



Evidence-based medicine et médecine palliative

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 458-61

**Y. Espolio-Desbaillet
M. Beauverd**

Dr Yolanda Espolio-Desbaillet
Service de médecine palliative
Département de réhabilitation
et gériatrie
HUG, 11, ch. de la Savonnière
1245 Collonge-Bellerive
Yolanda.EspolioDesbaillet@hcuge.ch

Dr Michel Beauverd
Service de soins palliatifs
Département de médecine interne
CHUV, 1011 Lausanne
Michel.Beauverd@chuv.ch

Evidence-based medicine and palliative medicine

Efficacy of treatments used in patients at the end-of-life must be evaluated according to ethical issues and specificities of the palliative population, i.e. : major vulnerability, difficulties to obtain informed consent, fragility of balance between research and clinical role, problems to evaluate risks and benefits of palliative care research.

Improvements in the use of opioids have come from clinical research. Treatment of delirium has improved thanks to clinical trials conducted in cancer and AIDS patients.

Emerging themes in palliative medicine now come with alleviating moral distress and utility of psychotherapeutic approach as well as the place of spirituality measured through quality-of-life evaluation.

L'efficacité des traitements utilisés pour les patients en fin de vie doit être évaluée en tenant compte de l'éthique et des spécificités de la population palliative soit : une vulnérabilité majeure, l'obtention d'un consentement éclairé difficile, un équilibre entre recherche et rôle cliniques fragile, la difficulté à évaluer les risques et les bénéfices de la recherche palliative. Les progrès dans l'utilisation des opioïdes sont issus de la recherche clinique. Le traitement du delirium s'est amélioré grâce aux essais cliniques menés auprès de patients atteints d'un cancer ou d'un SIDA.

D'autres thèmes émergent actuellement comme le soulagement de la détresse morale, l'utilité d'une prise en charge psychothérapeutique et la place de la spiritualité mesurées au travers de l'évaluation de la qualité de vie.

INTRODUCTION

La médecine basée sur les preuves, en anglais *evidence-based medicine*, est une pratique basée sur l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse de la meilleure preuve actuelle pour un problème donné afin de prendre en soin un individu donné. Cet objectif nécessite d'intégrer à l'expertise individuelle les preuves cliniques issues de la recherche systématique. Les décisions thérapeutiques touchent directement le patient ; c'est

pourquoi, elles doivent être prises en accord avec les connaissances les plus pertinentes du moment en tenant compte des spécificités individuelles telles que les «préférences» des patients.

Tout protocole de recherche est tenu d'appliquer les préceptes éthiques définis dans la déclaration d'Helsinki. Néanmoins, les patients de soins palliatifs présentent souvent des troubles cognitifs organiques (démence) ou induits par différentes pathologies à haute prévalence (troubles électrolytiques, confusion). Il n'est donc pas rare que l'indispensable consentement éclairé ne puisse être valablement obtenu. De plus, ces patients présentent une grande vulnérabilité car leur demander de participer à un essai thérapeutique peut être considéré comme une forme de reconnaissance pour les soins reçus. Il existe donc de nombreuses controverses sur la qualité des études menées en médecine palliative mais cela ne remet pas en question le principe même de la recherche malgré la complexité de l'entreprise.¹

PRINCIPALES CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES EN MÉDECINE PALLIATIVE (tableau 1)

Douleur

La prévalence de la douleur varie entre 24 et 60% chez des patients recevant un traitement antitumoral et entre 62 et 86% chez des patients avec une maladie cancéreuse avancée.^{2,3} Différentes études ont permis de démontrer les mécanismes complexes des différents types de douleurs nociceptives et proprioceptives rendant l'utilisation de nouvelles molécules thérapeutiques bien actuelle.



