Éliminer les symptômes sans éliminer le patient

Romayne Gallagher MD CCFP

De nombreux cliniciens veulent traiter adéquatement la douleur et la dyspnée mais s'inquiètent de la sûreté des opioïdes. Deux questions en particulier constituent des obstacles à l'utilisations appropriée et efficace des opioïdes dans les cas de maladies graves:

- Les opioïdes causent-Ils la dépression respiratoire, sur tout chez les patients souffrant de maladies cardiorespiratoires?
- Les opioïdes réduisent-ils la durée de vie quand ils sont nécessaires pour traiter des symptômes graves? Autrement dit, peut-on éliminer les symptômes sans éliminer le patient?

Dépression respiratoire et opioïdes

Mme T est une femme de 78 ans qui fumait 60 paquets de cigarettes par année. Elle souffre de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avancée, avec un volume expiratoire maximal à la seconde de 30% de moins que prévu et un volume expiratoire maximal-capacité vitale de moins de 0,7. Elle est dyspnéique et minimalement active en dépit des doses maximales de bronchodilatateurs inhalés, des stéroïdes et de l'oxygène continu. Elle est confinée à la maison et a besoin d'assistance dans ses activités quotidiennes normales. Elle souffre aussi d'une insuffisance cardiaque congestive modérée et d'une légère insuffisance rénale chronique.

Mme T continue de se plaindre d'essoufflement. Selon le guide de pratique clinique canadien pour les BPCO[1], les opioïdes sont indiqués dans le traitement de la dyspnée réfractaire à un stade avancé de la maladie. On lui a prescrit 0,5 mg d'hydromorphone aux 4 heures et une dose de 1 mg au coucher pour éviter une dose au milieu de la nuit. Sa famille garde contact avec elle et la visite fréquemment pour voir comment elle se porte.

Quel est le risque de dépression respiratoire chez cette femme souffrant de maladie cardiorespiratoire avancée? Est-ce sécuritaire?

Il y a de nombreuses petites études qui démontrent la sécurité des opioïdes quand ils sont utilisés en doses appropriées pour la douleur et la dyspnée au stade avancé de la maladie. Une double dose d'opioïdes à action brève à l'heure du coucher (pour éviter un réveil au milieu de la nuit pour prendre une dose) ne semble pas augmenter le risque de décès durant le sommeil[2]. Dans un article de synthèse critique en 2002, on examinait de nombreuses études concluant que les opioïdes pouvaient être utilisés en toute sécurité pour la dyspnée, même chez les patients souffrant de maladies cardiorespiratoires[3]. Une étude au Royaume-Uni démontrait que la fréquence respiratoire demeurait inchangée avec de la morphine administrée pour l'essoufflement chez des patients ayant une mauvaise fonction respiratoire[4]. La morphine par injection sous-cutanée administrée à des patients atteints de déficience respiratoire restrictive ne changeait pas la fréquence respiratoire, l'effort respiratoire, les taux d'oxygène artériel ou de dioxyde de carbone de fin d'expiration[5]. Même si on administre des opioïdes par voie intraveineuse, en dose appropriée, on n'observe pas de dépression respiratoire[6].

En dépit de ces données, la dépression respiratoire à la suite de l'utilisation d'opioïdes se produit effectivement et nous connaissons tous des cas dans lesquels leur utilisation en milieu médical s'est soldée par le décès. Les opioïdes peuvent affecter la pulsion respiratoire du système nerveux central, causant une hypoventilation alvéolaire et l'incapacité d'éliminer le dioxyde de carbone et, éventuellement, nuire à l'échange adéquat d'oxygène. La confusion persistante vient du fait que la dépression respiratoire n'est pas toujours définie avec précision et de nombreux cliniciens ne savent pas clairement ce qu'elle est.

La dépression respiratoire désigne une élévation du pCO_2 périphérique et une chute de l'oxygène périphérique, ainsi qu'une réduction de la fréquence respiratoire[7]. Elle est toujours précédée par la sédation et le processus de la sédation jusqu'à la réduction et la cessation de la respiration prend au moins de 5 à 15 minutes. Dans une synthèse critique, on indiquait que l'incidence de la dépression respiratoire dans le contrôle de la douleur aiguë modérée à grave par voie intraveineuse, épidurale, sous-cutanée et orale chez plus de 27 000 patients était de 0,5% ou moins[8]. Cette étude, ainsi que d'autres, reconnaissait que la dépression respiratoire était rarement définie dans les études analysées et que l'incidence de la véritable dépression respiratoire était probablement encore plus faible.

