




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



PRATIQUE DU SOIN

Soigner les râles terminaux

Taking care of death rattle

**Patrick Vinay* , Luc Belleau , Michelle Dallaire ,
Serge Daneault , Geneviève Dequoy , Louise Gagnon ,
Lucie Laplante , Marie-Frédérique Thibault**

*Service des soins palliatifs, hôpital Notre-Dame, CHUM, 1560 est, rue Sherbrooke, Montréal,
H2L 4M1, Canada*

Reçu le 23 novembre 2009 ; accepté le 4 janvier 2010
Disponible sur Internet le 17 mars 2010

MOTS CLÉS

Râles, Mucus
pulmonaire,
Expansion, Fin de vie

Résumé Nous revoyons la physiologie de la production et de l'élimination des liquides dans l'arbre pulmonaire. Nous examinons la régulation de la production du mucus (glandes mucipares de type I et II, récepteurs muscariniques, inflammation, NO), le type de mucus produit, la fluidification du mucus (fluidification active du mucus [CFTR], la fluidification passive [rétention hydrique, aspiration liquidienne] ainsi que l'élimination du mucus et des liquides pulmonaires [mouvements ciliaires, ventilation, toux...]). Nous classerons les râles terminaux en trois types selon leur réponse aux traitements : type I, râles surtout sensibles aux agents antimuscariniques ; type II : râles surtout non sensibles aux agents antimuscariniques ; type III : râles surtout sensibles aux diurétiques, ces types se superposant souvent. Nous mettons l'accent sur les manœuvres pharmacologiques et non pharmacologiques requis pour le traitement des râles établis et nous proposons une stratégie de prévention précoce des râles.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Pulmonary rales;
Death rattle;
Antimuscarinic
agents;
Diuretics

Summary We review the physiology of production and elimination of pulmonary fluids. More specifically, we examine the regulation of mucus production (stimulation of bronchial glands of type I and II, influence of muscarinic receptors, of NO production and of local inflammation), the type of mucus produced, the fluidification process of mucus (active fluidification [CFTR], passive fluidification [fluid accumulation, aspiration from the upper tract] as well as the mechanisms for mucus elimination [ciliary movements, ventilation, cough]). Death rattles are due to excessive mucus accumulation in the respiratory tract. We propose that the classification of death

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : patrick.vinay@videotron.ca (P. Vinay).

rattle should include three types of rales: type I responding to antimuscarinic agents; type II not responding to antimuscarinic agents; type III responding to furosemide. We propose strategies to prevent the apparition of death rattles and an algorithym for their optimal treatment.
© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La survenue de râles pulmonaires terminaux est un phénomène fréquent chez les personnes en fin de vie, surtout celles qui ont vécu une longue maladie et qui présentent une dénutrition marquée. L'apparition de ces râles annonce le décès prochain du malade (dans les 24 à 48 heures). Il s'agit de bruits ronflants d'abord expiratoires puis survenant aux deux temps de la respiration. Ils peuvent devenir marqués : on les entend alors de la porte de la chambre. Ils sont causés par un mouvement de liquide emprisonné dans l'arbre pulmonaire qui roule sous la poussée du flux d'air expiré et/ou inspiré. Le plus souvent, le malade n'en est pas conscient. Ces râles donnent l'impression d'une respiration laborieuse, voire souffrante, causant de l'inconfort chez les familles comme chez les soignants [1,2]. La littérature indique que le premier but du traitement est donc de réduire l'inconfort des familles [2] mais nous croyons qu'il améliore aussi le confort des malades conscients ou non (voir ci-dessous).

Ces râles ont été le sujet de multiples articles pour en préciser la prévalence et proposer des traitements pour les réduire [3–13]. L'échec thérapeutique est cependant fréquent : 50% des patients qui râlent meurent avec des râles. Nous croyons qu'un facteur causal significatif, la surcharge liquidienne, occulte ou évidente, n'est pas suffisamment pris en compte dans les études antérieures.

Nous révisons ici les mécanismes qui expliquent l'apparition de râles, les consensus existants et proposons une approche thérapeutique rationnelle qui reprend et étend les concepts précédemment formulés. Pour ce faire nous reverrons quelques éléments de physiologie pulmonaire et de pharmacologie et leur application aux malades en phase terminale. Nous proposerons enfin une stratégie pratique pour mieux faire face aux râles et pour les prévenir.

Rappels des mécanismes de production de liquide dans l'appareil respiratoire

Sources de liquides dans l'arbre pulmonaire

L'arbre respiratoire produit constamment du liquide dans chacun de ses segments spécialisés. Le nez filtre, réchauffe et humidifie l'air forcé autour de ses cornets conçus pour augmenter la surface d'échange avec l'air. Son épithélium est riche en glandes à mucus qui répondent à la vasodilatation locale (infection virale, médication parasympaticomimétique, etc.) en accroissant la production du mucus. Son rôle est de capter les particules en suspension dans l'air pour les retirer de l'air inspiré. Le mucus

produit dans les voies respiratoires supérieures est normalement éliminé par le tube digestif via le pharynx postérieur : les sécrétions nasales ne se retrouvent normalement pas dans l'arbre pulmonaire. Le nez produit également un puissant vasodilatateur gazeux, le NO (1000 à 3000 ppb dans l'air des sinus [14]) qui contribue, à chaque inspiration, à dilater les vaisseaux des alvéoles ventilées au détriment de celles qui ne le sont pas, participant ainsi à maintenir un équilibre entre ventilation et perfusion lorsque des bronchioles s'obstruent. Cette fonction est perdue chez les trachéotomisés qui sont donc plus susceptibles à la désaturation.

