

L'ADMINISTRATION DES OPIACÉS ET LA SÉDATION PALLIATIVE ne tuent pas

PATRICK VINAY
MICHELLE DALLAIRE
Service des soins palliatifs
Hôpital Notre-Dame du CHUM, Montréal
patrick.vinay@videotron.ca

BENOIT MALOUF
Résident II en médecine familiale
Université de Montréal et
Service de soins palliatifs
Hôpital Notre-Dame du CHUM

INTRODUCTION

Dans le public, la morphine est souvent associée à la mort, probablement parce que celle-ci est prescrite plus souvent ou en plus grande quantité à la fin de la vie. En effet la douleur augmente à ce moment¹ et les besoins du malade en morphine augmentent aussi. Le public est surpris de la rapide évolution du malade. Il jouait aux cartes hier, il est en coma aujourd'hui : que lui ont-ils donné ? De là à conclure que la prescription de morphine a causé le coma et hâté la mort, il y a un pas très vite franchi. Les familles sont donc parfois hésitantes à accepter que l'on soulage adéquatement leurs proches : ils ont peur qu'on abrège leur vie ! Le bruit court que la morphine est toxique pour le cœur : c'est pourtant une légende. Il est impérieux de la corriger, car elle mène à un traitement sous-optimal des patients souffrants sur pression des familles.

Même les médecins ont parfois l'impression d'avoir hâté le départ d'un patient en lui prescrivant de la morphine. Ils ont parfois une pauvre compréhension de la pharmacologie des opiacés, croyant que

ceux-ci peuvent facilement mener leur patient à l'addiction, déprimer la respiration et hâter le décès². En administration chronique, ils parlent parfois d'euthanasie lente^{3,4}. Mais, est-ce vrai ? La morphine est-elle une amie ou une ennemie du malade en fin de vie³ ? Hâte-t-elle vraiment la mort ? La question est de grande importance pour les soins palliatifs. Quand on sait le bénéfice remarquable pour le malade d'un traitement adéquat de la douleur⁵, on comprend toute l'importance qu'a une information juste du public en la matière.

OPIACÉS

Les opiacés sont des molécules qui agissent comme des équivalents exogènes de ligands endogènes (endorphines, enképhalines, dynorphines, nociceptines) de récepteurs cérébraux (MOP, KOP, DOP, NOP)⁶. Ces derniers sont présents dans le cerveau où ils contribuent à la régulation de la douleur, de la respiration, de la réponse au stress, de l'appétit et de la thermorégulation⁶. La concentration locale des endorphines est élevée par le bien-être et

par l'exercice physique régulier par exemple et cela élève le seuil de la douleur : elles ont de profondes propriétés analgésiques.

Ainsi, un coureur de fond bien entraîné, possédant un fort capital d'endorphines, peut se fracturer un os du pied durant sa course sans s'en rendre compte : la douleur n'apparaîtra que plus tard, une fois la course finie et le stress disparu. Au contraire, les endorphines sont abaissées dans les situations de stress, de douleur ou d'inconfort : le malade devenu comateux ou qui ne bouge plus depuis quelques jours a mal et gémit seulement parce qu'on le déplace dans son lit⁷. Il n'a aucune lésion dans ses membres, mais son cerveau, privé d'endorphines, ne supprime plus les petits inconforts liés aux mouvements. L'administration de morphine vient remplacer ou élever artificiellement les endorphines et a donc un puissant effet analgésique. Tout se passe comme si les endorphines cérébrales, abaissées par la douleur ou la dyspnée, pouvaient être remplacées par les opiacés qui fournissent un équivalent exogène des endorphines (exorphines) : l'inconfort s'abaisse ou disparaît et on ne voit pas de signes de toxicité des opiacés.

