

Dyspnée et aérosols de morphine dans les soins palliatifs du cancer broncho-pulmonaire

D. Grimbert^{1,2}, O. Lubin¹, M. de Monte², L. Vecellio None², M. Perrier³, P. Carré¹, E. Lemarié^{1,2}, E. Boissinot^{1,2}, P. Diot^{1,2}

Résumé

Objectif Évaluer l'efficacité d'aérosols de morphine dans le traitement de la dyspnée chez des patients en soins palliatifs de néoplasie pulmonaire.

Méthodes Lors d'une étude pilote randomisée en *cross over* et double aveugle, 12 patients en soins palliatifs de néoplasie pulmonaire et souffrant de dyspnée malgré les traitements conventionnels ont reçu, sur 2 périodes de 48 heures randomisées et séparées par 24 heures de *wash out*, des aérosols de morphine et de sérum physiologique. Avant et après chaque nébulisation, la fréquence respiratoire et la saturation capillaire en oxygène étaient mesurées et la dyspnée était quantifiée à l'aide d'une échelle visuelle analogique par le patient et différents évaluateurs (médecins, internes, étudiants, infirmières, aides-soignantes, kinésithérapeutes).

Résultats Les aérosols de sérum physiologique ou de morphine produisaient des améliorations similaires des scores de dyspnée, indépendantes de la masse de produit nébulisé. Par ailleurs, ces nébulisations n'induisaient pas de variations significatives de la fréquence respiratoire et de la saturation capillaire en oxygène.

Conclusion Le fait que le score de dyspnée soit amélioré par les aérosols, sans différence entre la morphine et le sérum physiologique, suggère que l'humidification des voies aériennes plus qu'un effet pharmacologique pourrait être bénéfique pour le traitement de la dyspnée des patients en fin de vie.

Mots-clés : Soins palliatifs • Cancer du poumon • Dyspnée • Morphine • Aérosols.

¹ Service de Pneumologie, CHU Bretonneau, Tours, France.

² INSERM U618, Groupe de Pneumologie, Tours, France.

³ Unité Mobile de Soins Palliatifs, CHU Bretonneau, Tours, France.

Tirés à part : P. Diot

Service de Pneumologie, CHU Bretonneau, 2, Boulevard Tonnellé, 37000 Tours.

diot@med.univ-tours.fr

Réception version princeps à la Revue : 23.07.2004.

Retour aux auteurs pour révision : 18.09.2004.

Réception 1^{ère} version révisée : 20.09.2004.

Acceptation définitive : 22.09.2004.

Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 1091-7

Morphine aerosols in the palliative care of lung cancer

D. Grimbert, O. Lubin, M. de Monte, L. Vecellio None, M. Perrier, P. Carré, E. Lemarié, E. Boissinot, P. Diot

Summary

Objective To evaluate the effectiveness of morphine aerosols in the treatment of dyspnoea in the palliative care of patients with lung cancer.

Materials and methods During a randomised, double blind, cross-over study 12 patients receiving palliative care for lung cancer and suffering from dyspnoea despite conventional treatments were given, for two periods of 48 hours separated by a 24 hour wash-out period, 4 mls of morphine sulphate and 4 mls of normal saline 4 hourly by a jet nebuliser. Before and after each nebulisation respiratory rate and capillary oxygen saturation were measured and dyspnoea was quantified with the aid of a visual analogue scale by the patient and various other observers (doctors, students, nurses, care assistants and physiotherapists).

Results The aerosols of normal saline and morphine produced the same improvements in the dyspnoea scores independently of the mass nebulised. Furthermore the nebulisations did not produce any significant change in respiratory rate or oxygen saturation.

Conclusion The fact that both aerosols lead to a similar improvement in dyspnoea scores suggests that humidification of the airways rather than a pharmacological action may be beneficial in the treatment of dyspnoea in terminally ill patients.

Key-words: Palliative care • Lung cancer • Dyspnoea • Morphine • Aerosols.

Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 1091-7
diot@med.univ-tours.fr

Introduction

La dyspnée est une sensation subjective de gêne respiratoire, angoissante pour les patients atteints de pathologie pulmonaire chronique ou pour les patients en fin de vie [1, 2]. C'est un symptôme difficile à quantifier par le soignant, puisqu'il est le reflet d'une expérience personnelle et que certains facteurs extérieurs sont susceptibles de modifier la perception de cette souffrance [2, 3]. Il est également difficile à traiter car il n'existe pas de corrélation entre le degré de la maladie et l'importance de la dyspnée [3]. Il n'existe pas de schéma thérapeutique standard et le traitement de la dyspnée est adapté au cas par cas [4].

