assurée, il est demandé aux professionnels de santé du domicile d'appeler la permanence avant d'initier une prescription anticipée.

2.4 Nécessité d'une démarche médicale rigoureuse

Une démarche médicale particulièrement rigoureuse est nécessaire en soins palliatifs. En effet les patients sont souvent fragilisés par la maladie (dénutrition, insuffisance rénale, insuffisance hépatique), et l'interrogatoire est parfois difficile. Il faudra choisir la classe médicamenteuse adaptée à la symptomatologie de l'anxiété, à sa physiopathologie, et au degré d'urgence. Il faudra également choisir la bonne posologie (soulagement suffisant à la dose efficace la plus faible) ; et le mode d'administration le plus adapté et facilement réalisable (notamment au domicile), selon le rapport bénéfice/risque attendu du médicament utilisé.

2.5 Approche médicamenteuse de l'anxiolyse : pharmacologie des benzodiazépines

2.5.1 Structure et propriétés physico-chimiques des benzodiazépines

2.5.1.1 Structure chimique

La structure chimique commune aux différentes molécules de la famille des BZD est le noyau 2,3-diazabicyclo[5.4.0]undéc-3,5,7,9,11pentaène. Les différentes molécules de cette famille portent différents substituants sur ce squelette de base.

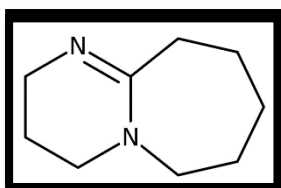


Figure 1 : noyau 2,3-diazabicyclo[5.4.0]undéc-3,5,7,9,11pentaène

A titre d'exemple voici les structures chimiques de l'alprazolam XANAX[®], du midazolam HYPNOVEL[®] et de l'oxazépam SERESTA[®], où l'on retrouve le noyau BZD.

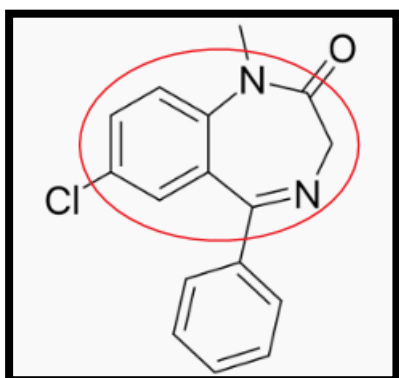


Figure 2 : structure chimique du diazépam

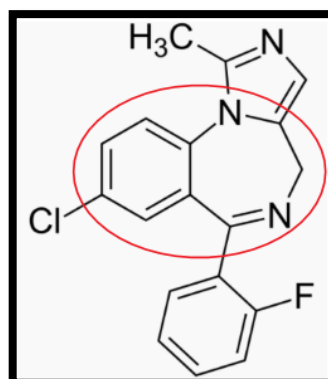


Figure 3 : structure chimique de l'alprazolam

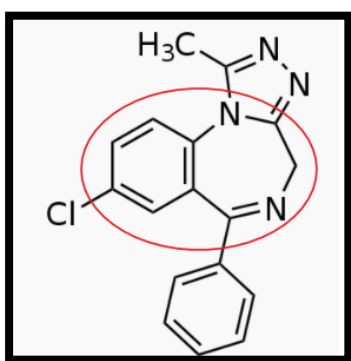
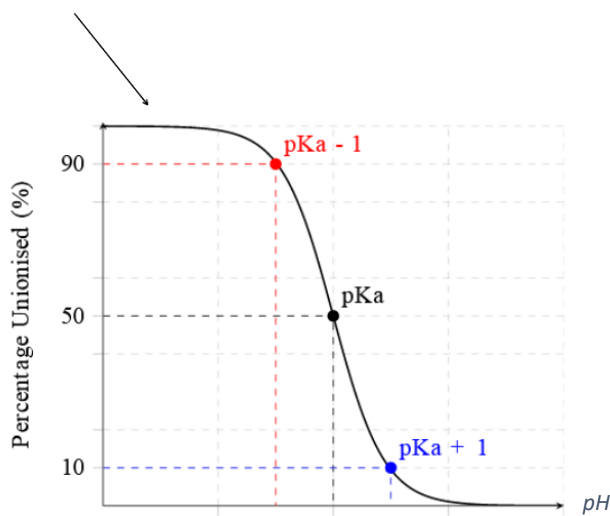


Figure 4 : structure chimique du midazolam.

2.5.1.2 Propriétés physiques

L'alprazolam étant la molécule choisie pour notre étude, nous ne développerons que les propriétés physiques de celle-ci. L'alprazolam est une molécule de petite taille et lipophile. Son pKa (force de l'acidité) est élevé ($pK_a = 18$), c'est donc une molécule basique. La bouche est un milieu neutre ($pH = 7$), or une molécule basique dans un milieu neutre sera en majorité peu ionisée (cf schéma ci-dessous), donc l'alprazolam est peu ionisé au pH buccal.

Alprazolam au pH buccal



$$Pka_{alprazolam} - 1 = 18 - 1 = 17$$

$$Pka_{alprazolam} + 1 = 18 + 1 = 19$$

$$pH \text{ buccal} = 7$$

Figure 5 pourcentage de molécule non ionisé selon le pKa de la molécule.

Ces trois caractéristiques permettent à l'alprazolam de passer aisément la barrière de la muqueuse gingivale par diffusion passive.

2.5.2 Pharmacodynamie des benzodiazépines

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Il est présent dans la totalité des zones de l'encéphale, en particulier au niveau des synapses. Il existe de nombreux sous-types de récepteur GABA-A répartis dans différentes zones du cerveau. D'après les imageries fonctionnelles est actif sur 30 à 40% des synapses du SNC. Les BZD ont en communs leur action sur les récepteurs du GABA. Dans l'état actuel des connaissances, il ne semble pas y avoir d'action sélective des BZD sur certain sous-type de récepteur GABA-A.

2.5.2.1 Les récepteurs du GABA

Il existe trois types de récepteurs GABA, nommé GABA-A, GABA-B et GABA-C. Ce dernier aurait un site de liaison pour le baclofène (13). Selon les connaissances actuelles, les BZD se fixent uniquement sur le récepteur GABA-A.

Le récepteur GABA-A est couplé à un canal chlore. Il est localisés exclusivement dans le SNC (14), et en majorité au niveau des synapses, en majorité dans le cortex, le cervelet et l'hippocampe. Le récepteur GABA-A est lui-même composé de différentes sous-unités α , β et γ . Selon leur localisation dans le cerveau, les récepteurs GABA-A sont composés de différentes sous-unités. Par exemple la sous unité $\alpha 2$ est davantage retrouvée dans le

système limbique et est associée à la réponse anxiolytique des BZD (15). L'utilisation régulière et prolongée de BZD réduit la production d'ARN messager codant le récepteur GABA-A, ce qui pourrait expliquer le phénomène de tolérance observé au fur et à mesure des prises (16). En plus d'un site de liaison pour les BZD, il fixe aussi des molécules comme les barbituriques ou l'alcool.

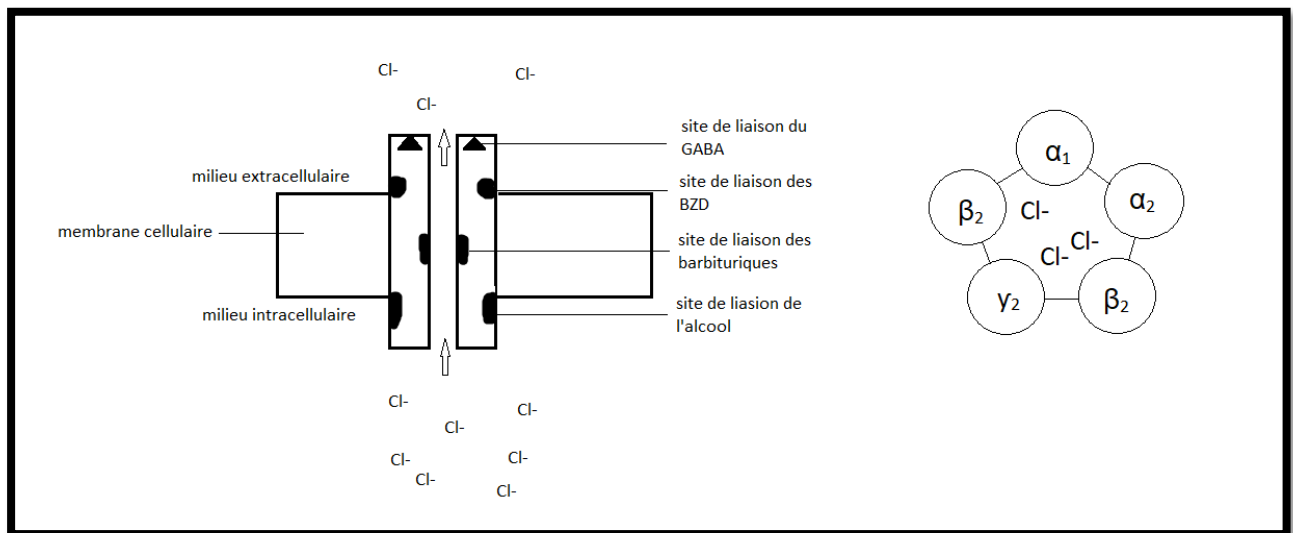


Figure 6 : schéma du récepteur GABA-A. A gauche vu latérale avec ses différents sites de liaison. A droite organisation en rosette du récepteur, avec le canal Chlore au centre. D'après l'article

2.5.2.2 Mécanisme d'action

Les BZD sont modulateurs allostériques des récepteurs GABA-A, c'est-à-dire qu'elles se fixent sur un site différent du ligand GABA. Les BZD en se liant sur le récepteur, potentialisent l'effet inhibiteur du GABA (17). Sans le ligand GABA, les BZD n'ont aucune efficacité.