Mais quand on excède les niveaux de morphine au delà des niveaux analgésiques appropriés pour soulager la douleur existante, une toxicité apparaît. Celle-ci survenait précocement au cours des études portant sur la pharmacologie des opiacés, initialement réalisées chez des sujets sains ou chez des animaux normaux et présentant donc des niveaux d'endorphines normaux. Si les endorphines sont normales (patient sain) ou si un remplacement est déjà réalisé (patient déjà soulagé), une toxicité d'éveil et d'attention apparaît d'abord puis une toxicité respiratoire survient si on continue d'augmenter les doses d'opiacés. Dans les cas les plus graves, les opiacés administrés en surdose peuvent provoquer le décès, comme peut le faire n'importe quel médicament mal utilisé. La notion qu'il s'agit de médicaments susceptibles de raccourcir la vie vient de là. C'est pourquoi il est recommandé de ne jamais donner plus d'opiacés que ce qui est requis pour soulager la douleur ou la dyspnée⁸.

Les opiacés sont donc sécuritaires à doses appropriées pour le remplacement des endorphines, mais pas au-delà. Ainsi, si d'autres médicaments (co-analgésiques) ou d'autres manœuvres analgésiques (radiothérapie par exemple) réduisent la douleur du malade, la dose appropriée de morphine diminue d'autant. Si on n'ajuste pas à la baisse l'apport d'opiacés, on verra apparaître des signes de toxicités. Au contraire, les opiacés restent parfaitement sécuritaires lorsqu'ils sont adéquatement ajustés à l'inconfort vécu par le malade⁹. De fait, les évidences les plus récentes obtenues chez des malades démontrent que les opiacés (morphine et autres) bien administrés prolongent mais ne tuent pas !

Lorsqu'on étudie la toute fin de la vie (les dernières 48 heures), la survie des malades n'apparaît pas moindre chez les malades qui reçoivent plus de morphine (plus que 600 mg vs moins de 250 mg de morphine-équivalent en 48 heures) ou plus de sédation (midazolam 60 mg vs 0 mg en 48 heures) que d'autres. Dans une cohorte de 238 patients consécutifs suivis en soins palliatifs durant 1 à 182 jours, on ne trouvait en rétrospective aucune tendance à une plus courte survie chez les malades qui recevaient des doses plus élevées de morphine¹⁰. La morphine avait réduit la douleur, pas la dyspnée ni la toux, et les malades avaient vécu une mort plus douce¹⁰. Une étude japonaise¹¹ ne montre pas non plus de surmortalité avec les opiacés.

En 2004, une étude rétrospective venant d'Israël permet de montrer que sur une cohorte de 435 patients l'utilisation de doses élevées de morphine (ad 600 mg par jour) ne raccourcit pas la survie des malades : ceux-ci vivent aussi longtemps que les malades qui n'en reçoivent pas ou en reçoivent moins : les courbes de survie de Kaplan-Meier sont superposables¹². Une autre étude récente¹³ confirme cette observation : les malades recevant des quantités de morphine progressivement croissantes pour contrer l'augmentation de la douleur vivent plus longtemps même s'ils voient leur apport de morphine croître plus que celui des autres (doublé ou plus). En 2006, Portenoy confirme chez 725 patients terminaux qu'il

est impossible d'incriminer les opiacés comme cause significative de décès¹⁴.

Dans tous les cas, la morphine doit cependant être soigneusement titrée pour contrôler les symptômes des malades, suivant la recommandation usuelle de ne pas donner plus que la dose appropriée pour soulager les symptômes^{8, 15, 16}. Dans ces conditions, il est impossible de montrer une accélération de la mort chez les patients traités en fonction de leurs besoins, malgré des différences importantes de doses d'opiacés. La prescription d'opiacés est donc sécuritaire lorsqu'on respecte les balises qui en encadrent l'utilisation⁹. La morphine n'est d'ailleurs pas un médicament utilisé pour hâter la mort dans les pays comme la Hollande où l'on pratique l'euthanasie¹⁷ et elle ne fait pas partie des « *kits* » vendus à cette fin en Belgique¹⁸ : ce n'est pas un agent létal assez efficace pour cela.