La bouche est une source importante potentielle de liquide dans le poumon (sécrétions nasales, salive, aliments ou breuvage). Normalement, la déglutition assure un transit du bolus avalé vers l'œsophage. Cependant il arrive, chez les personnes dénutries et faibles, que la déglutition n'assure plus l'étanchéité de la trachée, surtout avec les nutriments les plus liquides comme l'eau (obligeant à épaissir les liquides ingérés). Avaler fait alors invariablement tousser, signant une fuite vers le compartiment respiratoire. Cette situation est fréquente en fin de vie. L'aspiration partielle de sécrétions nasales, buccales et/ou de liquide fournit alors des quantités anormales de liquide dans l'arbre respiratoire. Simultanément, l'aspiration déclenche un processus inflammatoire pulmonaire, surtout à droite (site préférentiel des aspirations), stimulant la production locale de liquide et de mucus sous l'influence des médiateurs locaux de l'inflammation.

Mucus pulmonaire

La surface de la trachée et des bronches est recouverte d'un épithélium contenant des cellules à mucus type I (en forme de gobelet), sensibles à la vasodilatation, qui libèrent constamment des globules de mucus de 1 à 2 μm (mucus de bas poids moléculaire) à la surface de l'épithélium. Ces globules gonflent rapidement, se liquéfient par absorption d'eau et coalescent pour former des plaques confluentes [15]. Des glandes à mucus sous-muqueuses (type II) sont également présentes sous l'épithélium [16]. Organes spécialisés, ces glandes produisant un mucus plus visqueux, de plus haut poids moléculaire [17,18] et leur activité est directement réglée surtout par des fibres parasympathiques i.e. par des récepteurs muscariniques [15]. Ces deux types de mucus servent à piéger les particules résiduelles en suspension dans l'air qui auraient échappé au nez. Ils servent également à restreindre la dissémination des bactéries inhalées et à les expulser. Enfin ils protègent l'épithélium contre l'oxygène, un agent oxydant ici présent à une concentration élevée (120–140 mmHg).

Liquide périciliaire

Le mucus bronchique forme des plaques coalescentes qui flottent sur une couche de liquide sécrété par les cellules épithéliales [16]. Cette couche liquidienne résulte de l'activité de transporteurs spécialisés (le transporteur CFTR impliqué dans la fibrose kystique), localisés sur la face aérienne des cellules épithéliales, qui expulsent du Cl⁻ (transport ATP-dépendant) à leur surface. Du Na⁺ suit par des canaux appropriés pour assurer l'électroneutralité [19]. Il s'ensuit une accumulation d'osmoles à la surface des cellules bronchiques. Le gradient osmotique ainsi formé crée alors un appel d'eau : une couche de liquide non visqueuse est sécrétée dans l'espace périciliaire situé entre les cellules et le mucus. Cette couche aqueuse est également réabsorbée continuellement par les cellules : elle témoigne donc d'un équilibre continu entre sécrétion et réabsorption liquidienne.

Produire et éliminer les liquides pulmonaires

La couche aqueuse périciliaire assure une hydratation du mucus : c'est une fonction de fluidification active [20]. Elle joue aussi un rôle de lubrifiant, facilitant le transport du mucus poussé par les cils. C'est dans cet espace rempli de liquide que les cils vont assurer, par leurs mouvements coordonnés et progressant en vagues, la poussée du mucus flottant à sa surface vers le haut à environ 0,5 à 1 cm par minute [15]. On calcule que la production normale de mucus par l'arbre bronchique est de 10 à 50 ml par jour lequel est dirigé, par ces deux mécanismes, vers l'œsophage puis avalé et détruit par la digestion [15].

Les bronches et bronchioles se dilatent à l'inspiration et se rétrécissent à l'expiration : cela augmente la vitesse du transit aérien à l'expiration, aidant à pousser les plaques de mucus vers le haut. La toux, si elle est efficace, augmente encore plus la vitesse de l'air expiré et aide à expectorer le mucus accumulé. En effet, le mucus est doué à la fois de propriété visqueuse i.e. est facilement déplacé par une faible force (mouvement des cils) et de propriété élastique lui permettant d'être efficacement poussé par le mouvement brusque de l'air à la toux [15].

L'arbre bronchique est largement innervé de fibres parasympathiques produisant de l'acétylcholine en faible concentration [15,16]. Cette substance interagit avec des récepteurs cellulaires qui initient des cascades de régulation dans les cellules qui les affichent : muscles bronchiques, vaisseaux, glandes sous-muqueuses, cellules de l'épithélium respiratoire. Ces récepteurs acceptent aussi un jumeau non identique de l'acétylcholine, la muscarine qui, en concentration micromolaire, reproduit la réponse à l'acétylcholine. On appelle donc ces récepteurs « muscariniques ».

On retrouve chez l'homme cinq types de récepteurs muscariniques (M1 à M5) caractérisés par leur réponse pharmacologique à des inhibiteurs spécifiques, par leur structure primaire et secondaire (de 460 à 532 acides aminés) [21], par leur type d'interaction avec la cellule et par leur localisation spécifique dans différents tissus [22–24]. Les récepteurs M1, M4 et M5 sont retrouvés dans le système nerveux, M2 dans le cœur où il médie l'effet du nerf vague et M3 dans les glandes salivaires et bronchiques. Les récepteurs M2 et M4 interagissent avec des protéines G inhibitrices

(Gi) qui modifient la production cellulaire d'AMP cyclique. Les récepteurs M1, M3, M5 interagissent avec une protéine Gq phospholipasique C β qui stimule la production cellulaire d'IP3 et de diacylglycérol avec activation de la protéine kinase C [25,26]. Les principaux récepteurs dans l'arbre bronchique sont les M3 qui modulent à la fois la sécrétion de mucus, de liquide périciliaire et le mouvement des cils dans les bronches (comme aussi la sécrétion de la salive dans les glandes salivaires). Ces récepteurs sont inhibés par des inhibiteurs spécifiques qui les caractérisent comme par des inhibiteurs peu spécifiques comme l'atropine, la scopolamine, le butylscopolamine ou le glycopyrrolate qui les inhibe tous [27].

