



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



ÉTUDE ORIGINALE

Des râles en fin de vie : une analyse biodynamique

Rales in the terminally ill: A biodynamic analysis

Patrick Vinay*, Serge Daneault, Luc Belleau, Michelle Dallaire, Louise Gagnon

Services de soins palliatifs, hôpital Notre-Dame du CHUM et université de Montréal, 1560, rue Sherbrooke Est H2L4M, Montréal, Canada

Reçu le 5 mars 2007 ; accepté le 5 juin 2007
Disponible sur Internet le 21 décembre 2007

MOTS CLÉS

Râles terminaux ;
Eau métabolique ;
Physiopathologie ;
Cachexie

Résumé L'objectif est d'examiner la physiopathologie de l'apparition de râles terminaux. La fin de vie s'accompagne d'une réduction progressive de l'ingestion de calories et d'eau. L'excrétion des osmoles provenant de la diète exige alors un plus petit volume urinaire d'eau et donc un apport moindre en eau. La formation métabolique d'eau prend alors une importance relative croissante dans la balance en eau. Cette eau libre est souvent retenue et crée un état hypo-osmolaire chronique lorsque les stimulations non osmotiques de libération d'hormone antidiurétique créent des conditions où l'excrétion d'eau libre est compromise. Il en découle que les besoins en eau exogène diminuent considérablement en fin de vie. L'apport de nutriments ou d'eau risque alors d'aggraver une surcharge liquidienne. Nous montrons que l'apparition de râles terminaux peut être reliée à l'expansion hypotonique d'origine métabolique qui suit une accélération importante et terminale de la protéolyse. Ces changements métaboliques devraient être annoncés par une analyse de la composition de l'urine démontrant une élévation brutale de l'excrétion urinaire d'urée. Une grande prudence doit donc accompagner l'hydratation en fin de vie, pour ne pas accroître une surcharge volumique relative et provoquer ou amplifier l'inconfort relié aux râles terminaux.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Terminal rales;
Metabolic water;
Physiopathology;
Cachexia

Summary The end of life is characterized by a progressive reduction of food and fluid intake. The need for water to excrete ingested osmoles is also reduced. The generation of metabolic water and its transfer out of the intracellular compartment is suddenly increased when a severe proteolysis is induced by a fall of fatty acid utilization. The increased metabolic production of free water originating from this terminal metabolism of body proteins now becomes a significant component of the total water input. This phenomenon may be diagnosed by a sudden rise in urinary urea content. Water is frequently retained to create an hypo-osmolar state when

* Auteur correspondant.

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

non-osmotic stimulation of ADH release reduces free water excretion. Therefore, the need for fluid intake is further reduced. An inappropriate fluid intake may then exaggerate a relative fluid excess at a time when the reduction of plasma albumin shifts some extracellular fluid out of the intravascular space and may induce or increase terminal pulmonary rattles. It is therefore advisable to be cautious about oral or i.v. fluid administration at this time in order to avoid adding to the discomfort of the last moments of life.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction : la balance hydrique en fin de vie

L'homme considère à juste titre que manger, boire, respirer sont des conditions de base essentielles à sa vie. Il n'est donc pas surprenant que les familles qui accompagnent un des leurs au cours d'une maladie terminale réclament pour lui alimentation et nutrition comme moyens essentiels pour le garder en vie [1]. Les équipes soignantes savent que cela est souvent inapproprié [2], et leur attitude de réserve est parfois mal comprise. De là à accuser les soignants de laisser les malades mourir de faim ou de soif, le pas est vite franchi !

En fait, les malades ont souvent des œdèmes aux membres inférieurs et des accumulations de liquide dans les cavités corporelles, conséquences d'une hypoalbuminémie ou de pressions anormales dans les systèmes circulatoires sanguin ou lymphatique, ce qui indique qu'ils sont en surplus liquidien relatif plutôt qu'en déficit [2]. Les derniers moments des patients cachectiques sont d'ailleurs souvent caractérisés par des râles respiratoires signant un surplus de sécrétions dans le territoire bronchopulmonaire [3,4]. Pourtant, ils ne recevaient pas plus de 200 ml par j et ils avaient été incapables de s'hydrater depuis plusieurs jours ! Le thème de l'hydratation en fin de vie fait, en effet, partie des controverses en soins palliatifs [5]. D'une part, il y a ceux qui prônent l'hydratation continue du malade [6], surtout pour rassurer la famille ou pour répondre à leur angoisse. D'autre part, il y a ceux qui préfèrent limiter l'apport hydrique, dans le but de réduire l'inconfort relié à une surhydratation pulmonaire [2,7–9]. La littérature sur le sujet ne mentionne pas un accroissement terminal de la production métabolique d'eau parmi les causes de ce phénomène. Nous voulons montrer qu'il s'agit d'une omission significative et qu'une meilleure compréhension de la dynamique liquidienne en fin de vie permet d'adopter des attitudes génératrices de confort pour les malades et de les partager avec leur famille.

Mais qu'est-ce que la physiologie et la biochimie nous disent de ce problème?