On sait à partir d'études rétrospectives que les soins palliatifs doivent être commencés tôt dans la maladie pour aider au mieux les patients^{19,20}. Dans un article récent du prestigieux *New England Journal of Medicine*, Temel²¹ montre prospectivement que l'introduction précoce de soins palliatifs (incluant des opiacés) non seulement améliore la qualité de vie des malades, mais réduit la dépression, et prolonge la survie d'environ trois mois. La morphine a aidé, elle n'a pas nui.

Pourtant, les médecins peuvent avoir l'impression erronée que leur prescription hâte la mort du malade²². En Hollande, Rurup²³ montre que cette impression est changeante : les médecins répondants à son enquête donnaient les mêmes quantités de morphine en 1995, en 2001 et en 2005, mais, ce faisant, en 1995, ils pensaient hâter la mort alors qu'ils le pensent beaucoup moins en 2005. Les intentions des médecins ne sont d'ailleurs pas toujours claires pour eux-mêmes²⁴. Mais, le plus souvent, ils ne donnent pas plus d'opiacés qu'il n'en faut pour soulager les symptômes : c'est-à-dire une prescription adéquate. Il n'y a donc pas de relation entre l'impression d'abrèger la vie et la réalité si on ne prescrit pas un excès clair et volontaire de dosage.

Par ailleurs, on sait que certains praticiens donnent parfois des doses inappropriées dans le but d'abrèger la vie, (surtout dans les pays où l'euthanasie est acceptée)^{17, 24, 26}. Tous les médicaments mal utilisés peuvent tuer : est-ce le médicament qui est létal ou le prescripteur qui est dangereux²⁷ ? N'y a-t-il pas ici une question de qualité de pratique médicale ?

LES EFFETS SUR LA RESPIRATION

Les inconforts qui suppriment la production endogène d'endorphines sont multiples. La dyspnée est certainement une source majeure d'inconfort et d'anxiété. Les opiacés, et particulièrement la morphine, sont donc utilisés pour corriger ce pénible sentiment de manque d'air. L'utilisation prudente de doses appropriées de morphine est sans danger pour soulager la dyspnée^{40, 42} même chez les patients souffrant d'une insuffisance respiratoire. On ne note pas d'hypoxémie nocturne sauf chez les patients présentant déjà de l'apnée du sommeil⁴³. A cause des effets de la morphine sur la respiration⁶, on est néanmoins très prudent en administrant cette classe de médicaments aux insuffisants respiratoires. L'utilisation de la voie intrathécale est spécialement à surveiller⁴⁴ de même que l'administration concomitante de perfusion continue avec des bolus réglés par le patient⁴⁰ : tout surdosage doit être évité et une surveillance appropriée est requise.

SÉDATION PALLIATIVE

La sédation palliative est utilisée en fin de vie sur demande du malade pour contrôler des symptômes réfractaires ou pour extraire le malade d'une souffrance intense de nature physique ou psychologique. Elle implique l'administration de sédatifs, sans opiacés associés si il n'y a pas de douleur physique significative. Elle se prolonge de quelques heures à quelques jours, le malade décédant souvent de causes naturelles durant son sommeil. Le malade est placé en sommeil pharmacologique, une sorte

d'anesthésie générale. Il n'est donc plus présent à sa souffrance. C'est une pratique acceptée sur le plan éthique²⁸. Il faut préciser cependant que l'utilisation de la voie sous-cutanée pour donner les médicaments que le malade ne peut plus prendre par voie orale n'est pas de la sédation palliative, même si des petites doses de sédatifs peuvent faire partie de la médication administrée.