La morphine, par voie orale ou injectable, a été proposée pour le traitement de la dyspnée des patients en fin de vie. Elle procure un soulagement mais il existe des effets secondaires [3].

La voie inhalée offre une alternative pour l'administration de morphine. Depuis quelques années, la nébulisation d'opiacés a fait l'objet d'études avec des résultats contradictoires [5-10]. Pourtant elle est déjà passée dans la pratique de certains services hospitaliers. Le mode d'action de la morphine par cette voie d'administration n'a pas été prouvé. Il existe deux hypothèses : celle d'une action centrale des opiacés du même type que l'inhibition de la douleur [11] et celle de l'action sur des récepteurs pulmonaires périphériques à la morphine [2, 3, 12-14].

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'aérosols de morphine sur la dyspnée des patients en fin de vie, à partir d'évaluations réalisées par les patients eux-mêmes et par différentes catégories de soignants.

Matériel et Méthodes

Patients

L'étude a été réalisée chez des patients majeurs présentant une dyspnée secondaire à une néoplasie pulmonaire primitive ou métastatique au stade de soins palliatifs.

Tous les patients avaient reçu les traitements habituels de la dyspnée (évacuation d'un épanchement pleural, corticoïdes pour une lymphangite carcinomateuse, aérosols de bêta-mimétiques ou kinésithérapie de désencombrement bronchique par exemple) sans résultat bénéfique et la persistance de la dyspnée restait leur principale plainte. Les critères d'exclusion étaient les suivants : traitement curatif en cours, allergie connue à la morphine, antécédents d'asthme, confusion et traitement morphinique par voie intraveineuse. Tous les patients avaient reçu une information orale et écrite et avaient donné leur consentement éclairé. Le protocole avait reçu l'avis favorable du C.C.P.R.B. de Tours.

Un comité de pilotage avait été prévu pour lever l'anonymat et prendre la décision d'arrêter l'étude si des effets secondaires étaient constatés. Le comité a été consulté, au cours de l'étude, après la lecture d'un article [15] rapportant

le décès d'un patient après administration d'aérosol de morphine. L'arrêt du protocole en cours n'a pas été jugé nécessaire après analyse de ce cas de la littérature.

Une réunion avec les infirmières, aides-soignantes et kinésithérapeutes, ainsi que des discussions informelles avec l'équipe soignante au cours de l'étude, ont permis de vérifier son bon déroulement et de recueillir certaines impressions qui ont été utilisées pour la discussion de ce travail.

Protocole

Cette étude pilote, randomisée, en *cross-over* et en double aveugle, s'est déroulée pour chaque patient en deux phases, avec une période de *wash out* de 24 h entre les deux phases.

Les patients recevaient toutes les quatre heures, dans la journée et à la demande la nuit, pendant un temps chronométré de dix minutes, soit des aérosols de morphine durant 48 heures, soit des aérosols de sérum physiologique sur la même durée. Un maximum de six aérosols était administré par 24 heures pour un patient donné. Les lots étaient préconditionnés par la pharmacie de l'hôpital et la randomisation était effectuée par le pharmacien.

Des aérosols de 20 mg de sulfate de morphine en poudre, dilués dans du sérum physiologique sous un volume final de 4 ml, étaient comparés à des aérosols de 4 ml de sérum physiologique (placebo).

Les deux produits étaient administrés à l'aide d'un nébuliseur de type Misty-Neb-Airlife (Allegiance Healthcare Corporation, USA), en utilisant l'air mural comme gaz vecteur à un débit de six litres par minute sous une pression de 3,5 bars.

Mesurée sur une balance Sartorius 1 106 (Ratingen, Allemagne), précise au centième de gramme, la masse de référence du nébuliseur rempli a été estimée à 17,84 g, après calcul de la moyenne obtenue à partir de dix pesées (de 17,79 g à 17,90 g ; écart type : 0,036). La masse de produit inhalé était ainsi déterminée en soustrayant la masse de chaque nébuliseur après administration d'aérosol de la masse de référence.

La dyspnée était quantifiée sur une échelle visuelle analogique de dyspnée [16] avant et après chaque aérosol par sept catégories d'évaluateurs : patients, infirmières, aides-soignantes, kinésithérapeutes, médecins, internes et étudiants en médecine.

