

L'oxycodone en cas de douleur cancéreuse chez l'adulte ?

Référence

Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al. Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 2.

Analyse de

Jacques Devulder, Pijnkliniek Universitair Ziekenhuis Gent, Vakgroep Anesthesiologie Universiteit Gent

Question clinique

Chez l'adulte présentant une douleur cancéreuse modérée à sévère, quelles sont l'efficacité et la sécurité de l'oxycodone versus placebo ou autres traitements ?

Contexte

En 1986, l'Organisation mondiale de la santé recommandait la morphine comme opioïde fort de premier choix dans l'approche médicamenteuse par paliers de la douleur cancéreuse modérée à sévère (1). Les études d'observation ultérieures ont montré que cette approche était efficace pour soulager la douleur chez 73% des patients (2). La morphine et l'oxycodone diffèrent quant à leur efficacité et à leur tolérance car elles n'ont pas les mêmes propriétés pharmacocinétiques. L'oxycodone serait plus efficace et mieux tolérée. C'est pourquoi certaines sources suggèrent de recommander comme opioïde fort de premier choix l'oxycodone au lieu de la morphine en cas de douleur cancéreuse modérée à sévère (3).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE et MEDLINE In-Process, EMBASE, SCI (Science Citation Index), CPCI (Conference Proceedings Citation Index), BIOSIS, PsycINFO et Pubmed ; jusque mars 2014
- les références et les auteurs des articles trouvés, Clinicaltrials.gov, metaRegister of Controlled Trials, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- pas de restriction quant à la date, à la forme et à la langue de publication

Études sélectionnées

- 17 études randomisées contrôlées (7 études avec groupes parallèles et 10 études avec permutation) ayant comparé l'oxycodone (quels que soient la dose, la préparation et le mode d'administration) versus placebo ou autres médicaments actifs (morphine, hydromorphone, oxymorphone, tapentadol, codéine), quels que soient la dose, la préparation et le mode d'administration pour le traitement de la douleur cancéreuse chez l'adulte ; la durée des études allait d'une administration unique à une administration durant un an
- exclusion des études portant sur l'approche de l'accès douloureux paroxystique et des études comparant l'oxycodone associée à d'autres médicaments (naloxone ou paracétamol) versus oxycodone seule ou placebo.

Population étudiée

- 1390 adultes présentant une douleur cancéreuse, âgés de plus de 18 ans, âge moyen/ou médian de 45 à 69 ans ; presque autant d'hommes que de femmes.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : intensité de la douleur et soulagement de la douleur, rapportés par le patient de manière transparente (selon des échelles numériques ou verbales)
- critères de jugement secondaires : effets indésirables, qualité de vie, préférence du patient.

Résultats

- intensité de la douleur et soulagement de la douleur :
 - pas de différence entre l'oxycodone à action rapide et l'oxycodone à libération prolongée (différence moyenne standardisée (DMS) de 0,1 avec IC à 95% de -0,06 à 0,26 ; $I^2 = 35\%$; N = 3 études)
 - pas de différence entre l'oxycodone à libération prolongée et la morphine à libération prolongée (DMS de 0,14 avec IC à 95% de -0,04 à 0,32 ; $I^2 = 38\%$; N = 5 études)
 - pas de différence entre l'oxycodone à libération prolongée versus l'hydromorphone à libération prolongée (N = 1 étude), versus l'oxymorphone à libération prolongée (N = 1 étude) et versus le tapentadol à libération prolongée (N = 1 étude)
- critères de jugement secondaires :
 - pas de différence quant aux effets indésirables ni quant à la préférence des patients entre l'oxycodone à action rapide et l'oxycodone à libération prolongée (N = 3 études) ; toutefois, dans une étude, les effets indésirables étaient significativement moins nombreux avec l'oxycodone à libération prolongée
 - pas de différence quant aux effets indésirables (N = 4 études), quant à la préférence des patients (N = 4 études) ni quant à la qualité de vie (N = 1 étude) entre l'oxycodone à libération prolongée et la morphine à libération prolongée ; toutefois, dans 2 études, les vomissements étaient significativement plus fréquents avec la morphine, et, dans 1 étude, la constipation était significativement plus fréquente avec l'oxycodone
 - pas de différence quant aux effets indésirables (sauf qu'il y avait plus de vertiges) ni quant à la préférence des patients entre l'oxycodone à libération prolongée et l'hydromorphone à libération prolongée (N = 1 étude)
 - pas de différence quant aux effets indésirables, quant à la qualité de vie ni quant à la préférence des patients entre l'oxycodone à libération prolongée et l'oxymorphone à libération prolongée (N = 1 étude)
 - pas de différence quant aux effets indésirables entre l'oxycodone à libération prolongée et le tapentadol à libération prolongée (N = 1 étude).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que dans l'ensemble, les données incluses dans cette synthèse méthodique suggèrent qu'il n'y a pas de différence quant au degré de soulagement de la douleur et quant à la prévention des effets indésirables entre l'oxycodone et les autres opioïdes forts, dont la morphine, laquelle est considérée comme étant l'opioïde fort de référence. Ceci est conforme aux conclusions d'autres synthèses méthodiques récentes et laisse penser qu'étant donné l'absence de différences importantes dans l'analyse actuelle, et malgré la faible qualité du niveau de preuves, il est peu probable que soient menées des études comparatives plus vastes entre l'oxycodone et la morphine. Cela signifie que l'oxycodone et la morphine peuvent être utilisées comme opioïdes oraux de première ligne pour le soulagement de la douleur cancéreuse chez l'adulte.