Certains, sans tenir compte que la sédation palliative est en fait une solution ultime pour éloigner un inconfort insupportable, y voient un vol des derniers moments puisque le patient devient inconscient, soit l'équivalent pour eux d'une euthanasie⁴. Pour d'autres, cette pratique est intrinsèquement suspecte : ils disent que la sédation elle-même tue lentement le malade, que c'est une euthanasie lente⁴.²⁹ Plutôt que de parler de sédation palliative, ils parlent alors de sédation terminale, laissant entendre un lien de cause à effet avec la mort. D'autres utilisent plutôt le terme de sédation terminale pour indiquer que le malade demeurera sous sédation jusqu'à la fin de sa vie³⁰. On préférera donc le terme de sédation palliative qui véhicule mieux le caractère thérapeutique de la procédure et qui ne préjuge pas de l'évolution du malade. D'aucun trouvent que, même avec des doses appropriées, la ligne est mince entre sédation et euthanasie^{24, 31, 32}. Mais nombreux aussi ceux qui pensent que cette vision est erronée³³ : dans l'étude de Sprung³¹ l'euthanasie est plus dans l'œil de l'observateur que dans la réalité, les doses administrées demeurant dans la zone sécuritaire³⁴. Les Européens (Association Européenne de Soins Palliatifs) font désormais une distinction claire entre euthanasie et sédation palliative³⁹ touchant tant les intentions instrumentées par la procédure de sédation que la procédure elle-même ou le résultat obtenu.

Une disparité quant à la définition et à l'utilisation de la sédation palliative embrouille l'image qui surgit de la littérature ancienne^{35, 36} et oblige à se tourner vers les études les plus récentes. Ces études montrent que la sédation palliative normalement utilisée ne raccourcit pas la vie^{37,38}. Au contraire, elle rend plus confortable et donc elle la prolonge. Dans

une cohorte multicentrique de 518 patients palliatifs, le groupe italien de Maltoni³⁸ montre clairement que la survie des patients n'est pas abrégée s'ils reçoivent une sédation palliative appropriée à leurs symptômes. Ce n'est pas le confort qui tue, mais la souffrance, la douleur, le stress et l'anxiété avec leur cortège de complications (infarctus, saignement digestif, AVC...). Soulager, même en faisant dormir, permet en fait de faire vivre plus longtemps. C'est pourquoi la sédation est aussi un outil précieux, surtout utilisé dans les unités de soins intensifs : la survie y est le premier souci.

LE DOUBLE EFFET

On a utilisé largement le principe du double effet pour justifier l'utilisation de la morphine ou de la sédation palliative^{24, 45, 46} lorsque l'on croyait la médication dangereuse. Si l'analgésie ou la sédation hâte la mort, on l'accepte, car elle rend aussi plus confortable⁴⁶. L'intention est bonne et le malade en bénéficie : l'administration apaisante est justifiée, éthique et morale tant qu'il n'existe pas de solution de rechange jugée plus sécuritaire^{22,47}. En fait, la croyance que la morphine peut tuer facilement provient surtout d'observations faites sur des bien-portants⁶, pas sur des malades, et avec des doses de médicaments non en relation avec une douleur à soulager : dans cette situation la surdose est facile et une dépression respiratoire survient plus facilement. Au contraire, chez le malade souffrant ou très dyspnéique, c'est un médicament sécuritaire lorsqu'il est bien utilisé. Il n'y a donc aucune raison de faire appel au double effet pour justifier l'utilisation des opiacés⁴⁸. Cela fait plus de mal que de bien en maintenant vivante la fausse perception de la dangerosité de la morphine normalement utilisée.

CONCLUSION

Le mythe de l'action délétère de la morphine chez les malades en fin de vie a malheureusement la

vie dure. C'est le fruit d'une lecture partielle de la biologie et elle conduit à un sous-traitement de la douleur au détriment du confort des malades. Scientifiquement inexacte, elle mène à des incompréhensions graves : la dernière piqûre qui heurte les familles, un doute sur l'a-propos d'un confort qui raccourcirait la vie de la personne aimée et qui soulève des culpabilités inutiles. Ce mythe doit être corrigé.