Les cellules à gobelet répondent au parasympathique en accroissant leur production de mucus. Cet effet est surtout médié par la vasodilatation locale. Le mucus ainsi produit est abondant et peu visqueux. Au contraire les glandes sous-muqueuses, spécifiquement innervées de fibres parasympathiques, répondent directement par une stimulation de la production d'un mucus épais et abondant [16]. La motricité ciliaire est aussi largement contrôlée par le système nerveux parasympathique [20].

Une réponse des glandes sous-muqueuses aux stimulations sympathiques est également observée (réponse à la stimulation des récepteurs α [phényléphrine], β 1 [dobutamine] et β 2 [salbutamol]) : la sécrétion de mucus et son transport sont accrus.

Une réponse sécrétoire importante de ces glandes suit enfin une exposition aux médiateurs locaux de l'inflammation (PGE1, PGF2 α , kallidine, histamine, substance P, NO localement produit, NH4, etc.) [16,28]. Ainsi une infection respiratoire, ou une inflammation d'origine chimique suivant une aspiration bronchique, accroîtra considérablement la production de mucus dans l'arbre respiratoire. Cette réponse ne sera pas supprimée par les agents antimuscariniques.

Les bronchioles de petit calibre et les alvéoles ne produisent pas de mucus. Cependant les alvéoles libèrent constamment du liquide dans l'espace alvéolaire qui est normalement retiré sous forme de vapeur d'eau ou qui est activement résorbé par les fonctions épithéliales de transport. Il peut arriver qu'une extravasation anormale de liquide dans les interstices alvéolaires (pression oncotique basse, surcharge liquidienne, insuffisance cardiaque gauche) contribue à accroître la production de liquide alvéolaire : cela produit une accumulation de liquide et une fluidification passive du mucus dans l'arbre respiratoire. Il faut enfin noter que, pour les patients intubés, l'humidification de l'air amène jusqu'à environ 600 ml par jour d'eau dans l'arbre respiratoire et forme ainsi un apport significatif d'eau pulmonaire.

Pourquoi les rôles

Les rôles signent un déséquilibre entre l'entrée de liquide dans l'arbre pulmonaire et l'élimination insuffisante de ce liquide : il s'ensuit une accumulation dans les bronches. Le versant élimination de ce liquide est toujours plus ou moins déficient à la fin d'une longue maladie débilante accompagnée d'une malnutrition plus ou moins sévère, mais un apport excessif de liquide est également fréquemment en cause. Nous en retrouvons trois grandes causes :

- un apport liquidien par aspiration avec ou sans inflammation secondaire ;
- une production locale bronchique de liquide et de mucus suivant une stimulation parasympathique ;
- un apport liquidien alvéolaire accru suivant une rétention de liquide extracellulaire en présence d'une pression oncotique basse, avec ou sans déficience cardiaque gauche.

Physiopathologie des râles terminaux et leur classification

Incapacité à tousser

Chez les patients qui développent des râles, on note toujours une incapacité à tousser de façon efficace et une force expiratoire déficiente. Le déconditionnement et la dénutrition jouent un rôle majeur pour l'élimination des sécrétions bronchiques. Une force inspiratoire et expiratoire normale et la capacité de générer une pression intrabronchique élevée avec la glotte bloquée (afin d'accroître brutalement la vitesse des gaz expirés à la toux) demande une musculature thoracique et diaphragmatique fonctionnelle. La fonction de motricité ciliaire demande aussi de l'énergie à la cellule (ATP pour la dynéine) [29]. Or une dénutrition significative est souvent présente en fin de vie, avec une cachexie et une perte secondaire de force musculaire. Celle-ci est souvent liée à la durée de la maladie. Il arrivera donc fréquemment que l'activité ciliaire et que la force générée par les muscles de la respiration soit insuffisante pour assurer une expulsion normale des liquides pulmonaires.

Dysphagie

Une dysphagie, occulte ou non, permanente ou épisodique, est souvent présente. Les épisodes d'aspirations contribuent directement et indirectement à accumuler du liquide dans l'arbre respiratoire. Directement, par l'apport de liquide ou d'eau provenant de la cavité buccale ; indirectement, en créant un processus inflammatoire local qui, à son tour, stimule la production de mucus par les glandes sous-muqueuses et crée une vasodilatation locale. La capacité d'élimination des liquides étant pauvre chez les grands malades, cela conduit à une accumulation et aux râles. La position couchée et la limitation des mouvements corporels favorisent d'ailleurs l'accumulation déclive de ces sécrétions.

Production accrue de mucus

Une production accrue de mucus témoignant d'un tonus parasympathique accru, fréquent chez les malades terminaux, est aussi notée : cela produit une vasodilatation locale qui stimule la production de mucus et de liquides par les cellules épithéliales. Cela produit aussi une stimulation directe des glandes sous-muqueuses et active la dynamique ciliaire (mais cet effet disparaît si l'état nutritionnel est insuffisant [29]). Les cellules cancéreuses pulmonaires peuvent changer le tonus parasympathique local soit en relâchant de l'acétylcholine dans la circulation, soit en favorisant l'affichage de récepteurs muscariniques à la surface des cellules épithéliales [4,5,8].

