

LA MORPHINE NE TUE PAS

P VINAY, M DALLAIRE
SOINS PALLIATIFS

CHUM

1

La dernière pique...

- Elle s'est mise à respirer irrégulièrement
 - Elle est devenue agitée
 - Il sont venus avec une piqure
 - Elle est morte tout de suite après...
-
- Piqure = euthanasie?
 - Soignant donne la mort?
 - Ils le font déjà sans le dire, hypocritement!
 - Est-ce possible?

SÉCURITÉ DES OPIACÉS

- RIEN DE NEUF
- MAL COMPRIS DU PUBLIC
- MAL COMPRIS DES MÉDECINS PARFOIS
- NOUS DEVONS EXPLIQUER
- CONTRER LA DÉSINFORMATION
- DÉFENDRE LES MALADES ET LEURS FAMILLES
- FAVORISER DES RÉELS SOINS DE CONFORT
TOUJOURS

PLAN

- LES ENDORPHINES ET LEUR RÔLE
- LES EXORPHINES (OPIACÉS)
- EFFETS POSITIFS DES OPIACÉS
- EFFETS NÉGATIFS DES OPIACÉS
- PHARMACOLOGIE CHEZ LES SUJETS SAINS/MALADES
- SÉCURITAIRE: LES ÉVIDENCES
- PRESCRIPTION CHEZ LES COMATEUX
- LE DOUBLE EFFET?

ENDORPHINES

- Endorphines: PEPTIDES OPIACÉS ENDOGÈNES
 - Synthèse CERVEAU, HYPOTHALAMUS
 - CONCENTRATION LOCALE ET CIRCULANTE
 - Récepteurs μ
 - Hormone du bien-être

MA VIE MODULÉE

- ÉQUILIBRE PRODUCTION- DESTRUCTION= NIVEAU
 - Production \uparrow et destruction \downarrow d'endorphines= statut
- NIVEAU PHYSIOLOGIQUE
 - AU DESSOUS: MANQUE : PRODUCTION STIMULÉE
 - AU DESSOUS: COMPORTEMENT: MANGER...
 - AU DESSUS : EUPHORIE : PRODUCTION INHIBÉE
- DÉPENDANCE
- TRÈS AU DESSUS: PERTE APPÉTIT AD ARRÊT DE RESPIRATION...
- SENSIBILITÉ CELLULAIRE = EFFET

ACTION DES ENDORPHINES

- Douleur (analgésie)
- Respiration (réduit rythme)
- Réponse au stress (bien être)
- Appétit (réduit et calme le TD)
- Thermorégulation

- Action
 - Par Récepteurs opiacés, surtout μ
 - Dans cerveau, moelle épinière, système digestif

POURQUOI LES ENDORPHINES

- Le système de détection de douleur fonctionne
 - Le bruit de fond non lu comme douleur
 - Suppression par les endorphines
 - Douleur non supprimée à haute densité de signal
- Bien-être et adaptation

DES ENDORPHINES POUR LA VIE!

- Hausse des endorphines
 - *DOULEUR* ++++
 - Exercice et forme physique ++++
 - Faire l'amour ++++
 - Satisfactions ++
 - Récompense?

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

Endorphines et système immunitaire effet (+)

- Les chanteurs de Munich
 - Le cerveau en configuration de bonheur!
 - Endorphines
 - IGM salivaires: immunocompétence
 - Un surplus de vie

SYNDROME ENDORPHINES BASSES

- Pas de suppression bruit de fond
 - Fibromyalgie
 - Fatigue chronique
 - Dépression
 - Douleurs migratrices

EN MANQUE!

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

Douleur à la mobilisation!

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

Endorphines et système immunitaire effet (-)

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

ENDORPHINES ARTIFICIELLES

- Substitution des endorphines
 - Opiacés et autres SUBSTANCES: sécrétion artificielle
 - Alcool
 - Tabac (dans les unités de psychiatrie)
 - Sur-sécrétion et manque: dépendance
- **RÉSULTE EN UN DÉFICIT DE PRODUCTION VS EFFET DES ENDORPHINES:**
 - **DOULEURS, IMMUNOSUPPRESSION, PERTE APPÉTIT, DÉPRESSION**

ENDORPHINES ARTIFICIELLES et dépendance

- Sur-sécrétion des endorphines
 - Sur-occupation des récepteurs
 - Internalisation des récepteurs
 - Désensibilisation cellulaire
 - Recherche de plus d'endorphines
 - Cycle de consommation
 - Dévalorisation des stimulations naturelles
 - La modération (privation) restaure la sensibilité...

ANALGÉSIFIQUES ENDOGÈNES!

ANALGÉSIE ENDOGÈNE-1

- LES ENDORPHINES (LOCALES, CIRCULANTES)
- SONT DES PUISSANTS ANALGÉSIIQUES, À ACTION **LONGUE**
- Course de fond de 4 heures.
- Il heurte une pierre au Km 14 à 09:34h et ressent la douleur à 16h. Le RX de 20 h montre une fracture

ANALGÉSIE ENDOGÈNE-2

- LES HORMONES DE STRESS (NA) LOCALES, CIRCULANTES) SONT DES PUISSANTS ANALGÉSIIQUES, À ACTION **COURTE**
- Le soldat sort du champ de bataille avec ses tripes dans les mains...
- Il grimpe sur le haut du talus avec deux jambes cassées...

