



Quelle justification pour l'administration de médicaments en cas de dyspnée dans le cancer avancé ?

Référence

Feliciano JL, Waldfogel JM, Sharma R, et al. Pharmacologic interventions for breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2021;4:e2037632. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.

Analyse de

Peter Pype, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent; End-of-life Care Research Group, VUB-UGent
Absence de conflit d'intérêts avec ce sujet.

Question clinique

Quels sont les avantages et les inconvénients des médicaments administrés pour traiter la dyspnée chez les adultes atteints d'un cancer avancé ?

Contexte

Grâce aux nouvelles avancées des traitements oncologiques, les patients atteints d'un cancer avancé vivent de plus en plus longtemps (1). En conséquence, une meilleure connaissance du traitement palliatif des symptômes est nécessaire. La dyspnée est un symptôme fréquent en cas de cancer avancé, en particulier de cancer du poumon (2). Un commentaire de Minerva concluait à l'absence de valeur ajoutée de l'oxygène par rapport à l'air ambiant, tous deux administrés avec un concentrateur et des lunettes nasales, dans le traitement palliatif de la dyspnée chez les patients en phase terminale si la saturation en oxygène est suffisante tout en montrant que les deux procédés améliorent légèrement la dyspnée et la qualité de vie (3,4). De nombreux guides de pratique clinique recommandent l'utilisation d'opioïdes et d'anxiolytiques, mais s'appuient souvent sur des études plus anciennes (5,6).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- PubMed, Embase, CINAHL, Web of Science, le registre central Cochrane des essais contrôlés (Cochrane Central Register of Controlled Trials) ; jusqu'au 31 mai 2020.

Études sélectionnées

- études randomisées contrôlées (RCTs), non-RCTs et études observationnelles avec un groupe témoin, qui examinaient les avantages et les inconvénients des interventions pharmacologiques pour le soulagement de la dyspnée
- exclusion des études avec moins de 10 patients par groupe d'étude ainsi que des études dont la population se composait de moins de 50% de patients atteints de cancer
- finalement, inclusion de 19 études, à savoir 17 RCTs et 2 études de cohorte rétrospectives, menées entre 1993 et 2020 ; 9 RCTs étaient contrôlées par placebo, et 8 RCTs et les 2 études rétrospectives comparaient des médicaments entre eux ; la taille des études variait de 10 à 432 participants, et le suivi variait de 1 minute à 28 jours.

Population étudiée

- 1424 patients adultes atteints d'un cancer avancé pour lequel un traitement curatif n'est plus possible ; dans la plupart des cas, il s'agissait de patients atteints d'un cancer du poumon, et les patients étaient hospitalisés dans un service d'oncologie ou de soins palliatifs.

Mesure des résultats

- critères de jugement : dyspnée, anxiété, capacité à l'effort, qualité de vie liée à la santé, effets indésirables
- des méta-analyses ont été réalisées selon le modèle à effets aléatoires lorsqu'au moins 2 études suffisamment homogènes étaient disponibles
- en fonction de la variabilité de la mesure des résultats, une différence moyenne standardisée (DMS) ou une différence moyenne (DM) a été calculée.

Résultats

Amélioration de la dyspnée

- aucun avantage des opioïdes (fentanyl (N = 4), hydromorphone (N = 1) et morphine (N = 1)) par rapport au placebo pour l'amélioration de la dyspnée (principalement à l'effort) (DMS - 0,14 avec IC à 95% de -0,47 à 0,18 ; p = 0,49 ; I² = 0% ; niveau de certitude modéré) ; aucune différence quant à l'effet des opioïdes entre les différentes doses et voies d'administration (N = 7 RCTs ; faible niveau de certitude)
- les anxiolytiques (buspirone (N = 1) et midazolam intranasal (N = 1)) n'étaient pas plus efficaces que le placebo (N = 2 RCT ; faible niveau de certitude) ; il n'y avait pas de différence entre les anxiolytiques et les opioïdes (N = 2 RCTs ; faible niveau de certitude)
- aucune conclusion possible sur l'effet des corticoïdes et des bronchodilatateurs