2.5.2.3 Effets utiles en clinique.

Les benzodiazépines ont cinq principaux effets cliniques :

- Effet anxiolytique : cette action est rapide et reproductible, elle permet une amélioration des manifestations psychiques (sensation de crainte irraisonnée, état d'alerte, tension interne) et physiques (hyperactivité neurovégétative) de l'anxiété.
- Effet sédatif : il est responsable de la somnolence induite par les BZD. Cette somnolence est parfois recherchée dans les BZD hypnotiques (zolpidem et

zopiclone). L'effet sédatif est soumis à une tolérance et s'atténue en quelques jours.

L'effet sédatif est d'autant plus puissant que la demi-vie d'élimination est courte.

- Effet anticonvulsivant : les BZD augmentent le seuil d'excitabilité du SNC. De même, un sevrage trop rapide d'un patient prenant des doses importantes de façon chronique peut provoquer des convulsions.
- Effet myorelaxant : il agit par inhibition des réflexes polysynaptiques facilitateurs sur les motoneurones contrôlant le tonus musculaire. Les BZD ne modifient pas la transmission au niveau neuromusculaire. A forte dose, les BZD peuvent induire un syndrome cérébelleux avec incoordination motrice, d'où la contre-indication de la conduite automobile. Les BZD ont un effet anti-spastique par exemple chez les patients décérébrés ou les blessés médullaires. Elles ont aussi un léger effet dépressur respiratoire, négligeable chez les sujets sains, mais qui doit être pris en compte en cas d'insuffisance respiratoire terminale ou en association avec la morphine.
- Effet amnésiant : cet effet est d'autant plus marqué que la dose est élevée et le traitement prolongé. L'amnésie ne concerne que la mémoire épisodique (souvenirs d'évènements). Les mémoires procédurales (les savoir-faire) et sémantique (connaissance générale indépendamment du contexte) ne sont pas altérées.
- On peut noter un effet orexigène (18), surtout décrit chez l'animal.

2.5.2.4 Relation structure et activité.

Dans l'état actuel des connaissances, aucune différence significative n'a été démontrée entre les différentes BZD, quant à leur mécanisme d'action, excepté une activité sérotoninergique du clonazépam RIVOTRIL® (19).

2.5.3 Pharmacocinétique des benzodiazépines.

Une revue de la littérature de 2008 (20) sur la pharmacologie des BZD montre la prédominance des caractéristiques pharmacocinétiques sur celles pharmacodynamiques dans l'effet clinique, donc dans le choix de la molécule. La demi-vie est la caractéristique la plus importante dans ce choix.

Au vu du nombre important de molécules dans la famille des BZD, nous avons sélectionnés

trois médicaments de la famille des BZD particulièrement utilisés dans l'anxiolyse en soins palliatifs :

- l'alprazolam XANAX® : il s'agit du médicament utilisé pour notre étude. Il a l'AMM pour la prise orale et est à demi-vie intermédiaire (10 à 20 heures) ;
- Le midazolam HYPNOVEL® : il n'existe que sous forme injectable en France, il s'administre par voie intraveineuse ou en sous-cutanée. Son Tmax et sa demi-vie sont très courts ce qui le rend très maniable en pratique clinique ;
- Le diazépam VALIUM® : il est davantage utilisé en soins palliatifs à domicile. Il est surtout utilisé en injectable, il possède une demi-vie longue, il est donc à risque d'accumulation au fur et à mesure des prises.

2.5.3.1 Absorption

L'absorption des BZD est variable selon les molécules et la voie d'administration du médicament. Elle est facilitée par leurs caractéristiques physico-chimiques communes que sont leur faible poids moléculaire et leur caractère lipophile. Bien que toutes soient lipophiles, certaines BZD vont être plus liposolubles que d'autres, et traverser plus rapidement la barrière hémato-encéphalique. Le diazépam et le midazolam sont par exemple particulièrement liposolubles, ce qui pourrait expliquer leur action plus rapide (21). En prise orale, certains facteurs ralentissant la vidange gastrique peuvent diminuer l'absorption, comme la prise alimentaire et l'utilisation de médicaments antiacide ou anticholinergique (22).

Pour illustrer notre propos, et au vu du nombre important de molécules dans la famille des BZD, voici un tableau des principales BZD utilisées en soins palliatifs dans l'anxiolyse; selon les différentes voies d'administration. Les données proviennent du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments, nous ne retenons donc que les voies validées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Tableau 1 : résumé de l'absorption de l'alprazolam, du midazolam et du diazépam, selon les voies orale, injectable et transmuqueuse rectale.

Nom de la molécule	<i>Alprazolam</i> <i>XANAX®</i>	<i>Midazolam HYPNOVEL®</i>	<i>Diazépam VALIUM®</i>
Voie orale			
Tmax	0,5 à 2 heures	Non commercialisée en France	0,5 et 1,5 heures
Biodisponibilité	90 %	X	80 à 100 %
Voie sous cutanée ou intramusculaire	Non commercialisée		Non commercialisée
Tmax	X	30 minutes	X
Biodisponibilité	X	90 %	X
Voie transmuqueuse rectale	Non commercialisée	AMM par voie rectale uniquement	Pas d'AMM par voie rectale, la forme IV est utilisée.
Tmax	X	30 minutes	X
Biodisponibilité	X	50 %	X

Par la voie intraveineuse, quelle que soit la molécule, l'absorption est immédiate et totale.
Aucun de ces médicaments n'a l'AMM pour les voies sublinguale et gingivolabiale.

2.5.3.2 Distribution

Les BZD ont en commun une forte liaison à l'albumine, dont les conséquences sur l'interaction avec d'autres médicaments sont limitées par un volume de distribution important. L'ensemble des BZD passent la barrière hémato-encéphalique (leur site d'action

est le SNC), la barrière placentaire et passent dans le lait maternel. Le rapport lait/plasma est égal à 2 pour le diazépam VALIUM®.

Quelle que soit la voie d'administration, la distribution est similaire pour une même molécule administrée.

Tableau 2 : tableau résumant la distribution de l'alprazolam, du midazolam et du diazépam.

	<i>Alprazolam XANAX®</i>	<i>Midazolam HYPNOVEL®</i>	<i>Diazépam VALIUM®</i>
Volume de distribution	0,5 à 1 L/kg	0,7 à 1,2 L/kg	1 à 2 L/kg
Temps pour atteindre des concentrations plasmatiques à l'équilibre	3 jours	Quelques heures	7 jours

2.5.3.3 Métabolisme et élimination.

Nous l'avons vu, les BZD sont lipophiles (peu hydrosolubles), et doivent donc être biotransformées par le foie pour devenir hydrosolubles et être éliminées par le rein. Une partie est directement éliminée par le foie via la bile. Cette biotransformation aboutit à la synthèse de métabolites plus ou moins actifs. Pour la majorité des médicaments BZD, moins de 0,1 % de la fraction administrée est retrouvée de façon inchangée (non métabolisée) dans les urines.

Tableau 3 : Résumé de la métabolisation et de l'élimination de l'alprazolam, du midazolam et du diazépam. CYP = cytochrome P450.

	<i>Alprazolam XANAX®</i>	<i>Midazolam HYPNOVEL®</i>	<i>Diazépam VALIUM®</i>
Métabolites : • fraction plasmatique ; • Demi-vie ; • Activité.	<i>Hydroxyalprazolam :</i> • Non connue ; • Demi-vie équivalente ; • activité diminuée de moitié	<i>1-hydroxymidazolam :</i> • 12 % du midazolam administré ; • < d'1 heure ; • actif, 10% de l'effet du midazolam.	<i>Desméthyl-diazépam + oxazépam + témazépam :</i> • non connu ; • 30 à 150 heures ; • actifs.
Isoenzyme responsable de la biotransformation	CYP 3A4 et CYP 1A2	CYP 3A4 et CYP 3A5	L'ensemble des isoenzymes CYP 3A et CYP 2C19
Demi-vie d'élimination de la molécule mère	10 à 20 heures.	1,5 à 2,5 heures	32 à 47 heures

Les BZD de demi-vie longue permettent d'espacer les prises, ce qui peut être un avantage à domicile en l'absence de soignant en permanence sur place. Cependant la variabilité interindividuelle des vitesses d'élimination rend leur utilisation peu précise et à risque de surdosage.

Sur le tableau 3 on observe que l'alprazolam était métabolisé par le foie en un métabolite moitié moins actif : l'hydroxyalprazolam. L'utilisation de la voie GL va permettre de shunter le premier passage hépatique, et donc empêcher une première biotransformation. Aussi la répartition molécule mère/métabolite pourrait être modifiée avec une plus forte exposition

à la molécule mère. Il n'est cependant pas certain que la baisse d'activité du métabolite de l'alprazolam soit cliniquement significative.

2.5.3.4 Relation concentration-effet.

Une relation doses/effet est difficile à établir pour ces trois molécules pour deux raisons :

- Le métabolisme de ces molécules. En particulier l'intensité du métabolisme du diazépam VALIUM®. Les trois métabolites du diazépam ont des durées de vie variables les uns des autres, et d'une personne à l'autre. Leur proportion est variable selon la fonction hépatique, l'âge. Et leur demi-vie d'élimination va dépendre de la fonction rénale.
- le développement d'une tolérance. Celle-ci est liée, au niveau moléculaire, à un phénomène de down-regulation des récepteurs GABA, comme expliqué précédemment.

2.5.3.5 Facteurs modifiant la pharmacocinétique.

D'après ce que nous avons vu sur la pharmacocinétique des BZD, certaines précautions sont importantes à considérer en soins palliatifs. On identifie deux situations à risque d'accumulation : l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique.