L'échelle analogique de dyspnée est une règlette avec, au recto, une ligne comprise entre deux points : « pas d'essoufflement – essoufflement maximum », le patient indiquant son degré de dyspnée sur cette ligne. La correspondance quantitative était ensuite lue par l'examineur au verso de la règlette sur une échelle graduée de zéro à dix (règlette dérivée de l'échelle visuelle de la douleur). Tous les évaluateurs présents dans le service le jour de l'étude étaient appelés à quantifier la dyspnée avec la même méthode que le patient lui-même, avant l'administration d'aérosol et dans les 15 minutes qui suivaient la nébulisation. Sans concertation entre eux, les évaluateurs reportaient leurs valeurs sur des cahiers de données personnels. Dans tous les cas, la mesure réalisée par le patient lui-même

était lue et écrite par un investigateur qui ne participait pas personnellement à l'étude et qui n'était pas avisé des réponses des évaluateurs de l'équipe soignante.

La stabilité des patients en cours d'étude a été vérifiée *a posteriori* par l'absence de différence significative dans les scores de dyspnée évalués par les patients avant le premier aérosol de la phase 1 et avant le premier aérosol de la phase 2.

La fréquence respiratoire était également mesurée avant et après aérosol, ainsi que la saturation capillaire en oxygène à l'aide d'un saturomètre de type CSI 504 (Waukesha, USA) muni d'un doigtier avec capteur.

Analyse statistique

Analyse descriptive

Les résultats étaient exprimés en scores de l'échelle de dyspnée, notés de 0 à 10. Les scores étaient notés avant et après administration des aérosols. Les variations entre ces deux mesures (score avant et score après administration d'aérosol) étaient également calculées. Ces 3 types de données (« avant », « après » et « variation ») étaient désignés comme les « variables actives » de l'analyse et disposés en colonnes, les scores exprimés dans chaque colonne pour chacune des 531 observations présentées en ligne.

L'ensemble du tableau de données était soumis à une Analyse en Composante Principale (ACP) utilisant le logiciel SPAD [17]. L'ACP est une analyse descriptive multivariée permettant l'identification de groupes d'observations – patients, évaluateurs, traitement, jours de l'étude – selon leur score dans les variables actives et l'établissement de relations statistiques entre ces variables [18]. Elle est particulièrement adaptée au cas de notre étude dans la mesure où ce ne sont pas les 12 patients inclus mais les 531 observations qui font l'objet de l'analyse.

L'analyse a comporté les étapes suivantes :

- construction d'un espace multidimensionnel, le nombre de dimensions de cet espace étant proportionnel au nombre de variables actives (dans ce cas, trois, i-e « avant », « après », et « variation ») ;
- projection, afin d'observer les écarts entre les observations sur un graphe à 2 dimensions, du nuage constitué par les observations sur un plan défini par 2 facteurs orthogonaux, F1 et F2. Ces 2 facteurs sont choisis comme exprimant le mieux la dispersion des observations du nuage ;
- positionnement dans cet espace de chaque observation selon son score pour chaque variable active. En conséquence, des observations qui ont des scores très semblables pour les variables actives sont proches l'une de l'autre ;
- positionnement, sur ce même graphe, du centre de gravité des observations, établi pour chaque type d'évaluateur. Par exemple, « Infirmières » représente le centre de gravité des scores mesurés par les infirmières ;
- enfin, visualisation des variables actives. Mesurées par des valeurs quantitatives, leurs corrélations avec chacun des facteurs F1 et F2 peuvent être calculées. Par exemple, sur le graphe, chaque observation a une coordonnée sur F1 et dans

la table des données ainsi qu'un score pour la variable « avant » de sorte que la corrélation linéaire entre « avant » et F1 peut être calculée et représentée par un vecteur sur le graphe. Ce vecteur est placé dans un cercle de corrélation, sa direction et sa longueur étant déterminées par la valeur de la corrélation. Ce vecteur « avant » sera proche de F1, long et orienté vers la direction positive de F1 si la corrélation linéaire entre « avant » et F1 est positive et proche de 1. Chaque variable active est représentée sur le graphe comme un vecteur selon les valeurs de sa corrélation avec chacun des 2 facteurs F1 et F2. Ces vecteurs (ou variables artificielles) sont les composantes principales de l'analyse.

Inférences statistiques

L'effet des aérosols (morphine et sérum physiologique) sur les scores de dyspnée était évalué d'après les différences entre les scores avant et après administration d'aérosol. Les variations entre les effets du placebo et ceux de la morphine étaient également testés. Ces comparaisons étaient réalisées quel que soit le produit inhalé puis indépendamment pour la morphine et le placebo au moyen d'un test non-paramétrique de permutation pour 2 séries appariées.