Diminution de l'anxiété

- les anxiolytiques (buspirone (N = 1) et midazolam intranasal (N = 1)) n'étaient pas plus efficaces que le placebo (N = 2 RCTs ; faible niveau de certitude)

Capacité à l'effort

- pas d'amélioration avec les opioïdes (fentanyl (N = 3)) comparés au placebo (DMS 0,06 avec IC à 95% de -0,43 à 0,55 ; p = 0,90 ; I² = 0% ; niveau de certitude modéré)

Qualité de vie liée à la santé

- aucun effet de la dexaméthasone orale par rapport au placebo (N = 1 RCT ; niveau de certitude insuffisant)

Effets indésirables

- rapports insuffisants concernant les maux de tête, l'abus d'opioïdes, la constipation et les nausées dans les différentes études
- aucune différence entre les opioïdes et le placebo quant aux étourdissements, quant à la somnolence et quant à la fatigue (N = 3 RCTs)
- faible taux d'abandons pour effets indésirables (N = 5 études).

Conclusion des auteurs

Il n'existe aucune preuve étayant une association entre les opioïdes ou d'autres interventions pharmacologiques et l'amélioration de la dyspnée. Compte tenu des nombreuses lacunes des différentes études, les interventions pharmacologiques ne doivent être envisagées que dans un groupe restreint de patients, et il convient également de tenir compte des effets indésirables potentiels ainsi que du bénéfice prouvé des interventions non pharmacologiques dans la prise en charge de la dyspnée.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique a été effectuée conformément au Guide des examens de l'efficacité et de l'efficacité comparative de l'Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) (7). Le compte rendu a été élaboré en suivant les recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*, éléments préférés pour le rapport dans le cadre d'une synthèse méthodique avec méta-analyse) (8). La recherche dans la littérature était suffisamment large, et elle a été menée par deux chercheurs indépendamment l'un de l'autre. La qualité méthodologique des études incluses a également été évaluée par deux chercheurs indépendants à l'aide de l'outil Cochrane « risque de biais » pour les RCTs et pour les non-RCTs interventionnelles. Pour 9 études, il y avait une incertitude concernant la randomisation, et, pour 6 études, il y avait une incertitude concernant la mesure des résultats et concernant les données relatives aux résultats.

Interprétation des résultats

Les résultats de cette synthèse méthodique semblent contredire les guides de pratique clinique existants pour l'utilisation des opioïdes dans la prise en charge de la dyspnée chez les patients atteints d'un cancer avancé. Cependant, les résultats ne peuvent que difficilement être généralisés en raison de deux éléments importants à remarquer. Premièrement, l'hétérogénéité importante de la population de patients atteints de cancer avancés qui ont été inclus. Or le type de cancer, les comorbidités, l'espérance de vie et le traitement concomitant peuvent influencer la dyspnée ainsi que son traitement. Et deuxièmement, dans les études incluses, la dyspnée était mesurée à l'aide d'une échelle unidimensionnelle, alors que la dyspnée est un symptôme subjectif et multidimensionnel.

Il convient également de tenir compte du fait que, pour la plupart des résultats, le niveau de preuve était modéré à faible. Le bénéfice démontré des opioïdes oraux ou parentéraux dans une précédente revue Cochrane était faiblement étayé (9). Mais l'absence de gain avec les opioïdes par rapport au placebo dans la synthèse méthodique actuelle est également basée sur des preuves modérées. Ainsi, l'utilité des opioïdes pour soulager la dyspnée liée au cancer reste incertaine (10). On en a eu récemment une nouvelle illustration avec une synthèse méthodique sur la prophylaxie pharmacologique et le traitement de la dyspnée liée au cancer, qui a été publiée 6 mois après la revue discutée ici. Elle montrait, elle aussi, un effet de la morphine par comparaison avec un placebo (11). Cet effet peut éventuellement s'expliquer par le fait que l'accent était principalement mis sur la dyspnée de tous les jours, alors que la synthèse méthodique discutée ci-dessus comprenait principalement des études sur la dyspnée à l'effort. L'hétérogénéité des études dans cette synthèse méthodique la plus récente a aussi limité la fiabilité des résultats et la possibilité de les généraliser.