Tableau 1. Apports de la recherche en soins palliatifs : principales contributions

Auteurs	Thèmes	Contribution des résultats
Breitbart et coll., 1996	Delirium	<ul style="list-style-type: none">• Rôle des neuroleptiques et des benzodiazépines• Place des neuroleptiques atypiques en soins palliatifs
Ripamonti, 1996	Utilisation des opioïdes	<ul style="list-style-type: none">• Doses équianalgésiques pour une rotation de la morphine à la méthadone
Bruera, 1990 Mazzocato, 1999 Jennings, 2002	Dyspnée	<ul style="list-style-type: none">• Rôle des opioïdes dans le traitement symptomatique de la dyspnée• Rôle des formes nébulisées de la morphine
de Graeff et coll., 2007	Gestion de symptômes	<ul style="list-style-type: none">• Sédation palliative : recommandations internationales• Guidelines nationaux des Pays-Bas• Exploration du vécu des soignants
Chochinov, 2005	Psycho-oncologie	<ul style="list-style-type: none">• Thérapie de la dignité
Balboni, 2007	Spiritualité	<ul style="list-style-type: none">• Qualité de vie et sentiment de bien-être

Il est en effet communément admis que la place des opiacés est déterminante dans le traitement des douleurs moyennes à fortes. Or, les études contrôlées randomisées en soins palliatifs sont difficiles à conduire au vu de l'intrication des symptômes, de la multitude des traitements adjuvants et de la fragilité des patients. Elles ne sont souvent ni qualitativement ni quantitativement suffisantes pour pouvoir amener des conclusions définitives.

En revanche, des études cliniques rétrospectives ont permis de montrer que la méthadone est plus puissante que ne le laissaient présager les études pharmacologiques et que la dose/ratio équianalgésique entre la méthadone et l'hydromorphone était plus élevée que prévue : de cinq à dix fois plus que ce qui est admis dans les différentes tables de conversion. Ceci a permis de modifier la pratique afin de mieux prévenir la toxicité induite en cours de rotation et donc d'élaborer des recommandations lors de la rotation des opiacés.⁴⁻⁷

Les douleurs incidentes sont des douleurs typiques d'intensité moyenne à forte et d'une durée relativement courte retrouvées chez 50 à 65% des patients. Elles sont associées à une diminution de la fonctionnalité et à une grande détresse psychologique. Elles ne répondent que modestement aux opiacés traditionnels. Or, une nouvelle forme galénique orale transmuqueuse du citrate de fentanyl, un puissant agoniste de synthèse des récepteurs μ , est désormais disponible sous forme d'une sucette sucrée. Les paroxysmes douloureux souvent ressentis par les patients en soins palliatifs seraient ainsi contrôlés de façon quasi instantanée puisque l'efficacité de cette voie d'administration a été démontrée dans une étude contrôlée en double aveugle.⁸⁻¹⁰ Toutefois, plusieurs questions restent ouvertes et des études de confirmation sont nécessaires avant qu'une utilisation clinique à plus large échelle ne puisse avoir lieu.

Delirium

Le delirium (état confusionnel aigu) est une complication fréquente en soins palliatifs. Elle touche approximativement 30 à 40% des patients admis en unités de soins palliatifs et plus de 80% des patients dans leurs dernières semaines de vie.¹¹⁻¹³ Les hallucinations, l'agitation, les troubles cognitifs et la somnolence qui l'accompagnent ont des consé-

quences négatives sur la qualité de vie. Elles provoquent également une détresse pour la famille et les soignants.¹⁴ Le delirium est donc une urgence médicale en soins palliatifs qui nécessite un contrôle rapide surtout en cas d'agitation sévère, d'agression ou d'hallucinations. Plus de 50% des épisodes de delirium sont réversibles même chez des patients en phase avancée de leur maladie.^{11,12}

Nombre de protocoles sont disponibles pour le traitement du delirium en soins palliatifs et la majorité repose sur l'utilisation de l'halopéridol, un neuroleptique typique,¹³ alors que les neuroleptiques atypiques, comme l'olanzapine ou la rispéridone, sont encore à l'étude.¹⁴ Ces molécules ont un spectre d'action large (dopaminergique, sérotoninergique, histaminique, muscarinique et adrénénergique) et elles sont applicables autant dans le delirium que dans certaines formes de nausées.