L'influence des catégories d'évaluateurs dans la quantification de la dyspnée était testée avant et après l'administration de chacun des aérosols (morphine et sérum physiologique) à l'aide du test de Kruskal-Wallis (analyse de variance non-paramétrique).

L'ensemble des tests non-paramétriques décrits ci-dessus étaient réalisés à l'aide du logiciel StatXact [19].

La fréquence respiratoire et la saturation capillaire en oxygène, avant et après aérosol, ont été utilisées comme variables pour tester globalement et indépendamment les deux produits

Une corrélation entre la variation du score de dyspnée et la masse des produits administrés (les deux confondus puis la morphine uniquement) a également été recherchée.

Une différence était considérée comme significative quand p était inférieur à 0,05.

Résultats

Analyse descriptive

Douze patients (11 hommes, 1 femme) âgés de 44 à 82 ans (moyenne = 63 ans) admis consécutivement pour une dyspnée secondaire à une néoplasie pulmonaire primitive ou métastatique au stade de soins palliatifs ont été inclus dans cette étude. Lors de l'inclusion, cinq patients recevaient des opiacés dans un but antalgique, à des doses qui sont restées constantes tout au long de l'étude (sulfate de morphine oral dans 3 cas avec une posologie journalière de 180 mg, 80 mg et 60 mg, et fentanyl transdermique pour les 2 autres cas, à la dose de 300 µg et 50 µg renouvelée tous les 3 jours). Deux patients ont été exclus à la fin du deuxième jour : le premier, qui avait reçu du sérum physiologique, est décédé ; le second,

ayant reçu des aérosols de morphine, a choisi de rentrer chez lui. Aucune réaction négative n'a été détectée lors de l'entretien médical ou l'examen clinique et les patients n'ont noté aucune différence de goût entre les 2 types d'aérosols testés.

531 évaluations de dyspnée ont été réalisées chez les 10 patients évaluable, par les patients eux-mêmes et par 6 catégories de soignants, durant les 4 jours de nébulisation, avec une fréquence maximum de 4 mesures par jour (tableau I).

Dans l'ACP (fig. 1), les 531 observations étaient classées suivant leurs scores de mesure de dyspnée avant et après administration d'aérosol et selon les scores calculés de variation de dyspnée. Le graphe met en évidence 2 tendances distinctes : une différence entre les observations des aides-soignantes, des infirmières et des kinésithérapeutes (dont les centres de gravité sont regroupés dans la moitié gauche du graphe) et celles des patients eux-mêmes, des médecins, des internes et des étudiants en médecine (dont les centres de gravité sont réunis dans la moitié droite). Les variables « score avant administration d'aérosol » et « score après administration d'aérosol » sont également dirigées vers la droite avec des scores élevés pour les observations faites par les patients, les médecins, les internes et les étudiants en médecine. Cela signifie que les patients, les médecins, les internes et les étudiants en médecine ont donné des scores de dyspnée avant et après administration de morphine ou de sérum physiologique plus élevés que ceux attribués par les infirmières, les aides-soignantes et les kinésithérapeutes.

Analyse statistique

Variations des scores de dyspnée (avant *versus* après administration d'aérosol).

Les scores de dyspnée étaient améliorés de façon significative après l'inhalation d'aérosol de morphine ($p = 0,00005$) et après administration de placebo ($p = 0,00005$). Les évaluations par les patients eux-mêmes et par les différentes catégories d'évaluateurs montraient que le placebo induisait des différences significatives ($0,0001 < p < 0,07$) des scores de

Tableau I.

Nombre d'évaluations réalisées par types d'évaluateurs et par produits nébulisés.

	Morphine	Sérum physiologique (placebo)	Total
Infirmières	46	52	98
Kinésithérapeutes	16	13	29
Étudiants en médecine	15	18	33
Médecins	20	28	48
Internes	18	17	35
Patients	69	67	136
Aides-soignantes	75	77	152
Total	259	272	531