L'homme fait partie des organismes uréothéliques qui évacuent largement leurs déchets métaboliques dilués dans de l'eau (urine) contenant les déchets azotés sous forme d'urée. La fonction rénale épure constamment l'eau intérieure et assure la formation de l'urine requise mais cela implique un apport suffisant d'eau, i.e. un couplage significatif entre les besoins d'excrétion d'urine et les apports en eau. Les mécanismes de l'axe de la soif permettent de détecter l'accumulation de déchets sous

forme d'osmoles dans le sang et favorisent l'activité de boire. Un axe d'excrétion permet ensuite de moduler la perte d'osmoles dans l'urine et de régler adéquatement, dans des limites physiologiques, la rétention ou la perte simultanée d'eau. Le résultat net assure qu'une fourchette relativement large d'apport en eau et en osmoles est compatible avec la vie : la physiologie permet une adaptation rénale aux situations où les apports en eau sont anormalement grands ou petits, les compartiments intérieurs demeurant stables dans leur volume et dans leur composition (Tableau 1).

Dans les paragraphes qui suivent, nous voudrions montrer comment ces mécanismes fonctionnent chez le sujet normal, chez le sujet qui jeûne brièvement ou de façon prolongée, chez le sujet cancéreux cachectique et chez le mourant. Le but de cette analyse est de considérer les arguments physiologiques qui peuvent éclairer le débat autour de l'hydratation en fin de vie. Nous devons intégrer des informations statiques de composition corporelle avec des considérations dynamiques nutritionnelles et physiologiques [10,11]. Les données numériques utilisées pour cette analyse sont tirées de la littérature et ne sont pas le résultat de mesures effectuées spécifiquement dans le cadre d'une étude de recherche clinique portant sur les râles terminaux. Elles sont présentées pour élargir le cadre physiopathologique d'interprétation des événements entourant l'apparition de râles terminaux.

Maintenir le milieu intérieur stable

Un homme normal de 70 kg a besoin d'environ 2800 kcal/j pour faire face à ses besoins tout en maintenant un poids stable : il dépense pour ce faire ce qu'il consomme sans puiser dans ses réserves [11] (Tableau 2). Ces aliments (glucides, protides, lipides) sont ingérés avec une panoplie d'électrolytes et d'autres oligoéléments pour assurer les besoins énergétiques de l'organisme. Ils seront largement brûlés (consommation d'O₂ et production de CO₂) pour fournir l'énergie supportant les différents travaux biologiques de la vie courante : les besoins sont donc variables en fonction des activités fournies. Il est remarquable que les besoins caloriques diminuent avec le jeûne mais augmentent dans plusieurs situations pathologiques (septicémies, brûlures, etc.) (Tableau 2). De nombreuses revues font le point sur la raison de ce besoin élevé d'énergie relié à la présence de la tumeur et aux phénomènes inflammatoires qu'elle produit [12].

Chez des patients cancéreux, anorexiques, cachectiques et immobiles, les besoins métaboliques croissent paradoxalement.

Tableau 1 Volumes liquidiens et composition plasmatique.*Plasma composition and fluid volumes.*

Poids corporel (kg)	70
Eau totale corporelle	42
LIC (l)	28
LEC (l)	14
LIV intravasculaire (l)	3,5
L. interstitiel (l)	10,5
Albuminémie (g/l)	40
Natrémie (mEq/l)	140
Osmolarité plasmatique (mOsm/kg)	290
Apports d'osmoles par j (diète) (mOsm/j)	900

LIC : liquide intracellulaire ; LEC liquide extracellulaire.
Les données du tableau sont tirées de la référence [13].

Tableau 2 Besoins caloriques chez l'homme.

Besoins journaliers	Femme (kcal/j)	Homme (kcal/j)
Normal	2000	2800
Jeûne de deux semaines	1300	1800
Septicémie	3000	4000
Brûlure 30%	5000	6000
Cachexie	2000	2800

Les données du tableau sont tirées des références [11,12].

Pour fournir cette énergie, les composés nutritifs ingérés vont faire irruption sous une forme ou une autre dans la mer intérieure que nous portons sous la peau. Celle-ci représente 60% du poids corporel, i.e. environ 42 l d'eau répartis aux deux tiers à l'intérieur des cellules (28 l) et un tiers dans le liquide extracellulaire qui les baigne (14 l) (Tableau 1). Ce dernier compartiment se divise en deux : l'eau qui circule rapidement à l'intérieur des vaisseaux (4 l) où elle est retenue par la pression oncotique de l'albumine et l'eau interstitielle extravasculaire aux mouvements plus lents (10 l) [13]. Un échange entre les milieux intra- et extracellulaires se produit constamment.

Le liquide intravasculaire est sans cesse pompé par le système circulatoire : il apporte à l'eau interstitielle les nutriments qu'il charrie pour les cellules. Ces nutriments composés d'environ 300 g de glucides, 100 g de protéines ou d'acides aminés, 100 g de lipides par jour avec de l'oxygène

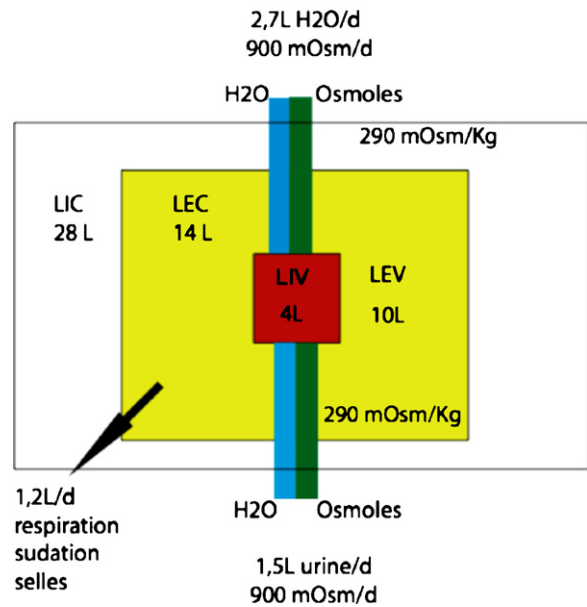


Figure 1. La mer traversée par une rivière.
A river crosses the sea.