Cette incertitude quant à l'utilité signifie que, devant une situation complexe en soins palliatifs, la décision des médecins concernant la place des médicaments dans le traitement de la dyspnée doit être individualisée. Il est également justifié d'adopter une approche interdisciplinaire intégrée (médicale, kinésithérapeutique, palliative) mettant l'accent sur une approche non pharmacologique et ainsi que sur sa prise en charge effective par le patient lui-même (12-14).

Que disent les guides pour la pratique clinique ?

Les mesures non médicamenteuses qui peuvent être recommandées pour la prise en charge de la dyspnée liée au cancer (5,6) sont les suivantes : une position confortable, une technique de respiration adéquate, l'adaptation de l'activité physique aux possibilités d'effort, l'adaptation de l'environnement avec, par exemple, de l'air frais humidifié. Les résultats des études concernant l'effet de l'administration d'oxygène sur la dyspnée chez les patients en oncologie sont contradictoires (3). L'oxygénothérapie ne sera donc envisagée qu'en cas d'hypoxémie (5,6).

La morphine est le médicament le plus efficace dans le traitement médicamenteux de la dyspnée (5,6). Le fentanyl, l'oxycodone, l'hydromorphone et la méthadone sont probablement également efficaces dans le traitement de la dyspnée (mais ce n'est pas certain). Les patients atteints d'un cancer du poumon ont souvent aussi une BPCO concomitante pour laquelle des corticoïdes visant à soulager la dyspnée peuvent être efficaces (5,6). Les anxiolytiques et en particulier les benzodiazépines peuvent avoir leur

place dans le traitement de la dyspnée (souvent en association avec la morphine), surtout en cas de forte anxiété concomitante (5,6).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse d'études principalement de petite taille présentant un risque souvent accru de diverses formes de biais ne montre pas d'effet des interventions pharmacologiques dans la dyspnée chez les patients atteints d'un cancer (du poumon) avancé. Étant donné que le niveau de certitude est modéré à faible et que la population palliative est également un groupe très hétérogène, ces résultats ne permettent pas de conclure avec certitude sur la place des opioïdes et des anxiolytiques dans la prise en charge de la dyspnée liée au cancer.

Références

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. DOI: 10.3322/caac.21590
2. Currow DC, Smith J, Davidson PM, et al. Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:680-90. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.09.017
3. Clement P. Utilité d'une oxygénothérapie palliative en cas de dyspnée. *MinervaF* 2011;10(8):99-100.
4. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:784-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61115-4
5. Bogaerts P, Huysmans G, et al. Dyspnoe. Palliatieve zorg Vlaanderen, 2010. Url: https://palliatievezorgvlaanderen.be/wp-content/uploads/2021/07/richtlijn_dyspnoe.pdf
6. Dyspneu in de palliatieve fase. NHG, laatste update 2015. URL: https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-05/dyspneu_in_de_palliatieve_fase.pdf
7. Agency for Healthcare Research and Quality. Methods guide for effectiveness and comparative effectiveness reviews. AHRQ publication 10(14)-EHC063-EF. Published February 26, 2015. Updated December 15, 2017. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/collections/cer-methods-guide>
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W65-94. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136
9. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD011008.pub2
10. Barnes H, Smallwood N. Pharmacological interventions for breathlessness: absence of effect or absence of evidence? *JAMA Netw Open* 2021;4:e210262. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0262
11. Chow R, Hui H, Caini S, et al. Prophylaxis and treatment of cancer-related dyspnea with pharmacologic agents: a systematic review and network meta-analysis. *Palliative Supportive Care* 2021;1-8. DOI: 10.1017/S1478951521001656
12. Schunk M, Le L, Syunyaeva Z, et al. Effectiveness of a specialised breathlessness service for patients with advanced disease in Germany: a pragmatic fast-track randomised controlled trial (BreathEase). *Eur Respir J* 2021;58:2002139. DOI: 10.1183/13993003.02139-2020
13. Gupta A, Sedhom R, Sharma R, et al. Nonpharmacological interventions for managing breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review. *JAMA Oncol* 2021;7:290-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5184
14. Howell D. Enabling patients in effective self-management of breathlessness in lung cancer: the neglected pillar of personalized medicine. *Lung Cancer Manag* 2021;10:LMT52. DOI: 10.2217/lmt-2020-0017