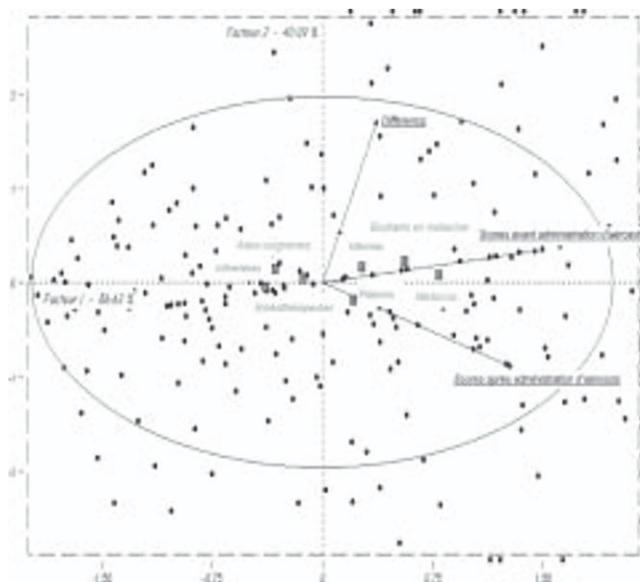
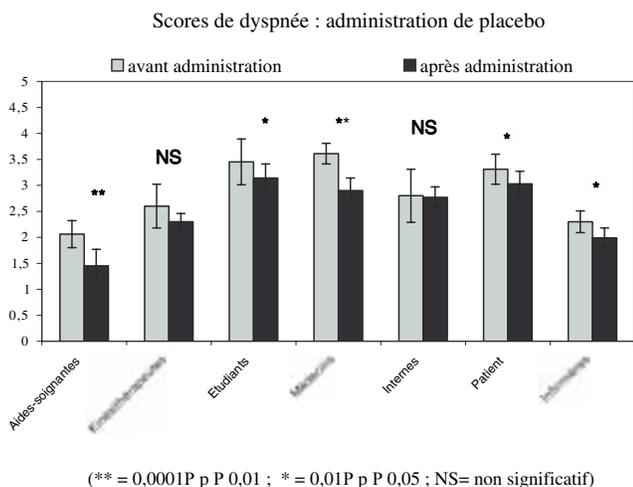


Fig. 1. Analyse en composante principale (ACP) caractérisant les patients et les 6 types d'évaluateurs en fonction des scores de dyspnée mesurés avant et après administration d'aérosol aux 10 patients et de leur différence. Les 3 vecteurs représentant ces variables actives sont soulignés. Chaque vecteur est orienté vers les observations pour lesquelles les scores de la variable qu'il représente sont les plus élevés. Les 531 observations sont indiquées par des points. Pour un affichage resserré des observations, elles ont été rassemblées en catégories d'observations en utilisant le centre de gravité de toutes les observations appartenant à la catégorie : par exemple, « Infirmières » représente toutes les mesures (morphine + placebo) réalisées par les infirmières chez les 10 patients pendant les 4 jours de l'étude. Les centres de gravité pour les 7 catégories d'évaluateurs (les patients et les 6 types de soignants) sont représentés par des carrés pleins et des caractères droits. Le pourcentage de variance exprimé par chaque facteur F1 et F2 est indiqué en italique.



(** = 0,0001P p P 0,01 ; * = 0,01P p P 0,05 ; NS= non significatif)

Fig. 2. Moyenne et écarts-types des scores de dyspnée mesurés par les patients et par les différents évaluateurs avant et après administration de placebo (NS = non significatif ; ** = 0,0001 < p < 0,01 ; * = 0,01 < p < 0,05).

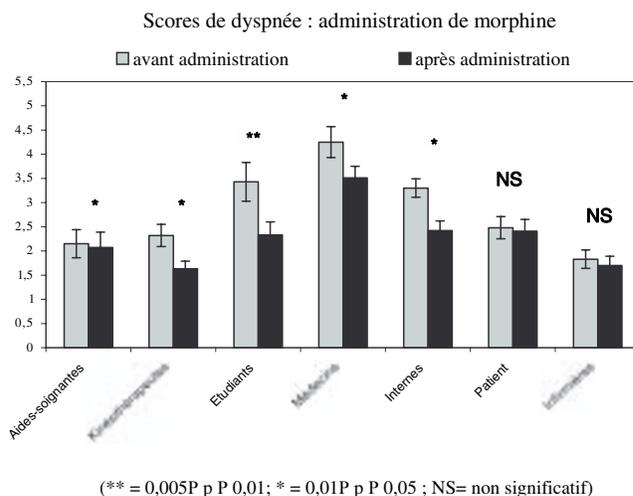
dyspnée mesurés par tous les groupes d'évaluateurs exceptés les internes et les kinésithérapeutes (fig. 2). Lors de l'administration des aérosols de morphine, les variations des scores de dyspnée n'ont pu être mises en évidence pour les évaluations faites par les groupes des patients et des infirmières mais étaient significatives pour les évaluations des autres groupes (0,005 < p < 0,05) (fig. 3).