Apport excessif de liquide

Un apport excessif de liquide vient modifier la dynamique liquidienne alvéolaire. Plusieurs situations peuvent entraîner ce problème :

- les malades terminaux qui ne mangent plus reçoivent fréquemment des solutés [30] ;
- leurs proches les encouragent souvent à boire et à manger malgré la présence d'aspiration secondaire occulte ;
- la production endogène de liquide (accrue par la protéolyse intense qu'ils vivent) [31] contribue à accroître leur apport d'eau alors qu'ils présentent une stimulation non osmotique de sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) (hypotension, opiacés, stress) qui empêche l'excrétion d'eau : ils deviennent très souvent expendus et hyponatrémiques. La prévalence accrue de râles observée chez les patients mâles [32], porteurs d'une plus grande masse musculaire et susceptibles de présenter une plus grande protéolyse, concourt à cette explication ;
- ils ont souvent une pression oncotique abaissée (albumine basse) favorisant un œdème pulmonaire [31] ;
- le mécanisme actif de réabsorption alvéolaire de liquide (transport du sodium par un canal luminal sodique sensible à l'amiloride et énergisé par la Na, K-ATPase basolatérale) peut être défectueux (manque d'énergie...) [29] ;
- ces patients sont souvent déjà expendus : ils ont fréquemment de l'ascite et/ou des œdèmes tissulaires ;
- ils ont parfois des chutes tensionnelles qui créent alors des transferts de liquides en provenance du milieu extravasculaire vers l'arbre vasculaire [33].

Dysfonction cardiaque gauche

Une dysfonction cardiaque gauche peut également survenir et entraîner un œdème pulmonaire.

Constriction bronchique

En même temps, le parasympathique augmente la constriction bronchique (moins d'espace aérien) et accroît ainsi l'importance fonctionnelle relative de l'obstruction partielle par les sécrétions accumulées dans les bronches : le liquide roule et produit un râlement.

Tous ces facteurs causent une expansion extracellulaire et favorisent un œdème pulmonaire clinique ou subclinique, augmentant la production de liquide dans l'arbre pulmonaire pouvant conduire à des râles.

Prévalence et classification des râles

Une prévalence élevée de râles en fin de vie est retrouvée dans la littérature, avec des chiffres variant entre 48 et 92 % [34]. La moyenne des études suggère que près de 50 % des patients développent des râles terminaux. Les râles semblent plus fréquents avec certains cancers, dont le cancer du poumon [4,5,8], suggérant une contribution directe des cellules néoplasiques à la dynamique liquidienne pulmonaire.

Certains auteurs notent aussi une incidence de râle plus faible chez les patients moins hydratés [5] alors qu'elle serait plus marquée avec le cancer du cerveau [8] suggérant l'influence d'une expansion ou d'un SIADH [35].

Tableau 1 Classification des râles en fonction du niveau sonore [6].

Classification of death rattles by their loudness.

Score

0	Inaudible
1	Audibles au stéthoscope ou très proche du patient
2	Audible à l'approche du lit
3	Audible à 20 pieds du lit

Back et al. [6] suggèrent une classification des râles en quatre catégories (0,1,2,3) selon leur importance en décibels (Tableau 1). Le décès survient après 16 heures [4], 48 heures [5] ou 57 heures [36] : les râles constituent donc un signe annonciateur d'un décès prochain.

Dans une revue de littérature de 1996, Bennett [37] rapporte l'existence de deux types de râles : des râles I qui répondent aux antimuscariniques et des râles II qui n'y répondent pas (Tableau 2). Le premier type viendrait de sécrétions salivaires ou bronchiques répondant aux stimuli cholinergiques et le second viendrait de sécrétions stimulées par une inflammation locale. Wildiers et Menten [5] présentent la même classification mais ajoute une hypervolémie comme cause au type II. Nous pensons qu'il existe en fait un type III causé par une expansion intrapulmonaire qui réponds aux diurétiques (furosémide).

Traitements des râles terminaux

Les traitements suivants sont recommandés chez les patients de grade 2 ou 3, i.e. qui ont déjà des râles bien établis :

- rassurer la famille et expliquer le problème clairement [38] ;
- couper les apports liquidiens intraveineux ou sous-cutanée (s.c.) chez les patients qui approchent la fin de vie [31,39] ;
- cesser l'humidification de l'air inspiré (ventilateur) [31,39] ;
- cesser les apports *per os* chez les patients dysphagiques [31,39] ;
- drainage postural [31,39] ;
- succion des gros troncs [8] ;
- antimuscariniques [3,5,6,9,10,32,34,37,39–42].

À cette liste il faut ajouter :

- diurétiques [8].

Couper les apports liquidiens et cesser l'humidification de l'air inspiré

Une expansion est fréquemment retrouvée chez les patients en fin de vie. Il s'agit souvent d'une réponse physiologique à la dénutrition causant une baisse de la pression oncotique du liquide extracellulaire circulant. De plus, des problèmes circulatoires reliés au cancer, (obstructions veineuses, œdèmes) contribuent à expandre le liquide extracellulaire. Un article récent fait état de la contribution significative de l'accumulation de l'eau métabolique dont la production s'accroît en fin de vie dans un contexte où les stimuli non osmotiques de l'ADH dominant [31]. Tout apport externe de liquide va donc exagérer l'expansion, accroître la sécrétion de mucus, encombrer l'arbre bronchique. Il convient donc de cesser systématiquement les apports intraveineux lorsque le statut palliatif terminal se confirme. Il convient au même titre de cesser l'humidification de l'air inspiré [39] avant ou dès l'apparition des premiers râles chez les patients qui reçoivent de l'oxygène. Nous réduisons l'apport de ce gaz dès que l'état de conscience du malade ne le rend plus nécessaire au confort.

