



Recherche physiopathologique en soins palliatifs?

Patrick Vinay
Service de soins palliatifs
CHUM

Pourquoi?

- Mieux évaluer la situation biologique du malade
- Mieux situer sa fin de vie dans les différentes trajectoires pathologiques
- Mieux comprendre le processus même du mourir et ses variations (cancer, cœur, système nerveux, etc...)
- Mieux prévenir et/ou traiter les inconforts
- Respecter la survenue de la mort

Comment ?

- Le malade en fin de vie n'est pas un cobaye: demeurer non-invasif
- Quitter le paradigme biomédical exclusif fait partie de la démarche des soins palliatifs
- Objectiver l'efficacité biologique de l'accompagnement
- Utiliser toutes les informations disponibles
- En tout respect du malade mourant

Indices fonctionnels non-invasifs

- Urine
- Air expiré
- Salive
- Peau
- Respiration
- Température
- Autres...

○ Excrétion d'urée et protéolyse terminale

○ Avec N Denis, Nantes

Les réserves au début du jeûne

Composition	plasma	corps	diète	total	kcal	survie attendue
corporelle	g sec	g sec	g sec	g sec		(Jours)
Carbohydrates (4)	3	600	0	603	2412	2
Triglycérides (9)	5	15000	0	15005	135045	104
Protéines (4)	240	6000	0	6240	24960	19
						125

Individu de 75 kg dépensant 1300kcal/j; survie moyenne observée = 63 jours

La disponibilité en protéines (albumine) limite l'utilisation des graisses

Les effets du jeûne

						PERTE DE
		ENERGIE	GLYCOGÈNE	PROTÉINES	TG	POIDS
		kcal/jour	g poids frais	g poids frais	g poids frais	Kg/j
I	JOUR 1	2200	400	200	180	0,78
II	JOUR 2	1750	0	720	100	0,82
III	JOURS 3-4	1500		400	90	0,49
IV	JOURS 5-50	1245		24	150	0,17
V	JOURS 50	1000		800		0,80

EXCRETION AZOTÉE

	GLYCOGÈNE	PROTÉINES	TG		AZOTE URINAIRE
	g poids frais	g poids frais	g poids frais	kcal	g/ JOUR
JOUR 1	533	267	215	2735	11
JOUR 2	0	960	114	1986	38
JOURS 3-4	0	533	150	1883	21
JOURS 5-50	0	32	150	1382	1
JOURS 50	0	1067	0	1067	42

Un indice de fin de vie proche?

- Une mesure urinaire semi-quantitative
 - Bandelette avec uréase et colorant sensible au pH
 - Courbe étalonnage
 - Mesure grossière de l'urée urinaire
- Ho: une augmentation rapide de l'excrétion d'urée traduit une accélération terminale de protéolyse et confirme un pronostic court.

Protéolyse: RMN et urine

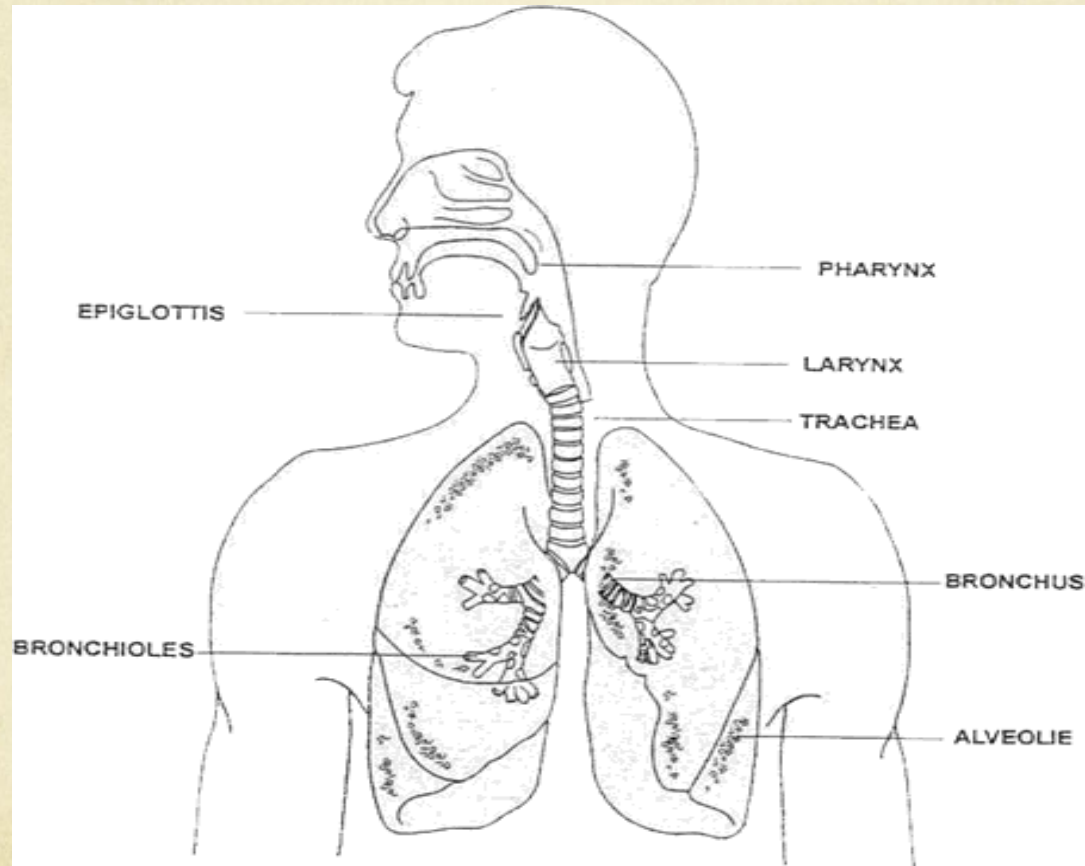
- Peptides de différentes longueurs provenant de la protéolyse musculaire
 - Décrire l'évolution protéolytique musculaire
 - Effets de décadron
 - Dépister une sensibilité génétique