LES OPIACÉS = EXORPHINES

LES RÉCEPTEURS μ À LA MORPHINE (EXOGENE) ONT ÉTÉ DÉCOUVERTS AVANT LEUR LIGAND NATUREL (ENDOGENE) D'OÙ LE NOM D'ENDORPHINE PAR ANALOGIE AVEC LA MORPHINE.

3 mécanismes analgésiques des exorphines (opiacés)

1. Inhibition de la transmission de la douleur vers le cerveau
2. Activation des voies descendantes inhibitrices péri-duales
5HT, NA
3. Inhibition sensibilité périphérique fibres C

Récepteurs et analgésie

• Récepteurs	μ	δ	κ
• Supra spinale	+++	-	-
• Spinale	++	++	+
• Périphérique	++	-	++

Effets positifs des opiacés

- ANALGÉSIE
 - Douleur atténuée (on recherche 1/10)
 - Stress amoindri (stress tue) PROLONGE
 - Effet central et périphérique positif
 - Amélioration cognitive et fonctionnelle
 - CONFORT

- Construction continue du JE
- Vie relationnelle possible

Effets positifs des opiacés

- DYSPNÉE
 - TRAITEMENT DYSPNÉE RÉFRACTAIRE
 - UTILISÉE MÊME CHEZ MPOC (O'donnell 2007)
 - OPIACÉS NE CAUSENT PAS DE DÉPRESSION RESPIRATOIRE À DOSES APPROPRIÉES
- NB: Dépression respiratoire
 - $p\text{CO}_2$ en hausse; $p\text{O}_2$ en baisse
 - Précédé par sédation
 - Hypoventilation, rythme diminué

Effets négatifs des opiacés

- SÉDATION ?
 - Initialement mais disparaît (Walker 1988)
 - Peuvent conduire automobile si doses stable (Vainio 1995)
 - Réduit impacts de douleur sur fonctions cognitives
 - Si les doses sont appropriées au confort

Effets négatifs des opiacés

- NAUSÉES
 - Initialement mais disparaît
 - EFFET DIRECT SUR
 - TUBE DIGESTIF HAUT: HYPOCYNÉTIQUE
 - CERVEAU
 - PROCYNÉTIQUES UTILES

Effets négatifs des opiacés

- CONSTIPATION
 - NE DISPARAÎT JAMAIS
 - EFFET DIRECT SUR TUBE DIGESTIF BAS: HYPOCYNÉTIQUE
 - ÉMOLLIENTS + STIMULANTS
 - LAXATIFS OSMOTIQUES
 - MÉTHYL-NALTREXONE

Effets négatifs des opiacés

- TOLÉRANCE?
 - Si élévation des taux > normale (Endo+Exo)
 - Internalisation des récepteurs μ
 - SE PRODUIT PEU CHEZ PATIENTS SOUFFRANTS
 - On recherche douleur 1/10, pas 0/10
 - Escalade de doses = escalade de douleur le plus souvent
 - Rotation des opiacés demeure utile

Effets négatifs des opiacés

- ADDICTION?
 - Jamais si douleur et soulagement
 - Peur d'addiction est dangereuse
- Pseudo-addiction
 - Besoin de soulagement, doses insuffisantes
 - (Vielvoye-Kerkmeer 2003)
 - Attitude manipulatrice qui soulève suspicion des soignants (Weissman 1993)

Effets négatifs des opiacés

- PRURIT (dégranulation des basophiles)
 - Allergie-like
- DELIRIUM
 - Susceptibilité
 - Euphorie
 - dysphorie

Effets secondaires et récepteurs

	μ	δ	κ
• Dépression respiratoire	+++	++	-
• Constipation	++	++	+
• Euphorie	+++	-	-
• Dysphorie	-	-	+++
• Sédation	++	-	++
• Dépendance	+++	-	+

Effets négatifs des opiacés

- DÉPRESSION RESPIRATOIRE
 - SURDOSAGE
 - SOMNOLENCE
 - COMPLEXE du PACE-MAKER (1/2) SATURÉ
 - HYPOVENTILATION
- (ATTENTION AUX LONGUES ACTIONS PO MAL ABSORBÉES, HYDROMORPHONE >MORPHINE)

MYTHE

- Douleur nociceptive répond
- Douleur neuropathique ne répond pas
 - Continuum entre douleur répondant plus ou moins aux opiacés (Portnoy 1990)
 - Les pics!
 - La co-analgésie neuropathique

POURQUOI LA PEUR DE LA MORPHINE?

- DÉPRESSION RESPIRATOIRE
 - SURDOSAGE
 - SOMNOLENCE
 - COMPLEXE du PACE-MAKER (1/2) ATTEINT
 - HYPOVENTILATION
- (ATTENTION AUX LONGUES ACTIONS PO MAL ABSORBÉES, HYDROMORPHONE >MORPHINE)

RESPIRATION

- Pace-maker sensible aux endorphines
- Récepteurs tronc cérébral
- Saturable avec endo-exorphine
- Dépression respiratoire
- Respiration $< 8/\text{min}$
- Ave somnolence, myosis (parfois), delirium (parfois)