Dysphagie

Il faut suivre de près la dysphagie et épaissir les liquides ou cesser les apports *per os* dès qu'il devient impossible au malade d'avaler sans aspiration. L'aspiration déclenche en effet une inflammation locale qui accroît la production locale de liquide et de mucus qui répond mal à tout traitement.

Drainage postural

Le drainage postural impose une position peu confortable et est difficile à tolérer. Quoique la littérature en fasse mention, son utilité pratique est incertaine.

Succion des gros troncs

La succion des gros troncs de l'arbre bronchique est pratiquée quand le patient devient inconfortable à la suite de l'accumulation haute de liquide. Ce geste rassure les familles et permet à l'équipe de soins de témoigner de l'attention. Cela demande le plus souvent des patients peu conscients ou inconscients.

Tableau 2 Types de râles terminaux.

Classification of death rattles by their physiopathology.

Réponse	À	Type 1 Scopolamine+	Type 2 Scopolamine–	Type 3 Furosémide+
Bennett [34]	1996	Sécrétions salivaires ou bronchiques	Inflammation	
Wildiers et Menten [5]	2002	Sécrétions bronchiques	Inflammation et volume	
Vinay et al. [31]	2008	Sécrétions bronchiques	Inflammation	Hypervolémie

Antimuscariniques

La production locale de mucus et de liquide étant largement sous l'influence du parasymphatique, il est normal que l'administration d'antimuscariniques soit au cœur du traitement des râles. La littérature recommande surtout quatre molécules (atropine, scopolamine, butylscopolamine et glycopyrrolate) dont deux sont plus largement utilisés par voie s.c. (scopolamine et glycopyrrolate) pour soulager les râles terminaux.

L'atropine, la scopolamine et le glycopyrrolate ont des constantes d'inhibition (K_i) des récepteurs muscariniques M2 et M3 comparables (1–5 nM) [43]. La scopolamine, dont l'utilisation clinique et la pharmacocynétique est bien revue par Renner et al. [44], est largement utilisée pour le traitement des râles par voie s.c. [11,12] plus rarement par voie transdermique (t.d.) [41,45,46]. L'élimination de la scopolamine implique un métabolisme hépatique et l'excrétion urinaire de métabolites [44]. La durée d'action d'une dose de scopolamine s.c. varie selon les fonctions modifiées par le médicament. Pour les sécrétions de l'arbre respiratoire, son action dure entre trois et six heures : on utilise donc 0,4 mg s.c. aux quatre heures en général et il n'y a pas d'avantage à répéter à intervalle plus court que une heure. La scopolamine réduit les sécrétions bronchiques et produit une bronchodilatation, les deux effets contribuant à diminuer les bruits respiratoires. Elle est recommandée pour le traitement des râles même chez les patients porteurs d'une myasthénie grave [47].

Cependant la scopolamine traverse la barrière hémocéphalique et y inhibe de façon marquée les récepteurs muscariniques. Cela explique son utilisation répandue comme antinauséux, pour la prévention du mal des transports. Cela contribue aussi à son important effet amnésiant, souvent utile en contexte de fin de vie. Elle produit enfin une sédation marquée : on n'utilise la scopolamine pour traiter les râles surtout chez les patients inconscients [41]. Cela n'empêche pas de l'utiliser de façon ponctuelle comme agent amnésiant et sédatif chez les patients conscients dans le cadre de protocoles de détresse respiratoire. À dose plus importante, elle peut provoquer une agitation centrale ou un delirium agité [46].

L'atropine a des effets proches de la scopolamine, inhibant la sécrétion bronchique durant quatre heures après une dose s.c. Elle passe aussi la barrière hémocéphalique mais elle est moins sédatif [46] et plus tachycardisante que la scopolamine. Elle réduit aussi efficacement la production de mucus pulmonaire et même la bronchorrée chez l'homme [48]. Bien que l'effet de ces deux agents soient globalement comparables chez le sujet sain [49], aucune étude ne compare directement l'effet de l'atropine et de la scopolamine pour le traitement des râles terminaux. On observe parfois l'utilisation en alternance de scopolamine et d'atropine lorsque les râles sont résistants au traitement.

Le glycopyrrolate est largement utilisé par voie s.c. [9,50] pour traiter les râles chez les patients conscients. En effet il est largement imperméable à travers la barrière hémocéphalique et n'a donc pas d'effets centraux, ne cause pas d'amnésie ni de somnolence. Son élimination, comme celle de l'atropine, n'implique aucun métabolisme

et les deux molécules se retrouvent inchangées dans l'urine et les selles. Son action sur les sécrétions de l'arbre respiratoire dure en général quatre à huit heures : on utilise 0,4 mg s.c. aux quatre à six heures en général et il n'y a pas d'avantage à répéter à intervalle plus court que deux heures. Sur le plan pharmacologique, le glycopyrrolate semble légèrement supérieur pour les râles car sa durée d'action est plus longue et il a moins d'effets sur d'autres fonctions.