vont nourrir les différents organes en fonction de leur travail respectif [11] (Tableau 3). Une production de CO₂ et une consommation d'O₂ est spécifique à l'oxydation métabolique de chaque nutriment et donc leur rapport, appelé quotient respiratoire (QR), leur est aussi spécifique (Tableau 3). Le quotient respiratoire de l'organisme entier reflètera donc le mélange de nutriments oxydés (Tableau 4).

Inversement, les déchets du métabolisme cellulaire sont déversés dans le liquide interstitiel, puis dans le sang. Lorsque le sang passe dans les poumons, ceux-ci enlèvent les déchets gazeux (CO₂) alors que les reins enlèvent les déchets solubles de la diète et du métabolisme cellulaire. La mer intérieure (une image empruntée à Homer Smith) apparaît donc comme traversée par une rivière charriant l'eau et les nutriments provenant du système digestif et ressortant par le système rénal et pulmonaire avec les substances ingérées en excès ou les déchets produits par le métabolisme (Figure 1). Dès que la composition de la mer intérieure change et que son osmolarité s'élève sous l'effet d'un apport excessif de nutriments (accumulation de sel, par exemple), l'organisme met en branle des mécanismes pour apporter de l'eau (soif) et pour retenir cette eau (hormone antidiurétique) afin de rétablir la concentration optimale de particules en solution dans l'eau intérieure (i.e. rétablir l'osmolarité initiale) avant de promouvoir l'excrétion de ces

Tableau 3 Calories, eau métabolique et quotient respiratoire attendus des nutriments.*Expected calorie content, metabolic water and respiratory quotient of different nutrients.*

Nutriments	Poids sec (g)	Cal/g sec	Cal/g sec (kcal)	H ₂ O par g poids frais (ml)	Poids frais (g)	cal/g Poids frais (kcal)	Calories produites (kcal)	H ₂ O preformée (ml)	H ₂ O oxydation (ml)	H ₂ O métabolique (ml)	Q.R.	Azote excrété (g)
Glucides	100	4	400	3	400	1	100	400	10	410	1	0
Protides	100	4	400	3	400	1	100	400	10	410	0,83	16
Lipides	100	9	900	0,2	120	9	900	20	110	130	0,7	0

Les données du tableau sont tirées de la référence [11].

Tableau 4 Changements métaboliques induits par le jeûne ou la cachexie.
Metabolic changes induced by fasting and cachexia.

	Normal	%	Normal jeûne 1 jour	%	Normal jeûne 15 jour	%	Cachexie sub-terminale	%	Cachexie terminale	%
Volumes et composition										
Poids (kg)	70		69		64		50		45	
Eau totale corporelle (l)	42	0,60	42	0,61	38	0,63	30	0,60	30	0,67
LIC (intracellulaire) (l)	28	0,40	28	0,41	23	0,38	20	0,40	18	0,40
LEC (extracellulaire) (l)	14	0,20	13	0,19	12	0,20	13	0,25	15	0,32
LIV (intravasculaire) (l)	3,5	0,25	3,5	0,27	3	0,25	2,7	0,21	2,5	0,17
L. interstitiel (l)	10,5	0,75	9,5	0,73	9,0	0,75	10,0	0,79	12,0	0,83
Albuminémie (G/l)	40		40		35		28		22	
Natrémie (mEq/l)	140		140		135		125		125	
Osmolarité plasmatique (mOsm/kg)	290		290		275		260		260	
Apports osmoles par j (mOsm/j)	916		811		236		334		?	
Besoins caloriques estimés (kcal/j)	2800		2800		1500		2800		2800	
Apport calorique estimé	2800		2800		1202		1980		1730	
Balance calorique	0		0		-298		-820		-1070	
Nutriments (exogènes ou endogènes)										
Glucides (g sec par j) (g/j)	320		150		0		20		20	
Protides (g sec par j) (g/j)	100		67		8		25		300	
Lipides (g sec par j) (g/j)	125		215		130		200		50	
Apport calorique estimé (kcal/j)	2800		2800		1202		1980		1730	
Quotient respiratoire global attendu	0,85		0,8		0,75		0,7		0,85	
Sources d'eau										
Eau préformée des glucides (ml/j)	960		450		0		60		60	
Eau d'oxydation des glucides (ml/j)	96		45		0		6		6	
Eau préformée des protides (ml/j)	300		200		24		75		900	
Eau d'oxydation des protides (ml/j)	30		20		2		8		90	
Eau préformée des lipides (ml/j)	12,5		21,5		13		20		5	
Eau d'oxydation des lipides (ml/j)	138		237		143		220		55	
Eau préformée totale (ml/j)	1273	0,47	672	0,32	37	0,04	155	0,17	965	0,86
Eau d'oxydation totale (ml/j)	264	0,10	302	0,14	145	0,14	234	0,26	151	0,14
Eau métabolique totale (ml/j)	1536	0,57	973	0,47	182	0,18	389	0,43	1116	1,00
Eau avalée (ml/j)	1150	0,43	1110	0,53	850	0,82	511	0,57	0	0,00
Apport total d'eau (ml/j)	2686		2083		1032		900		1116	
Pertes d'eau										
Excrétion rénale (urine) pertes insensibles (ml/j)	1500	0,56	2200	0,72	600	0,57	500	0,56	200	0,31
Excrétion pulmonaire (ml/j)	600	0,22	400	0,13	300	0,29	300	0,33	300	0,46
Excrétion sueur (ml/j)	400	0,15	350	0,11	100	0,10	100	0,11	150	0,23
Fèces (ml/j)	200	0,07	100	0,03	50	0,05	0	0,00	0	0,00