Indices fonctionnels non-invasifs

- Urine
- Air expiré
- Salive
- Peau
- Respiration
- température

NO dans l'air expiré

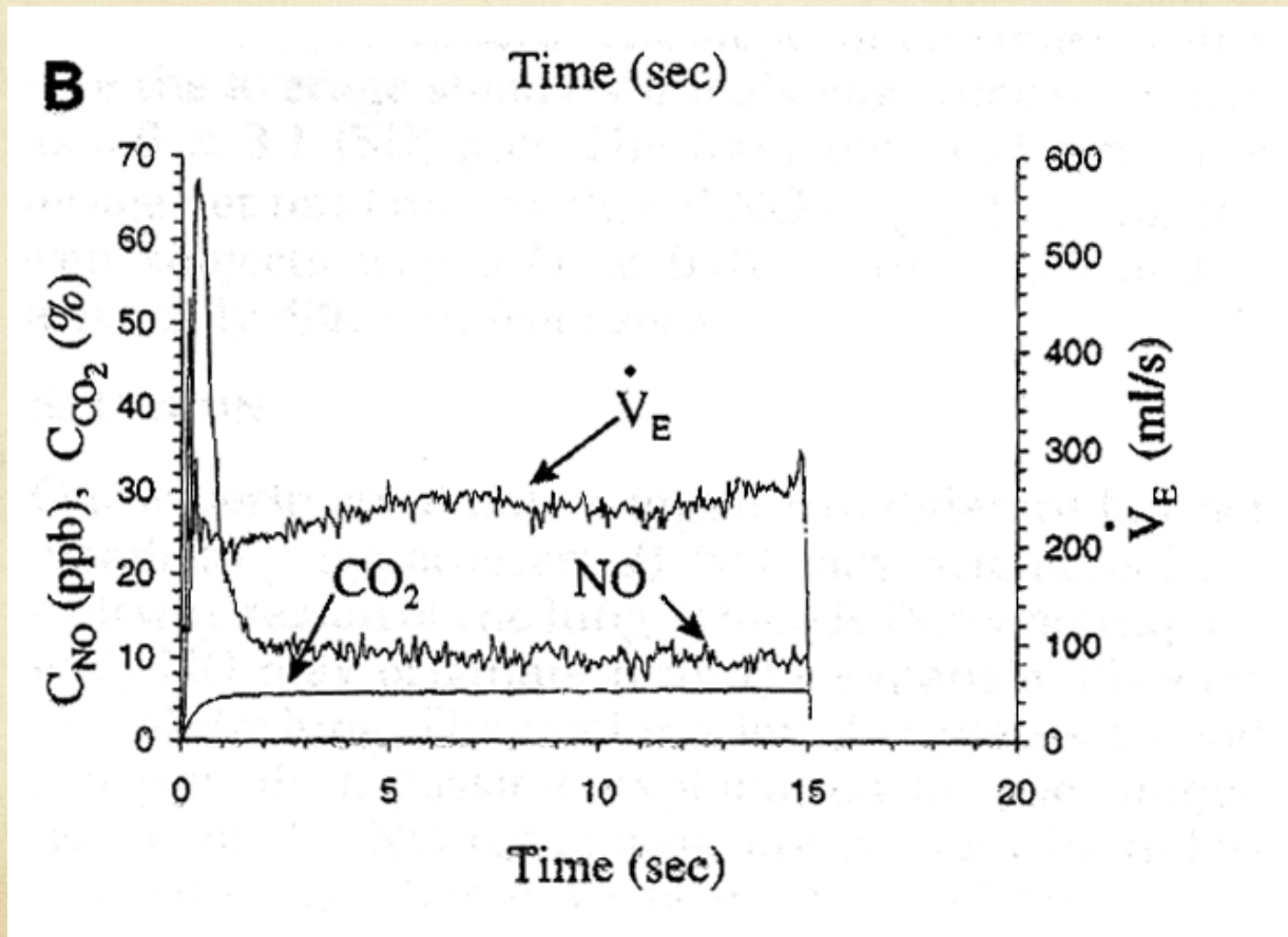
ARBRE RESPIRATOIRE



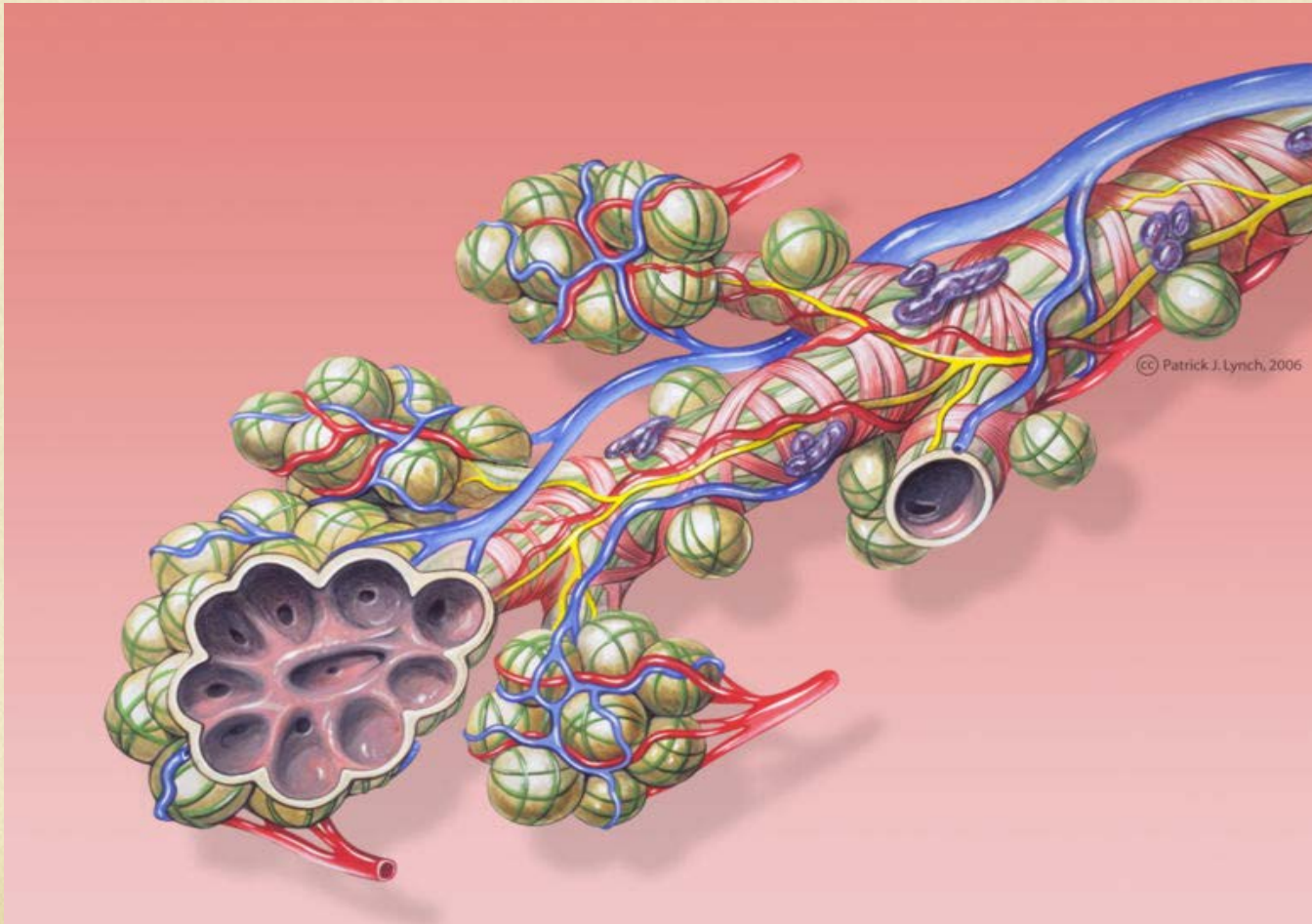
VOIES SUPÉRIEURES

- Nez, pharynx (160 cm²): Poils, mucus
 - Réchauffer
 - Humidifier
 - Filtrer (4-6 microns)
- **Produire et ajouter du NO (1000-3000 ppb)**

NO dans l'air expiré-inspiré



ALVÉOLES



MODULER LA V/Q

- Ventilation/perfusion
 - Zones ventilées: présence de NO
 - NO = vasodilatation locale: mieux perfusées
 - Zones non ventilées: pas de NO
 - Zones de vasoconstriction: moins perfusées
 - Maintenir régulation continue ventilation/perfusion
 - **NO assure plus de sang dans les alvéoles ventilées et moins dans les alvéoles non-ventilées**
 - NB:Trachéotomie court-circuite les voies hautes: pas de NO

ARGININE ET NO

- Arginine = acide aminé essentiel en fin de vie
- Arginine $\rightarrow$ NO (NO synthase)
 - NOS constitutive (NOSIII) : vasodilatateur
 - NOS adapt. (NOSII) : vasodilatateur, inflammation
 - NOS neutre (NOS I) : neurotransmetteur, douleur
- NO : active guanylyl cyclase et production cGMP, un myorelaxant et vasodilatateur

ARGININE ET NO

- Pas d'arginine = pas de NO
- NO bas dans l'air inspiré
- Perte de régulation V/Q
- Désaturation facile
- Dégradation respiratoire plus rapide si obstruction intrabronchique
- Facteur pronostic court?

MESURE DU NO EXPIRÉ

- Mesure ponctuelle de NO dans l'air expiré
 - Chemiluminescence
 - RPE
 - électroanalyse

- Facteur pronostic de désaturation?

- VINAY, P., MADORE, F., PRUD'HOMME, L., AUSTIN, J.S., BLAISE, G. and PRUD'HOMME, M. Nitric oxide in expiratory air in dialyzed patients. *Clinical and Investigative Medicine*, Vol. 18, No.4:682, 1995.

PRODUCTION DU MUCUS

- CELLULES À GOBELET (partout): mucus type I (+liquide)
 - Réponse par la **vasodilatation** (**parasympathique muscarinique**)
 - Nerf Vague
 - Irritants
- GLANDES SOUS-MUQUEUSES : mucus type II (+visqueux)
 - Réponse **parasympathique** directe (**muscarinique**)
 - Nerf Vague
 - Fibres locales paras
 - Réponse à l' **inflammation** locale/systémique
 - NO, PG
 - NH₃ (irritants localement)
 - Réponse **adrénergique**
 - α (phényléphrine),
 - β 1(dobutamine),
 - β 2(salbutamol)

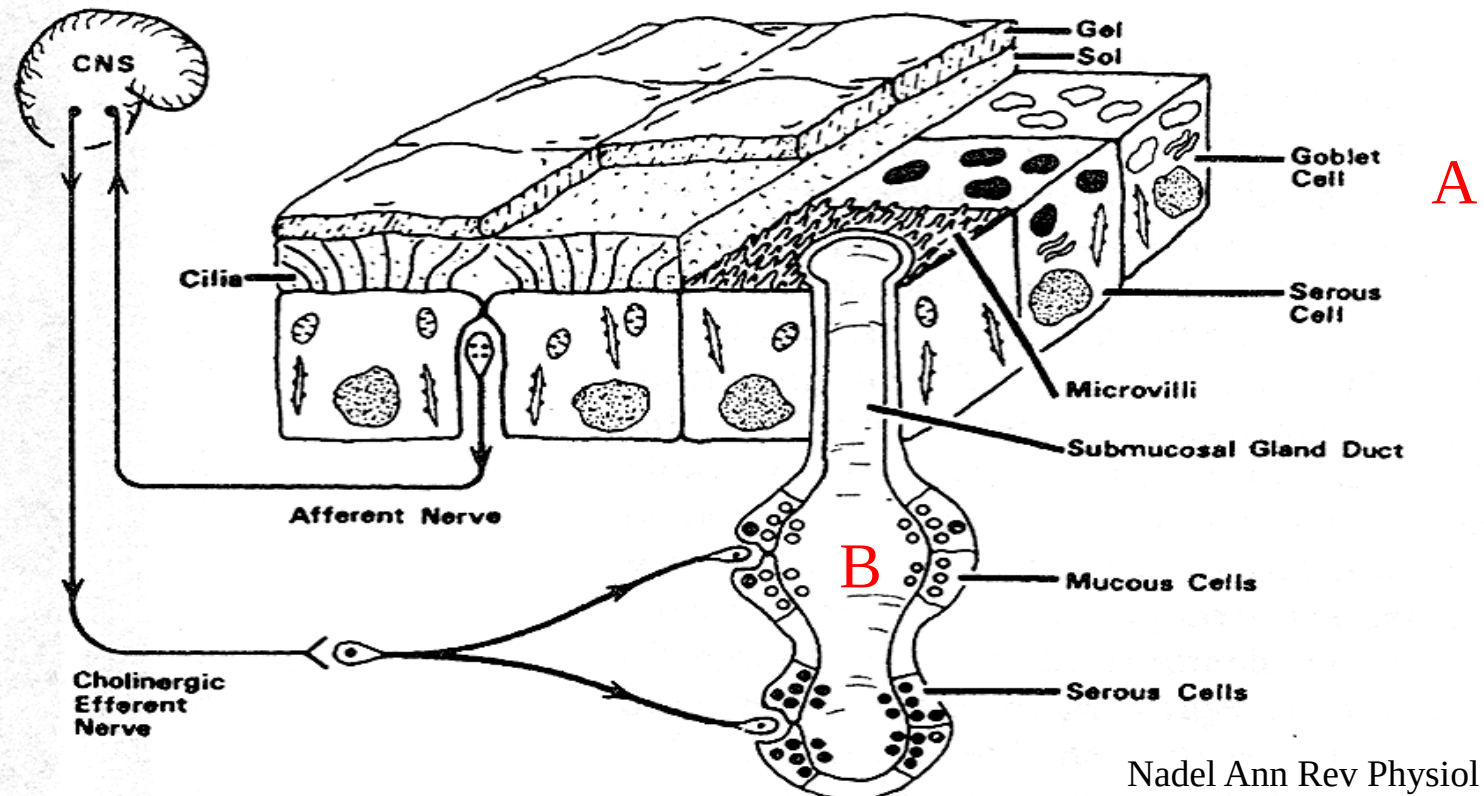
MUCUS

- Propriétés visqueuses = liquide; faible force
- Propriétés élastiques = solide; grandes force (toux)
- Production normale: 10-50 ml par jour
- Production MPOC : plus de 300 ml par jour
(Boyd 1972)
- Protection of the respiratory tract- mucus production: a review.
Richardson PS Peatfield AC J Royal Soc Medicine 1980

2 TYPES DE GLANDES

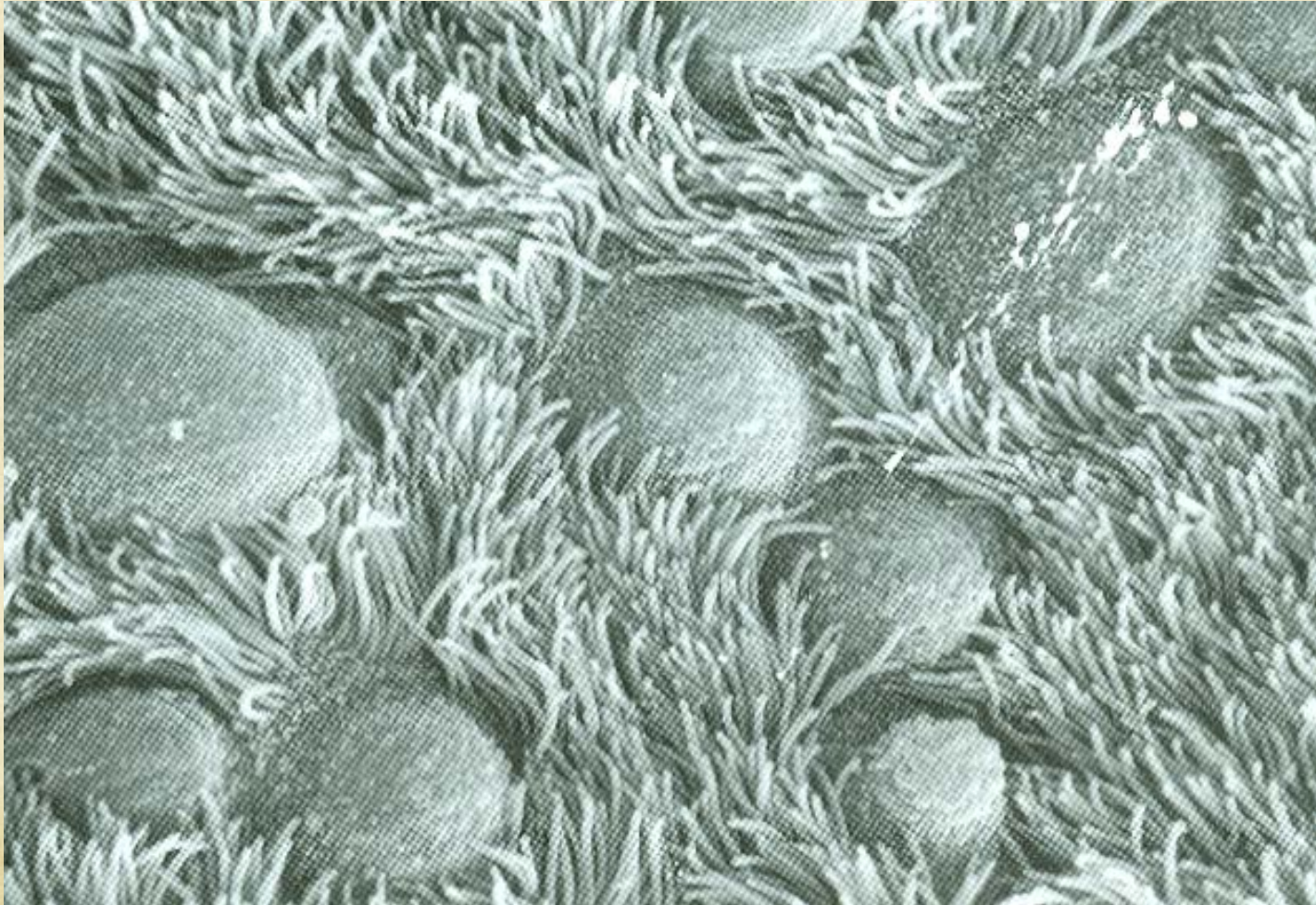
MUCUS SECRETION AND ION TRANSPORT IN AIRWAYS