Plusieurs auteurs ont comparé la scopolamine et le glycopyrrolate, mais leur contribution ne permet pas de procéder à une méta-analyse formelle. Le [Tableau 3](#) montre donc les moyennes simples des résultats rapportés qui suggèrent une efficacité comparable des deux médicaments : environ la moitié des patients porteurs de râles répondent à l'un comme à l'autre agent. Le [Tableau 3](#) montre aussi que la moitié des malades ne répondent que partiellement au traitement antimuscarinique : 50% mourront avec des râles significatifs même si on accroît les doses de médicaments antimuscariniques [51]. Cela peut être dû à l'abondance des sécrétions présentes, à un traitement appliqué trop tardivement [32] ou à une physiopathologie non reliée aux récepteurs muscariniques telle que l'inflammation locale stimulant des récepteurs non muscariniques [5,10] ou la présence d'œdème pulmonaire.

Lawrey [40], à la révision des études publiées par Back et al. et Hughes et al., conclut qu'il n'y pas de différence entre les traitements avec les deux médicaments. D'autres concluent que la scopolamine est le traitement de choix à cause de son efficacité et son effet sédatif et amnésiant [6,39] alors que d'autres préfèrent le glycopyrrolate [3,51]. Des considérations monétaires ont favorisé l'utilisation de glycopyrrolate parce qu'il est significativement moins cher que la scopolamine [52]. Ce paramètre n'est cependant pas vu comme significatif à cause de l'obligation d'ajouter des sédatifs, si cet effet est requis, lorsqu'on utilise le glycopyrrolate [6].

Diurétiques

Une composante de surcharge liquidienne pulmonaire, occulte ou non, se retrouve souvent chez ces patients. Même si cette physiopathologie est peu rapportée dans la littérature, nous avons noté dans notre pratique que l'injection de furosémide (20 ou 40 mg) par voie s.c. et répétée trois fois (aux heures) fera souvent disparaître ou atténuera considérablement les râles terminaux dans les cas où une expansion extracellulaire est en cause. Cet effet peut être attribué à une contraction du LEC secondaire au diurétique. Un effet direct du diurétique sur les transporteurs de chlore de l'épithélium respiratoire n'est pas exclu. Le CFTR en effet répond au furosémide et au bumétanide (appliqué en aérosol ou par voie parentérale) en diminuant la sécrétion de Cl et donc de liquide [16]. L'application de ces diurétiques accroît donc l'importance relative de la réabsorption de liquide ce qui mène à une diminution marquée de la couche aqueuse périciliaire [53]. Cet effet s'ajoute utilement aux effets des antimuscariniques. Leur utilisation est recommandée chez les patients réfractaires aux antimuscariniques [8].

Tableau 3 Comparaison de la scopolamine avec le glycopyrrolate (par voie s.c.).
Effect of scopolamine and glycopyrrolate on death rattles.

	Nombre de patients	Patients avec râles %	Glycopyrrolate 0,4 mg % réponse	Scopolamine 0,4 mg % réponse	Glycopyrrolate Décès avec râles	Scopolamine Décès avec râles
Hugel et al. [3]	72	80	100	78	28	42
Kass et Ellershaw [32]	202	49		64		36
Wildiers et Menten [5]	107	23		72		28
Back et al. [6]	181	40	27 (0,2)	56 (0,4)	73	44
Hughes et al. [10]	37	42	65	54	35	46
Morita et al. [8]	245	44		71		29
Back et Jenkins [13]	504	58	27	56	73	44
Hughes et al. [51]	74		47	35	53	65
Bausewein et Twycross [52]	88		43		57	
	1510	48	56	60	53	42

L'inhibition des récepteurs muscariniques ne contrôle les râles que dans 50% des cas.

Complications du traitement aux antimuscariniques

L'effet des antimuscariniques, avec ou sans diurétiques, est de réduire autant la production de mucus que la couche périciliaire sur laquelle il flotte. Cela revient à créer une situation comparable à la fibrose kystique : le mucus devient moins hydraté, plus visqueux et prisonnier des cils dont le mouvement est par ailleurs inactivé par le traitement. Si la situation dure, la couche périciliaire non renouvelée est susceptible de s'assécher et des plaques de mucus durcies peuvent obstruer les petits conduits aériens. On pourra donc penser qu'à la longue une déficience d'oxygénation résultera de ce traitement, surtout chez les patients qui ont été traités tard, alors que leurs râles étaient marqués, signant une accumulation déjà importante de mucus. Le traitement des râles est probablement une arme à deux tranchants quand il est appliqué tardivement : il réduit les râles mais peut-être aussi l'oxygénation en toute fin de vie.

Certains craignent que la scopolamine, en soi ou en association avec d'autres molécules, ait un effet délétère sur la durée de vie du malade [54–56]. En fait l'administration de scopolamine suit l'apparition de râles et donc annonce, mais ne hâterait pas, la survenue d'une mort prochaine. Cependant aucun lien de cause à effet ne relie l'utilisation de la scopolamine au décès.

Prévention des râles

Ces considérations ont conduit certains auteurs [5,7,8,39] à recommander un traitement précoce des râles, alors que ceux-ci sont encore de niveau 1. Un tel traitement précoce s'adressant plus souvent à des patients conscients favorisera l'utilisation initiale du glycopyrrolate. Il faudra éviter toute surcharge liquidienne en interrompant les solutés intraveineux de façon précoce, en épaississant l'eau des patients dysphagiques, en utilisant un diurétique chez les patients déjà en surcharge. Il faudra éviter l'inflammation due aux aspirations en cessant l'apport *per os* dès que celui-ci n'est plus sécuritaire. Une discussion avec les proches est ici très importante et parfois délicate tant ils redoutent que le malade souffre de soif. Un assèchement bronchique précoce impliquera une accumulation moindre de mucus diminuant la probabilité d'une obstruction significative des petites bronches.