CHÉMORECEPTEURS CENTRAUX

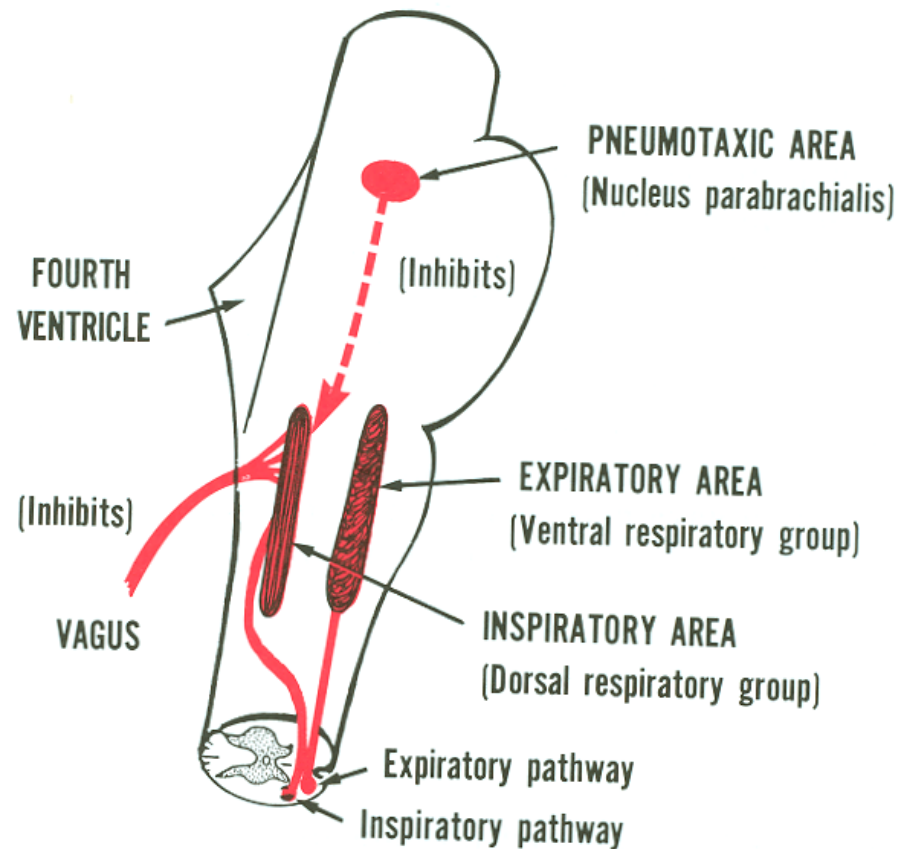


Figure 42-1. Organization of the respiratory center.

COMMANDE AUTOMATIQUE INVOLONTAIRE

2 Générateurs pace-makers couplés dans le bulbe rachidien:

Activité rythmique **au repos** : complexe pré-Bötzinger
(Inhibé par endorphines)

Activité rythmique **à l'effort** : Groupe Resp. paraFacial
COMMANDE EXPIRATION ACTIVE
(Moins inhibé par endorphines)

Deux commandes: robuste pour faire face aux besoins
Modulé par multiples afférences modulant le rythme
selon fièvre, exercice etc..

:

NEURONES SENSIBLES

- Zone 1 pré-Bötzinger très sensible aux endorphines/exorphines
- Accouchement: douleur: endorphines: dépression respiratoire du fœtus

- Zone parafaciale moins sensible

SAINS ET MALADES, EST-CE PAREIL?

- Sécurité des médicaments
- Phase II III Études chez des sujets sains sans douleur
- ÉTUDES CHEZ LES MALADES AVEC DOULEUR

- **Morphine plus dangereuse chez les sujets sains!**

TOXICITÉ DES OPIACÉS ET ENDORPHINES



ENDORPHINES
NORMALES



ENDORPHINES
BASSES

POURQUOI LA PEUR DE LA MORPHINE?

- POUR LES FAMILLES
 - PLUS DE MORPHINE EN FIN DE VIE
 - PEUR DE PERDRE LA CONSCIENCE
 - LA MORPHINE HÂTE LA MORT
- LECTURE ERRONÉE DE CAUSE À EFFET!

POURQUOI LA PEUR DE LA MORPHINE?

- POUR LES SOIGNANTS
 - INTERPRÉTATION ERRONÉE DES DONNÉES
 - PHARMACOLOGIE
 - UTILISATION INAPPROPRIÉE TUE (COMME N'IMPORTE QUEL AUTRE MÉDICAMENT)

MYTHE : LA MORPHINE HÂTE LA MORT!

- Douleur augmente enfin de vie
 - Mouvement supprimés
 - Baisse des endorphines
 - Volume des lésions (croissance, oedème)
 - Envahissements variés
- Besoins en exorphines accrus

Le besoin en opiacé croit en fin de vie! mg/jour

Opiacés Initial	Opiacés final	Δ	Référence
•45	75	+30	Zech 1995
•49	139	+90	Morita 1998
•42	55	+13	Thorns 2000
•125	460	+335	Brescia 1992
•184	180	-4	Faisinger 1996
•493	659	+166	Faisinger 1991

Total de 462 patients étudiés

MYTHE TENACE!

LA MORPHINE HÂTE LA MORT!

NON,
LA MORPHINE A DOSE APPROPRIÉE NE
HÂTE PAS LA MORT!

(Morita 2001, Chan 2004, Good 2005)

La morphine tue ?

- La douleur = le stress tue
 - Infarctus, AVC, saignement digestif
- Médication appropriée avec évaluation = confort = prolonge
- Rurup et al. *Releaving pain and suffering does not hasten death.* Crit. Care Med. 2008, 36:2786-7

SHOULD WE BE AFRAID? NO!