371



Nadel Ann Rev Physiol 1979

Cils et cellules à gobelets



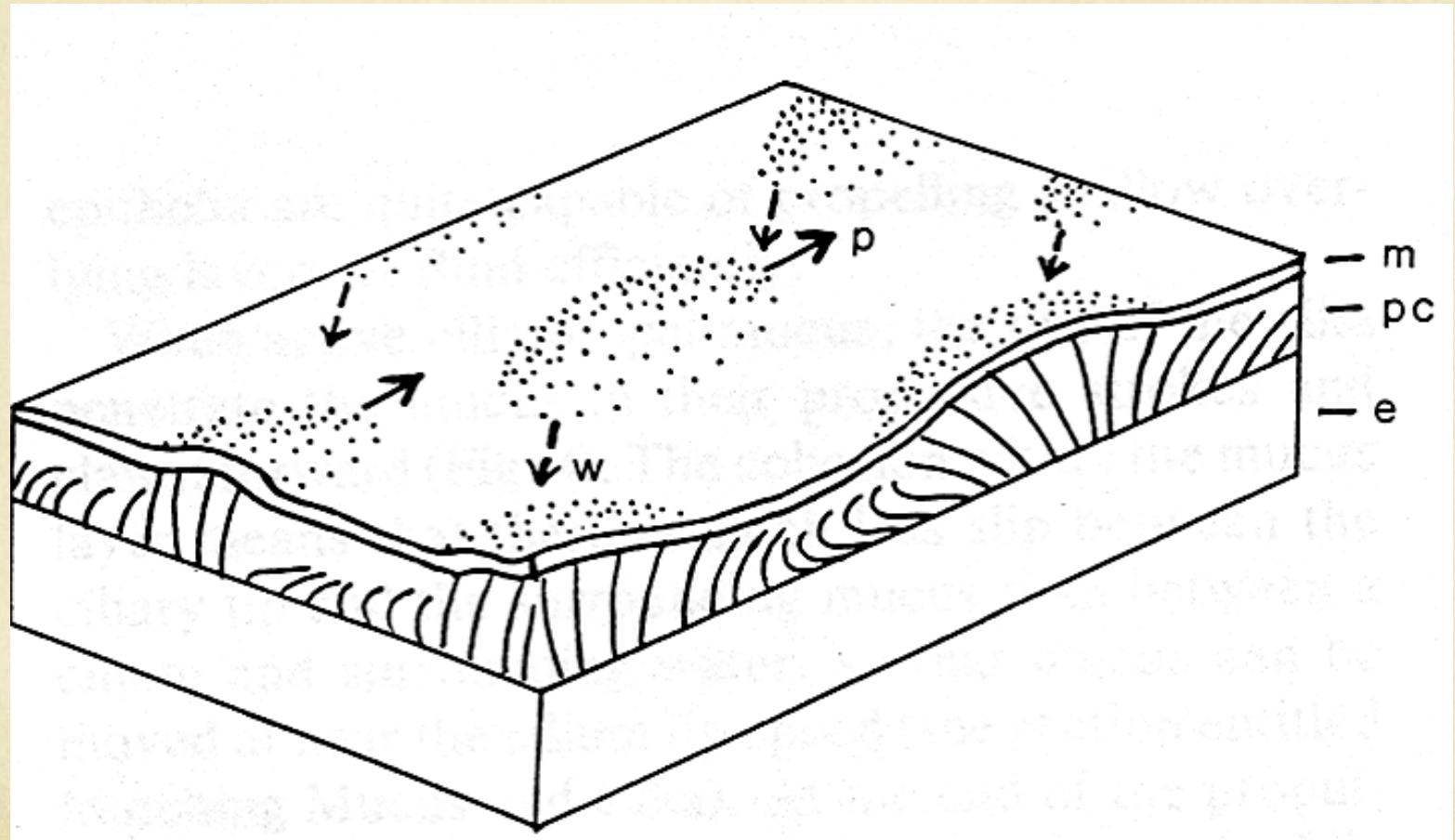
Touffe de cils



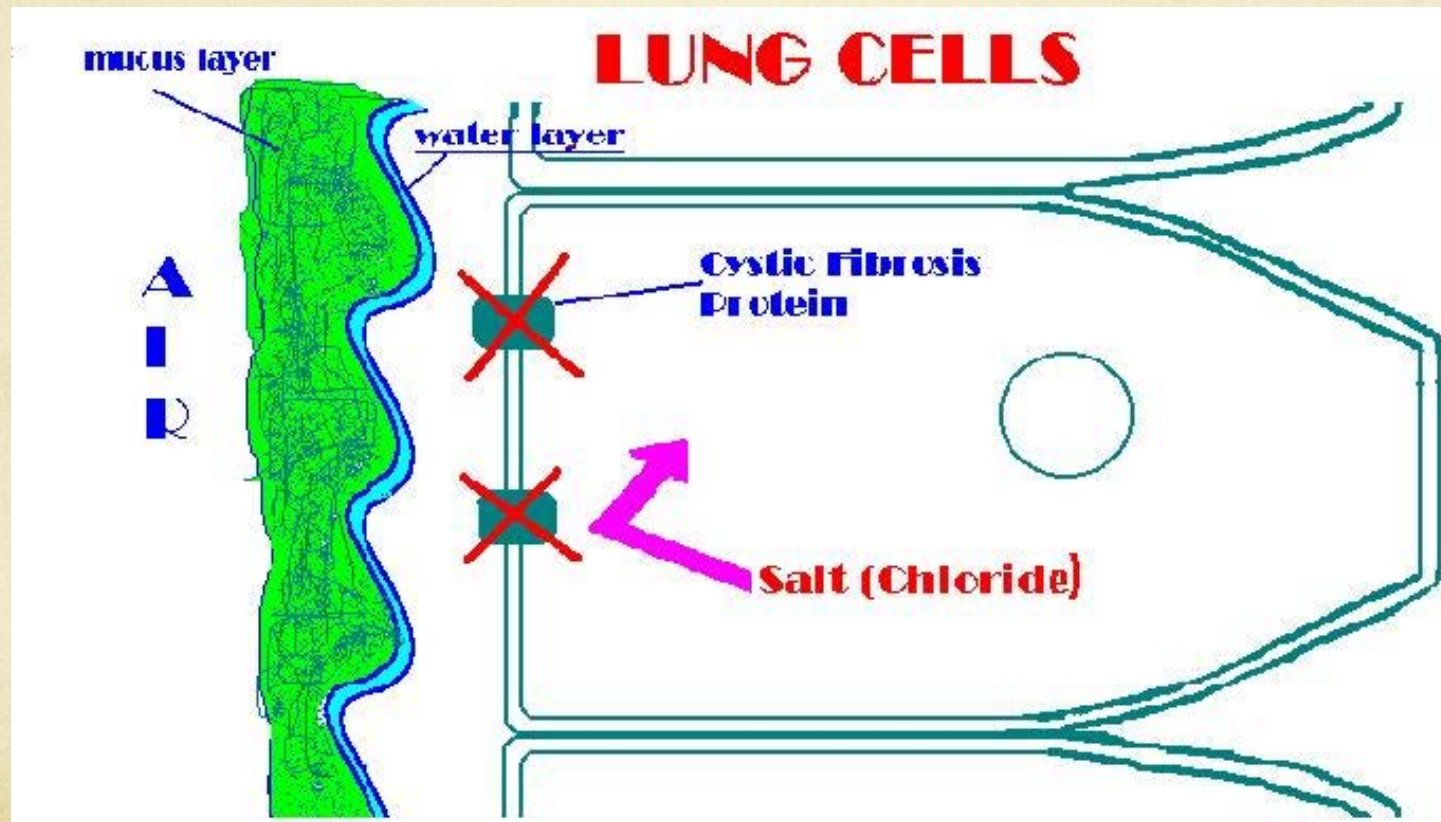
Un tapis de cils



Coalescence de plaques



Le mucus en escalier roulant et la fibrose kystique

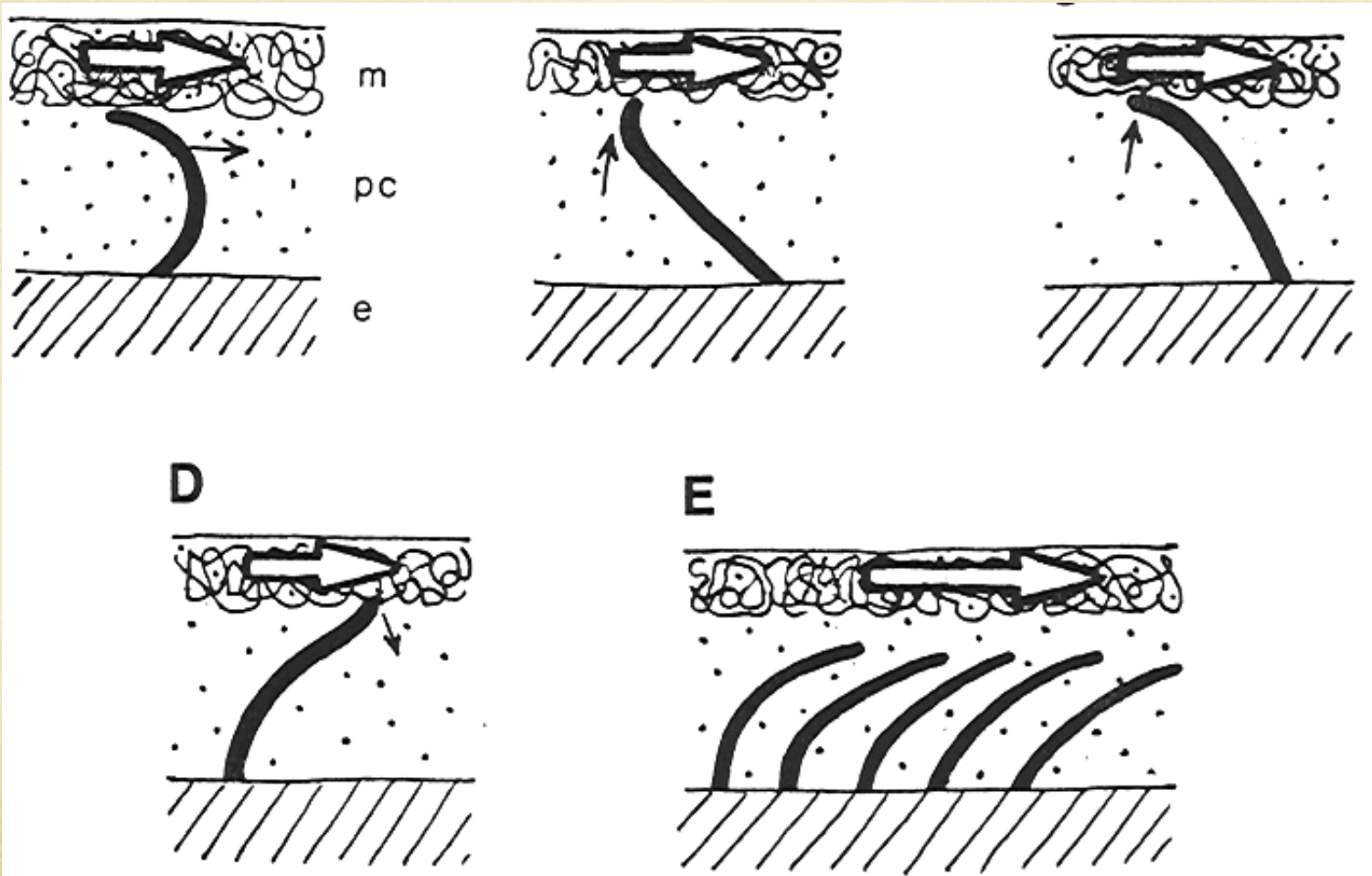


MOUVEMENT CILIAIRE

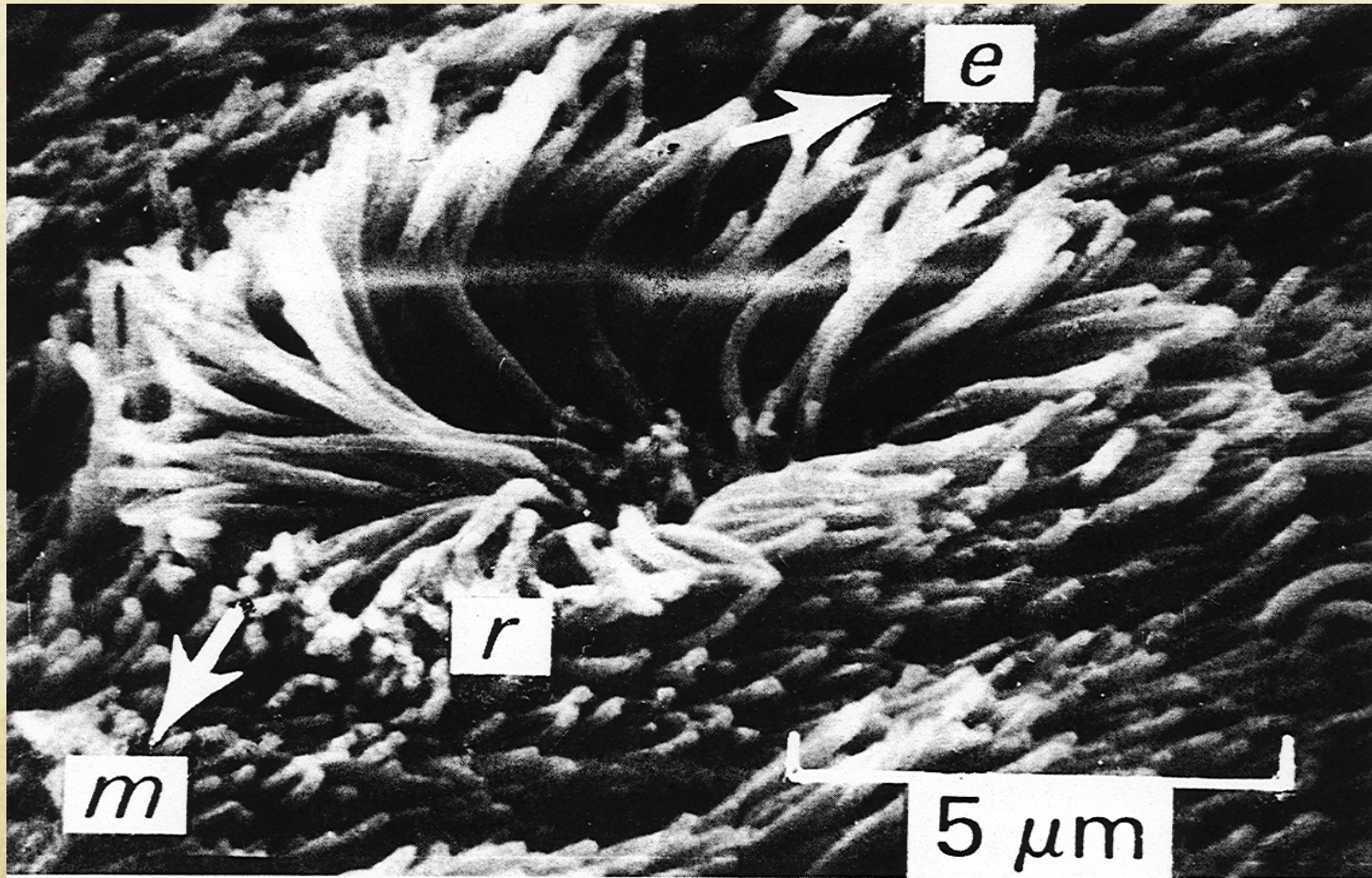
- Dans la couche liquide sous-mucus
- Peu de résistance au mouvement ciliaire
- Mucus flotte et se déplace vers le haut sous l' action des cils
- Requiert couche aqueuse normale
- REQUIERT ATP ET NUTRITION ADÉQUATE

Mouvements de cils:

1000-1500 battements /min



Cils épithélium respiratoire



ÉLIMINATION

TRANSIT CILIAIRE (doux)

1000 – 1500 battements par min. coordonnés

1 mm/min: bronchioles; 1-2 cm/min trachée

Mouvement lent de la couche visqueuse

ATP (dynéine)-dépendant

Régulation par l'acétylcholine

Élimination normale par cils via TD

Aboli par scopolamine