Échec au traitement

La littérature rapporte que 50% des patients qui râlent meurent avec des râles malgré un traitement aux antimuscariniques. Cependant ce traitement n'agit que sur la production pulmonaire de liquide et de mucus et pas sur l'expansion volémique avec surhydratation pulmonaire. L'apport judicieux de diurétiques vient améliorer l'efficacité du traitement des râles (observation de notre service). Cependant, il reste encore une composante inflammatoire [57] sur laquelle on ne peut rien actuellement : il y aura toujours des patients qui mourront avec des râles. Une étude prospective reste à faire combinant les différentes recommandations présentées ici.

Tableau 4 Recommandations pour le traitement des râles.
Proposed treatment of death rattles.

Patients	Conscients	Inconscients
Expliquer à la famille la situation clinique	Oui	Oui
Surveiller l'apport p.o. chez les dysphagiques	Oui	Non
Cesser les liquides i.v.	Oui	Oui
Cesser l'humidification des gaz inspirés	Oui	Oui
Débuter le traitement dès les râles de niveau 1	Oui	Oui
Glycopyrrolate 0,4 s.c. q 4 heures	Oui	Oui
Scopolamine 0,4 mg s.c. q 4 heures	Non	Oui
Furosémide 40 mg et répéter 1 à 2 fois q heures	Oui	Oui

Patients avec trachéotomie

Les patients porteurs d'une trachéotomie vivent une situation particulière: l'air qu'ils respirent n'est pas toujours humidifié aussi bien que s'il passait par les voies aériennes supérieures. Ils ont donc tendance à former des bouchons muqueux. Leur respiration court-circuitant le nez, ils ne respirent pas de NO susceptible de favoriser la perfusion des alvéoles ventilées. Leur compensation à la présence de bouchons muqueux est moins efficace. Pour ces raisons, on n'utilise généralement pas d'antimuscariniques chez les trachéotomisés. Cette restriction ne s'applique toutefois pas en toute fin de vie, lorsque des râles terminaux se développent. Les stratégies présentées ici aideront alors ces patients comme les autres.

Recommandations

Le **Tableau 4** présente nos recommandations pour le traitement des râles terminaux selon que le traitement s'applique à des patients conscients ou non. Nous recommandons d'expliquer toujours à la famille la situation clinique et de la prévenir qu'il pourrait être difficile de faire disparaître les râles. Nous recommandons d'arrêter systématiquement les solutés soluté en fin de vie. Nous recommandons de débiter tôt le traitement des râles (râles de niveau 1) avec un agent antimuscarinique et d'utiliser précocement du furosémide s.c., surtout chez les patients porteurs d'œdèmes significatifs, d'ascite ou d'épanchements pleuraux.

Nous pensons qu'il demeurera toujours une fraction (probablement 25 % et non 50 %) des malades qui mourront avec des râles à cause d'un effet inflammatoire local résistant aux traitements institués.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Watts T, Jenkins K. Palliative care nurses' feelings about death rattle. *J Clin Nurs* 1999;8:615–6.
- [2] Wee BL, et al. The sound of death rattle I: are relatives distressed by hearing this sound? *Palliat Med* 2006;20:171–5.
- [3] Hugel H, Ellershaw J, Gambles M. Respiratory tract secretions in the dying patient: a comparison between glycopyrronium and hyoscine hydrobromide. *J Palliat Med* 2006;9:279–84.
- [4] Kass RM, Ellershaw J. Respiratory tract secretions in the dying patient: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:897–902.
- [5] Wildiers H, Menten J. Death rattle: Prevalence, prevention and treatment. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:310–7.
- [6] Back IN, et al. A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrolate in the treatment of death rattle. *Palliat Med* 2001;15(4):329–36.
- [7] Ellershaw J, et al. Care of the dying: setting standards for symptom control in the last 48 hours of life. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:12–7.
- [8] Morita T, et al. Risk factors for death rattle in terminally ill cancer patients: a prospective exploratory study. *Palliat Med* 2000;14:19–23.
- [9] Murtagh FE, Thorns A, Oliver DJ. Hyoscine and glycopyrrolate for death rattle. *Palliat Med* 2002;16:449–50 [author reply 450].
- [10] Hughes A, et al. Audit of three antimuscarinic drugs for managing retained secretions. *Palliat Med* 2000;14:221–2.
- [11] Lichter I, Hunt E. The last 48 hours of life. *J Palliat Care* 1990;6:7–15.
- [12] Power D, Kearney M. Management of the final 24 hours. *Ir Med J* 1992;85:93–5.
- [13] Back IN, Jenkins K. A study into the death rattle in terminal care (Poster abstract). In: 5th Congress of the European Association for Palliative Care. London; 1997.
- [14] Tsoukias NM, et al. Single-exhalation profiles of NO and CO₂ in humans: effect of dynamically changing flow rate. *J Appl Physiol* 1998;85:642–52.
- [15] Richardson PS, Peatfield AC. Protection of the respiratory tract, mucus production: a review. *J R Soc Med* 1980;73:123–6.
- [16] Nadel JA, Davis B, Phipps RJ. Control of mucus secretion and ion transport in airways. *Annu Rev Physiol* 1979;41:369–81.
- [17] Gallagher JT, et al. Influence of pilocarpine and ammonia vapor on the secretion and structure of cat tracheal mucus: differentiation of goblet and submucosal gland cell secretion. In: Elstein M, Parke DV, editors. *Mucus in health and disease*. London: Plenum; 1977. p. 91–102.
- [18] Gallagher JT, et al. The nature and origin of tracheal secretions released in response to pilocarpine and ammonia. *J Physiol (London)* 1978;275:36P.
- [19] Matalon S, O'Brodovich H. Sodium channels in alveolar epithelial cells: molecular characterization, biophysical properties, and physiological significance. *Annu Rev Physiol* 1999;61:627–61.
- [20] Sleight MA. Mucus propulsion. In: Crystal WJRG, editor. *The Lung: scientific foundations*. New York: Raven Press; 1991.
- [21] Wess J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. *Crit Rev Neurobiol* 1996;10:69–99.
- [22] Eglen RM, Watson N. Selective muscarinic receptor agonists and antagonists. *Pharmacol Toxicol* 1996;78:59–68.