Patterns of High-Dose Morphine Use in a Home-Care Hospice Service

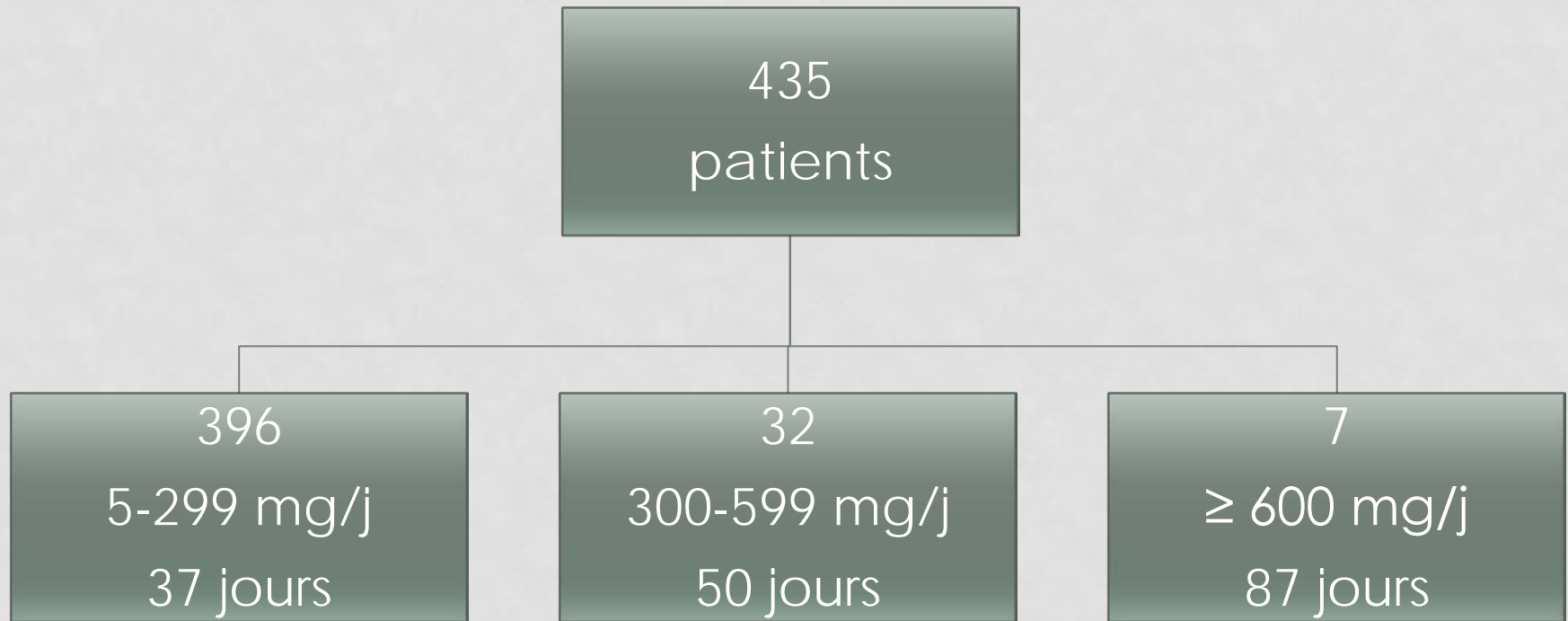
Should We Be Afraid of It?

Michaela Bercovitch, M.D.¹⁻³
Abraham Adunsky, M.D.^{3,4}

BACKGROUND. Management of cancer pain is one of the most important goals of palliative care. Relieving pain is often problematic. High doses of morphine at home may be required to relieve patients' pain, and is therefore feared. The goals