EXPECTORATION PAR TOUX (brusque)

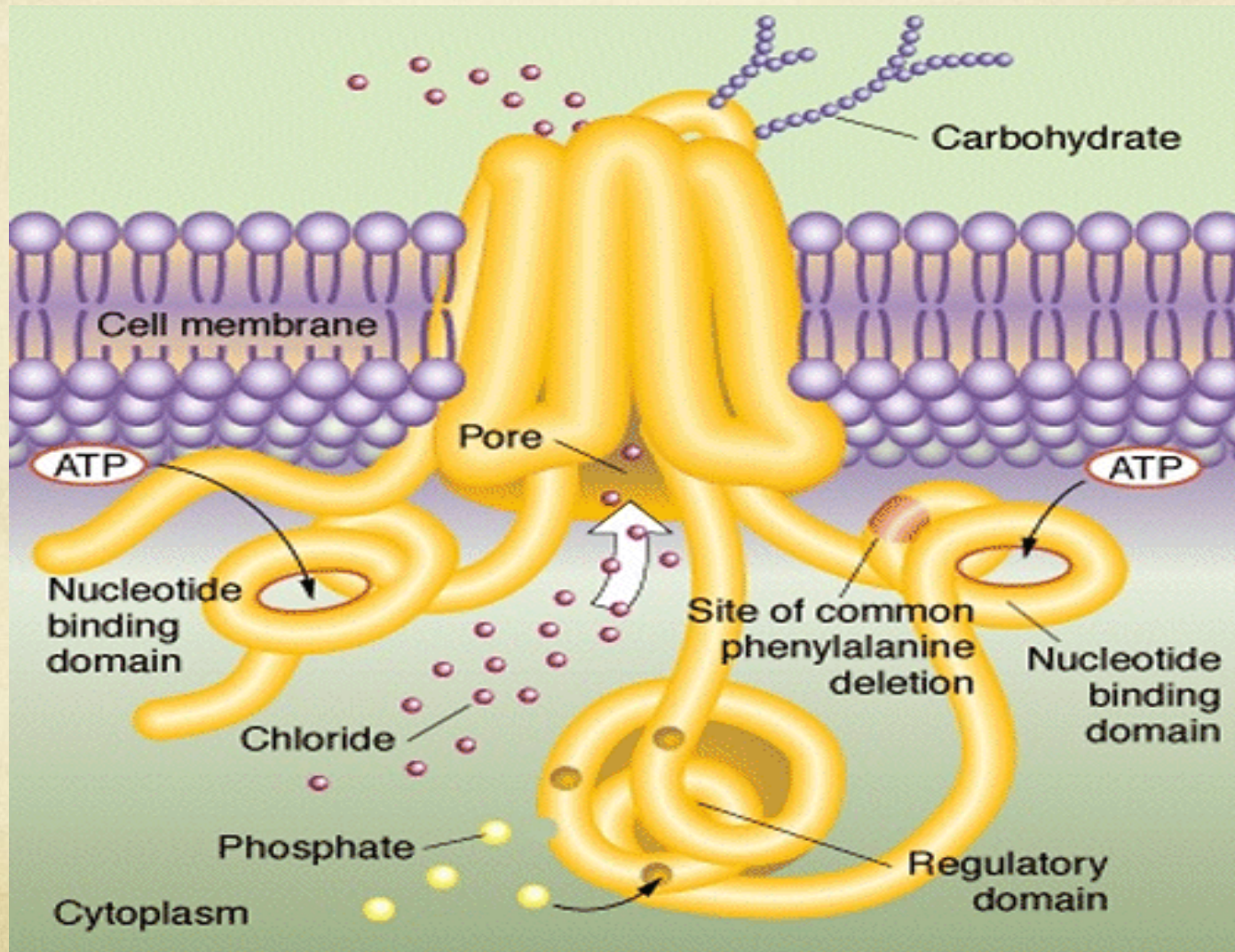
Mouvement rapide: élastique (solide)

Élimination accrue : toux et expectorations

FLUIDIFICATION **ACTIVE** DU MUCUS

- Extrusion de Cl et de Na (canaux chlores)
- Gradient osmotique
- Diffusion osmotique de H₂O
- Crée la couche liquide sous-mucus
- Mucus flotte et se déplace vers le haut sous l' action des cils 1 cm/min
- Acetylcholine dépendant

CFTR



ACCUMULATION ET RÔLES

- **FORCE EXPIRATOIRE DÉFICIENTE (toujours)**
- **ACCÉLÉRATION DE PRODUCTION MUCUS**
 - acetylcholine, vasodilatation, inflammation
- **FLUIDIFICATION ACCCRUE**
 - Active (Acétylcholine, Inflammation, PG....)
- **APPORT EXTERNE DE LIQUIDES**
 - DYSPHAGIE: ASPIRATION, INFLAMMATION
 - Passive (hypo-albuminémie, SIADH, OAP: expansion)
- **↓ EXPECTORATION SÉCRÉTIONS** (travail ciliaire réduit, perte de liquéfaction active, perte de toux efficace)
- **COMBINAISON DES 5**