2.5.3.5.1 L'insuffisance hépatique

La diminution de la biotransformation des BZD augmente la proportion de la molécule mère (en générale avec une plus forte activité) dans le plasma. Ceci augmente le volume de distribution (la molécule garde son caractère lipophile) et la demi-vie d'élimination. L'effet clinique est donc plus important et plus prolongé.

Chez le patient insuffisant hépatique sévère (cirrhose, hépatite), les BZD peuvent aggraver ou précipiter une encéphalopathie hépatique.

Trois molécules de la famille des BZD n'ont pas de métabolites actifs, l'altération de la fonction hépatique modifie donc peu leur élimination. Il s'agit du lorazépam TEMESTA®, de l'oxazépam SERESTA® et du témazépam NORMISON®. A noter que ces deux dernières molécules sont-elles même des métabolites du diazépam VALIUM®.

2.5.3.5.2 L'insuffisance rénale.

L'élimination rénale des métabolites est diminuée en cas d'insuffisance rénale. Lorsque le métabolite est actif comme c'est le cas pour le diazépam VALIUM® et dans une moindre mesure l'alprazolam XANAX® et le midazolam HYPNOVEL®, l'effet clinique est augmenté.

L'organisme met 5 demi-vies pour éliminer 99% du médicament, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, et chez les personnes âgées, la durée d'élimination peut donc s'allonger considérablement. Dans ces situations, le plateau d'équilibre entre administration et élimination est atteint bien plus tard et pour une concentration plasmatique plus élevée. Il est fréquent qu'en soins palliatifs les patients pris en charge soient insuffisants rénaux ou hépatiques, d'où l'intérêt d'une prudence dans le choix des doses initiales, la fréquence des prises, et dans le fait d'ajuster les doses selon la clinique, au cas par cas.

2.5.3.5.3 Masse adipeuse

La demi-vie n'est pas le seul critère pouvant modifier la durée d'action. Le volume de distribution peut aussi être modifié. Par exemple une benzodiazépine avec une forte liposolubilité tel que le diazépam VALIUM®, va se « diluer » davantage dans le tissu adipeux et une dose moindre va atteindre le cerveau. Chez une personne en surpoids, sa durée d'action va donc être raccourcie malgré une longue demi-vie.

2.5.3.5.4 Modification de l'activité des cytochromes.

Comme nous l'avons vu dans le tableau 3, plusieurs isoenzymes interviennent dans la métabolisation des BZD. Certains médicaments ou substances peuvent modifier l'activité de ces enzymes, et donc modifier la métabolisation de la molécule administrée. On observe que les trois BZD présentées sont métabolisées par le CYP 3A4, ce dernier représente 30 à 50% du contenu hépatique en CYP. Certaines substances vont être inhibitrice du CYP 3A4, et risquent d'augmenter la survenue d'effets indésirables. Par exemple, 3 à 4 verres de jus de pamplemousse peuvent suffire pour inhiber significativement le CYP 3A4. D'autres sont activatrices elles risquent de diminuer l'effet attendu du médicament (*cf tableau ci-après*).

Tableau 4 : liste des médicaments inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4. D'après (16).

Substrats, inhibiteurs et inducteurs de l'isoenzyme hépatique CYP3A4		
Substrats de l'enzyme	Inhibiteurs du CYP3A4	Inducteurs du CYP3A4
Alprazolam	ISRS	Antiépileptiques
Bromazepam	Fluoxétine	Carbamazépine
Clonazepam	Fluvoxamine	Barbituriques
Diazepam	Paroxétine	Oxacarbazépine
Midazolam	Sertraline	Phénytoïne
Triazolam	Antibiotiques	Glucocorticoïdes
	Ciprofloxacine	Dexaméthasone
	Clarithromycine	Autres
	Érythromycine	Oméprazole
	Kétoconazole	Millepertuis
	Itraconazole	Pioglitazone
	Norfloxacine	Rifampine
	Bloqueurs calciques	
	Diltiazem	
	Vérapamil	
	Inhibiteur de la protéase	
	Indinavir	
	Ritonavir	
	Autres	
	Cimétidine	
	Contraceptifs oraux	
	Corticostéroïdes	
	Jus de pamplemousse	
	Néfazodone	

A noter que l'alprazolam XANAX® qui nous intéresse dans notre étude est aussi métabolisé par le CYP 1A2. Les hydrocarbures polycycliques aromatiques qu'on retrouve dans la fumée de cigarette est inducteur pour ce cytochrome, donc peuvent baisser l'activité du médicament (23).

2.5.4 Indications des benzodiazépines

En lien avec les cinq effets cliniques des BZD, on retient plusieurs indications. Nous avons repris les trois médicaments les plus utilisés en soins palliatifs, et ajouter le zopiclone IMOVANE qui est un hypnotique. Les indications citées sont celles de l'AMM du médicament. Nous ne mentionnerons ici que les indications chez l'adulte.

2.5.4.1 Alprazolam

- traitement symptomatique de l'anxiété sévère ou invalidante ;

- prévention du délirium tremens et autres manifestations du sevrage alcoolique. Les indications sont les mêmes que l'alprazolam ;

2.5.4.2 Midazolam

Il possède plusieurs indications selon les disciplines médicales.

- Soins palliatifs :
 - sédation proportionnée aux symptômes ;
 - sédation profonde et continue, selon les conditions de la Loi Leonetti Claeys de 2016.
- Anesthésie et réanimation :
 - prémédication avant l'induction, induction de l'anesthésie, maintien de l'anesthésie ;
 - sédation en unité de soins intensifs ;
 - sédation vigile lors de procédure à visée diagnostique ou thérapeutique.

2.5.4.3 Diazépam

- En comprimé :
 - traitement symptomatique de l'anxiété sévère ou invalidante ;
 - prévention du délirium tremens et autres manifestations du sevrage alcoolique. Les indications sont les mêmes que l'alprazolam ;
- En injectable :
 - En psychiatrie :
 - traitement d'urgence de l'état de mal épileptique ;
 - crise d'angoisse paroxystique ;
 - crise d'agitation ;
 - delirium tremens.
 - En anesthésie :
 - Prémédication à l'endoscopie.
 - Induction ou potentialisation de l'anesthésie.

2.5.4.4 Zopiclone IMOVANE

- insomnie occasionnelle et transitoire.

2.5.5 Principaux effets secondaires

Il existe de nombreux effets indésirables répertoriés pour la classe des BZD. Dans un souci d'intelligibilité, et puisque l'alprazolam est la molécule étudiée, nous ne mentionnerons ici que les effets indésirables classés « très fréquents » ou « fréquents » dans la RCP de l'alprazolam XANAX®.

2.5.5.1 Affections psychiatriques et neurologiques

- Dépression induite ou aggravée par l'alprazolam ;
- Confusion, aggravation de l'anxiété, insomnie ;
- Sédation, somnolence, ataxie cérébelleuse, dysarthrie, amnésie antérograde, tremblement, trouble de la coordination et de la concentration ;
- Vision trouble ;

2.5.4.2 Affections gastro-intestinales

- Constipation, nausée, diminution de l'appétit.

2.5.4.3 Affection dermatologique et des organes reproducteurs

- Dermatite et dysfonction sexuelle.

2.5.4.4 Réactions paradoxales

Chez certains patients, l'administration de BZD peut provoquer des troubles du comportement à type de désinhibition, des troubles de la mémoire, associés à une agitation, voir des symptômes de type psychotique (hallucinations, idées délirantes, etc.). On observe parfois une aggravation d'un état dépressif. Ceci peut induire un comportement inhabituel chez le patient, avec auto ou hétéro-agressivité. Ce type de réaction s'observe davantage chez des patients ayant des troubles de la personnalité (notamment antisocial). En cas de réactions paradoxales, un arrêt du traitement s'impose.

2.5.6 Surdosage

Il peut survenir en cas d'utilisation de plusieurs médicaments de la même classe des BZD, souvent associée à une polymédication. Un surdosage est plus fréquent en cas de prise d'alcool concomitante.

Les signes de surdosages sont principalement liés à l'effet dépresseur sur le SNC :

- somnolence plus ou moins intense selon l'importance du surdosage, pouvant aller jusqu'au coma ;

- syndrome cérébelleux : ataxie, dysarthrie, nystagmus, hypotonie ;
- dépression cardio-vasculaire : hypotension ;
- dépression respiratoire avec apnée, dont les conséquences peuvent être graves chez l'insuffisant respiratoire.

Chez un patient non insuffisant respiratoire sévère, le surdosage en BZD est rarement responsable de décès lorsqu'il n'est pas associé à d'autres substances.

Le flumazénil est un antidote utilisable pour le diagnostic ou le traitement du surdosage en BZD. Il a une demi-vie d'environ 1h, son administration doit donc être renouvelée si besoin. Ce médicament peut favoriser la survenue de convulsion chez les personnes à risque ou si le patient prend un médicament abaissant le seuil épileptogène (antidépresseurs tricycliques par exemple).

2.6 Les enjeux de la forme galénique habituellement utilisée pour le traitement de l'anxiété en soins palliatifs

2.5.1 La voie orale

La voie orale (per os) est à privilégier en soins palliatifs. Elle est facile à mettre en œuvre pour le patient, le soignant, et éventuellement l'entourage. Elle nécessite peu de savoir-faire particulier et pas ou peu de matériel. Néanmoins, en fin de vie, la voie orale n'est pas toujours réalisable : troubles de déglutition, contexte d'occlusion ou de dysphagie, nausée ou vomissement. Parfois elle est possible mais non souhaitable, par sa lenteur d'action par exemple.