Tableau 4 (Suite)

	Normal	%	Normal jeûne 1 jour	%	Normal jeûne 15 jour	%	Cachexie sub-terminale	%	Cachexie terminale	%
Total excrété (ml/j)	2700		3050		1050		900		650	
Balance hydrique	-14		-967		-18		0		466	
Composition de l'urine										
Volume d'urine observé (ml/j)	1500		2200		600		500		200	
Urée (mM/j)	400	400	300		35		120		1500	
g de N excrété par 24h (g/j)	16		11		1		4		48	
Densité spécifique de l'urine	1,02		1,02		1,013		1,009		1,016	

Les données du Tableau 4 sont largement tirées des références [10–13]. Des données représentatives de patients mourants ont été utilisées pour compléter les comparaisons. Volumes et compositions : les données décrivent les changements du milieu intérieur observés avec le jeûne et la cachexie. L'apport calorique estimé provient de l'analyse des ingestats. Nutriments : les nutriments ingérés sont rapportés en g de poids sec et les calories fournies sont calculées selon les valeurs présentées au Tableau 3. Sources d'eau : l'apport en eau métabolique expliqué par l'ingestion des nutriments est calculé selon les valeurs présentées au Tableau 3 et ajoutées à l'eau ingérée comme telle pour évaluer l'apport total en eau. Pertes d'eau : la perte d'eau dans l'urine et dans les pertes insensibles non-urinaires (estimation) sont ajoutées pour calculer la perte totale d'eau et donc la balance hydrique par comparaison avec les apports estimés. La composition de l'urine est présentée pour illustrer les changements marqués d'excrétion d'azote et le statut de dilution ou de concentration de l'urine sous l'effet de la sécrétion d'ADH.

osmoles dans l'urine avec une quantité appropriée d'eau. Inversement, si la mer reçoit trop d'eau, de puissants mécanismes d'excrétion rénale (suppression de l'hormone antidiurétique, ADH) sont mis en branle pour excréter celle-ci rapidement et rétablir l'osmolarité intérieure. Ce dernier mécanisme est cependant modifié lorsque le volume circulant efficace est menacé afin de retenir les apports d'eau, même au détriment du maintien de l'osmolarité par l'influence de stimuli non osmotiques de sécrétion de l'ADH. Des mécanismes gouvernent semblablement l'homéostasie des éléments gazeux (CO₂, O₂).

Un sujet normal

Le Tableau 4 présente à la colonne 1 les volumes de l'organisme, le bilan calorique, le bilan hydrique et la composition de l'urine chez un sujet normal. La concentration de sodium dans le plasma sanguin est de 140 mEq/l et l'osmolarité plasmatique de 290 mOsm/kg. La diète fournit un mélange de substrats où lipides (QR=0,7) et glucides (QR=1) s'équivalent énergétiquement, tel qu'en témoigne un QR de 0,85 proche de celui des protéines. Cela implique un apport d'environ 900 mOsm/j qui seront excrétés dans l'urine sous forme d'urée (400 mmol/j, i.e. une fraction importante [70%] des 16 g d'azote excrétés par j) et de 360 mmoles de Na⁺, NH₄⁺, K⁺ et Cl⁻, les autres osmoles étant répartis en de multiples espèces selon la nature des ingestats. La diète apporte aussi 2,7 l d'eau (*vide infra*). Le rein devra donc excréter dans l'urine produite à partir de cette eau les 900 mosmoles provenant des nutriments ingérés par jour, afin de maintenir l'équilibre. La capacité maximale de concentration de l'urine étant de 1200 mOsm/kg, un volume minimal de 0,75 l doit être utilisé pour excréter ces 900 mosmoles. Un apport plus grand d'eau permettra de les excréter à une osmolarité urinaire moindre dans un plus grand volume.

L'apport d'eau journalier est largement représenté par l'eau ingérée (1 à 1,5 l/j ou 40% des apports), mais aussi par l'eau dite métabolique [11] (60% des apports), qui est soit préformée dans les aliments (1,2 l ou 48% des apports), soit formée métaboliquement au moment de la protéolyse ou de la glycogénolyse (les protéines et le glycogène sont des polymères fortement hydratés), soit produite par la transformation d'O₂ en H₂O au cours du processus d'oxydation des nutriments (0,3 l ou 10% des apports) (Tableau 3). Un apport total moyen de 2,7 l d'eau est alors observé (Tableau 4, Figure 1).

Les pertes d'eau sont soit relativement fixes, soit variables. Les pertes plus ou moins fixes représentent 0,6 l de perte de vapeur d'eau formée à 37°C par les poumons, 0,4 l de sueur assurant l'homéostasie thermique et 0,2 l d'eau présente dans les matières fécales. La partie urinaire, plus variable, suit l'ingestion d'eau formant 1,5 l d'urine. Cela assure ici un total de 2,7 l, un volume identique aux apports (Tableau 4, Figure 1).