Ventilation / Perfusion

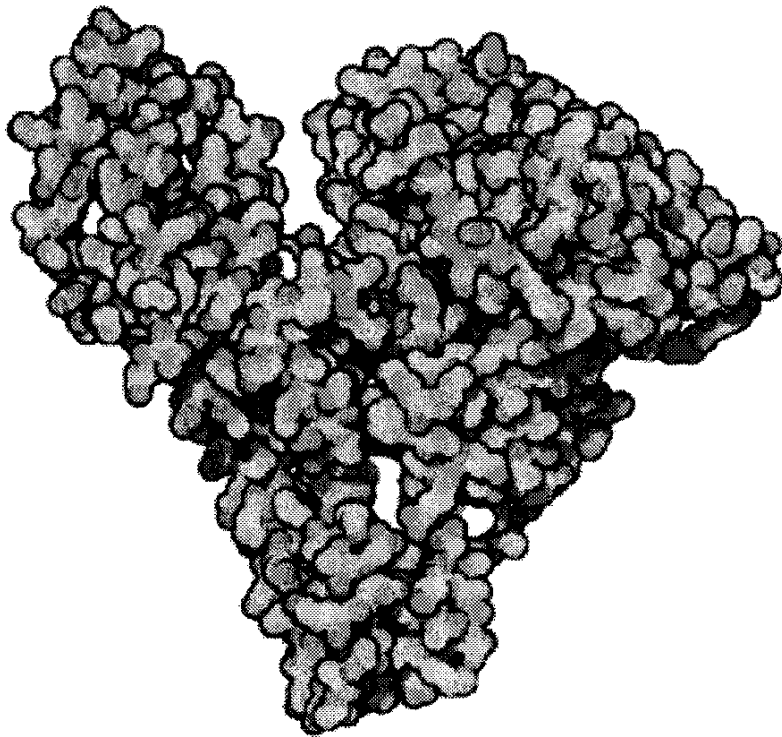
- Bouchons de mucus: baisse de ventilation locale
- NO baisse par manque arginine:
 - rapport ventilation perfusion moins bien réglé
- Désaturation plus fréquente
- Aspiration bronchique sur désaturation
- Inflammation
- Râles

Mesurer la production de NO

- Peux-t-on prévoir la survenue de décompensation respiratoire par le monitoring du NO dans l'air expiré (facteur pronostic) ?
- NO et maintien de la pression artérielle en fin de vie? (protection contre hypotension)?
- NO impliqué dans la douleur
 - Un mécanisme analgésique endogène?
 - Douleur et NO respiratoire?

CO₂ dans l'air expiré

Image de l'albumine



Molécule d'albumine

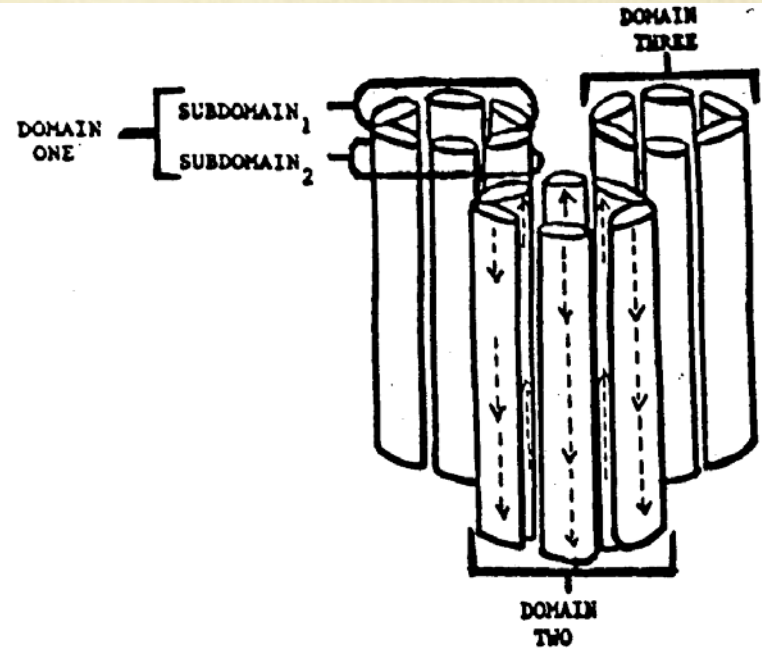


FIG. 1. A conceptual model of the albumin molecule. Each subdomain consists of three contiguous polypeptide chains arranged in parallel, as indicated by the *arrows*. Two subdomains face each other in an anti-parallel fashion to form a domain. Three domains together form the complete molecule.

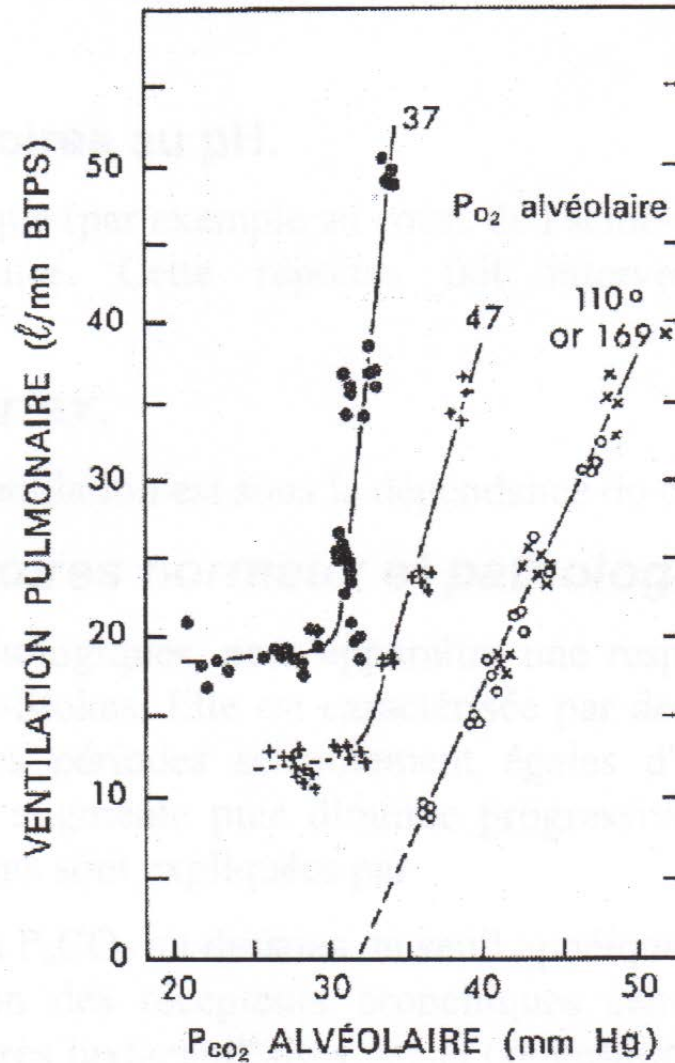
ALBUMINE ET A GRAS

- 6 AG par mol albumine (2 par domaines)
- Transport des AG de l'adipocyte au tissus musculaire
- Utilisation musculaire obligée AG
- Régulation par travail per Δ débit sanguin
- Production de CO₂
- **Protéolyse musculaire si manque apport AGL**

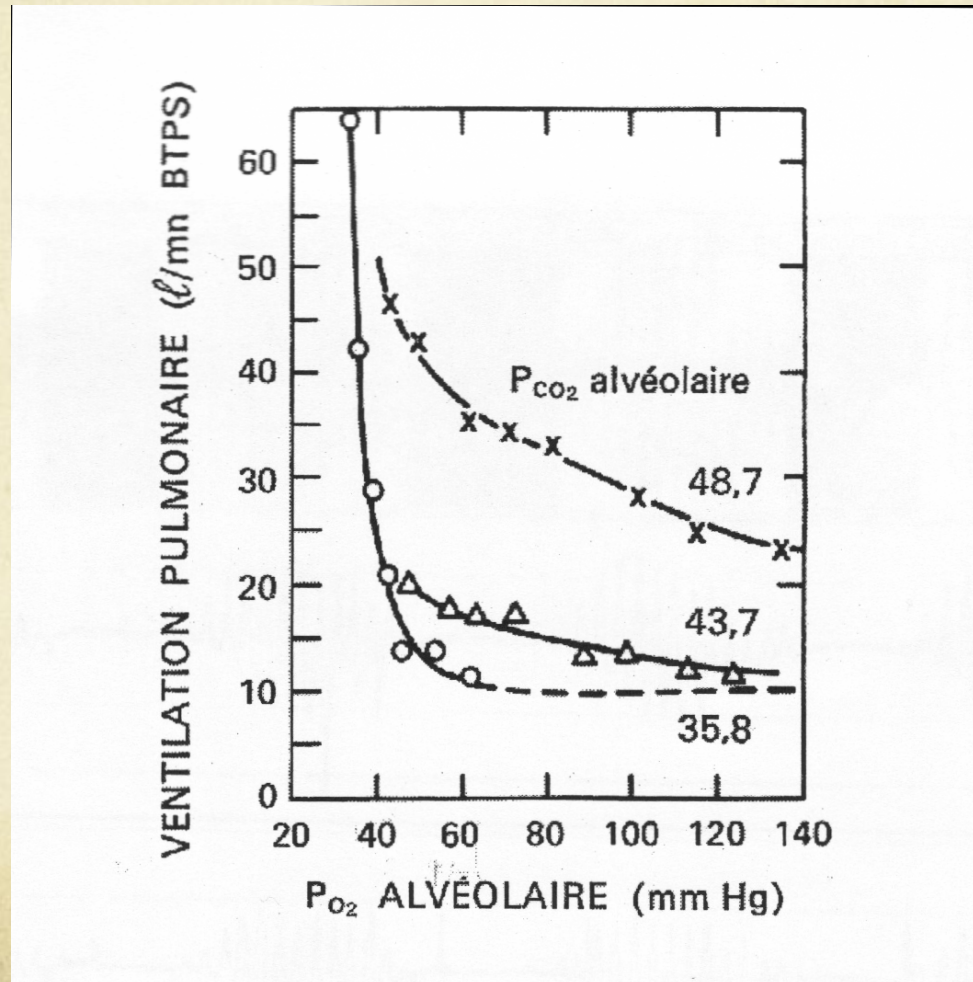
Chemorecepteurs: perte de stimulation respiratoire

- Production de CO₂ accrue
- Ventilation accrue
- Manque de AG pour production de CO₂
- PCO₂ monte pas ou peu
- Perte du stimulus ventilatoire
- Pauses respiratoires