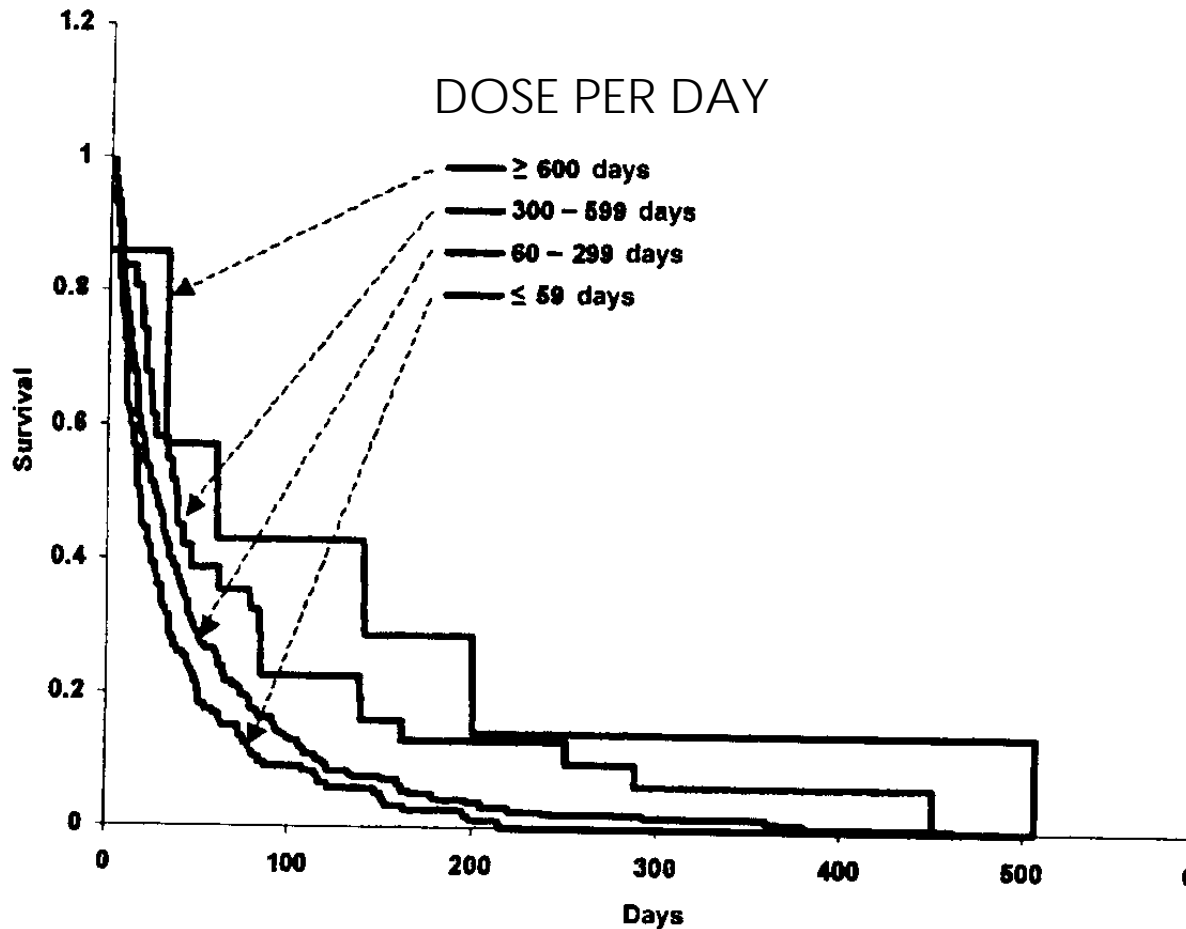
Expérience en Israël

Expérience en Israël



Bercovitch, M, Adunsky, A: Patterns of high-dose morphine use in a home care hospice service
CANCER 101:1473-7, 2004

MEILLEURE SURVIE AVEC LES PLUS HAUTES DOSES DE MORPHINE



BERCOVITCH 2004

Expérience en Espagne

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 13, Number 9, 2010
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2010.0031

Opioid Use at the End of Life and Survival in a Hospital at Home Unit

Itxaso Bengoechea, M.D.,¹ Susana Garcia Gutiérrez, M.D., Ph.D.,² Kalliopi Vrotsou, M.Sc.,²
Miren Josune Onaindia, M.D.,¹ and Jose Maria Quintana Lopez, M.D., Ph.D.²