RÉFÉRENCES

1. Ventafridda, V., et autres, « Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life ». *J Pall. Care*, 1990, **6**, p. 7-11.
2. Forbes, K., « Opioids: beliefs and myths ». *J Pain Palliat. Care Pharmacother*, 2006, **20**(3), p. 33-35.
3. Bates J., L. Gwyther et N. Dinat, « Morphine: friend or foe ? » *Malawi medical journal*, 2008. **20**, p. 112-114.
4. Billings, J.A. et S.D. Block, « Slow euthanasia ». *J Pall. Care*, 1996. **12**. p. 21-30.
5. Ergmayer, P.K., « A message of hope to those in painful expectation of death ». *New Zealand Medical J*, 2001, p. 167.
6. Pattinson, K., « Opioids and the control of respiration ». *Br. J Anaesth.*, 2008. **100** : p. 747-758.
7. Schofield, P. et B. Davis, « Sensory deprivation and chronic pain : a review of the literature ». *Disabil. Rehabil.*, 1998. **20**(10), p. 357-366.
8. Janssen, D.J.A. et autres, « A dosage of opioids should never exceed what is necessary to relieve symptoms ». *Am. J. Resp. Care Med.*, 2008. **178**, p. 1186.
9. Baust, G., « Does morphine have a life-shortening effect? ». *MMW Fortschr Med.*, 2008. **149**, Suppl. **4**, p. 144-147.
10. Thorns A, S.N., « Opioid use in last week of life and implications for end-of-life decision-making ». *Lancet*, 2000. **356**, p. 398-399.
11. Morita T. et T.J., Inoue, « Effects of high dose opioids and sedative on survival in terminally ill cancer patients ». *J. Pain Symptom Management*, 2001. **21**, p. 282-289.
12. Bercovitch M.A.A., « Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospice service ». *Cancer*, 2004. **101**, p. 1473-1477.
13. Bengoechea, I. et autres, « Opioids use at the end of life and survival in a hospital at home unit ». *J Pall. Medicine*, 2010, **13**, p. 1079-1083.
14. Portenoy, R.K. et autres, « Opioid use and survival at the end of life: a survey of a hospice population ». *J Pain Symptom Management*, 2006. **32** : p. 535-540.
15. Ryan M et M.T. Loprinzi, « As-needed morphine: yes, but at what dose and at what interval? » *J Clin. Oncol.*, 2005. **23**, p. 3849-3852.
16. Sykes, N. et A. Thorns, « The use of opioids and sedatives at the end of life ». *Lancet*, 2003. **4**, p. 312-318.
17. van der Heide A., B. D. Onwuteaka-Philipsen, H M. Buiting, J. J., van Delden et autres, « End-of-life practices in the Netherlands under the euthanasia act ». *New Eng. J Med.*, 2007. **356**, p. 1957-1965.
18. « Euthanasia: a 'kit' sold in Belgian pharmacies ». *Prescribe International*, 2005. **79**, p. 197.
19. Morita T., T. Akechi, et M. Ikenaga « Late referrals to specialized palliative care service in Japan ». *J Clin. Oncol.*, 2005. **23**, p. 2367-2344.
20. Zimmermann C, R.R., Krzyzanowska M, Rodin G, et I. Tannock « Effectiveness of specialized palliative care : a systematic review ». *JAMA*, 2008. **299** p. 1698-1709.
21. Temel JS, G.J., Muzikanski MA et autres, « Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer ». *New Eng. J Med.*, 2010. **363**, p. 733-742.
22. Forbes, K. et R. Huxtable, « Clarifying the data on double effect ». *Pall. med.*, 2006. **4** : p. 395-396.
23. Rurup, M. et autres, « Trends in the use of opioids at the end of life and the expected effects of hastening death ». *J Pain Symptom Management*, 2009. **37**, p. 144-155.