2.5.2 Les voies injectables

Les médicaments anxiolytiques utilisables à domicile en cas d'absence de voie d'abord veineuse sont variés. Les BZD sont préférables aux ISRS anxiolytiques et aux neuroleptiques anxiolytiques en cas d'anxiété aiguë, par leur rapidité d'action et leur meilleure tolérance. Les médicaments benzodiazépines anxiolytiques disponibles au domicile et en injectable sont les suivant : diazépam VALIUM®, clorazépate TRANXENE®, midazolam HYPNOVEL® (avis favorable de la HAS le 20 octobre 2021 mais semble-t-il non disponible actuellement ?). Le diazépam et le clorazépate ont tous les deux une longue demi-vie.

2.5.2.1 Voie sous-cutanée

La voie sous cutanée est utilisée en l'absence de voie veineuses centrales (chambre implantable ou picc-line) ou périphériques. Pour le midazolam HYPNOVEL®, le pic plasmatique est atteint en 30 minutes après injection sous-cutanée. Cette voie nous limite également dans la quantité administrée. On estime qu'un volume supérieur à 2mL peut induire une douleur au point d'injection, mais ce chiffre est variable selon les patients. Les propriétés physicochimiques des BZD favorisent la diffusion sous-cutanée du médicament jusqu'à la circulation sanguine. On préférera le midazolam concentré (5mg/1mL) pour l'anxiolyse sous-cutanée.

2.5.2.2 Voie intra-veineuse

La présence d'un accès veineux périphérique ou central peut parfois être très utile. Il est même nécessaire pour faire une anxiolyse rapide, qui peut aller jusqu'à la sédation, dans des situations d'urgence telles que l'hémoptysie massive, l'asphyxie, l'anxiété intense. Ceci est facilité par une titration intraveineuse qui permet une efficacité quasi-immédiate et un dosage précis. Le midazolam HYPNOVEL® est la benzodiazépine la plus adaptée dans cette situation, par sa rapidité d'action, et sa demi-vie courte. Le pic plasmatique est immédiat en cas d'injection intraveineuse.

2.5.3 La voie gingivo-labiale

La voie gingivo-labiale (ou voie bucco-gingivale ou transmuqueuse buccale ou terme MeSH buccal administration) est une voie transmuqueuse dont les caractéristiques sont proches de la voie sublinguale. Elle consiste à déposer le médicament sous forme de gel, de tablet ou sous forme liquide dans le sillon gingivo-labial inférieur. La muqueuse de la bouche et des gencives (buccale) possède un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. Cela lui confère une plus grande perméabilité que la peau. La muqueuse buccale (de type digestive) est plus résistante aux agressions extérieures que la muqueuse nasale pseudostratifiée (de type respiratoire). Ce qui rend l'administration gingivo-labiale répétée moins traumatique que la voie nasale. L'absorption de médicament se fait par diffusion passive, d'autant mieux que la molécule est de faible poids moléculaire, lipophile et peu ionisée.

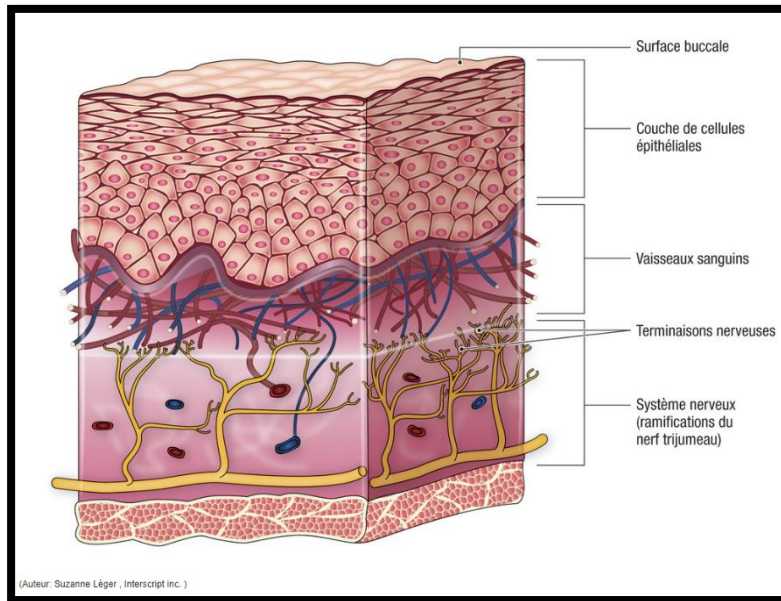


Figure 7 reproduite avec permission : schéma de l'épithélium malpighien non kératinisé de la muqueuse buccale. Tiré du site Le monde en image.

PARTIE 3 : Etude quantitative de la faisabilité, de l'acceptabilité et l'efficacité de l'alprazolam XANAX® par voie gingivo-labiale dans le traitement de l'anxiété aiguë en soins palliatifs

3.1. Introduction

L'anxiété aiguë est un problème récurrent en soins palliatifs, plus particulièrement en fin de vie où 46% des patients souffrent d'anxiété modérée à sévère (24,25). Les benzodiazépines, par leur bonne efficacité et leur bonne tolérance, sont les molécules de référence dans le traitement de l'anxiété aiguë (26). Parmi les benzodiazépines orales régulièrement utilisées en soins palliatifs, l'alprazolam XANAX® a une demi-vie intermédiaire (10 à 20h) (27) limitant les risques d'accumulation dans l'organisme. En fin de vie, la voie orale peut être rendue difficile du fait d'un syndrome occlusif, de troubles de la déglutition ou de nausées et vomissement. Certains patients n'ont pas de voie centrale (type chambre implantable ou Piccline) disponible. Par ailleurs, notamment chez des patients fragilisés par la maladie ou les traitements reçus, l'accès veineux périphérique est parfois limité (mauvais capital veineux), source d'inconfort et à risque d'infection.

La voie gingivo-labiale consiste à déposer le produit sous forme liquide dans le cul-de-sac (ou sillon) gingivo-labial inférieur, afin qu'il soit absorbé par diffusion passive au travers de la muqueuse gingivale. Cette voie est utilisée de façon courante par certaines équipes de soins palliatifs, sur la base de recommandations canadiennes (28) et par analogie à la voie sublinguale. Les soignants des deux unités de soins palliatifs de la clinique Sainte Elisabeth ont l'habitude d'utiliser cette voie d'administration, si l'anxiolyse n'est pas urgente, souvent dans le cadre de prescriptions anticipées (figure 4 en annexe). Une enquête par questionnaires courts que nous avons réalisée auprès des équipes mobiles du réseau soins palliatifs 13 (Resp13) avant notre travail, avait montré que cette voie n'était qu'exceptionnellement utilisée par ces équipes intervenant à domicile. Les prescriptions anticipées relatives aux accès d'anxiété en cas d'impossibilité d'un traitement oral et proposées par les équipes du réseau, relèvent de l'administration de clorazépate RIVOTRIL® ou de diazépam VALIUM® en discontinu, ou de midazolam HYPNOVEL® en continu avec bolus.

L'administration de BZD sous forme de soluté (comprimé dissout dans un peu d'eau), par voie GL, présente deux avantages par rapport à une administration injectable :

- la demi-vie d'élimination est adaptée au contexte de l'accès d'anxiété en fin de vie. Par exemple, l'alprazolam XANAX[®] et l'oxazépam SERESTA[®] ont une demi-vie intermédiaire (10 à 20h), beaucoup plus adaptée que celle du clonazépam RIVOTRIL[®], du diazépam VALIUM[®] et du clorazépate TRANXENE[®] (respectivement de 30 à 40 heures, 30 à 150 heures et 30 à 150 heures) dont les longues demi-vies présentent un fort risque d'accumulation. Le midazolam HYPNOVEL a quant à lui une demi-vie très courte, pouvant présenter à l'inverse d'autres inconvénients, notamment au domicile, comme une efficacité de trop courte durée et la nécessité administrations répétées ;
- l'utilisation de la voie GL ne requière pas l'intervention d'un professionnel de santé. L'utilisation de la voie injectable rend le malade (et son entourage) dépendant d'une infirmière ou d'un médecin, qui ne peut pas toujours se rendre disponible rapidement, notamment la nuit. A contrario, une famille bien informée sur l'utilisation de la voie gingivo-labiale nous semble avoir la capacité d'administrer la médication à toute heure du jour et de la nuit.

Parmi les voies transmuqueuses orales, la voie sublinguale est plus connue des soignants que la voie GL, alors qu'elle présente plusieurs inconvénients par rapport à la voie GL :

- le patient ressent un mauvais goût du fait de la proximité des récepteurs du goût sur la langue ;
- la stase salivaire est fréquente dans un contexte de cancer avancé (notamment en cas de dysphagie) ce qui peut rendre l'absorption par voie transmuqueuse aléatoire (déglutition).

Aujourd'hui, la voie GL est déjà utilisée dans d'autres domaines qu'en soins palliatifs : le midazolam BUCCOLAM[®] possède l'AMM (29) dans le traitement de la crise d'épilepsie aiguë prolongée de l'enfant, et l'on peut noter que son utilisation par l'entourage est possible au domicile (30), Une fois le diagnostic établi.

Les principaux inconvénients prévisibles de l'utilisation de l'alprazolam XANAX® en GL sont :

- le médicament peut parfois passer derrière les dents et être dégluti ou se retrouver en sublingual ;
- le mauvais goût et les résidus de médicaments non dissolus peuvent être source d'inconfort.

L'objectif de notre travail est donc d'étudier une voie d'administration des benzodiazépines (la voie gingivo-labiale) qui serait utilisable par un entourage non professionnel, en prescription anticipée, pour soulager une anxiété aiguë dans un contexte de soins palliatifs au domicile.