Ces neuroleptiques atypiques ont surtout été développés pour la prise en charge de la schizophrénie et de la psychose. Bien que des méta-analyses systématiques n'aient pu démontrer la supériorité de ces nouveaux agents en termes d'efficacité et de tolérance,¹⁵ ils sont associés à un moindre risque d'effets secondaires extrapyramidaux.

Le niveau de preuve soutenant l'utilisation de ces nouvelles molécules pour la prise en charge du delirium se limite à une étude ouverte et à la description de quelques cas cliniques. L'étude prospective ouverte non contrôlée explore l'effet de 3 à 6 mg/j d'olanzapine sur des patients cancéreux : chez 57 (76%), on a observé une résolution du delirium et aucun n'a présenté de symptômes extrapyramidaux.¹⁴ Ces résultats de la prise en charge pharmacologique du delirium en soins palliatifs sont encourageants. D'autres aspects, notamment liés aux conséquences du delirium sur les proches, ont été aussi explorés afin de pouvoir améliorer la prise en charge globale.¹⁶

Dyspnée

La dyspnée est un symptôme fréquent, impressionnant et dévastateur chez le patient en soins palliatifs. En oncologie, elle concerne entre 20 et 90% des patients. Ses mécanismes physiopathologiques sont complexes et de loin pas tous élucidés et, dans de nombreux cas, il n'est pas possible d'en traiter la cause.

En médecine palliative, la morphine apparaît comme l'un



des piliers du traitement symptomatique de la dyspnée. Le mécanisme d'action des opioïdes dans le soulagement de la dyspnée est inconnu mais une action centrale est probable. La morphine parentérale diminue l'intensité de la dyspnée chez des patients atteints d'un cancer avancé.^{17,18} Une méta-analyse a récemment sélectionné et examiné dix-huit études méthodologiquement rigoureuses qui comparaient les opioïdes à un placebo dans le traitement de la dyspnée. Les résultats ont confirmé l'utilité des opioïdes de façon statistiquement significative. En revanche, malgré l'existence de récepteurs opioïdes dans le tissu pulmonaire, la morphine nébulisée n'était pas aussi efficace.¹⁹

Il apparaît aussi que les opioïdes ont une marge thérapeutique plus étroite dans le traitement de la dyspnée que dans le traitement de la douleur, la sédation étant l'effet indésirable limitant dans le soulagement de la dyspnée. De nombreuses questions restent à explorer de manière rigoureuse : efficacité de la méthadone ou du fentanyl ? Dose optimale de morphine ? Comment adapter la posologie chez des patients sous opioïdes antalgiques qui développent une dyspnée ?

Sédation palliative

La sédation palliative (SP) se définit comme l'utilisation d'une médication sédative spécifique pour soulager une souffrance intolérable résultant de symptômes réfractaires en diminuant l'état de conscience de patients en fin de vie atteints d'une maladie progressive.²⁰ Dans la littérature, on note une grande diversité entre les pays mais aussi entre les centres spécialisés pour l'indication à la SP qui peut générer au sein des équipes soignantes d'intenses émotions ainsi que des dilemmes éthiques.²⁰

Une étude qualitative a récemment exploré le vécu d'infirmières en soins palliatifs et en soins intensifs face à la sédation palliative.²¹ Les résultats révèlent qu'il existe des divergences d'opinions notamment sur l'impact de la SP sur la survie. Plusieurs pensent que la SP s'apparente à une forme d'euthanasie et qu'il est ainsi très difficile de prendre part à une telle pratique. Certaines pensent que la SP n'accélère pas la survenue du décès alors que d'autres pensent le contraire.