- [23] Birdsall NJ. Selective allosteric enhancement of the binding and actions of acetylcholine at muscarinic receptor subtypes. *Life Sci* 1997;60:1047–52.
- [24] Birdsall NJ. Muscarinic acetylcholine receptors. The IUPHAR compendium of receptor characterization and classification. London: IUPHAR Media; 2000. p. 54–63.
- [25] Hosey MM. The role of G protein coupled receptor kinases of muscarinic cholinergic receptors. *Mol Pharmacol* 1996;52:172–9.
- [26] McKinney M. Muscarinic receptor sub-type specific coupling to second messengers in neuronal systems. *Prog Brain Res* 1993;98:333–40.
- [27] Ali-melkkilä T, Janto J, Iisalo E. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:663–71.
- [28] Wotta DR, El-Fakahany EE. Muscarinic receptor-mediated activation of nitric oxide synthase. *Drug Dev Res* 1997;40:205–14.
- [29] Sakuma T, et al. Malnutrition impairs alveolar fluid clearance in rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L1268–74.
- [30] Musgrave CF, Opstad J. Fluid retention and intravenous hydration in the dying. *Palliat Med* 1996;10:53.
- [31] Vinay P. Des râles en fin de vie : une analyse biodynamique. *Med Palliat Soins Support* 2008;7:9–17.
- [32] Kass MR, Ellershaw J. Respiratory tract secretions in the dying patient: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:897–902.
- [33] Lanne T, Lundvall J. Very rapid net transcapillary fluid absorption from skeletal muscle and skin in man during pronounced hypovolaemic circulatory stress. *Acta Physiol Scand* 1989;136:1–6.
- [34] Bennett M, et al. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliat Med* 2002;16:369–74.
- [35] Macleod AD. Neurogenic pulmonary oedema in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:154–6.
- [36] Morita T, et al. A prospective study on the dying process in terminally ill cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 1998;15:217–22.
- [37] Benett M. Death rattle: an audit of hyoscine (scopolamine) use and review of management. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:229–33.
- [38] Regnard C, Mannix K. Reduced hydration or feeding in advanced disease. *Palliat Med* 1991;5:161–4.
- [39] Kompanje EJ. 'Death rattle' after withdrawal of mechanical ventilation: practical and ethical considerations. *Intensive Crit Care Nurs* 2006;22:214–9.
- [40] Lawrey H. Hyoscine vs glycopyrronium for drying respiratory secretions in dying patients. *Br J Community Nurs* 2005;10:421–4 [426].
- [41] Dawson HR. The use of transdermal scopolamine in the control of death rattle. *J Palliat Care* 1989;5:31–3.
- [42] Ellershaw J, Ward C. Care of the dying patient: the last hours or days of life. *BMJ* 2003;326:30–4.
- [43] Gomez A, Bellido I, Sanchez de la Cuesta F. Atropine and glycopyrronium show similar binding patterns to M2 (cardiac) and M3 (submandibular gland) muscarinic receptor subtypes in the rat. *Br J Anaesth* 1995;74:549–52.
- [44] Renner U, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Ther Drug Monit* 2005;27:655–65.
- [45] Spiller JA, Fallon M. The use of Scopoderm in palliative care. *Hosp Med* 2000;61:782–4.
- [46] Anonymous. Scopolamine: new preparations, reference treatment for death rattle. *Rev Prescr* 2001;21:252–5.
- [47] Spiess JL, Scott SD. Anticholinergic agents for the treatment of "death rattle" in patients with myasthenia gravis. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:684–6.
- [48] Lopez-Vidriero F M. Effect of atropine on sputum production. *Thorax* 1975;30:543–7.
- [49] Mirakhur RK. Comparative study of the effects of oral and i.m. atropine and hyoscine in volunteers. *Br J Anaesth* 1978;50:591–8.
- [50] Lucas V, Burrage H, Mistry A. The use of glycopyrrolate by syringe driver to alleviate bronchial secretions. *Prog Palliat Care* 1994;2:11.
- [51] Hughes A, Wilcock A, Corcoran R. Management of "death rattle". *J Pain Symptom Manage* 1996;12:271–2.
- [52] Bausewein C, Twycross R. Comparative cost of hyoscine injections. *Palliat Med* 1995;256:9.
- [53] Cassin S, Gause G, Perks AM. The effect of bumetanide and furosemide on lung liquid secretion in fetal sheep. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986;181:427–31.
- [54] Oller KO. Death caused by therapeutic doses of morphine or morphinescopolamine in persons under influence of alcohol or barbiturate. *Ugeskr Laeger* 1952;114:1785–93.
- [55] Lindvall P. Can morphine-scopolamine treatment in terminal phase accelerate the death process? *Lakartidningen* 1999;96:4301–2.
- [56] Ikegaya H, et al. A case of sudden death after intramuscular injection of butylscopolamine bromide. *Leg Med (Tokyo)* 2006;8:194–7.
- [57] Bennett M. Death rattle: an audit of hyoscine (scopolamine) use and review of management. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:229–33.