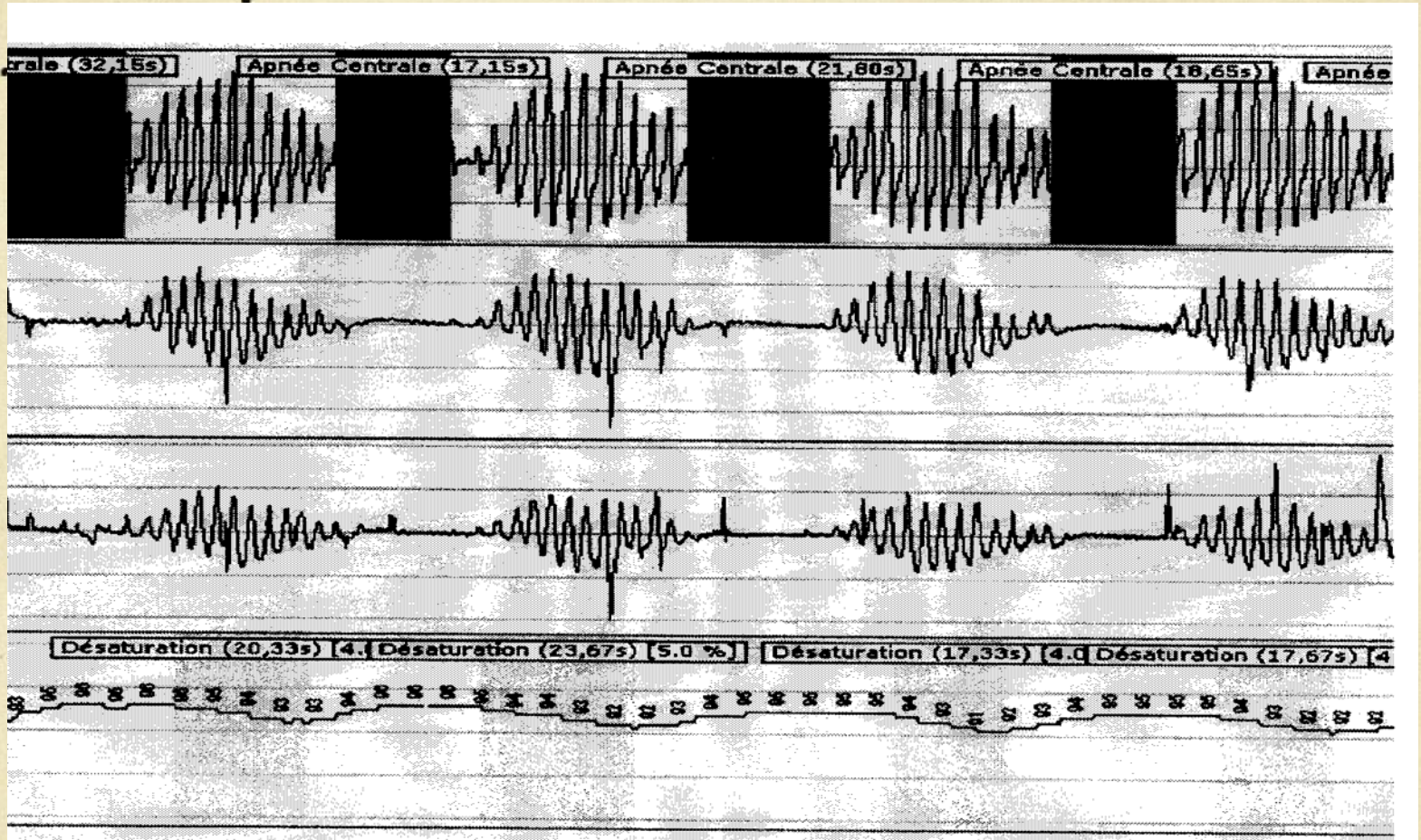
Ventilation et pCO₂



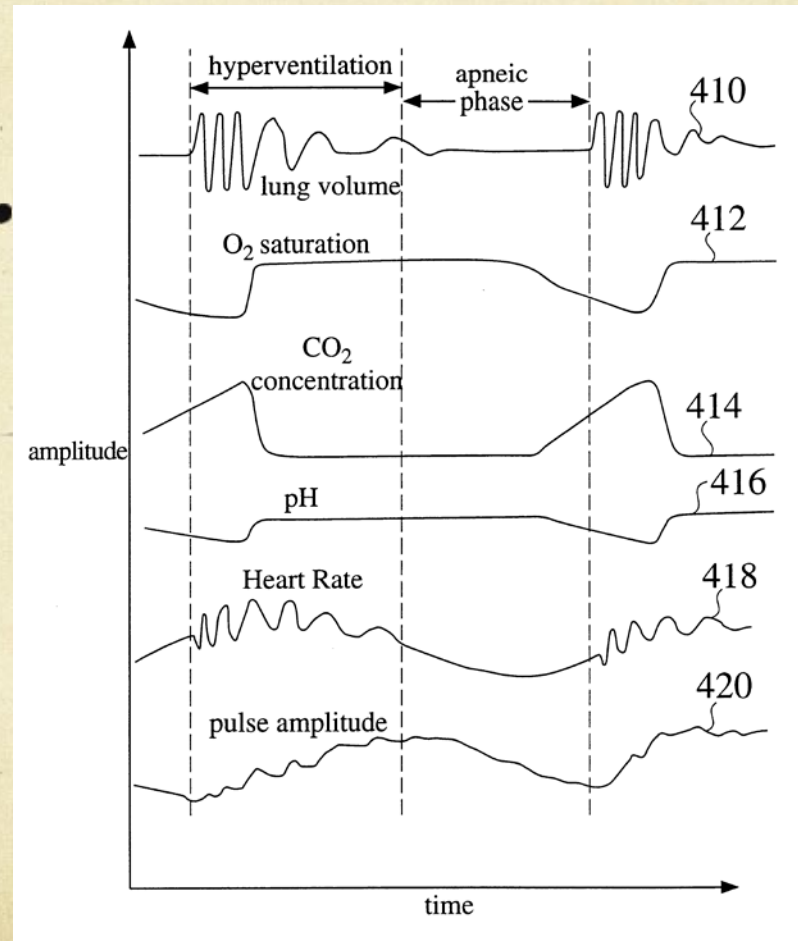
Ventilation et PaO₂: panique!!!



Respiration en fin de vie



Respiration en fin de vie: Cheyne Stoke.



Relation entre albuminémie, TG et respiration?

- Pauses respiratoires
 - D'origine périphérique (production CO₂)
 - D'origine centrale (perfusion bulbaire)
 - D'origine musculaire (épuisement respiratoire)
 - Diaphragme
 - Intercostaux

Gaz bactériens dans l'air expiré

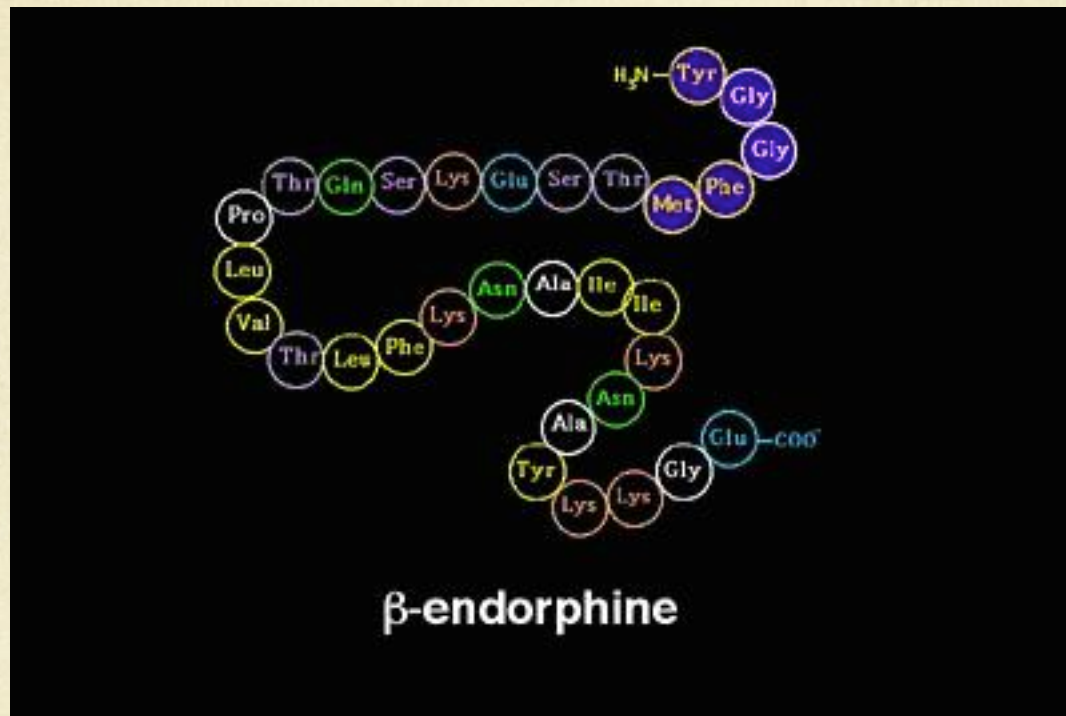
- Methylmercaptan et autres
- Production bactérienne digestive
- Excrétion rectale et pulmonaire
- Mesure dans l'air expiré?
- Occlusion?
- Témoin d'obstruction du TD?
- Paramètre de retour à transit normal?

Indices fonctionnels non-invasifs

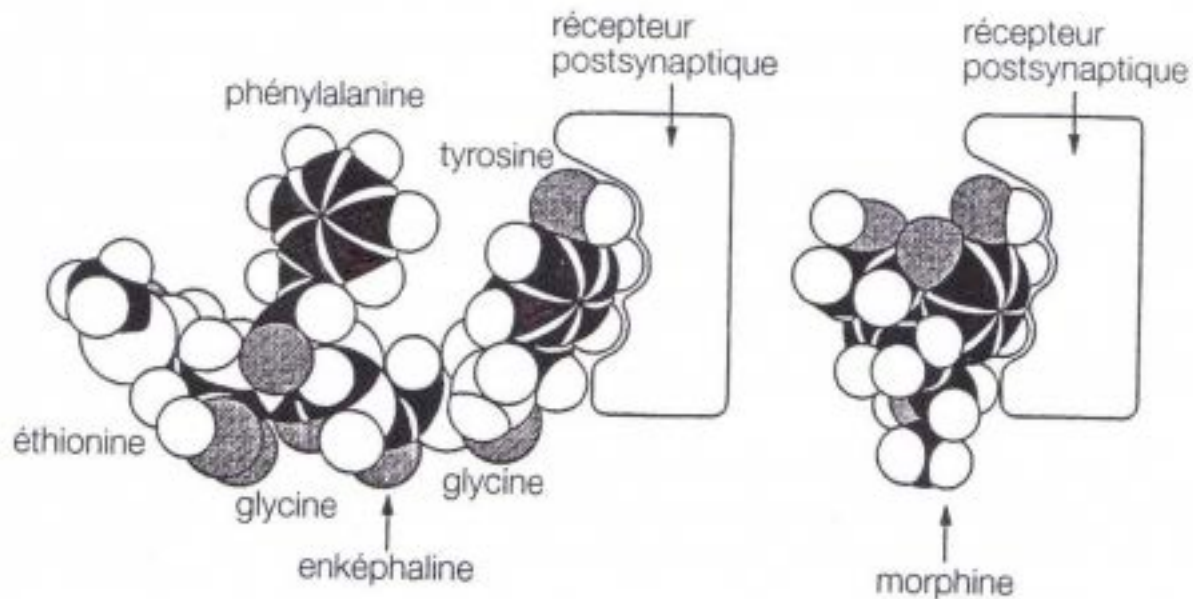
- Urine
- Air expiré
- Salive
- Peau
-

Endorphines et cortisol

B-ENDORPHINE



ANALOGIE ENTRE MORPHINE ET ENKEPHALINE



Représentations moléculaires

Liaison de l'enképhaline et de la morphine avec le même récepteur post-synaptique.

Membres de la famille endorphines

- B endorphine 31 AA euphorique et sédatif (μ)
- A-endorphine
(μ) anal. et tranquillisant
- G-endorphine
d'agressivité (μ) modulation
- Enképhaline: 5-8 AA analgésique (δ , μ)
- Dynorphine 8-16 AA (κ)

Action des endorphines

- Douleur (analgésie par récepteurs μ)
- Respiration (réduit rythme)
- Réponse au stress (bien être)
- Appétit (réduit et calme le TD)
- Thermorégulation
- Stimule dopamine (plaisir)
- Antidépresseur
- Action
 - Par récepteurs opiacés, surtout μ
 - Dans cerveau, moelle épinière, système digestif
 - Naloxone-sensible

DES ENDORPHINES POUR LA VIE!