Un autre thème nécessitant une focalisation de la recherche est celui de l'élaboration de standards de pratique de la SP. Un groupe d'experts en soins palliatifs représentant plus de 29 pays et 4 continents a récemment publié des recommandations de bonne pratique de la SP en s'appuyant de façon rigoureuse sur la littérature.²⁰

En 2004, le ministère de la Santé des Pays-Bas a mandaté un comité d'experts pour élaborer des recommandations nationales sur la pratique de la SP.²² Deux recommandations avaient déjà été publiées dans ce pays en 2002 et 2003. L'enquête rétrospective publiée en 2007 a montré un taux d'inobservance à ces recommandations de plus de 43%.²³ Le non-respect de l'utilisation d'une benzodiazépine – molécule de choix pour la SP – était une source fréquente de déviance.

Beaucoup de questions concernant la SP restent à ce jour sans réponse claire : comment évaluer les symptômes et le confort du patient sédaté ? La souffrance existentielle

intolérable chez le patient en fin de vie doit-elle être retenue comme une indication possible à la SP ? Comment explorer les intentions réelles du prescripteur de la SP ?

Des méthodes de recherche mixtes quantitatives et qualitatives sont nécessaires pour mieux tenter de répondre à ces questions.

Psycho-oncologie

Un autre thème émergent en médecine palliative est la difficulté à soulager la détresse morale ou existentielle. Les études déjà effectuées ont montré que les patients se sentent plus concernés par leur détresse psychosociale ou existentielle que par les différents symptômes physiques ressentis.²⁴ C'est dans ce contexte que la thérapie de la dignité a été élaborée : c'est une intervention psychothérapeutique caractérisée par un entretien semi-structuré permettant au patient de laisser une trace des différents aspects de sa vie dont il souhaite que ses proches se souviennent.²⁵ Une étude australo-canadienne a permis de montrer que ce type d'intervention améliorerait le sentiment de dignité, réduisait le niveau d'anxiété et de dépression et limitait le désir des patients de mettre fin à leurs jours. D'autres études sont actuellement en cours afin de confirmer ces premiers résultats.

Spiritualité

Quatre-vingt pour cent des patients cancéreux en fin de vie estiment que la religion ou la spiritualité sont des facteurs aidants qui augmentent leur degré de satisfaction ou de qualité de vie. Une étude récente a montré une nette amélioration de la qualité de vie chez les patients ayant reçu une aide spirituelle au sein d'une prise en charge multidisciplinaire.²⁶

La question de la spiritualité doit donc clairement être abordée en soins palliatifs car elle fait expressément partie de la prise en charge. D'autres questions se posent : y a-t-il des différences entre les ethnies ou entre les religions ? Le milieu socio-éducatif est-il prépondérant ? Vit-on différemment sa spiritualité en tant qu'individu ou en tant que membre d'une communauté ? Comment inclure cette dimension dans la pratique clinique quotidienne ? Quel rôle pour le soignant ?

CONCLUSIONS

Ces quelques aspects des défis actuels en médecine et soins palliatifs illustrent les recherches en cours ou celles à venir et ouvrent des perspectives importantes. Tendre au meilleur niveau de preuve est en effet indispensable en médecine clinique. Néanmoins, la fragilité tant physique que psychologique des patients en soins palliatifs ne doit pas être sous-estimée lorsqu'il s'agit d'études ou de l'administration d'un traitement.