Il y a dans notre exemple assez d'eau ingérée pour excréter les 900 mosmoles apportés par la diète dans 1,5 l, donc pour produire une urine présentant 600 mOsm/kg, i.e. non maximale concentrée (Tableau 4). Cette même charge osmolaire aurait pu être excrétée dans 0,75 l (maximum de 1200 mOsm/kg) avec un apport minimal d'eau

et jusque dans 21 l (42 mOsm/kg) avec une importante charge en eau chez un sujet adulte avec une fonction rénale normale.

On voit donc que l'apport d'eau métabolique est plus fixe et globalement égal aux pertes fixes alors que le volume urinaire suit à peu près l'ingestion d'eau.

Dans cet exemple, les apports et les pertes s'annulent (balance=0), autant pour les calories que pour les électrolytes, les déchets des nutriments et l'eau. Un équilibre est obtenu et la mer intérieure demeure stable dans ses volumes et dans sa composition.

Un sujet normal qui jeûne durant un jour

Remarquons que lorsque la diète apporte moins de nutriments et donc moins d'osmoles à excréter, l'équilibre exigera progressivement une excrétion, et donc un apport, plus faible en eau. La seconde et la troisième colonne du [Tableau 4](#) présentent cette situation. La colonne 2 illustre le métabolisme observé chez un homme qui jeûne sans restriction de son apport en eau, au cours du premier jour de jeûne [10,11]. Son poids est descendu de 70 à 69 kg essentiellement par perte de 1 l de liquide extracellulaire. Ses besoins caloriques demeurent normaux à 2800 kcal/j. Les volumes liquidiens intérieurs ont donc peu changé en volume ou en composition. Les nutriments sont maintenant entièrement d'origine endogène : 600 g de glycogène hydraté (ou 150 g de glycogène sec) indiquant que la totalité du glycogène disponible est consommée durant les premières 24 heures du jeûne, 268 g de protéines hydratées (67 g en poids sec) et 237 g de lipides (215 g de lipides secs). Ces nutriments fournissent ensemble le besoin de 2800 kcal.

L'utilisation des substrats endogènes forme 1 l d'eau métabolique.

L'utilisation des substrats endogènes forme 1 l d'eau métabolique et l'eau bue apporte 1,1 l pour un total de 2,1 l d'eau. L'excrétion totale d'eau de 3,1 l (dont 2,2 l d'urine) excède les apports de 1 l : une contraction initiale modeste du volume extracellulaire s'installe, en effet, au tout début du jeûne (on observera une perte d'environ 3 kg en cinq jours). On note une réduction modeste de l'excrétion journalière d'osmoles, soutenue exclusivement par des sources endogènes. L'excrétion d'azote provient de protéines de courte demi-vie, qui sont rapidement utilisées durant les premiers jours de jeûne.

Après un jeûne prolongé de 15 jours

La troisième colonne du [Tableau 4](#) présente les observations attendues après un jeûne plus prolongé de 15 jours, illustrant la situation retrouvée entre cinq et 50 jours de jeûne [10,11]. Le poids corporel est descendu de 70 à 64 kg, essentiellement par perte de protoplasme et de liquide extracellulaire ([Tableau 4](#), colonne 3). Les

volumes liquidiens intérieurs ont surtout changé en volume, mais leurs proportions sont globalement normales sauf pour un gain modeste de liquide interstitiel réalisé aux dépens du compartiment intravasculaire, l'albuminémie ayant chuté modestement. Les besoins caloriques sont maintenant réduits à 1200 kcal/j. Les nutriments sont entièrement d'origine endogène : la totalité du glycogène disponible est consommée depuis longtemps, l'utilisation des protéines a chuté au minimum requis pour assurer la gluconéogenèse, i.e. 32 g de protéines hydratées (8 g en poids sec) et l'oxydation des lipides, devenus le principal substrat énergétique utilisé, est stabilisée à 143 g de lipides (130 g de lipides secs) par jour. Une perte de poids de 175 g/j ou plus est alors attendue s'il n'y a pas de rétention concomitante de liquide.

L'utilisation des substrats endogènes forme 0,2 l d'eau métabolique et les apports par la bouche sont de 0,8 l pour un apport total de 1 l d'eau.

L'excrétion totale d'eau de 1 l (dont 0,6 l d'urine) équilibre ces apports. On note donc une réduction marquée de l'excrétion journalière d'eau et d'osmoles, l'excrétion d'azote en provenance des protéides descendant au niveau minimal de 1 g/j, un changement caractéristique du jeûne prolongé.

Fin de vie : en cachexie subterminale

En cachexie sub-terminale ([Tableau 4](#), colonne 4), après des semaines d'anorexie tenace et de malnutrition, le patient présenté dans cet exemple se retrouve dans une situation analogue à un jeûne prolongé ([Tableau 4](#), Colonne 3). Voilà des jours que ce patient ne se nourrit que du bout des lèvres. Il a largement entamé ses réserves protéiques et lipidiques. Son poids est descendu à 50 kg. Les compartiments liquidiens reflètent la perte plus marquée de la masse musculaire protéique. L'albumine a décliné à 28 g/l par catabolisme accru et par manque d'apports pour en soutenir la synthèse. Une fuite plus marquée de liquide hors du compartiment vasculaire vers le compartiment interstitiel est donc notée. Préférant un volume hypotonique proche de la normale à un plus petit volume normo-osmotique, l'organisme retient l'eau ingérée telle qu'en témoignent une chute de la natrémie à 125 mEq/l et une osmolarité plasmatique basse à 260 mOsm/kg. La perte réelle de tissus est donc en partie masquée par un gain relatif de liquide surtout stocké (au 2/3) dans le compartiment intracellulaire.