Une étude en 2008 auprès de patients souffrant de dyspnée due au cancer avancé, à la BPCO et à la sclérose latérale amyotrophique mesurait la fréquence respiratoire, le pCO_2, la saturation en oxygène et la dyspnée subjective[9]. Le groupe de patients était divisé en 2, dont un comprenant ceux qui ne prenaient pas régulièrement

This article is also in English on **page 544.**

Cet article donne droit à des crédits **Mainpro-M1**. Pour obtenir des crédits, allez à **www.cfp.ca** et cliquez sur le lien vers **Mainpro**.

des opioïdes et l'autre formé de ceux qui utilisaient déjà régulièrement des opioïdes puissants pour la douleur ou la dyspnée. On a fait une surveillance des patients au point de départ, puis 15, 30, 60 et 90 minutes après l'administration d'un opioïde à action brève pour traiter la dyspnée. Il s'est produit une réduction significative de la dyspnée subjective ($p<,001$), ainsi qu'une réduction considérable de la fréquence respiratoire ($p<,0001$); par ailleurs, à toutes les intervalles, il n'y a pas eu de changement significatif dans la saturation en oxygène ni dans le pCO_2. L'hypothèse est que les opioïdes réduisent la dyspnée en réduisant le travail de la respiration et l'administration de doses appropriées d'opioïdes ne cause pas de dépression respiratoire. D'autres petites études similaires sur les opioïdes dans les cas de dyspnée ont trouvé des résultats semblables[10-12].

Décès accéléré et opioïdes

M. B est un homme de 83 ans qui est admis en soins aigus 10 jours après avoir développé une toux productive. Il souffre d'une BPCO de modérée à grave et d'une fibrose pulmonaire. Il a eu 4 épisodes de pneumonie au cours de la dernière année, il a des antécédents d'hypertension, une insuffisance cardiaque congestive légère, une démence vasculaire et il souffre de dépression.

Son diagnostic à l'admission est une pneumonie au lobe supérieur gauche et une insuffisance cardiaque congestive. On le traite avec des antibiotiques et des diurétiques. Il devient de plus en plus confus et agité durant son séjour. Le 10e jour, il développe soudainement une dyspnée de plus en plus grave et une baisse de la saturation en oxygène. Une radiographie et une tomodensitométrie du thorax révèlent un syndrome de détresse respiratoire aiguë. On lui administre une dose immédiate de prednisolone par voie intraveineuse. M. B n'est pas un candidat indiqué pour une ventilation à l'unité des soins intensifs et on décide de le traiter symptomatiquement, en plus de lui donner des stéroïdes.

À l'examen, il est en position de Fowler élevée et essaie de se redresser encore plus. «Je ne peux pas respirer», dit-il avec agitation et détresse. Son épouse et ses filles sont à ses côtés, épuisées et éprouvées. On lui administre de l'oxygène à fort débit mais il tente constamment de retirer le masque. La mesure de ses signes vitaux révèlent ce qui suit: fréquence respiratoire de 32 à la minute, tension artérielle de 129/60 mm Hg et une saturation en oxygène de 90% avec administration d'oxygène à fort débit. Après avoir discuté avec la famille de M. B, on commence à 18 h une perfusion de 10 g de fentanyl à l'heure et des doses à brève action de 2 µg aux 15 minutes.

L'infirmière signale que M. B s'est calmé et que sa dyspnée s'est améliorée. À 18 h 45, ses signes vitaux sont les suivants: fréquence respiratoire de 24 à la minute, tension artérielle de 120/54 mm Hg et saturation en oxygène de 89% avec administration d'oxygène à fort débit. Après une courte sieste, M. B se réveille et mange, pour la première fois de la journée. Sa famille voit qu'il est plus calme et retourne à la maison pour se reposer. À 19 h, on décide de faire une transfusion de 2 unités de concentré de globules rouges, parce que son taux d'hémoglobine est passé de 91 g/l à 71 g/l au cours des derniers jours. À 19 h 30, on prend ses signes vitaux: fréquence respiratoire de 18 à la minute, tension artérielle de 118/67 mm Hg et saturation en oxygène à 85%. L'infirmière consigne qu'il est calme, sans agitation. Il a reçu 5 doses à action brève de fentanyl depuis le début de la perfusion.