L'objectif principal de la recherche est d'étudier la faisabilité par les soignants et l'acceptabilité par le patient de l'utilisation d'alprazolam XANAX® par voie GL dans le traitement de l'anxiété aiguë en fin de vie. L'objectif secondaire est d'en estimer l'efficacité.

Le projet de recherche a reçu un avis favorable du Comité d'éthique de l'Université d'Aix-Marseille en janvier 2021.

3.2. Méthodologie

Nous avons mené une étude quantitative sur l'utilisation de l'alprazolam XANAX® par voie GL. Nous avons étudié d'une part la faisabilité et l'acceptabilité de manière prospective par un questionnaire simple adressé au soignant et au patient ; d'autre part l'efficacité d'un protocole d'anxiolyse nommé ALPRALAB mise en place dans le service, de manière rétrospective. Initialement, nous avions pour projet de réaliser un essai clinique comparant les voies orales et GL, mais le CPP a classé notre étude comme relevant de la recherche interventionnelle sur la personne humaine grade 2 (à risque et contrainte minime) voire grade 1. Il aurait donc été nécessaire de prendre des assurances avec des contraintes budgétaire sortant du cadre d'une thèse de médecine générale.

La faisabilité par le soignant était évaluée à l'aide d'un court questionnaire (annexe 1) rempli par l'infirmière ayant administré le traitement. Ce questionnaire interroge notamment sur la faisabilité de l'administration au domicile, selon le point de vue de l'IDE interrogée

(subjectif), ainsi que sur l'attitude du patient au moment de l'administration par voie GL. L'acceptabilité par le patient était évaluée à l'aide d'un court questionnaire (annexe 2) rempli par le patient 30 minutes après l'administration du traitement. L'IDE pouvait aider le patient en lui posant les questions à l'oral et en remplissant le questionnaire pour lui. Ce questionnaire interroge notamment sur le confort de prise (nausée, mauvais goût) et sur le caractère vraisemblable de l'absorption transmuqueuse du médicament (médicament dégluti ou pas, résorption du liquide à 30 min).

Le plus souvent, les médecins des deux USP prescrivent l'alprazolam XANAX® en GL en prescription anticipée (cf annexe 3) en cas de prise per os impossible ou risquée (fausses routes, etc.). Lorsqu'une anxiolyse est jugée nécessaire par l'IDE (la nuit en l'absence de médecin) ou le médecin, le soignant pose la question au patient : « souhaitez-vous une médication pour diminuer votre anxiété ? ». Si la réponse est « oui », alors nous administrons le médicament en GL. Nous réévaluons l'anxiété après 30 minutes grâce à la question : « êtes-vous suffisamment soulagé ? ». Si l'auto-évaluation n'est pas possible, il est prévu une hétéroévaluation selon la pratique clinique de l'infirmière.

La préparation de la médication consiste à enlever le piston d'une seringue de 2 ml pour y placer un comprimé d'alprazolam 0,25 mg, puis à remplir la seringue avec 0,5 ml d'eau du robinet. Une fois le comprimé dissout (10 sec environ), le liquide est déposé par l'IDE dans le cul-de-sac gingival inférieur. Pour les IDE intérimaires ou peu habituées à l'administration par voie GL, un protocole d'administration est affiché en salle de soin (cf annexe 4).

Les données sont notées par l'IDE dans les transmissions ciblées du logiciel OSIRIS. Dans le cadre de notre étude, nous avons facilité le remplissage des transmissions ciblées afin d'améliorer la traçabilité de l'efficacité du traitement. Pour se faire, nous avons prérempli les sections « donnée », « action » et « résultats », avec une ou des propositions au choix pour chaque section (cf annexe 6) :

- donnée : « verbalise le souhait d'une médication anxiolytique » et/ou « données cliniques évocatrices de l'anxiété ». En cas d'hétéroévaluation, seule la 2^{ème} proposition était cochée ;
- action : « prise d'alprazolam par voie gingivo-labiale » ;

- résultats : « patient disant être/ne pas être soulagé après 30 minutes » en cas d'autoévaluation ou « évaluation IDE : patient soulagé/non soulagé après 30 minutes » en cas d'hétéroévaluation.

Les populations étudiées sont décrites dans l'étude selon : le sexe, l'âge, le poids, la pathologie principale et la cause responsable de l'impossibilité d'une anxiolyse orale.

Nous avons donc 2 deux questionnaires courts de type *Likert* pour évaluer notre critère de jugement principal. Une réponse verbale à deux questions successives, avant et après administration de la médication, nous permet de répondre au critère de jugement secondaire.

Pour l'acceptabilité et la faisabilité du traitement, le recueil est prospectif. Les deux questionnaires sont remplis 30 minutes après l'administration du médicament par voie GL. Pour l'efficacité, le recueil des données est rétrospectif, à partir des dossiers des patients et des transmissions ciblées rédigées à l'instant des soins.

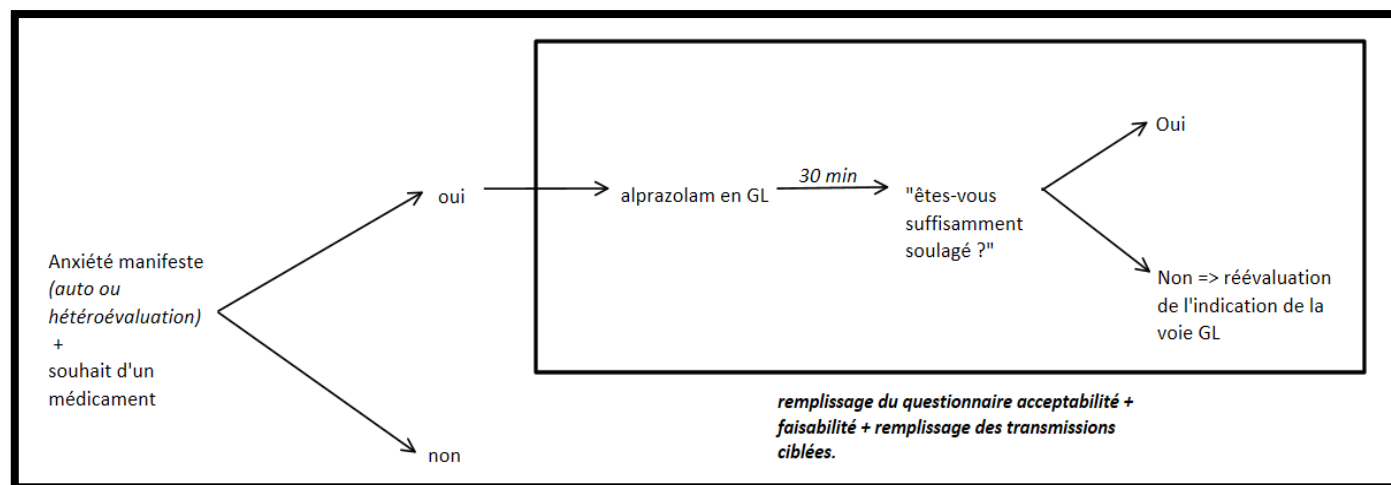


Figure 7 : schéma du protocole ALPRALAB en cas d'anxiolyse par alprazolam en GL indiquée.

Un consentement pour l'analyse des données sera expliqué et signé par le patient, en présence du médecin ayant fait la prescription anticipée.

L'analyse des données sera descriptive, à l'aide de statistiques.

Les données ont été anonymisées en attribuant un numéro par patient, lors du recueil des données.

3.3. Résultats

La période de recueil de données s'est déroulée de mai 2021 à janvier 2022. Durant cette période, 12 patients ont été inclus dans l'étude. Un patient a été retiré de l'analyse en raison de données manquantes, sans que nous ayons d'explications à ce manque (patient décédé avant la réévaluation ?). L'analyse est descriptive

3.3.1 Description de la population

La population étudiée est composée de 11 patients hospitalisés dans 2 unités de soins palliatifs, avec un âge moyen de 76 ans. Tous souffrent d'une pathologie cancéreuse. 63% étaient des hommes et 37% des femmes. Les motifs d'une administration GL de l'alprazolam XANAX[®] plutôt que per os étaient variés : troubles de la déglutition (7 patients soit 63%) dont 1 patient avec une tumeur ORL, nausée ou vomissements (4 patients soit 37%), dont 2 patients sur un syndrome occlusif.

3.3.2. Critère de jugement principal

Dans un souci de clarté des résultats sur le critère de jugement principal, nous avons regroupé les réponses « tout à fait d'accord » et « plutôt d'accord » sous le terme « d'accord ». De même nous avons regroupé les réponses « pas du tout d'accord » et « plutôt pas d'accord » sous le terme « pas d'accord ».

3.3.2.1. Evaluation par le patient de l'acceptabilité du traitement

Parmi les 11 patients inclus dans l'étude, 7 ont effectivement rempli le questionnaire d'acceptabilité, 4 ne l'ont pas rempli en raison d'une confusion (3 patients) ou d'une somnolence (1 patient).

Parmi ces 7 patients, 4 étaient « tout à fait d'accord » ou « plutôt d'accord » avec le fait que l'alprazolam XANAX[®] en GL avait un mauvais goût perceptible. 2 n'étaient pas du tout d'accord avec cette affirmation. 1 n'était ni d'accord ni pas d'accord.

Parmi ces 7 patients, 5 n'étaient « pas d'accord » avec le fait que la médication s'est écoulée vers le fond de la bouche et a été avalée. 1 était « tout à fait d'accord » ou « plutôt d'accord » avec cette proposition. 1 n'était « ni d'accord ni pas d'accord ».

Parmi ces 7 patients, tous n'étaient « pas d'accord » avec le fait que le médicament donné la sensation de nausée.

Parmi ces 7 patients, tous étaient « d'accord » avec le fait que le liquide n'était plus présent au moment où l'infirmière est venue réévaluer l'anxiété (soit 30 min après l'administration).