Espagne, suivi à la maison

1081

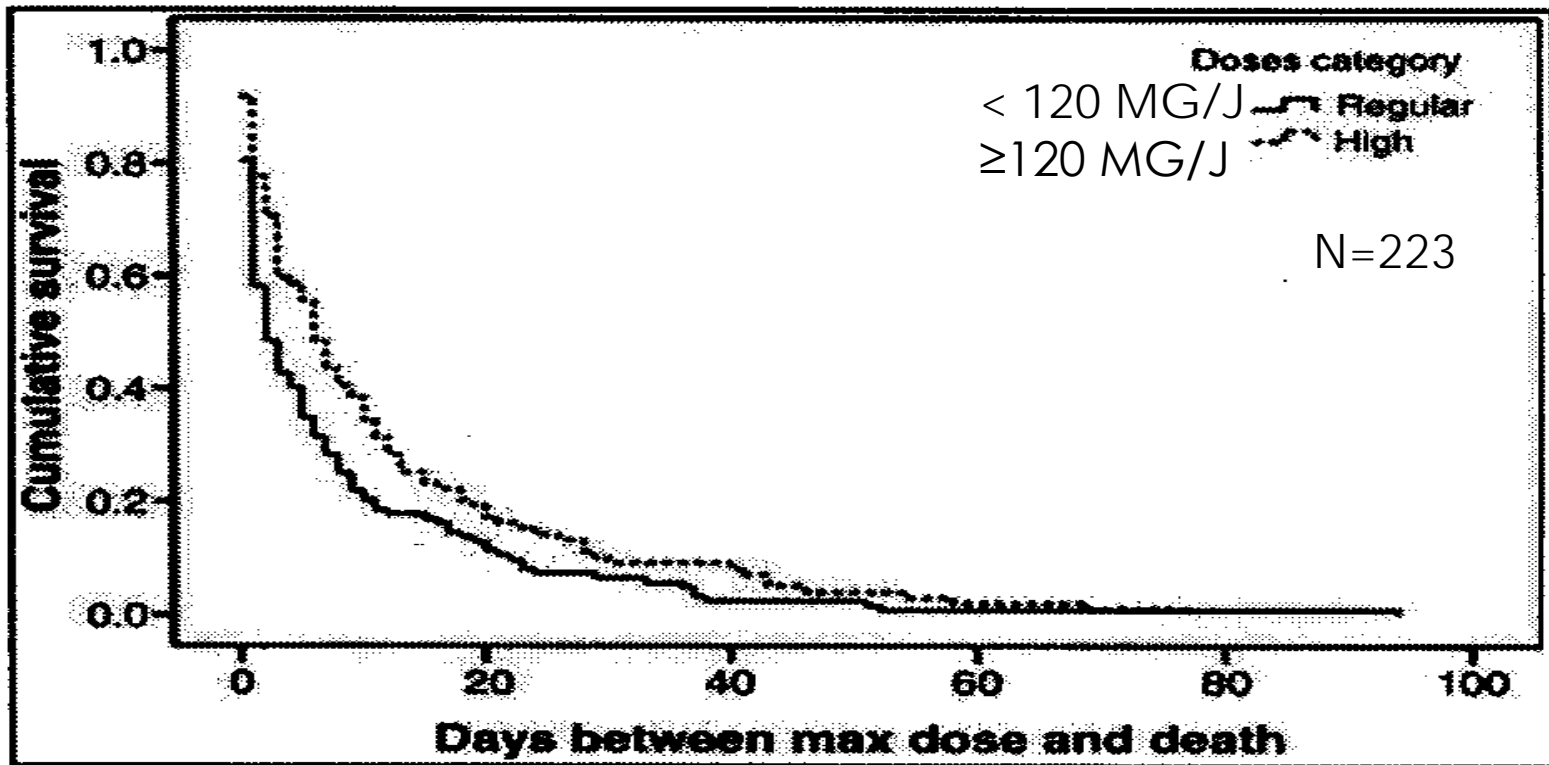


FIG. 1. Kaplan-Meier plot of survival between maximum dose to death for patients in the regular and high-dose opioid groups.

Expérience en Italie

original article

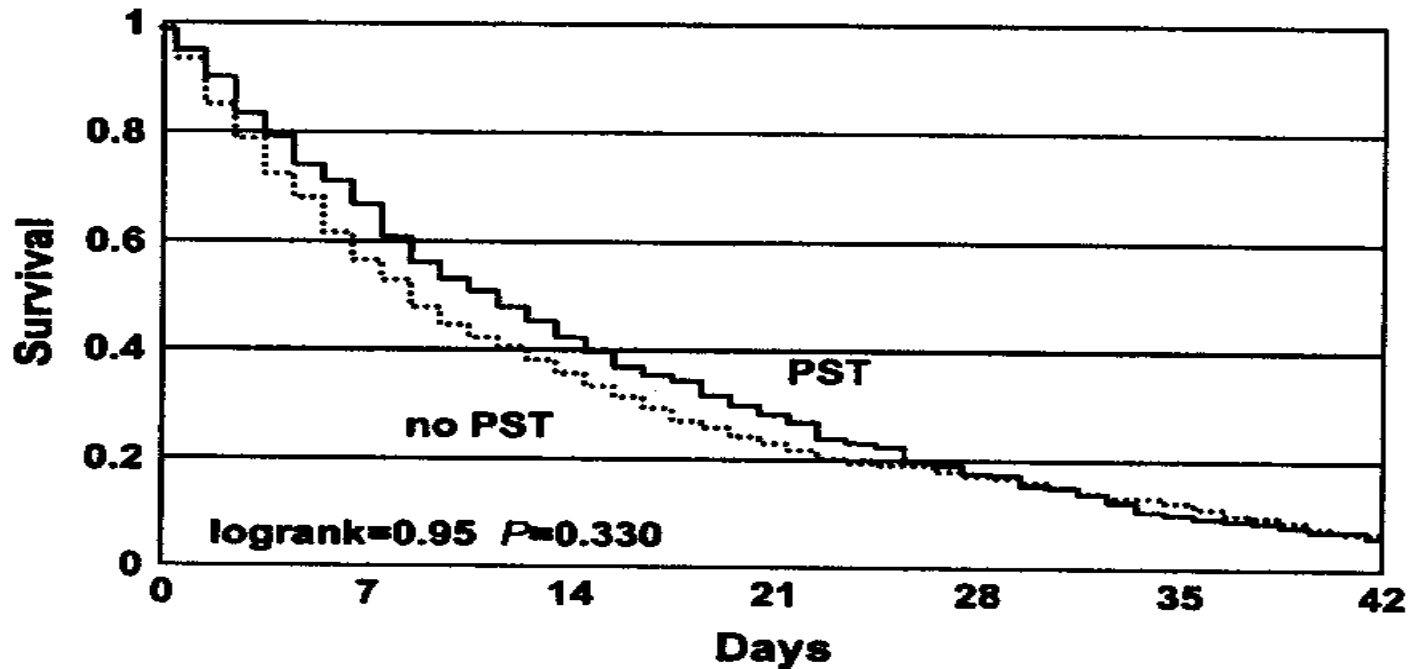
Annals of Oncology 20: 1163–1169, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp048

Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study

M. Maltoni^{1*}, C. Pittureri², E. Scarpi³, L. Piccinini⁴, F. Martini¹, P. Turci², L. Montanari⁵, O. Nanni³

and D. Amadori⁶

Expérience en Italie



No. pts at risk

PST	267	189	120	79	50	27	18
No PST	251	154	95	60	44	32	17

Figure 1. Kaplan–Meier survival curves for cohort A [palliative sedation therapy (PST)] and cohort B (no PST).