Différence entre les effets du placebo et ceux de la morphine

D'après les scores de dyspnée avant et après administration d'aérosols et les variations des scores de dyspnée mesurés par les patients et par les différents évaluateurs, aucune différence significative (p > 0,05) n'a été observée entre les effets du placebo et ceux de la morphine.

Variations des scores de dyspnée parmi les différentes catégories d'évaluateurs

Les résultats de l'analyse descriptive multivariée suggèrent que les patients et les différents groupes d'évaluateurs n'ont pas tous évalué la dyspnée de la même manière avant et après administration d'aérosols. Ces différences étaient significatives aussi bien avec la morphine (p = 0,00001) qu'avec le placebo (p = 0,00001). Dans l'analyse descriptive, les scores élevés pour les variables « avant » et « après » étaient statistiquement liés de façon positive aux observations réalisées par les médecins (p < 0,00001), les étudiants en médecine (p < 0,003) et les patients (p < 0,05) alors qu'elles étaient liées négativement aux observations des infirmières (p < 0,0001) et des aides-soignantes (p < 0,005). Cela signifie que les scores des médecins et des étudiants en médecine étaient proches de ceux des patients alors que ceux des infirmières et des aides-soignantes étaient sous-estimés par rapport à ceux des patients (fig. 2 et 3).



(** = 0,005P p P 0,01 ; * = 0,01P p P 0,05 ; NS= non significatif)

Fig. 3. Moyenne et écarts-types des scores de dyspnée mesurés par les patients et par les différents évaluateurs avant et après administration de morphine (NS = non significatif ; ** = 0,005 < p < 0,01 ; * = 0,01 < p < 0,05).

Quand la morphine et le placebo étaient testés ensemble, il n'y avait pas de corrélation entre la masse de traitement et l'amélioration des scores de dyspnée ($r = 0,1347$, NS) (fig. 4). Il n'y avait pas de corrélation non plus entre la masse nébulisée de morphine et l'amélioration des scores de dyspnée ($r = 0,2664$, NS) (fig. 5).

Il n'y avait aucune variation significative de la variable « fréquence respiratoire » avant ($20,9 \pm 4,7$) et après ($21,2 \pm 8,4$) administration d'aérosol, ainsi que de la variable « saturation en oxygène » avant ($94,6 \pm 2,9$) et après ($94,4 \pm 3,3$) administration d'aérosol. Il n'y avait aucune corrélation entre les changements des scores de dyspnée et ceux de fréquence respiratoire et de saturation en oxygène.

Discussion

L'échelle visuelle analogique a été choisie comme principal critère de l'évaluation de la dyspnée : c'est un moyen simple et non invasif que l'on peut mettre à la disposition du patient pour quantifier son essoufflement [4]. Sa lecture est simple et reproductible. Les questionnaires de qualité de vie (à propos de la dyspnée et de son retentissement sur les gestes de la vie quotidienne) ont été écartés car trop contraignants pour les patients et parce que l'étude se déroulait en milieu hospitalier, alors que ces échelles ont été validées pour des études pratiquées dans les conditions habituelles de vie des patients, c'est-à-dire à leur domicile.

La fréquence respiratoire, ainsi que la saturation capillaire en oxygène ont également été utilisées, car ce sont des critères objectifs d'évaluation qui viennent compléter la quantification de la dyspnée par l'échelle analogique.

L'étude a été conçue de façon à ce que le nombre et le type d'évaluateurs puissent varier dans le temps et que le plus

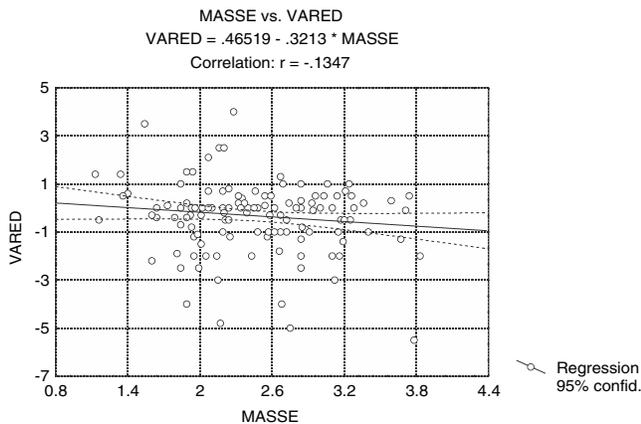
grand nombre possible d'évaluations par des évaluateurs différents puisse être recueilli à des fins de comparaison. Alors que les scores de dyspnée attribués par les médecins et les étudiants en médecine étaient proches de ceux des patients, les scores de ces derniers montraient des différences significatives avec les scores de toutes les autres catégories d'évaluateurs, résultats qui sont conformes aux données de la littérature sur la subjectivité de l'évaluation de la dyspnée [20, 21]. Les infirmières et les aides-soignantes ont sous-estimé l'essoufflement comparé aux propres évaluations des patients. D'autre part, le médecin surévaluait la dyspnée initiale par rapport au patient.