Le jeûne a réduit la protéolyse au minimum requis pour fournir les acides aminés gluconéogéniques (soit environ 50% des acides aminés libérés par la protéolyse) à partir des protéines endogènes consommées : cela est requis pour synthétiser le glucose utilisé par le cerveau mais aussi pour nourrir la tumeur largement glycolytique et faire face aux autres besoins métaboliques accrus au cours de la cachexie cancéreuse [12]. Malgré la baisse du travail musculaire, le catabolisme protéique (et donc l'excrétion d'urée) décroît donc moins qu'au cours du jeûne chez un sujet sain et l'excrétion d'azote n'est réduite qu'à 4 g/j ([Tableau 4](#)). L'oxydation des lipides endogènes est également plus

élevée, pour faire face à la demande calorique. Les lipides représentent ici la principale source d'énergie comme l'indique la mesure du quotient respiratoire de l'organisme qui descend près de 0,7 (Tableau 4), la valeur attendue lors de l'oxydation pure de lipides (Tableau 3). La perte de poids journalière s'élève autour de 0,3 kg/j.

Le bilan calorique demeure donc déficitaire : le métabolisme endogène ne parvient pas à rejoindre la demande et le bilan négatif s'accroît d'environ 800 kcal/j. Ces changements ont réduit la charge osmolaire et il ne reste plus à excréter qu'environ 100 mOsm/j. Les malades peuvent demeurer dans cette situation de lent catabolisme durant plusieurs jours s'ils ont accès au peu d'eau requise pour remplacer leurs pertes insensibles et maintenir leur excrétion de déchets métaboliques dans environ 400–600 ml/j. L'apport oral d'eau ne représente plus que 0,5 l (soit 60 % du total de l'eau disponible) alors que la formation d'eau par le métabolisme des lipides a augmenté de 0,3 l. Cela assure assez d'eau pour excréter 500 ml d'urine.

Fin de vie : cachexie terminale

En situation de cachexie terminale, 48 à 72 heures avant le décès, cet équilibre se rompt. En effet, les lipides, principaux nutriments des organes au cours du jeûne prolongé, ne sont pas hydrosolubles, et doivent être transportés dans le sang lié à des protéines, surtout l'albumine. Or il ne reste pas assez de protéines circulantes pour assurer un transport efficace des lipides : leur oxydation ralentit donc considérablement bien avant que toutes les réserves lipidiques ne soient épuisées [12]. Une importante protéolyse de compensation réapparaît alors pour tenter de maintenir la balance calorique, entraînant une augmentation brutale de l'excrétion d'urée [14] (qui peut atteindre quelque 1500 mmol par j) et donc d'azote urinaire (ici 48 g/j). La perte de masse tissulaire atteint 1 kg/j : le patient change à vue d'œil ! L'eau préformée, reliée aux 1200 g de protéines endogènes hydratées maintenant utilisées massivement, devient alors la principale source d'eau métabolique. De plus, une partie importante (les deux tiers) de l'eau libre préalablement retenue était cachée dans le compartiment intracellulaire. De plus, l'excrétion rénale est maintenant ralentie par la chute de filtration glomérulaire qui suit l'hypovolémie intravasculaire avec l'hypotension secondaire. Ces changements ne permettent plus l'excrétion de l'eau libre d'origine métabolique, créant ainsi une surcharge liquidienne journalière de l'ordre de 0,5 l/j : en deux ou trois jours, la surcharge hydrique devient considérable. En même temps, l'hypoalbuminémie s'accroît rapidement (descendant souvent à moins de 20 g/l). Cela va mener à un déficit de perfusion tissulaire accompagnée d'une extravasation significative de liquide intravasculaire vers le compartiment extravasculaire du liquide extracellulaire. Des changements de perméabilité capillaires reliés au tableau inflammatoire néoplasique peuvent également survenir.

L'accélération de la protéolyse et la perte secondaire de masse musculaire va contribuer à

relâcher une partie de cette eau dans le milieu interstitiel. Comme les stimulations non osmotiques de sécrétion d'ADH (anxiété, douleur, opiacés) contribuent à réduire les capacités d'excréter l'eau libre [15], cela favorise l'aggravation de l'hyponatémie et une hypervolémie interstitielle relative.

La transsudation liquidienne pulmonaire reliée à l'hypoalbuminémie et la stimulation des glandes à mucus bronchiques reliée à l'hypervolémie interstitielle vont alors conduire à accroître les sécrétions pulmonaires [16]. Les efforts d'expectoration (toux) étant devenus inefficaces par perte de la force des muscles thoraciques, un encombrement respiratoire marqué (râles terminaux) survient en toute fin de vie (dernières 48 heures [3,17,18]) chez 23–56 % des malades [3,4,17,19,20]. Ceux-ci ne s'en aperçoivent pas le plus souvent [21], mais cette situation est pénible pour certains membres de leurs familles [1,22–24] comme pour les soignants [25,26]. À la longue, la respiration s'épuise et l'oxygénation devient défaillante. De plus, à la toute fin de la vie, une absorption transcapillaire du liquide extracellulaire accumulé sous la peau et dans les muscles peut se produire au cours des chutes tensionnelles [27]. Ce phénomène peut exagérer brutalement l'encombrement pulmonaire et l'hypoxie secondaire par surcharge [28]. Simultanément, la perte rapide de masse musculaire et l'hypoxémie mobilisent le potassium intracellulaire. En l'absence de fonction rénale significative, une hyperkaliémie fatale s'installera.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de considérations sur le rôle de l'eau métabolique comme facteur de surcharge en fin de vie.