Le mauvais goût, source d'inconfort, semble tout de même exister avec la voie GL, malgré l'absence de récepteur du goût au niveau de la gencive. Le médicament semble parfois être dégluti par le patient, ce que l'on pourrait limiter par un bon positionnement du patient (lit à 30°, tête droite...). Le médicament n'est plus présent dans le cul-de-sac gingivo-labiale 30 minutes après son administration, ce qui est en faveur soit de son absorption, soit de sa déglutition. L'utilisation d'alprazolam XANAX[®] par voie GL semble être acceptable pour les patients.

3.3.2.2. Evaluation par le soignant de la faisabilité du traitement

Pour les 11 patients inclus dans l'étude, chaque médication a été administrée par des IDE différentes. Soit 11 soignants différents ont remplis 11 questionnaires de faisabilité.

Parmi ces 11 soignants ayant rempli le questionnaire, tous étaient « d'accord » avec le fait que la préparation de la médication était simple et réalisable par un proche au domicile.

Parmi ces 11 soignants, 9 étaient « d'accord » pour dire que l'administration du médicament s'est faite sans problème : pas de fuite du produit en dehors du cul-de-sac GL et bonne dilution du comprimé. 2 n'étaient « ni d'accord ni pas d'accord ».

Parmi ces 11 soignants, tous sauf un étaient « tout à fait d'accord » avec le fait que la préparation du médicament était compatible avec leur rythme de travail. 1 n'était ni d'accord ni pas d'accord.

Parmi ces 11 soignants, tous étaient « d'accord » avec le fait que l'attitude du patient a permis une bonne réalisation de l'administration du médicament au niveau du cul-de-sac GL.

Concernant la faisabilité par l'IDE : la préparation du médicament par un proche au domicile est apparue réalisable par la totalité des IDE ayant fait la préparation. Le mode d'administration est aussi considéré comme simple pour la majorité des IDE.

L'administration est compatible avec le rythme de travail d'un IDE en USP, on peut en déduire que ce serait le cas pour un IDE libéral. Enfin l'attitude du patient, bien que différente pour chacun d'entre eux, ne semble majoritairement pas poser de problème pour l'administration du médicament.

Tableau 5 : Tableau de synthèse des questionnaires d'acceptabilité de de faisabilité.

Acceptabilité	Mauvais gout	Déglutition du médicament	Déclenchement de nausée	Disparition du liquide à 30min
D'accord	4/7 = 58%	1/7 = 14%	0/7 = 0%	7/7 = 100%
Ni d'accord ni pas d'accord	1/7 = 14%	1/7 = 14%	0/7 = 0%	0/7 = 0%
Pas d'accord	2/7 = 28%	5/7 = 72%	7/7 = 100%	0/7 = 0%
Faisabilité	Réalisable par un proche au domicile	Mode d'administration simple	Compatibilité avec le rythme de travail	Attitude du patient compatible
D'accord	11/11 = 100%	9/11 = 81%	10/11 = 90%	11/11 = 100%
Ni d'accord ni pas d'accord	0/11 = 0%	2/11 = 19%	1/11 = 10%	0/11 = 0%
Pas d'accord	0/11 = 0%	0/11 = 0%	0/11 = 0%	0/11 = 0%

3.3.2.3. Evaluation de l'efficacité du traitement

Parmi les 11 patients inclus dans l'étude, 2 ont été partiellement soulagés (hétéroévaluation), 7 ont été correctement soulagés (7 auto-évaluations), 1 n'a pas été amélioré (hétéroévaluation), 1 n'a pas pu être évalué en raison d'une agitation. Il est intéressant de noter que la totalité des patients autoévalués sur l'efficacité ont été

correctement soulagés. La fiabilité et la reproductibilité d'une autoévaluation sont meilleures que celles d'une hétéroévaluation, le résultat est donc plus fiable.

Bien que le design de l'étude ne permette pas d'établir de lien de causalité entre l'administration de l'alprazolam XANAX® en GL et la diminution de l'anxiété, on peut supposer que les deux sont corrélés.

3.4. Discussion

3.4.2. Rappel des principaux résultats

Une majorité des patients ayant reçu l'alprazolam XANAX® en gingivo-labiale a bien toléré ce traitement, malgré la perception d'un goût désagréable. La majorité des soignants ayant administré la préparation l'estime réalisable, y compris par un proche au domicile.

L'ensemble des patients autoévalués sur l'efficacité du traitement a été suffisamment soulagé de son anxiété. 3 patients ont été partiellement soulagés ou non évaluables, dans les limites de l'hétéroévaluation.

3.4.3. Implication des résultats dans la pratique clinique

Les résultats de notre étude sont encourageant pour une diffusion de l'utilisation de l'alprazolam XANAX® en GL dans l'anxiété faible à modérée, particulièrement au domicile.

Le domicile est rarement adapté aux soins, et les moyens humains et matériels sont moins importants qu'en unité de soins palliatifs. Développer la recherche en soins palliatifs, en tenant compte de la réalité du domicile et de l'offre de soins primaire en France est donc nécessaire. Tel est le sens de notre étude.

3.4.4. Validité interne

3.4.4.1. Faiblesse de l'étude et biais

Certains biais peuvent altérer la fiabilité des résultats de notre étude.

3.4.4.1.1. Biais de sélection

Notre étude a lieu dans une USP, qui ne correspond pas au cadre du domicile. Les soignants y sont habitués à prendre en charge des patients en fin de vie et à administrer l'alprazolam XANAX® en GL.

L'échantillon de patient inclus est de petite taille. Sur l'évaluation de l'acceptabilité, il y a eu plusieurs perdus de vue. Ceci peut être lié au fait que lorsque les patients en soins palliatifs présentent des difficultés pour déglutir, il est fréquent qu'ils soient à un stade avancé de la maladie et très affaiblis. Dans ce contexte, répondre à un questionnaire, même court, peut s'avérer difficile. Nous aurions pu exclure de notre analyse les patients en incapacité de répondre à un questionnaire, mais il aurait fallu faire l'étude sur une période plus longue pour avoir un recrutement de patients suffisant.

3.4.4.1.2. Biais de classement

Pour l'évaluation de la faisabilité, l'IDE qui évalue la faisabilité au domicile exerce en USP, elle n'a pas forcément conscience des contraintes du domicile lorsqu'elle remplit le questionnaire.

Un biais possible dans l'évaluation de l'anxiété est le fait que la plupart des administrations de l'alprazolam a lieu dans le cadre d'une prescription anticipée. Il n'y a donc pas eu d'évaluation médicale, ni avant ni après l'administration du traitement, mais seulement une évaluation paramédicale.

Pour l'autoévaluation de l'anxiété, nous avons d'abord pensé utiliser une échelle numérique de l'anxiété, par analogie à celle de la douleur. Mais l'expérience nous a montré qu'il était difficile pour beaucoup de patients de donner un chiffre sur leur anxiété, même en l'absence de confusion.

La subjectivité de l'hétéroévaluation est aussi une source de biais dans l'évaluation de l'efficacité de l'anxiolyse. Etablir des critères objectifs et reproductibles d'hétéroévaluation de l'anxiété ou bien exclure a priori les patients dont l'autoévaluation n'est pas possible permettrait de limiter ce biais.

3.4.4.1.3. Biais de confusion

Le design de notre étude ne permet pas de faire de lien de causalité entre utilisation de l'alprazolam XANAX® en gingivo-labiale et diminution de l'anxiété. Une étude avec groupe contrôle, versus alprazolam per os, pourrait être envisagée pour établir ce lien de causalité. Les deux voies d'administration étant différentes, l'insu n'est pas envisageable.

3.4.4.2. Force de l'étude

La principale force de notre étude est le fait que le traitement a été testé en condition réelle d'utilisation sur le critère cliniquement pertinent qu'est l'anxiété. La simplicité du mode d'administration nous laisse penser que les résultats seront semblables au domicile sans différence majeure avec l'USP.

3.4.5. Validité externe

D'autres études sont en faveur du passage des benzodiazépines par voie transmuqueuse, a fortiori gingivo-labiale. Schwagmeier and Co ont montré en 1998 que 30 minutes après l'administration de midazolam HYPNOVEL® par voie veineuse et gingivo-labiale, les concentrations plasmatiques étaient proches (7). De même, Lohman and Co en 1995 ont montré que 30 minutes après l'administration de clonazépam RIVOTRIL® par voie transmuqueuse nasale, gingivo-labiale et intraveineuse, les concentrations plasmatiques étaient similaires (31). De même, les voies transmuqueuses sublinguale et gingivo-labiale, bien que différentes, ont des caractéristiques anatomiques et histologiques très similaires. L'alprazolam en comprimé est souvent administré par voie transmuqueuse sublinguale en pratique clinique (hors AMM) et l'on considère qu'il a une pharmacocinétique superposable à la voie per os (32). Par ailleurs, l'alprazolam sublingual a une efficacité et une sécurité similaire à la voie orale sur les attaques de panique, pour un traitement de 12 semaines (33). Comme vu précédemment (§ 2.5) les benzodiazépines ont des propriétés physico-chimiques proches. On peut donc penser que leur absorption transmuqueuse est similaire.

D'autres molécules ont prouvé leur efficacité par voie transmuqueuse (gingivo-labiale ou sublinguale). En pratique, les plus utiles seraient pour nous le fentanyl utilisé sous le nom de PECFENT® en transmuqueux nasal, ou d'ABSTRAL® en comprimé sublingual, avec pour ce dernier une efficacité en 15 minutes sur les accès douloureux paroxystiques (34).

L'hydromorphone et la morphine sont des molécules hydrophiles, leur utilisation par voie GL est à éviter du fait d'une faible absorption par voie sublinguale (25%). De même pour l'oxycodone.