24. Douglas, C., I. Kerridge et R. Ankeny, «Managing intentions: the end-of-life administration of analgesics and sedative and the possibility of slow euthanasia». *Bioethics*, 2008. **22**, p. 388-396.
25. Lo B, R.G., «Palliative sedation in dying patients». *JAMA*, 2005. **294**, p. 1810-1816.
26. Rietjens J.A.C., J.J.M. van Delden, A. van der heide et autres, «Terminal sedation and euthanasia: a comparison of clinical practices». *Arch. Int. Med.*, 2006. **166**, p. 749-53.
27. George R. et C. Regnard, «Lethal opioids or dangerous prescribers?» *Pall. med.*, 2007. **21**, p. 77-80.
28. «The ethics of palliative sedation as a therapy of last resort». *Am. J Hosp. Palliat. Care*, 2006. **23**(6), p. 483-491.
29. Billings J.A. et S.Block, «Slow euthanasia». *J Pall. Care*, 1996. **12**, p. 21-30.
30. Rietjens, J.A. et autres «Terminal sedation and euthanasia: a comparison of clinical practices». *Arch. Int. Med.*, 2006. **166**, p. 749-753.
31. Sprung C.L., D. Ledoux, H. H. Bulow, A. Lipperts et autres, «Relieving suffering or intentionally hastening death: where do you draw the line». *Crit. Care Med.*, 2008. **36**: p. 8-13.
32. Rurup M., S., A. van der Heide, P.J. van der Maas et B.D. Onwuteaka-Philipsen, «Trends in the use of opioids at the end of life and the expected effects of hastening death». *J Pain Symptom Management*, 2009. **37**, p. 144-155.
33. Regnard C. et I. Finlay, «Relieving suffering or hastening death: a misrepresentation». *Crit. Care Med.*, 2008. **36**, p. 2484.
34. Koogler TK, H.K., «Euthanasia, eye of the beholder». *Crit. Care Med.*, 2008. **36**, p. 331.
35. Claessens, Pet autres., «Palliative sedation: a review of the research literature». *J Pain Symptom Management*, 2008. **36**(3), p. 310-333.
36. Engstrom, J. et autres, «Palliative sedation at end of life – a systematic literature review». *Eur. J Oncol. Nurs.*, 2007. **11**(1), p. 26-35.
37. Sykes N, T.A., «The use of opioids and sedatives at the end of life». *Lancet*, 2003, **4**, p. 312-318.
38. Maltoni M., F. Martini, P. Turci, L. Montanari et O.Nanni, «Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study», *Annals of oncology*, 2009. **20**, p. 1163-1169.
39. Meterstvedt L.J., C.D., Ellershaw J et autres, «Euthanasia and physician-assisted suicide: a view from an EAPC Ethics task Force» *Palliat. Med.*, 2003.,**17**, p. 97-101.
40. George, J. A. et autres, «The effect of intravenous opioid patient-controlled analgesia with and without background infusion on respiratory depression: a meta-analysis». *J. Opioid Manag.* **6**(1), p. 47-54.
41. Walsh, T.D., N.I. Rivera et R. Kaiko, «Oral morphine and respiratory function amongst hospice inpatients with advanced cancer». *Support Care Cancer*, 2003. **11**(12), p. 780-784.
42. Estfan, B. et autres, «Respiratory function during parenteral opioid titration for cancer pain». *Palliat. Med.*, 2007. **21**(2), p. 81-86.
43. Mogri, M. et autres, «Hypoxemia in patients on chronic opiate therapy with and without sleep apnea», *Sleep Breath*, 2009. **13**(1), p. 49-57.
44. Sumida, S. et autres, «Meta-analysis of the effect of extended-release epidural morphine versus intravenous patient-controlled analgesia on respiratory depression». *J Opioid Manag.*, 2009. **5**(5), p. 301-305.
45. Douglas C, K.I. et R. Ankeny, «Managing intentions: the end-of-life administration of analgesics and sedative and the possibility of slow euthanasia», *Bioethics*, 2008. **22**, p. 388-396.
46. Cavanaugh, T.A., «The ethics of death-hastening or death causing palliative analgesic administration to the terminally ill». *J Pain Symptom Management*, 1996. **12**, p. 248-254.
47. Clark, P.A., «Morphine vs ABT-594: a reexamination by the principle of double effect». *Linacre quarterly*, 2003, p. 109-120.
48. Regnard, C., «Double effect is a myth leading to a double life». *BMJ*, 2007, **334**, p. 440.