Nous avons décrit ici un scénario physiopathologique bien connu des anesthésistes réanimateurs soignant des dysfonctions systémiques graves impliquant une déficience simultanée de multiples organes où l'apport d'eau métabolique aggrave la situation clinique [14,28,29] en nuisant à la fonction d'oxygénation tant au niveau pulmonaire que tissulaire.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de considérations sur le rôle de l'eau métabolique comme facteur de surcharge en fin de vie, ce qui nous a poussés à présenter plus en détail l'évolution métabolique des malades terminaux. Nous ne pensons pas que tous les patients qui présentent une apparition récente de râles présentent toutes les anomalies décrites ici de façon marquée ! Mais la situation instable de la fin de vie, le suivi limité des paramètres biochimiques à l'agonie, l'effet marqué de petits changements de volume sur la fonction cardiopulmonaire chez ces patients, nous incitent à penser que cette physiopathologie est toujours à l'œuvre même si elle n'est pas toujours reconnue. Le fait que les patients mâles (plus de muscles) et vivant une longue agonie (plus de temps pour plus de protéolyse) présentent aussi une fréquence plus élevée de râles [17] nous pousse dans ce sens. Chez certains, les râles seront plus reliés à l'accumulation bronchique de sécrétions (bonne réponse à la scopolamine), chez d'autres, plus à un œdème pulmonaire (bonne réponse

au furosémide) et chez d'autres encore à un mélange des deux [4]. Dans tous les cas, il vient un temps où les râles ne disparaissent plus, quel que soit le traitement utilisé.

Notons qu'une mesure simple, comme la mesure de l'urée sur un simple échantillon urinaire, pourrait nous permettre d'objectiver l'accélération finale de la protéolyse et de corrélérer cet événement avec l'apparition de râles.

Que faire pour soulager le problème?

Tout apport d'eau exogène à un patient susceptible de développer des râles (surtout par voie intraveineuse [2]) va évidemment exagérer la déficience de la dynamique liquidienne pulmonaire. Normalement, le malade en est en partie protégé, car il n'est pas assez fort pour manger ou boire sans s'étouffer, et l'humidification des lèvres ou de la bouche suffit le plus souvent à son confort.

La sagesse des praticiens qui ont une attitude réservée sur l'administration de liquide en fin de vie [2] est donc justifiée par notre analyse.

Une utilisation judicieuse de furosémide par voie sous-cutanée chez les patients en surcharge volumique pourra aider à retarder l'apparition des râles ou à amenuiser ceux-ci tant que la fonction de transport de ce médicament est suffisante (liaison à l'albumine, perfusion rénale [13]) et tant que la fonction rénale tubulaire (fonction de l'anse large) en permet l'efficacité. Cela peut avoir un effet pervers cependant, en contribuant à réduire plus avant le liquide circulant efficace.

Lorsque les râles sont établis, la succion du nasopharynx et/ou de la trachée [4] est parfois utilisée de même que le drainage postural [21] pour les contrôler. L'activité des glandes du système bronchique, accrue par la surcharge liquidienne, peut aussi être réduite par les agents antimuscariniques utilisés par voie sous-cutanée. Ceux-ci vont également provoquer une bronchodilatation [30]. L'atropine ou la scopolamine [30], qui ont des actions centrales de par leur perméabilité à travers la barrière hémocéphalique, et le glycopyrrolate [31,32] (qui est imperméant et donc largement dépourvu d'actions centrales), sont des médicaments qui sont globalement semblablement efficaces [20,31–34] et utiles même en présence de myasthénie grave [35]. Ils ne contrôleront pas toujours le problème, surtout si la composante d'œdème pulmonaire est importante [20]. S'ils améliorent le tableau, il faut savoir qu'il s'agit cependant d'une arme à deux tranchants sur le plan respiratoire, car cela peut conduire à la formation de bouchons muqueux dans l'arbre respiratoire, réduisant d'autant l'efficacité de l'oxygénation.

Nous concluons de cette discussion les points suivants :

- les besoins en eau par voie orale ou parentérale diminuent considérablement en fin de vie, parce que les osmoles à excréter diminuent considérablement et parce que la production endogène d'eau métabolique devient plus importante alors que les possibilités d'excrétion d'eau libre sont compromises ;
- l'apport de nutriments ou d'eau risque de créer ou d'aggraver une surcharge liquidienne pulmonaire ;
- l'apparition brutale de râles terminaux peut accompagner une expansion hypotonique d'origine métabolique suivant une accélération importante et terminale de la protéolyse augmentant la production et le transfert d'eau métabolique dans le compartiment extracellulaire ;
- l'utilisation de furosémide (s'il y a assez d'albumine pour le transporter et assez de fonction rénale pour y répondre) pourra atténuer ou empêcher l'apparition de râles ;
- l'utilisation judicieuse d'agents antimuscariniques est utile lorsque les râles présents viennent surtout de sécrétions muqueuses accrues emprisonnées dans l'arbre bronchique ;
- les changements métaboliques menant aux râles terminaux peuvent probablement être annoncés par une simple analyse de la composition de l'urine signant une accélération de la protéolyse (élévation brutale de l'excrétion urinaire d'azote ou d'urée).