3.4.6. Suggestions pour les futures recherches

Après avoir apporté des arguments quant à la faisabilité de la voie GL pour l'anxiolyse en fin de vie, il serait nécessaire de préciser son efficacité. Cette étude a une méthodologie insuffisante pour établir un lien de causalité, mais a eu aussi pour objectif d'être une pré-

étude à un essai clinique comparatif, randomisé et multicentrique. Evaluer l'anxiété sur un critère cliniquement pertinent (la baisse de l'anxiété) nous paraît être le plus adapté, cependant nous pourrions envisager le dosage de l'alprazolam dans le sang des patients après son administration par voie GL en critère de jugement secondaire. Cet essai pourrait comparer l'alprazolam XANAX® en GL à la voie per os chez des patients capables de déglutir avec une anxiété faible à modérée. Nous pourrions également le comparer au midazolam HYPNOVEL® intra-veineux chez les patients en incapacité de déglutir, ou envisager d'administrer le midazolam sous forme liquide par voie gingivo-labiale. Il ne nous paraît pas éthiquement acceptable de comparer l'alprazolam XANAX® en GL à un placebo dans un contexte de fin de vie.

CONCLUSION

Les personnes en fin de vie sont particulièrement exposées au risque de présenter une anxiété suffisamment intense pour requérir la prise d'une médication anxiolytique. Les risques d'accès anxieux sont en effet majorés devant certains symptômes (notamment une dyspnée, un syndrome douloureux réfractaire), mais également par la dégradation de l'état de santé et la perspective de la mort à venir. Sans occulter la dimension de l'accompagnement, la pratique des soins palliatifs donne une place fondamentale à l'anticipation des symptômes d'inconforts du patient (et notamment la survenue d'accès d'anxiété) pour permettre à la personne d'en être soulagée rapidement. La pratique des prescriptions médicales anticipées permet bien souvent un soulagement rapide sans avoir recours à l'avis du médecin. Ces prescriptions anticipées sont prévues pour être appliquées par le patient ou son entourage, ou bien par un professionnel de santé libéral. L'intervention du professionnel est notamment requise en cas d'injection (excepté pour la réalisation d'un bolus de PCA).

L'objectif de notre étude est de promouvoir la réalisation d'une prescription anticipée simple, efficace, ne requérant pas forcément l'intervention d'un professionnel de santé en cas d'accès d'anxiété chez un patient à domicile et n'étant pas en capacité de prendre une médication anxiolytique par voie orale. Il s'agit de promouvoir une alternative à l'utilisation des benzodiazépines injectables. Outre le handicap de la nécessaire intervention d'un professionnel (pas toujours rapidement disponible, notamment la nuit), la demi-vie des benzodiazépines injectables classiquement utilisées est aussi un élément en défaveur de leur utilisation à domicile (demi-vie longue, exposant à un risque de sédation par accumulation, ou demi-vie très courte requérant la mise en place d'une PCA).

Si l'utilisation des benzodiazépines par voie transmuqueuse buccale a déjà fait l'objet d'études et de recommandations, notamment au Canada, cette voie d'administration semble rester extrêmement à la marge en France dans le cadre des soins palliatifs à domicile. Notre travail n'avait pas pour objectif d'étudier les réticences et obstacles à cette pratique pour les équipes de soins palliatifs à domicile, mais d'évaluer sa faisabilité, son acceptabilité et son efficacité à partir de l'expérience des USP de la Clinique Sainte Elisabeth.

Nous avons vu, malgré des différences en termes de pharmacocinétique, que les benzodiazépines représentent une classe médicamenteuse homogène dont les propriétés physico-chimiques sont compatibles avec l'absorption transmuqueuse pour atteindre la circulation plasmatique puis leur site d'action, le SNC. Leur rapidité d'action, leur métabolisation et leur élimination sont variables selon les molécules utilisées. Parmi elles, l'alprazolam XANAX® présente des caractéristiques intéressantes pour le traitement de l'accès anxieux aigu d'intensité faible à modérée en fin de vie : pas de métabolite cliniquement significatif, demi-vie d'élimination intermédiaire.

Sur un plan technique, cette étude nous confirme que l'utilisation de la voie gingivo-labiale est un moyen simple, faisable par tous, et bien toléré, qui permet de dispenser l'alprazolam XANAX® lorsque la voie orale n'est plus possible, y compris en dehors d'une institution.

Dans les limites de cette étude qui se veut avant tout une évaluation de pratiques, notre travail nous conforte dans l'hypothèse d'une efficacité au moins comparable à celle de l'administration orale de l'alprazolam XANAX®. Une confirmation nécessitera toutefois la réalisation d'une étude comparative, à plus grande échelle, multicentrique, n'excluant pas les patients pouvant prendre la médication par voie orale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Définition des soins palliatifs - OMS [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.soinspalliatifs.be/definition-des-soins-palliatifs-oms.html>
2. Ariès P. essai sur l'histoire de la mort en Occident, du Moyen Age à nos jours. In: Seuil. 1975. p. p 67. (Point).
3. Hôpital de l'Hôtel-Dieu / Histoire de l'Inserm [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://histoire.inserm.fr/les-lieux/hopital-de-l-hotel-dieu>
4. JEANNE GARNIER » D'hier à aujourd'hui [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.jeanne-garnier.org/jeanne-garnier/dhier-a-aujourd'hui/>
5. Historique de la fédération [Internet]. Fédération des Etablissements Jeanne Garnier. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.federationjeannegarnier.org/accueil/historique-de-la-federation-jeanne-garnier/>
6. Kübler Ross E. Les derniers instants de vie. Labor et Fides. 1975. 279 pages.
7. Saunders C. La vie aidant la mort : thérapeutiques antalgiques et soins palliatifs en phase terminale. Arnette. 1995.
8. LOI n° 95-116 du 4 février 1995 portant diverses dispositions d'ordre social (1). 95-116 févr 4, 1995.
9. Sicard D. Penser solidairement la fin de vie. 2013 p. partie 2, 2.4 : « la culture palliative ».
10. LPP : Recherche par code [Internet]. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/tips/index.php?p_site=AMELI
11. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 2016. 588 p.
12. Sainton J. Sédation en fin de vie : enjeux relationnels [Internet] [phdthesis]. Faculté de médecine de Reims; 2018 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01724700>
13. Bowery NG, Hill DR, Hudson AL, Doble A, Middlemiss DN, Shaw J, et al. (-)Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. Nature. 3 janv 1980;283(5742):92-4.
14. Möhler H, Okada T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. Science. 25 nov 1977;198(4319):849-51.
15. Löw K, Crestani F, Keist R, Benke D, Brünig I, Benson JA, et al. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. Science. 6 oct 2000;290(5489):131-4.

16. Biggio G, Dazzi L, Biggio F, Mancuso L, Talani G, Busonero F, et al. Molecular mechanisms of tolerance to and withdrawal of GABA(A) receptor modulators. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. déc 2003;13(6):411-23.
17. Ansseau M. Les benzodiazépines. *Rev Médicale Liège [Internet]*. 1996 [cité 2 avr 2022];51(1). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/258192>
18. Rampal P. [Mechanisms of the control of appetite]. *Presse Medicale Paris Fr*. 1 janv 1986;15(1):23-5.
19. Winkler D, Willeit M, Wolf R, Stamenkovic M, Tauscher J, Pjrek E, et al. Clonazepam in the long-term treatment of patients with unipolar depression, bipolar and schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. mars 2003;13(2):129-34.
20. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 août 2008;166(7):585-94.
21. Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR. Drug therapy. Current status of benzodiazepines. *N Engl J Med*. 18 août 1983;309(7):410-6.
22. Greenblatt DJ, Allen MD, MacLaughlin DS, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam absorption: effect of antacids and food. *Clin Pharmacol Ther*. nov 1978;24(5):600-9.
23. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs*. 2001;15(6):469-94.
24. Kajiwarra K, Kako J, Miyashita M. A Response to: "Prevalence, Severity and Correlates of Symptoms of Anxiety and Depression at the Very End of Life". *J Pain Symptom Manage*. 1 sept 2019;58(3):e3.
25. Kozlov E, Phongtankuel V, Prigerson H, Adelman R, Shalev A, Czaja S, et al. Prevalence, Severity, and Correlates of Symptoms of Anxiety and Depression at the Very End of Life. *J Pain Symptom Manage*. 2019;58(1):80-5.
26. Corfdir C, Pelissolo A. [Drug treatment of anxiety disorders]. *Rev Prat*. nov 2019;69(9):981-4.
27. Revet A, Yrondi A, Montastruc F. Règles de bon usage des benzodiazépines. *Presse Médicale*. oct 2018;47(10):872-7.
28. Guide pratique des soins palliatifs, 5e édition [Internet]. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. 2018 [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.apesquebec.org/publications/ouvrages-specialises/guide-soins-palliatifs-5e-edition>
29. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of

seizures in children: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 16 juill 2005;366(9481):205-10.

30. Scott LJ, Lyseng-Williamson KA, Garnock-Jones KP. Oromucosal Midazolam: A Guide to Its Use in Paediatric Patients with Prolonged Acute Convulsive Seizures. *CNS Drugs*. 1 oct 2012;26(10):893-7.

31. Schols-Hendriks MW, Lohman JJ, Janknegt R, Korten JJ, Merkus FW, Hooymans PM. Absorption of clonazepam after intranasal and buccal administration. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39(4):449-51.

32. Jm S, Dj G, Ri S. Alprazolam kinetics following sublingual and oral administration. *J Clin Psychopharmacol*. 1 oct 1987;7(5):332-4.

33. Márquez M, Arenoso H, Caruso N. Efficacy of alprazolam sublingual tablets in the treatment of the acute phase of panic disorders. *Actas Esp Psiquiatr*. avr 2011;39(2):88-94.