La disparité des scores de dyspnée et leur discordance avec les mesures quantitatives et les impressions de chacun confirment la grande subjectivité de l'évaluation de la dyspnée et l'intérêt de la mesure par le patient lui-même, comme c'est pratiqué en routine pour la douleur, et comme cela a été recommandé récemment dans un éditorial de cette même revue consacré au traitement de la dyspnée en fin de vie [4].

Les statistiques montrent une amélioration significative du score de dyspnée après aérosol quelle que soit la nature du produit, et dans des proportions identiques quelle que soit la catégorie de l'évaluateur.

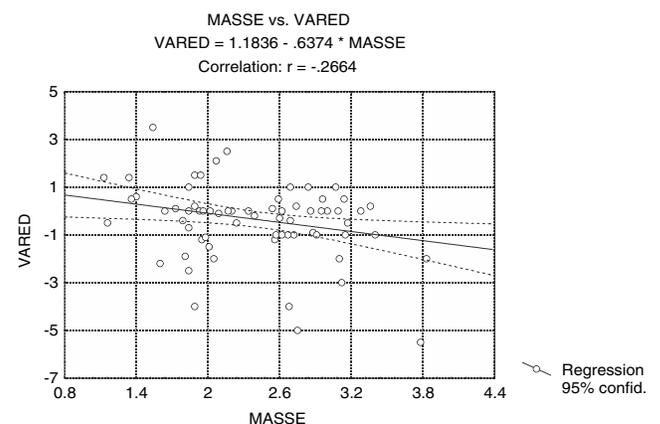
Il n'y avait pas de différence significative pour les variations des paramètres objectifs après administration de morphine ou de placebo. Ces résultats vont dans le sens de la méta analyse publiée en 2002 dans *Thorax* par Jennings et coll. [22] qui concluaient toutefois que les données de la littérature étaient insuffisantes pour conclure définitivement que les aérosols de morphine n'étaient pas supérieurs aux aérosols de sérum physiologique.

La dose de 20 mg de sulfate de morphine par aérosol utilisée dans notre protocole, a été choisie car c'est la dose la plus fréquemment rapportée dans la littérature [5, 8, 9]. Les



VARED = variation de l'échelle de dyspnée.

Fig. 4. Relation entre la masse d'aérosol nébulisée (morphine et placebo) en abscisse et la variation des scores de dyspnée en ordonnée indiquant la faiblesse de la corrélation ($r = -0,1347$).



VARED = variation de l'échelle de dyspnée.

Fig. 5. Relation entre la masse d'aérosol de morphine nébulisée (en abscisse) et les variations des scores de dyspnée indiquant la faiblesse de la corrélation ($r = -0,2664$).

patients ayant reçu les plus fortes doses de morphine montraient une tendance à une plus grande amélioration du score de dyspnée, sans toutefois qu'une véritable corrélation ait pu être établie entre la masse de morphine nébulisée et l'amélioration du score de dyspnée. Malgré l'absence d'apparition d'effet secondaire chez nos patients, la dose de 20 mg de morphine n'a pas été dépassée, un cas de détresse respiratoire aiguë ayant été rapportée dès la dose de 4 mg [15] et parce que cinq de nos patients prenaient déjà des opiacés par voie orale ou transcutanée. Il est peu probable que ce traitement régulier ait pu masquer les effets de la voie aérosol car nous n'avons observé aucune différence de l'effet sur la dyspnée entre ces cinq patients recevant régulièrement des opiacés par voie orale ou transcutanée et les sept patients n'en recevant pas. De plus, nous n'avons pas voulu restreindre l'étude aux patients sans morphine car, en situation clinique réelle, les dyspnées réfractaires surviennent le plus souvent chez des patients recevant déjà des opiacés par voie orale ou transdermique pour le traitement de la douleur. L'ensemble de ces données laisse penser que la diminution de la dyspnée ressentie par le patient après l'administration d'aérosol est plutôt une sensation subjective non liée au produit mais à l'effet placebo et/ou à l'humidification des voies aériennes.