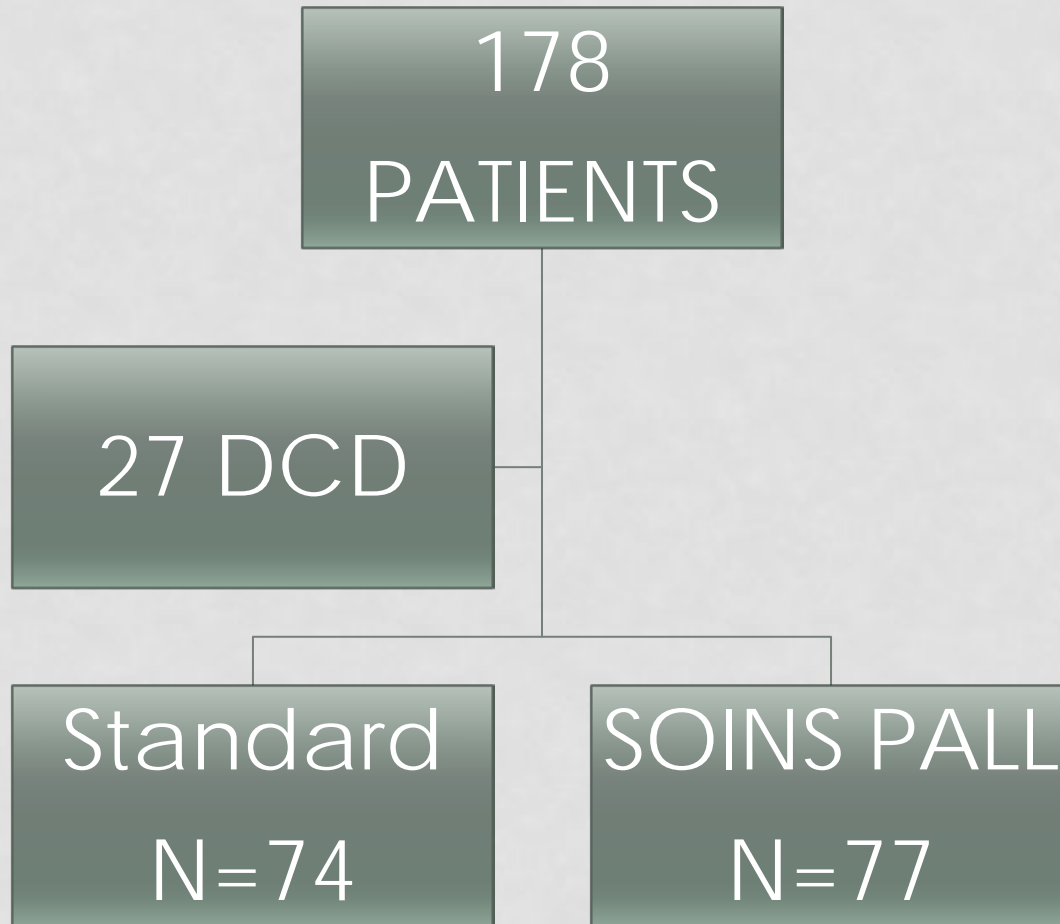
ORIGINAL ARTICLE

Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

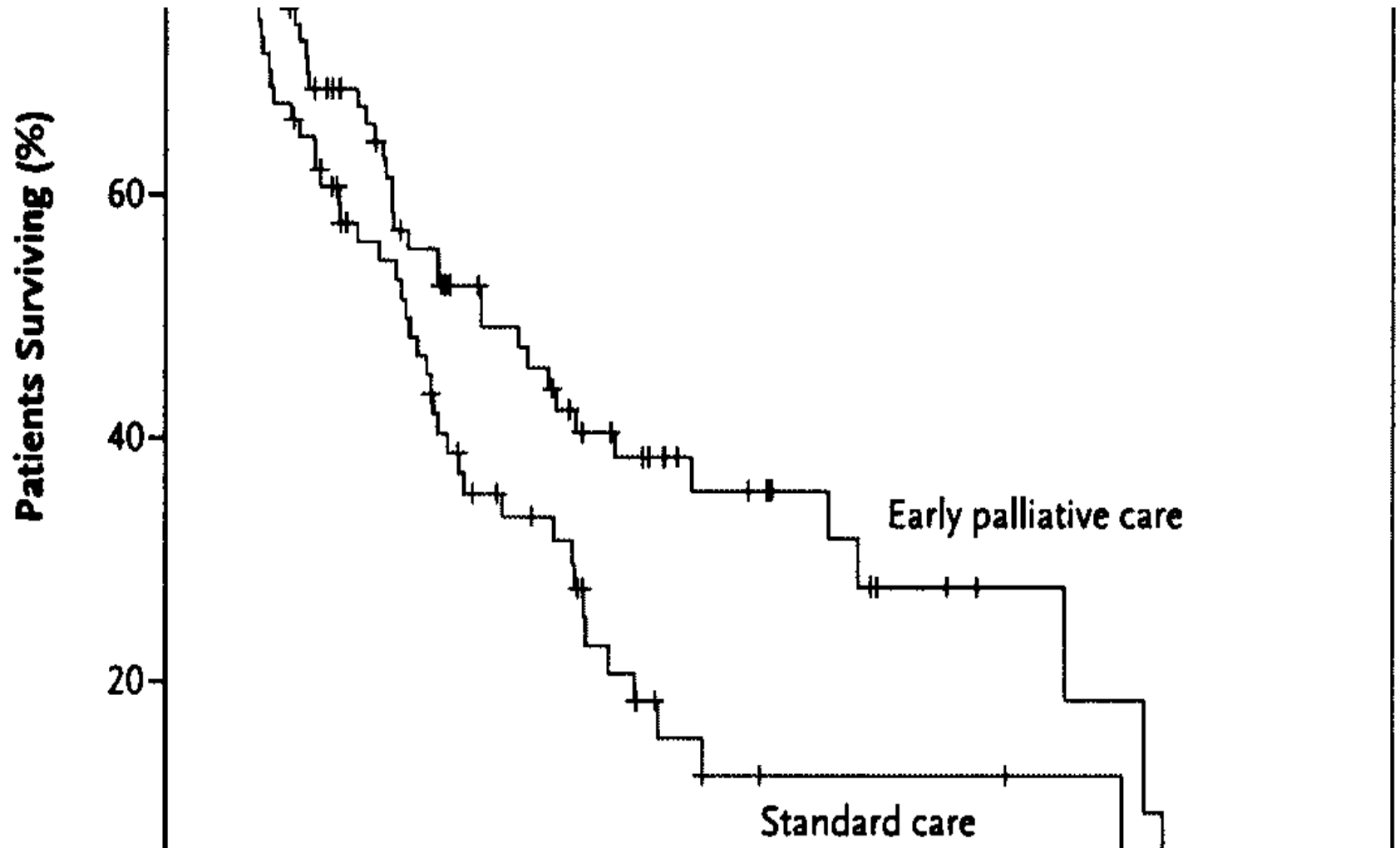
Jennifer S. Temel, M.D., Joseph A. Greer, Ph.D., Alona Muzikansky, M.A.,
Emily R. Gallagher, R.N., Sonal Admane, M.B., B.S., M.P.H.,
Vicki A. Jackson, M.D., M.P.H., Constance M. Dahlin, A.P.N.,
Craig D. Blinderman, M.D., Juliet Jacobsen, M.D., William F. Pirl, M.D., M.P.H.,
J. Andrew Billings, M.D., and Thomas J. Lynch, M.D.