34. Chwieduk CM, McKeage K. Fentanyl Sublingual. *Drugs*. 1 déc 2010;70(17):2281-8.

ANNEXES

Annexe 1 – Protocole de préparation et d'administration de l'alprazolam XANAX® par voie gingivo-labiale, affiché dans la salle de soins des 2 USP de la clinique Sainte Elisabeth.



PROTOCOLE RELATIF À L'UTILISATION DES BENZODIAZEPINES PAR VOIE GINGIVO-LABIALE DANS LE CADRE DES SOINS PALLIATIFS

1



Mettre le comprimé (ou le soluté) dans une seringue de 2 mL.

2



Prélever de l'eau jusqu'à 0,5 mL.

3



Attendre la dissolution totale du comprimé.

4



Déposer le soluté sur un temps de 30s, au fond du cul de sac gingivo-labial, en relevant légèrement la tête du malade.

5



Masser légèrement pendant 5 secondes.

Annexe 2 - protocole d'alprazolam en GL en prescription anticipée sur le logiciel OSIRIS

Médicaments	
Per-Ors	
Alprazolam 0,25 mg comprimé - Voie : Gingivo-labiale >> Selon besoin - Tous les jours - TTF <i>SI ANXIETE OU AGITATION (dans le cadre du protocole de recherche clinique : ALPRALAB)</i> <i>Si patient communiquant, lui demander auparavant s'il veut recevoir une médication pour diminuer son anxiété</i> - Prendre une seringue de 2 ml - Retirer le piston et y mettre le comprimé - Compléter avec eau QSP 0,5 ml - Laisser se diluer le cp, puis déposer la solution, lentement, au niveau du cul de sac gingivo-labial Réévaluer 30 minutes après Tracer l'évaluation au moyen d'une "cible" sur Osiris (cf. protocole sur couverture du classeur rose) Dans le classeur rose, compléter : - le questionnaire de faisabilité (soignant) - le questionnaire d'acceptabilité (par le patient) - Compléter le tableau de recueil des données (check list) §§ 1 comprimé maximum par prise - 4 comprimés au maximum par jour §§	

Annexe 3 - transmission ciblée

Aide au ciblage -

Aide au ciblage

Chapitre
Se comporter

Cible
Angoisse / anxiété / tristesse

Données
Verbalise le souhait d'une médication anxiolytique
Données cliniques évocatrices de l'anxiété

Actions
Prise d'Alprazolam (Xanax®) par voie gingivolabiale

Résultats
patient disant être soulagé après 30 minutes
patient disant ne pas être soulagé après 30 minutes
Evaluation IDE : patient soulagé après 30 minutes
Evaluation IDE : patient non soulagé après 30 minutes

Annexe 4 – questionnaire de faisabilité soignant

Étiquette du patient

Date du jour : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Nom du soignant présent :

Si réponse D ou E justifiez la difficulté.

1- Selon vous, la préparation du médicament était simple et faisable par un proche (non professionnel) du patient au domicile.

☐ A- Tout à fait d'accord

☐ B- Plutôt d'accord

☐ C- Ni d'accord ni pas d'accord

☐ D- Plutôt pas d'accord : ...

☐ E- Pas du tout d'accord : ...

2- L'administration du produit dans le cul de sac gingivo-labial se fait sans problème : pas de fuite du produit en dehors du cul de sac gingivo-labial, bonne dilution du comprimé.

☐ A- Tout à fait d'accord

☐ B- Plutôt d'accord

☐ C- Ni d'accord ni pas d'accord

☐ D- Plutôt pas d'accord : ...

☐ E- Pas du tout d'accord : ...

3- Le temps de préparation/réalisation a été compatible avec votre rythme de travail

☐ A- Tout à fait d'accord

☐ B- Plutôt d'accord

☐ C- Ni d'accord ni pas d'accord

☐ D- Plutôt pas d'accord : ...

☐ E- Pas du tout d'accord : ...

4- L'attitude du patient a permis une bonne réalisation de l'administration du médicament au niveau du cul de sac gingivo-labial :

☐ A- Tout à fait d'accord

☐ B- Plutôt d'accord

☐ C- Ni d'accord ni pas d'accord

☐ D- Plutôt pas d'accord : ...

☐ E- Pas du tout d'accord : ...

Annexe 5 – questionnaire d'acceptabilité soignant

Étiquette du patient

Date du jour : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Nom du soignant présent :

Veuillez cocher la réponse qui vous semble la plus juste :

1- Vous avez eu une sensation de mauvais goût dans la bouche :

- ☐ A- Tout à fait d'accord
- ☐ B- Plutôt d'accord
- ☐ C- Ni d'accord ni pas d'accord
- ☐ D- Plutôt pas d'accord
- ☐ E- Pas du tout d'accord

2- Le médicament sous forme liquide s'est écoulé vers le fond de la bouche, vous amenant à avaler le médicament :

- ☐ A- Tout à fait d'accord
- ☐ B- Plutôt d'accord
- ☐ C- Ni d'accord ni pas d'accord
- ☐ D- Plutôt pas d'accord
- ☐ E- Pas du tout d'accord

3- Ce médicament m'a donné la nausée/m'a augmenté la sensation de nausée :

- ☐ A- Tout à fait d'accord
- ☐ B- Plutôt d'accord
- ☐ C- Ni d'accord ni pas d'accord
- ☐ D- Plutôt pas d'accord
- ☐ E- Pas du tout d'accord

4- Le liquide déposé devant les dents n'était plus présent lorsque l'infirmier(ère) est venu réévaluer mon anxiété :

- ☐ A- Tout à fait d'accord
- ☐ B- Plutôt d'accord
- ☐ C- Ni d'accord ni pas d'accord
- ☐ D- Plutôt pas d'accord
- ☐ E- Pas du tout d'accord

Déroulé du protocole ALPRALAB

Pour le médecin : signature du consentement auprès du patient avant prescription

Pour l'infirmier(ère) :

1. **Evaluation de l'anxiété** :
 - Question fermée : « [Souhaitez-vous une médication pour diminuer votre anxiété ?](#) »
 - Si impossible => hétéroévaluation des signes d'anxiété (agitation, faciès crispé, autres...).
2. **Administration du médicament** (protocole affiché dans la salle de soin).
3. **Evaluation après 30 minutes** :
 - Réévaluation de l'anxiété. Si communiquant : « [Etes-vous suffisamment soulagé ?](#) ». Si non communiquant : hétéroévaluation.
 - Evaluation par le patient de l'acceptabilité (cf. questionnaire papier classeur rose)
 - Evaluation par le soignant de la faisabilité de la technique (idem)

4. **Tracer sur OSIRIS dans « transmissions ciblées »**

Chapitre « **se comporter** »

Cible **angoisse/anxiété/tristesse**

[Cliquer : Aide au ciblage](#) (Possibilité d'ajouter des commentaires)

Données => Cocher « verbalise le souhait d'une médication anxiolytique » et/ou « données cliniques évocatrices de l'anxiété »

Action => Cocher « prise d'alprazolam par voie gingivo-labiale »

Résultat => Cocher « patient disant être/ne pas être soulagé après 30 minutes » ou « Evaluation IDE : patient soulagé/non soulagé après 30 minutes »

[Penser à clôturer la cible en cochant « Résultat définitif »](#)

5. **Remplir le tableau de recueil de données du protocole** (Check-list classeur rose)

NB L'évaluation de l'acceptabilité et de la faisabilité ne se réalise qu'une fois par patient

LISTE DES ABREVIATIONS

BZD :	benzodiazépines
CPAM :	caisse primaire d'Assurance Maladie
CPP :	comité de protection des personnes
EMSP :	équipe mobile de soins palliatifs
GABA :	acide gamma-aminobutyrique
GL :	gingivo-labiale
HAD :	Hospitalisation à domicile
HAS :	Haute Autorité de Santé
IDE :	infirmier diplômé d'état
ISRS :	inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
JALMAV :	association Jusqu'A La Mort Accompanyer La Vie
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
SFAP :	Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs
SNC :	système nerveux central
USP :	unité d

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Résumé

L'anxiolyse en fin de vie est souvent nécessaire et parfois rendue difficile par des difficultés à la prise de médicament orale (troubles de la déglutition, nausée/vomissement, occlusion intestinale etc.). La famille des benzodiazépines est la classe pharmacologique de référence dans l'anxiolyse. Les voies sous-cutanée ou intraveineuses sont des options utiles, notamment en cas d'anxiolyse urgente, mais présentent des inconvénients, notamment au domicile : nécessité de manipulation de matériel spécifique, de personnel soignant formé, molécules de demi-vie longue, risque d'accumulation plasmatique du médicament etc. En raison de leurs propriétés physico-chimiques, les benzodiazépines sont efficaces par voie gingivo-labiale. L'alprazolam XANAX® est une benzodiazépine de demi-vie intermédiaire, souvent utilisée en prise orale dans l'anxiété faible à modérée. Nous proposons une utilisation au domicile dans l'anxiété faible à modérée, de l'alprazolam XANAX® par voie gingivo-labiale, avec pour objectif une anxiolyse proportionnée. Le comprimé d'alprazolam XANAX® est dilué dans un peu d'eau et déposé dans le cul-de-sac gingival inférieur. Selon des infirmières d'une unité de soins palliatifs, sa préparation et son administration est réalisable par un proche non professionnel au domicile. Le médicament est bien toléré par les patients. Son efficacité sur l'anxiété semble aussi être réelle, mais des études avec une méthodologie adaptée sont nécessaires pour affirmer ce lien de causalité.

Mots clés : alprazolam, voie gingivo-labiale, anxiolyse, fin de vie, soins palliatifs.