La recherche en soins palliatifs doit tenir compte du fait qu'elle se déroule à un moment particulièrement délicat de la vie de la personne où non seulement entrent en jeu la maladie et la souffrance mais aussi tout le contexte socioculturel, familial et individuel. Ce moment charnière est également une opportunité indéniable pour les études anthropologiques, théologiques, philosophiques, sociolo-



giques et psychologiques qui déterminent, au fond, le sens du parcours humain. Pour le chercheur, le défi est de taille tant le champ d'investigation est vaste et tant la difficulté de communiquer avec le patient ou sa famille peut être patente. ■

Implications pratiques

- En médecine palliative, il existe des appuis scientifiques sérieux pour de nombreux traitements comme:
 - les calculs d'équivalence pour les rotations d'opiacés
 - L'administration d'opiacés dans la prise en charge de la dyspnée
 - La prise en charge du delirium
- La recherche clinique doit impérativement être encouragée
- A défaut d'autres preuves, les recommandations d'experts doivent être consultées

Bibliographie

- 1 Keeley PW, Waterhouse ET, Noble SI. The evidence base of palliative medicine: Is inpatient palliative medicine evidence-based? *Palliat Med* 2007;21:623-7.
- 2 Aitken-Swan J. Nursing the late cancer patient at home; the family's impressions. *Practitioner* 1959;183:64-9.
- 3 Cancer pain relief with a guide to opioid availability. Second edition. Geneva: WHO.
- 4 van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-49.
- 5 * Ripamonti C, Bruera E. Pain and symptom management in palliative care. *Cancer Control* 1996;3:204-13.
- 6 * Bruera E, Pereira J, Watanabe S, et al. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996;78:852-7.
- 7 Mercadante S, Sapio M, Serretta R, Caligara M. Patient-controlled analgesia with oral methadone in cancer pain: Preliminary report. *Ann Oncol* 1996;7:613-7.
- 8 Gutsell T, Walsh D, Zhukovsky DS, Gonzales F, Lagman R. A prospective study of the pathophysiology and clinical characteristics of pain in a palliative medicine population. *Am J Hosp Palliat Care* 2003;20:140-8.
- 9 Rhiner M, Palos G, Termini M. Managing breakthrough pain: A clinical review with three case studies using oral transmucosal fentanyl citrate. *Clin J Oncol Nurs* 2004;8:507-12.
- 10 Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: A randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91:123-30.
- 11 Pereira J, Hanson J, Bruera E. The frequency and clinical course of cognitive impairment in patients with terminal cancer. *Cancer* 1997;79:835-42.
- 12 Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: A prospective study. *Arch Intern Med* 2000;160:786-94.
- 13 * Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-7.
- 14 Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002;43:175-82.
- 15 Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.
- 16 Namba M, Morita T, Imura C, et al. Terminal delirium: Families' experience. *Palliat Med* 2007;21:587-94.
- 17 * Bruera E, Macmillan K, Pither J, MacDonald RN. Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:341-4.
- 18 * Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH. The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomized double-blind controlled trial. *Ann Oncol* 1999;10:1511-4.
- 19 Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
- 20 * de Graeff A, Dean M. Palliative sedation therapy in the last weeks of life: A literature review and recommendations for standards. *J Palliat Med* 2007;10:67-85.
- 21 Rietjens JA, Hauser J, van der Heide A, Emanuel L. Having a difficult time leaving: Experiences and attitudes of nurses with palliative sedation. *Palliat Med* 2007;21:643-9.
- 22 Verkerk M, van Wijlick E, Legemaate J, de Graeff A. A national guideline for palliative sedation in the Netherlands. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:666-70.
- 23 Hasselaar JG, Reuzel RP, Verhagen SC, et al. Improving prescription in palliative sedation: Compliance with dutch guidelines. *Arch Intern Med* 2007;167:1166-71.
- 24 Field MJ, Cassel CK, ed. Approaching death: Improving care at the end of life. Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press, 1997.
- 25 * Chochinov HM, Hack T, Hassard T, et al. Dignity therapy: A novel psychotherapeutic intervention for patients near the end of life. *J Clin Oncol* 2005;23:5520-5.
- 26 Balboni TA, Vanderwerker LC, Block SD, et al. Religiousness and spiritual support among advanced cancer patients and associations with end-of-life treatment preferences and quality of life. *J Clin Oncol* 2007;25:555-60.

* à lire

** à lire absolument