- Hausse de production/sécrétion des endorphines
 - *DOULEUR, STRESS* ++++
 - Exercice (30 min par jour) (x5)
 - Faire l'amour ++++ (x5)
 - Satisfactions ++

- Massages ++

- Le joggeur qui s'entraîne: HIGH
- Le joggeur qui saute une journée: EN MANQUE!

ANALGÉSIE ENDOGÈNE

- LES ENDORPHINES (LOCALES, CIRCULANTES)
- SONT DES PUISSANTS ANALGÉSQUES, À ACTION relativement **LONGUE (30 min)**
- Course de fond de 4 heures.
- Il heurte une pierre au Km 14 à 09:34h et ressent la douleur à 12h. Le RX de 16 h montre une fracture

EN MANQUE CHEZ PATIENT PALLIATIF!

- Baisse des endorphines
 - IMMOBILISATION
 - Déconditionnement
 - Dénutrition (aa)
 - Douleur chronique ou répétitives (épuisement)
 - Dépression

Douleur à la mobilisation!

- Malade en coma
- Ne bouge plus depuis quelques jours
- Douleur intense à la mobilisation!
- Aucune lésion musculo-squelettique
- Il gémit quand on le déplace dans son lit!
- Côté JN, Hoeger Brement MK: *Relation between pain and movement: consequences for clinical practice* Clin J Pain 2010

Endorphines et système immunitaire effet (-)

- Deux compagnons de cellules
 - Immunosuppression
 - Infections, cancers etc...
- Le retraité déprimé
- Drame personnel... cancer...??

Endorphines et système immunitaire effet (+)

- Les chanteurs de Munich
 - Le cerveau en configuration de bonheur!
 - Endorphines
 - IGM salivaires: immunocompétence
 - baisse du cortisol salivaire
- Un index de remplacement adéquat?

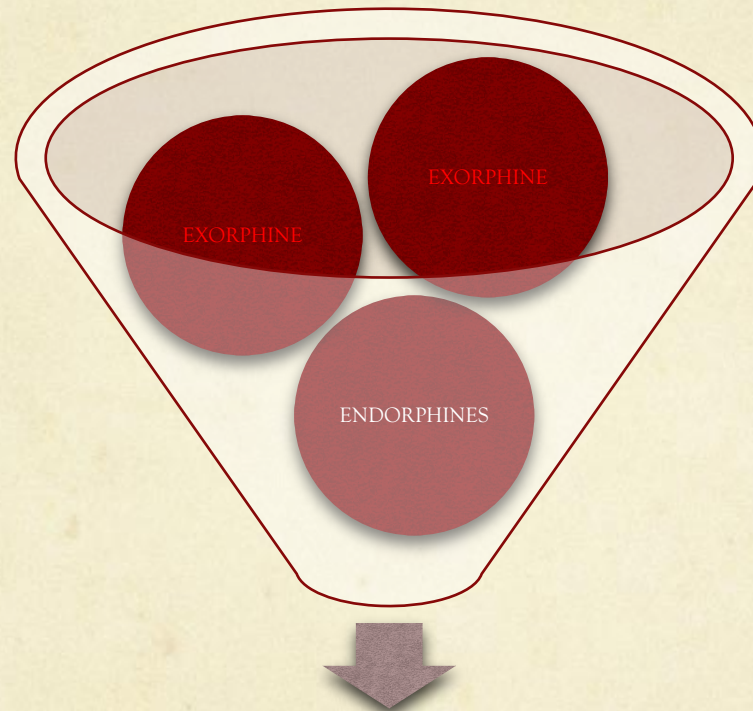
SUIVRE LES ENDO- EXORPHINES?

- IGM et cortisol dans la salive en fin de vie?
- Paramètre du niveau endo+exorphine?
- Paramètre de confort?

SAINS ET MALADES, EST-CE PAREIL?

- Sécurité des médicaments
- Phase III Études chez des sujets sains sans douleur: dépression respiratoire
- ÉTUDES CHEZ LES MALADES AVEC INCONFORT
- Moins de dépression respiratoire
- Morphine plus dangereuse chez les sujets sains!

ENDORPHINES ET EXORPHINES S'ADDITIONNENT



RÉCEPTEUR MU

TOXICITÉ DES OPIACÉS ET ENDORPHINES

EXCÈS:
RÉPONSE DE
PROTECTION

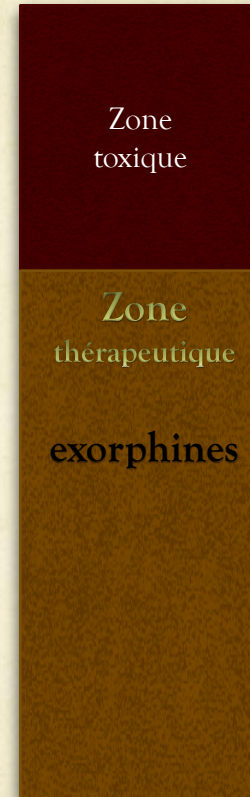
MANQUE:
RÉPONSE
ANALGÉSIQUE
DOMINE



ENDORPHINES
NORMALES



ENDORPHINES
BASSES



ENDORPHINES
TRÈS BASSES

Endorphines et Exorphines

- L'action des opiacés diffère:
 - chez les sujets sains où ils s'**ajoutent** aux endorphines normales:
 - excès : induit TOLÉRANCE puis HYPERALGIE
 - chez les sujets malades où ils **remplacent** les endorphines basses:
 - pas d'excès : pas/peu de TOLÉRANCE
- Un tableau de surdosage, de tolérance (puis d'hyperalgie aux opiacés) surviendra toujours chez les sujets sains et chez les malades surdosés (somme endo+exo excessive).

Un champ fascinant de recherche

- Toxicité aux opiacés : rôles additif des endorphines et des exorphines
- Établir une relation entre surdosage et endorphines + exorphines (circulante)?
- Toxicité relative chez bien-portants et chez les malades chirurgicaux et palliatifs?
- Y a-t-il un double effet à la morphine normalement utilisée en toute fin de vie?

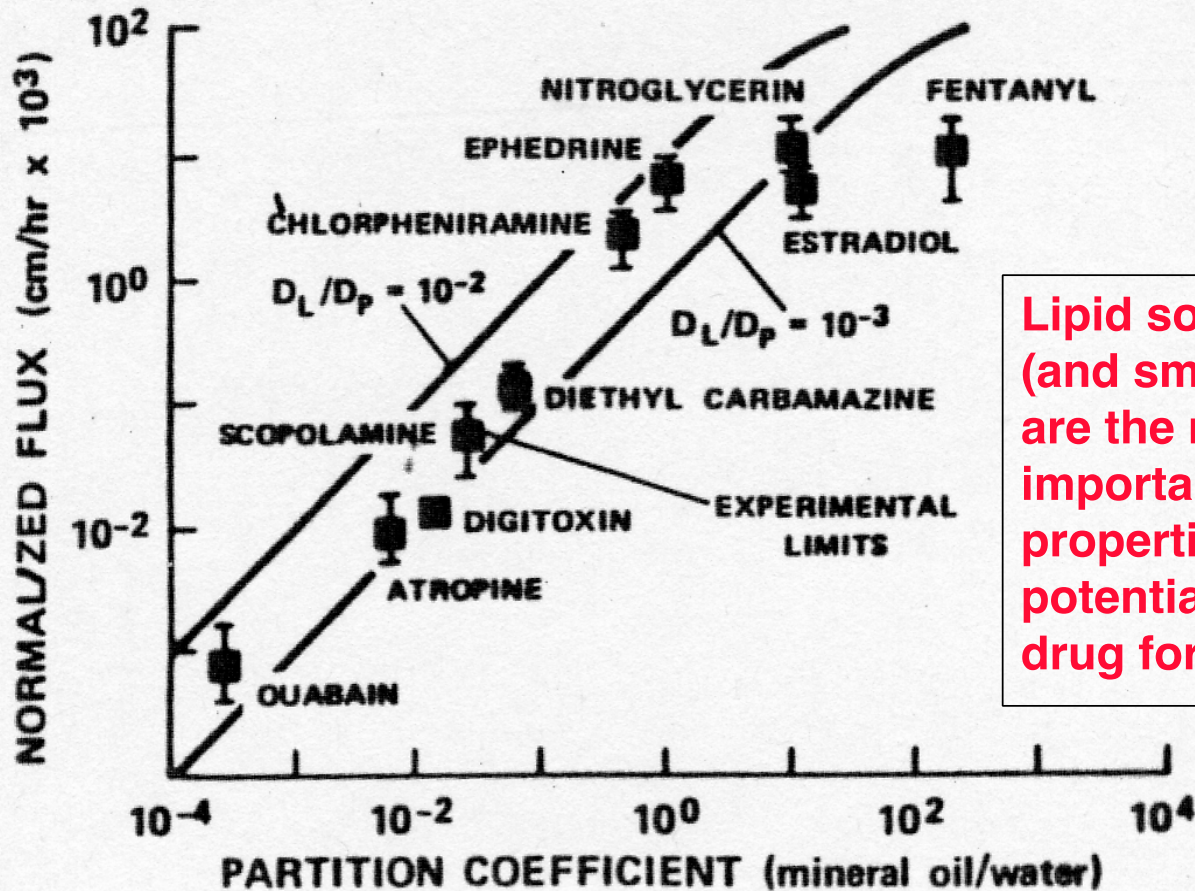
Indices fonctionnels non-invasifs

- Urine
- Air expiré
- Salive
- Peau

Timbre cutané

- Fentanyl, Nitroglycérine, Nicotine, Hormones....

VARIATION OF NORMALIZED TRANSDERMAL FLUX WITH PARTITION COEFFICIENT



Lipid solubility (and small size) are the most important properties of a potential drug for TDD.