Références

- [1] Morita T, Hirai K, Sakaguchi Y, Tsuneto S, Shima Y. Family perceived distress about appetite loss and bronchial secretions in the terminal phase. *J Pain Symptom Manag* 2004;27:98–9.
- [2] Musgrave CF, Opstad J. Fluid retention and intravenous hydration in the dying. *Palliat Med* 1996;10:53.
- [3] Morita T, Ichiki T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. A prospective study on the dying process in terminally ill cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 1998;15:217–22.
- [4] Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Risk factors for death rattle in terminally ill cancer patients: a prospective exploratory study. *Palliat Med* 2000;14:19–23.
- [5] Viola R, Wells G, Peterson J. The effects of fluid status and fluid therapy on the dying: a systematic review. *J Palliat Care* 1997;13:41–52.
- [6] Dunlop RJ, Ellershaw JE, Baines MJ, Sykes N, Saunders CM. On withholding nutrition and hydration in the terminally ill: has palliative medicine gone too far? A reply. *J Med Ethics* 1995;21:141–3.
- [7] Regnard C, Mannix K. Reduced hydration or feeding in advanced disease. *Palliat Med* 1991;5:161–4.
- [8] Burge F, King D, Willison D. Intravenous fluids and the hospitalized dying: a medical last rite? *Can Fam Physician* 1990;36:883–6.
- [9] Belcher N. Pulling out the drip: an ethical decision in the terminally ill. *Geriatr Med* 1990;22–3.
- [10] Cahill Jr GF. Starvation in man. *Clin Endocrinol Metab* 1976;5:397–415.
- [11] Halperin ML, Rolleston RF. Clinical detective stories. A problem-based approach to clinical cases and acid-base metabolism. London and Chapel Hill: Portland Press; 1993.
- [12] Siddiqui RA, Pandhya D, Harvey K, Zaloga G. Nutrition modulation of cachexia/protolysis. *Nutr Clin Pract* 2006;21:155–67.
- [13] Gougoux A. Physiologie des reins et des liquides corporels. Sainte-Foy, Québec: Éditions MultiMondes; 2005.
- [14] Michie H. Metabolism of sepsis and multiorgan failure. *World J Surg* 1996;20:460–4.
- [15] Howard RL, Schrier RW. A unifying hypothesis of sodium and water regulation in health and disease. *Horm Res* 1990;34:118–23.
- [16] Ellershaw JE, Sutcliffe JM, Saunders CM. Dehydration and the dying patient. *J Pain Symptom Manag* 1995;10:192–7.
- [17] Kass MR, Ellershaw J. Respiratory tract secretions in the dying patient: a retrospective study. *J Pain Symptom Manag* 2003;26:897–902.

- [18] Ellershaw J, Smith C, Overill S, Walker SE, Aldridge J. Care of the dying: setting standards for symptom control in the last 48 h of life. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:12–7.
- [19] Benett M. Death rattle: an audit of hyoscine (scopolamine) use and review of management. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:229–33.
- [20] Wildiers H, Menten J. Death rattle: Prevalence, prevention and treatment. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:310–7.
- [21] Kompanje EJ. 'Death rattle' after withdrawal of mechanical ventilation: practical and ethical considerations. *Intensive Crit Care Nurs* 2006;22:214–9.
- [22] Wee BL, Coleman PG, Hillier R, Holgate SH. The sound of death rattle I: are relatives distressed by hearing this sound? *Palliat Med* 2006;20:171–5.
- [23] Rousseau P. Nonpain symptom management in the dying patient. *Hosp Physician* 2002;51–6.
- [24] Kelly L, O'Driscoll T. The occasional palliative care patient: lessons we have learned. *Can J Rural Med* 2004;9:253–6.
- [25] Watts T, Jenkins K. Palliative care nurses' feelings about death rattle. *J Clin Nurs* 1999;8:615–6.
- [26] Rees E, Hardy J. Novel consent process for research in dying patients unable to give consent. *BMJ (Clinical research ed)* 2003;327:198.
- [27] 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.
- [28] Lange H. Multiorgan dysfunction syndrome: how water might contribute to its progression. *J Cell Mol Med* 2002;6:653–60.
- [29] Kleiber M. *Der energiehaushalt von mensch und haustier*. Hamburg et Berlin: Paul Parey; 1967.
- [30] Anonymous. Scopolamine: new preparations. Reference treatment for death rattle. *Prescrire Int* 2001;10:99–101.
- [31] Lawrey H. Hyoscine vs glycopyrronium for drying respiratory secretions in dying patients. *Br J Commun Nurs* 2005;10:421–4;6.
- [32] Back IN, Jenkins K, Blower A, Beckhelling J. A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrolate in the treatment of death rattle. *Palliat Med* 2001;15:329–36.
- [33] Bennett M, Lucas V, Brennan M, Hughes A, O'Donell V, Wee B. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: Evidence-based guidelines for palliative care. *Palliat Med* 2002;16:369–74.
- [34] 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.
- [35] 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.