À 10 h, M. B voit l'infirmière dans la chambre et lui demande d'appeler ses filles. Il devient ensuite absent, ses yeux fixant un point droit devant et il respire par spasmes du genre agonisants. Sa tension artérielle est de 64/50 mm Hg et la fréquence cardiaque irrégulière et le pouls filant. La résidente est appelée et elle administre à M. B 3 doses de 0,4 mg de naloxone, sans effet. Le patient meurt à 10 h 25. L'infirmière et la résidente craignent que l'opioïde ait causé le décès de M. B.

La crainte que les opioïdes précipitent le décès perdure depuis longtemps. Des études indiquent qu'il n'y a pas de relations significatives entre la dose d'opioïdes, le changement de dose, et l'utilisation de sédatifs et le moment du décès chez les patients à un stade avancé de la maladie[13-19]. Dans une étude aux États-Unis sur l'arrêt de la ventilation des patients, les opioïdes n'accéléraient pas le moment du décès et l'utilisation des sédatifs semblait prolonger la vie[20].

L'étude la plus importante jusqu'à présent portait sur 1 306 patients à un stade avancé de la maladie qui étaient admis dans 13 programmes de soins palliatifs aux États-Unis[21]. La durée moyenne du séjour et, par le fait-même de l'observation, était de 30 jours. Au total, 725 patients utilisaient régulièrement des opioïdes et leur dose de médicaments avait été changée au moins une fois avant le décès. La durée moyenne de temps entre le dernier changement de dose et le décès était de plus de 12 jours, ce qui écarte la possibilité d'un effet direct des opioïdes. Il y avait une faible association entre la dose finale d'opioïdes et le moment du décès, mais il n'y avait aucune relation avec le taux de changement de dose. Une analyse multidimensionnelle a révélé que la dose totale, la gravité de la maladie, la fonction, la durée du séjour et la race étaient aussi associées avec le moment du décès. La dose d'opioïdes à elle seule et même associée à d'autres facteurs n'expliquait qu'un très petit pourcentage de la variation observée dans la survie.

Administrer de la naloxone aux patients qui ne sont pas en état de dépression respiratoire peut causer une grave détresse, parce que le soulagement des

symptômes est soudainement inversé. Si un patient utilise des opioïdes et qu'on soupçonne une dépression respiratoire, on peut diluer une partie de naloxone pour 10 afin de régler la dépression respiratoire sans compromettre le soulagement des symptômes[22].

M. B est probablement décédé d'une arythmie cardiaque soudaine ou d'une embolie pulmonaire, 2 complications bien connues du syndrome de détresse respiratoire aiguë. Il était alerte, ses signes vitaux, mesurés 30 minutes auparavant, étaient normaux. Sa détérioration soudaine, sans sédation préalable, ne concorde pas avec le portrait clinique de la dépression respiratoire. L'inefficacité de 3 doses de naxolone le confirme.

L'épouse et les filles de M. B ont vraiment apprécié de le voir calme et moins essoufflé quand elles l'ont vu vivant la dernière fois. Elles comprenaient combien il était malade et qu'il allait sans doute mourir. Il avait été agité, inquiet et en détresse pendant une bonne partie des 10 derniers jours à l'hôpital et, de le voir calme et moins à bout de souffle les a réconfortées.

Dre Gallagher est directrice du Programme des soins palliatifs au Providence Health Care à Vancouver, en Colombie-Britannique et professeure clinicienne à la Division des soins palliatifs de l'University of British Columbia.

Intérêts concurrents
Aucun déclaré

Références

1. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et collab. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease—2007 update. *Can Respir J* 2007;14(Suppl B):5B-32B.
2. Regnard C, Badger C. Opioids, sleep and the time of death. *Palliat Med* 1987;1(2):107-10.
3. Thomas JR, von Gunten CF. Clinical management of dyspnoea. *Lancet Oncol* 2002;3(4):223-8.
4. Boyd KJ, Kelly M. Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnoea in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1997;11(4):277-81.
5. Bruera E, Macmillan K, Pither J, MacDonald RN. Effects of morphine on the dyspnoea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(6):341-4.
6. Estfan B, Mahmoud F, Shaheen P, Davis MP, Lasheen W, Rivera N, et collab. Respiratory function during parenteral opioid titration for cancer pain. *Palliat Med* 2007;21(2):81-6.
7. Ko S, Goldstein DH, VanDenKerkhof EG. Definitions of "respiratory depression" with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literature. *Can J Anaesth* 2003;50(7):679-88.
8. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2010;112(1):226-38.
9. Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids? *J Palliat Med* 2008;11(2):204-16.
10. Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(4):473-81.
11. Light RW, Muro JR, Sato RI, Stansbury DW, Fischer CE, Brown SE. Effects of oral morphine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(1):126-33.
12. Light RW, Stansbury DW, Webster JS. Effect of 30 mg of morphine alone or with promethazine or prochlorperazine on the exercise capacity of patients with COPD. *Chest* 1996;109(4):975-81.
13. Good PD, Ravenscroft PJ, Cavenagh J. Effects of opioids and sedatives on survival in an Australian inpatient palliative care population. *Intern Med J* 2005;35(9):512-7.
14. Hu WY, Chiu TY, Cheng SY, Chen CY. Morphine for dyspnea control in terminal cancer patients: is it appropriate in Taiwan? *J Pain Symptom Manage* 2004;28(4):356-63.
15. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(4):282-9.
16. Bercovitch M, Adunsky A. Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospice service: should we be afraid of it? *Cancer* 2004;101(6):1473-7.
17. Bercovitch M, Waller A, Adunsky A. High dose morphine use in the hospice setting. A database survey of patient characteristics and effect on life expectancy. *Cancer* 1999;86(5):871-7.
18. Thorns A, Sykes N. Opioid use in last week of life and implications for end-of-life decision-making. *Lancet* 2000;356(9227):398-9.