D_L/D_P = Diffusivity in Lipid phase / Diffusivity in Proteinaceous phase (in SC)

Voies de pénétration

- A travers la couche cornée
- Autour des cornicytes
- Par glandes sudoripares
- Trappé dans adipocytes sous cutanés
- Chambre
- Libération dans circulation sous cutanée

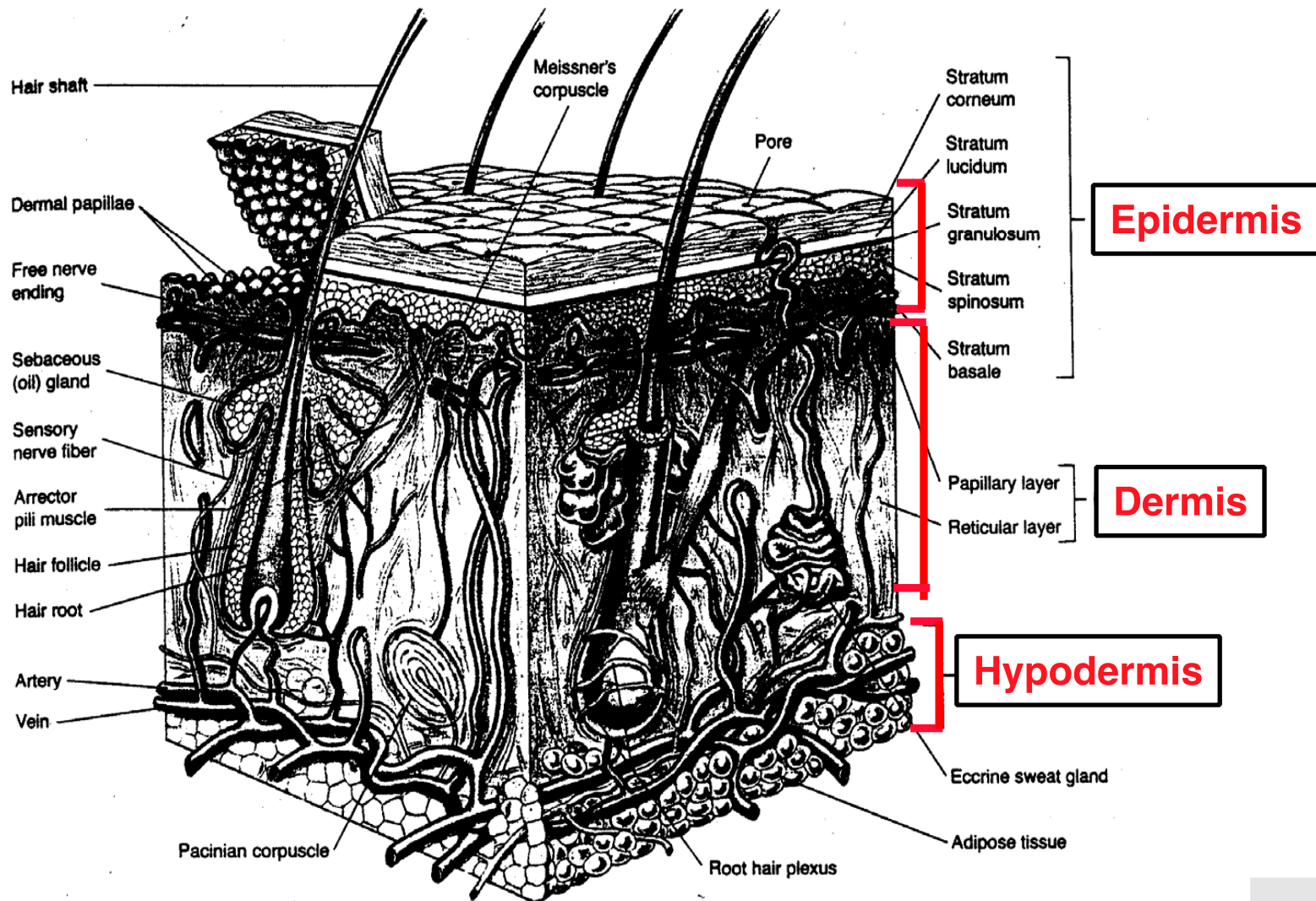
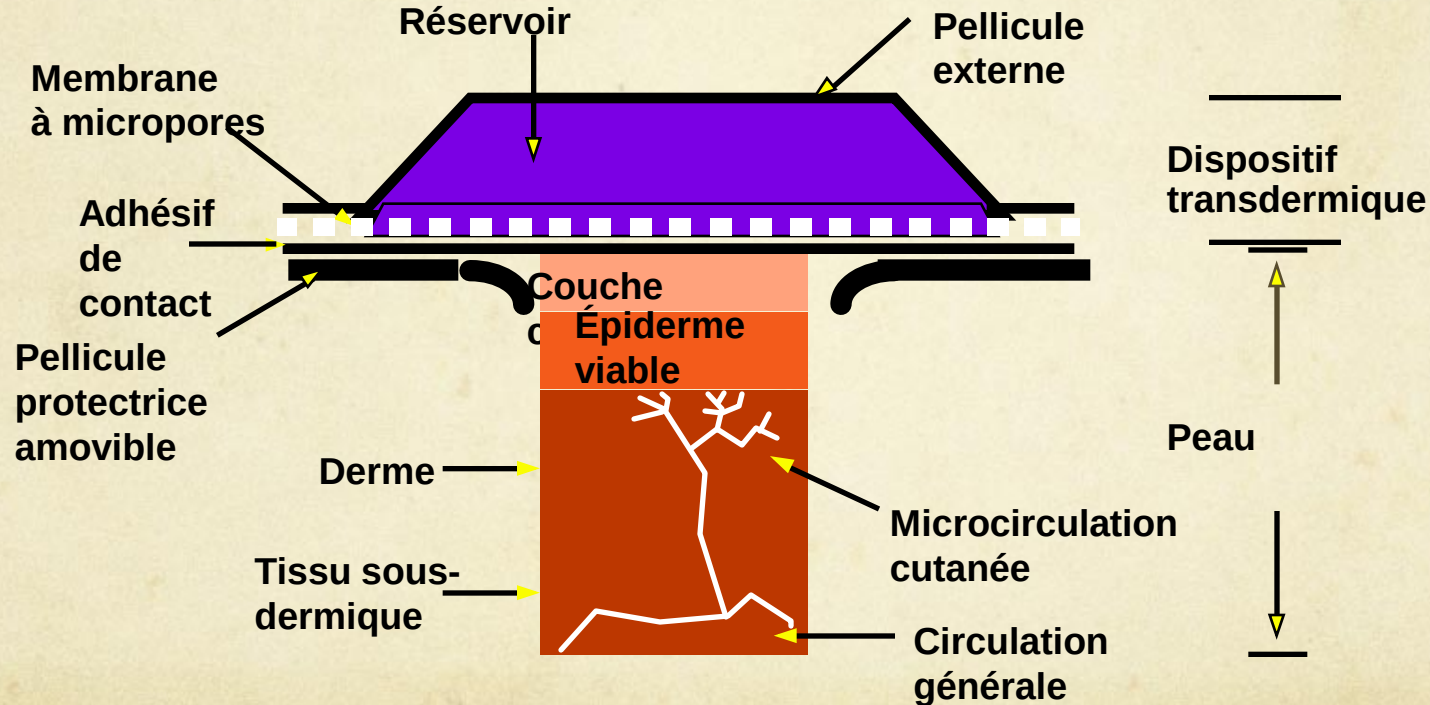
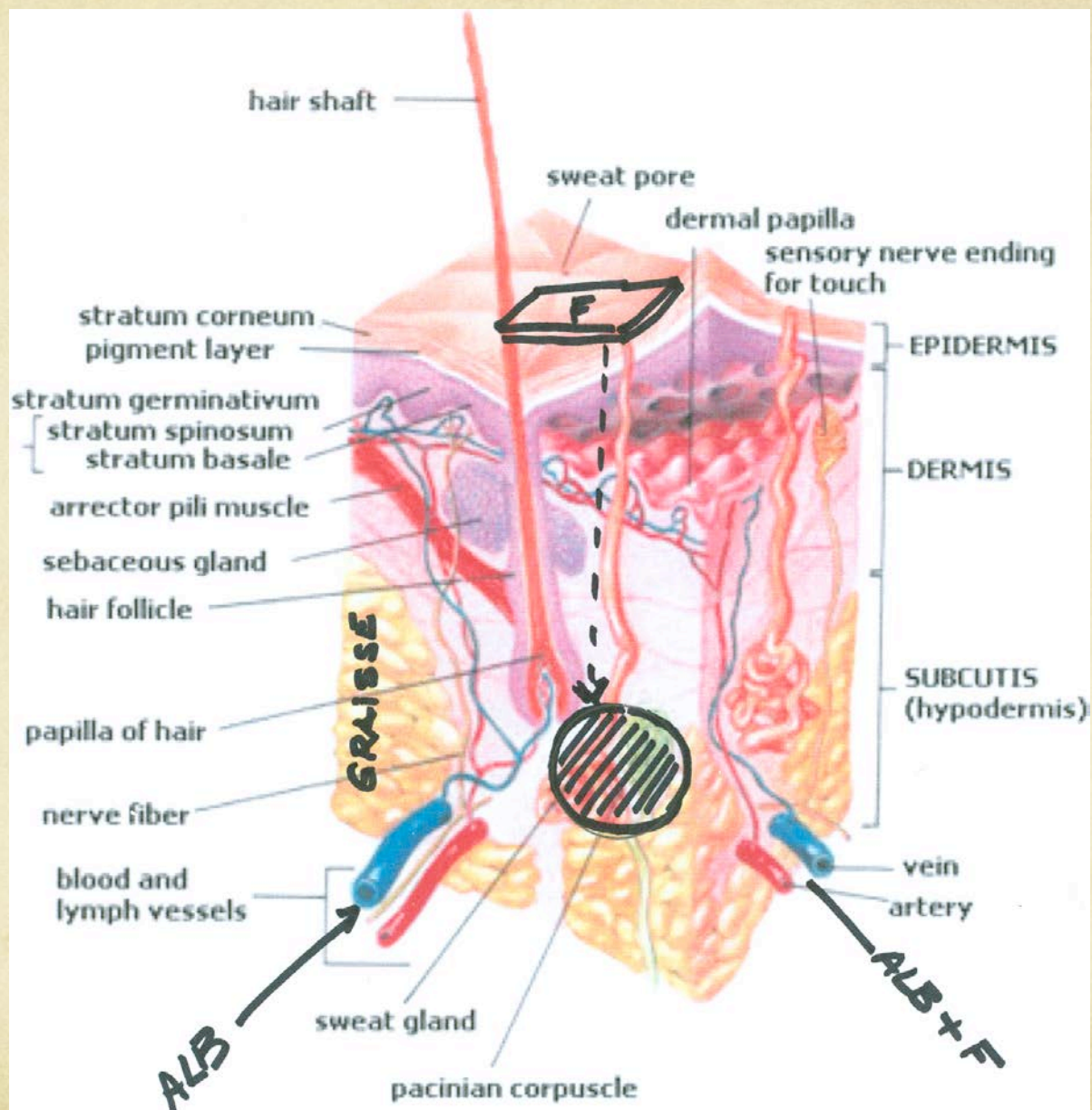


Figure taken from Marieb, Human Anatomy and Physiology (2nd ed.),
The Benjamin/Cummings Publishing Company (Redwood City, CA), 1992, p. 139.

LE PATCH : ABSORPTION TRANSDERMIQUE DU FENTANYL





Absorption transdermique du Fentanyl

- Relation tissus adipeux s.c. et transfert Fentanyl
 - Évidences cliniques nombreuses
 - Évidence scientifiques fragmentaires
- Relation albumine circulante et transfert de Fentanyl?
 - **Aucun travaux connus**

Timbre cutané

- Transfert de la peau vers le timbre : accumulation dans le timbre?
- Quoi? Indices de confort ou de stress?

Timbre cutané

- Recueil du timbre (vide de préférence ou placebo)
- Étude en GC-MS, RMN du transfert
- Hormones de stress? NA, A,
- Marqueurs de confort?
- Témoin du confort obtenu utile dans certaines situation limites (Parkinson sévère et coma)

Un grand champ inexploré

- Physiologie de la fin de la vie: grand champ inexploré
- De quoi et pourquoi meurt-on?
 - Contribution du statut métabolique et nutritionnel?
 - Contribution des grandes fonctions (foie, rein cœur, poumons)
 - Contribution des opiacés, sédation?

FIN DE VIE

- Comparer les types de trajectoires de fin de vie
- Comprendre les différences de trajectoires
- Raffiner les soins de confort
- Raffiner le pronostic et donc l'adéquation besoins-service

Physiologie du mourir

- Réunir les soins palliatifs aux autres champs de la médecine
- Montrer un jour comment le relationnel influence le biologique
 - L'accompagnement autant que les médicaments!

Une mission sacrée!

- Comprendre le mourir
- Une mission sacrée
- Réhabiliter la recherche physiopathologique dans l'espace de fin de vie
- Respecter la frontière de démedicalisation
- Utilisation des nombreuses avenues non-invasives disponibles

OMERCI!