ABSTRACT

SOINS PALLIATIFS PRÉCOCES



TEMEL, NEJM 2010



L'IMPRESSION DE HÂTER LA MORT?

144 *Journal of Pain and Symptom Management*

Vol. 37 No. 2 February 2009

Original Article

Trends in the Use of Opioids at the End of Life and the Expected Effects on Hastening Death

Mette L. Rurup, PhD, Sander D. Borgsteede, PhD, Agnes van der Heide, PhD, MD, Paul J. van der Maas, PhD, MD, and Bregje D. Onwuteaka-Philipsen, PhD
EMGO Institute (M.L.R., B.D.O.-P.), Department of Public and Occupational Health (M.L.R., B.D.O.-P.), and Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy (S.D.B.), VU University Medical Center, Amsterdam; and Department of Public Health (A.v.d.H., P.J.v.d.M.), Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

IMPRESSIONS TROMPEUSES!

ANNÉES	1995	2001	2005
INTENTION DE HÂTER LA MORT	10%	7%	3%
Rx OPIACÉS	ID	ID	ID
MORPHINE RÉDUIT LA VIE	53%	50%	37%

LES MÉDECINS CROYAIENT PLUS QU'ILS HÂTAIENT LA MORT AVEC UNE PRESCRIPTION SÉCURITAIRE DE MORPHINE EN 1995 QUE EN 2005!

LES OPIACÉS PEUVENT TUER!

- TOUT MÉDICAMENT UTILISÉ EN DOSE EXCESSIVE VOIT SES EFFETS SECONDAIRES CROÎTRE
- TOUT MÉDICAMENT PEUT TUER, LES OPIACÉS AUSSI
- TROP DE MÉDICAMENT = MAUVAISE MÉDECINE
- PRESCRIRE À BON ESCIENT!

OPIACÉS PAS BONS POUR EUTHANASIE

- Non recommandé pour suicide assisté / euthanasie
- Terry P, Lanken P. : Am J resp Crit Care Med 2008;n178:1186
- Absent des cocktails létaux utilisés

COMBIEN DE MORPHINE?

- La quantité requise pour contrôler les symptômes!
- **A dosage of opioids should never exceed what is necessary to relieve symptoms**

Janssen D Spruit M Schols J Wouters E (Hollande)
Am J resp Crit Care Med 2008; 178:1186

Évaluation de la DOULEUR ET COMA

Éléments observés	États	Points	Réponse à L'analgésie
Visage	Lisse, tendu, crispé, grimaçant	1-4	Oui
Larmes	Absentes, présentes	1-2	Oui
Geignements	Absents, présents	1-2	Oui
Membres	Souple, raides, rigides	1-3	Oui
Mouvements	Calme, remuant, agité, très agité, combatif	1-5	Oui
Respiration	Normale, rapide	1-2	Oui
Pouls	Normal, rapide	1-2	Oui
			62

CONDUITE APPROPRIÉE

- TOUJOURS VÉRIFIER LE BESOIN, L'INCONFORT
- AUGMENTER LES DOSES À BON ESCIENT
 - (évidence d'inconfort)
- ADMINISTRER EN **PERFUSION LE PLUS POSSIBLE**
 - (patient peut pas demander)
- JAMAIS PLUS QUE REQUIS POUR CONFORT
 - (en fonction de la réponse)
- ÉVALUATION FRÉQUENTE
 - (malade change vite)
- IMPLIQUER LES FAMILLES SI POSSIBLE

DOUBLE EFFET?

- SI PAS D'ÉVIDENCE QUE OPIACÉS ACCÉLÈRENT LA MORT AUX DOSES EFFICACES
- Pas BESOIN de double effet
- Sykes N Thorns A The use of opioids and sedatives at the end of life. Lancet 4 312-17 2003

RÉSUMÉS DE LA CONFÉRENCE

- VINAY P, DALLAIRE, M. **LES OPIACÉS NORMALEMENT PRESCRITS NE TUENT PAS.** BULLETIN DU RÉSEAU DE SOINS PALLIATIFS DU QUÉBEC 19: 14-15, 2011
- VINAY P, DALLAIRE, M. **L'ADMINISTRATION DES OPIACÉS ET LA SÉDATION PALLIATIVE NE TUENT PAS** CAHIERS FRANCOPHONES DE SOINS PALLIATIFS 11, 102-7, 2011

RÉSEAU DE SOINS PALLIATIFS DU QUÉBEC

● **MERCI**