Il n'y avait pas de différence significative dans la variation des paramètres objectifs après aérosols de morphine et de sérum physiologique. Le score de dyspnée est donc un élément important pour l'évaluation des traitements, puisque les mesures des paramètres objectifs (fréquence respiratoire et saturation en oxygène) ne sont pas corrélées avec la variation du score de dyspnée.

Conclusion

En conclusion, cette étude a permis d'observer que l'efficacité de la morphine en aérosol n'était pas supérieure à celle du sérum physiologique, les deux produits apportant une amélioration du score de dyspnée, la morphine étant par ailleurs parfaitement tolérée à la dose de 20 mg. L'amélioration du score de dyspnée avant et après aérosol, quel que soit le produit administré, suggère que l'humidification des voies aériennes pourrait être un élément important du traitement de la dyspnée des patients en fin de vie. Ces constatations relativisent les études [5, 8] qui avaient rapporté un effet bénéfique des aérosols de morphine, mais sans s'appuyer sur un groupe témoin.

Références

- 1 Meek PM, Schwartzstein RM, Adams L, Dyspnea : Mechanisms, assessment, and management. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 321-40.
- 2 Cowcher K, Hansk GW : Long term management of respiratory symptoms in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990 ; 8 : 320-30.
- 3 Chandler S : Nebulized opioids to treat dyspnoea. *Am J Hosp Palliat Care* 1999 ; 16 : 418-22.
- 4 Marin I : Traitement de la dyspnée en fin de vie. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 465-72.
- 5 Farcombe M, Chater S, Gillin A : Thease of nebulized opioids for breathlessness: a chart review. *Palliat Med* 1994 ; 306-12.
- 6 Farcombe M, Chater S : Clinical application of nebulized opioids for treatment of dyspnoea in patients with malignant disease. *Support Care Cancer* 1994 ; 2 : 184-7.
- 7 Farcombe M, Chater S : Case studies outlining use of nebulized morphine for patients with End-Stage chronic lung and cardiac disease. *J Pain Symptom Manage* 1993 ; 8 : 221-5.
- 8 Zeppetella G : Nebulized morphine in the palliation of dyspnoea. *Palliat Med* 1997 ; 11 : 267-75.
- 9 Noseda A, Carpioux JP, Markstein C, Meyvaert A, de Maertelaer V : Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: lack of effect of nebulized morphine. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 1079-83.
- 10 Masood AM, Reed JW, Thomas SHL : Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995 ; 50 : 629-34.
- 11 Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM : Effect of dihydrocodeine, alcohol and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstruction lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 1611-6.
- 12 Belvisi MG, Chung K, Jackson DM, Barnes PJ : Opioid modulation of non cholinergic neural broncho-constriction in guinea pig *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1988 ; 95 : 413-8.
- 13 Macleod RD, King BJ : Relieving breathlessness with nebulized morphine. *Palliat Med* 1995 ; 9 : 169.
- 14 Ward ME, Woodhouse A, Mather LE, Farr SJ, Okikawa JK, Lloyd P, Schuster JA, Rubsamen RM : Morphine pharmacokinetics after pulmonary administration from a novel aerosol delivery system. *Clin Pharmacol Ther* 1997 ; 62 : 596-609.
- 15 Lang E, Jedeykin R : Acute respiratory depression as a complication of nebulized morphine. *Can J Anaesth* 1998 ; 45 : 60-2.
- 16 Mancini I, Body JJ : Assessment of dyspnea in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1999 ; 7 : 229-32.
- 17 Lebart L, Morineau A, Warwick KM : Multivariate descriptive statistical analysis. Wiley & sons, NewYork. 1984.
- 18 De Monte M, Nonnenmacher H, Brignon N, Ullmann M, Martin JP : A multivariate statistical analysis to follow the course of disease after infection of cats with different strains of the Feline Immunodeficiency Virus (F.I.V). *J Virol Methods* 2002 ; 103 : 157-70.
- 19 Metha CR, Patel NR : StatXact, Statistical Software for exact Non Parametric Inference. CYTEL Software Corp., Cambridge (MA), USA. 1992.
- 20 Roberts DK, Thorne SE, Pearson C : The experience of dyspnea in late-stage cancer. Patients' and nurses' perspectives. *Cancer Nurs* 1993 ; 16 : 310-20.
- 21 Webb M, Moody LE, Mason LA : Dyspnea assessment and management in hospice patients with pulmonary disorders. *Am J Hosp Palliat Care* 2000 ; 17 : 259-64.
- 22 Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, Gibbs JSR, Broadley K : A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnea. *Thorax* 2002 ; 57 : 939-44.