POINTS SAILLANTS

- La dépression respiratoire n'est pas toujours définie avec précision et de nombreux cliniciens ne savent pas clairement ce qu'elle est. La dépression respiratoire désigne une élévation du pCO_2 périphérique et une chute de l'oxygène périphérique, ainsi qu'une réduction de la fréquence respiratoire. Elle est toujours précédée par la sédation et le processus de la sédation jusqu'à la réduction et la cessation de la respiration prend au moins de 5 à 15 minutes.
- Des études démontrent que des doses appropriées d'opioïdes ne causent pas la dépression respiratoire.
- Des études indiquent qu'il n'y a pas de relations significatives entre la dose d'opioïdes, le changement de dose, et l'utilisation de sédatifs et le moment du décès chez les patients à un stade avancé de la maladie.
- Administrer de la naloxone aux patients qui ne sont pas en état de dépression respiratoire peut causer une grave détresse, parce que le soulagement des symptômes est soudainement inversé. Si un patient utilise des opioïdes et qu'on soupçonne une dépression respiratoire, on peut diluer une partie de naloxone pour 10 afin de régler la dépression respiratoire sans compromettre le soulagement des symptômes.

BOTTOM LINE

- Respiratory depression is often not precisely defined, and many clinicians are not clear on what it is. Respiratory depression is defined as a rise in peripheral PCO_2 and a fall in peripheral oxygen, as well as a reduction in the rate of respiration. It is always preceded by sedation, and the process of sedation through to reduction and cessation of breathing takes at least 5 to 15 minutes.
- Studies show that appropriate doses of opioids do not cause respiratory depression.
- Studies of the relationships between opioid dose, change of dose, and use of sedatives and time to death in patients with advanced illness have found no significant relationships.
- Giving naloxone to patients using opioids who are not experiencing respiratory depression can cause severe distress, as the symptom relief is suddenly reversed. If a patient is using opioids and respiratory depression is suspected, a 1 in 10 dilution of naloxone can be used to reverse respiratory depression without losing symptom relief.

19. Sykes N, Thorns A. Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Arch Intern Med* 2003;163(3):341-4.
20. Chan JD, Treece PD, Engelberg RA, Crowley L, Rubenfeld GD, Steinberg KP, et collab. Narcotic and benzodiazepine use after withdrawal of life support: association with time of death? *Chest* 2004;126(1):286-93.
21. Portenoy RK, Sibirceva U, Smout R, Horn S, Connor S, Blum RH, et collab. Opioid use and survival at the end of life: a survey of a hospice population. *J Pain Symptom Manage* 2006;32(6):532-40.
22. Dunwoody CJ, Arnold R. *Using naloxone, 2e édition. Fast facts and concepts. #39*. Milwaukee, WI: End of Life/Palliative Education Resource Center; 2005. Accessible à: **www.eperc.mcw.edu/fastfact/ff_039.htm**. Accédé le 23 avril 2010.

Dossiers en soins palliatifs est une série trimestrielle publiée dans *Le Médecin de famille canadien* et rédigée par les membres du Comité des soins palliatifs du Collège des médecins de famille du Canada. Ces articles explorent des situations courantes vécues par des médecins de famille qui offrent des soins palliatifs dans le contexte de leur pratique en soins primaires. N'hésitez pas à nous suggérer des idées pour de futurs articles à **palliative_care@cfpc.ca**.