Financement de l'étude

Nice (National Institute for Health and Clinical Excellence) soutient le National Collaboration Center for Cancer (NCC-C) qui se trouvait à la base de cette synthèse.

Conflits d'intérêts des auteurs

Des conflits d'intérêts sont inconnus.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique a été menée correctement. Deux auteurs étaient, indépendamment l'un de l'autre, garants de la sélection des études, de l'extraction des données et de l'analyse de la qualité méthodologique des études incluses. Celle-ci a été effectuée conformément à la méthodologie Cochrane (4) et a mis en évidence que la randomisation n'avait été correctement effectuée que pour 2 études et que le secret d'attribution (concealment of allocation) n'avait été correctement préservé que pour 2 études également. Pour la plupart des études, on ne peut donc exclure un **biais d'attribution** (allocation bias). Plus de la moitié des études (11 sur 17) ont été correctement menées en aveugle pour les patients. Tant le risque de **biais de performance** (performance bias) que le risque de **biais de détection** (detection bias) (l'intensité de la douleur et les effets indésirables étant signalés par le patient !) étaient faibles. Un risque accru de **biais de migration** (attrition bias) est cependant possible car la proportion globale de patients sortis de l'étude était d'environ 20% pour le critère de jugement « efficacité » et de 15% pour le critère de jugement « effets indésirables ». L'analyse en intention de traiter pour l'efficacité et la sécurité n'a été réalisée que pour 3 études. Il n'a pas été possible d'effectuer des analyses de sensibilité vu la conception et la qualité des études. Pour chaque critère de jugement, les patients disponibles étant peu nombreux, il n'a pas été possible d'effectuer des analyses de sous-groupes en fonction de la dose, du schéma de titration, de la composition, de l'administration, de la durée d'étude ou des caractéristiques des patients.

Interprétation des résultats

Pour analyser la différence quant à l'efficacité et la sécurité entre diverses formes d'oxycodone et entre l'oxycodone et d'autres opioïdes forts, seules les données de respectivement 1110 et 1170 patients des 1390 randomisés ont pu être utilisées.

Aucune différence quant à l'intensité de la douleur entre l'oxycodone à action rapide et l'oxycodone à libération prolongée n'a été montrée. Il convient néanmoins de signaler que l'oxycodone à action rapide n'a été administrée que toutes les 6 heures, et non pas toutes les 4 heures comme recommandé (5). Aucune différence entre l'oxycodone à libération prolongée et la morphine à libération prolongée n'a pu être montrée quant à l'intensité de la douleur, au nombre d'effets indésirables et à la préférence du patient. Comme cette méta-analyse n'a inclus que 300 patients cancéreux, le niveau de preuve est toutefois très limité. En outre, seule une étude donne un compte rendu de la qualité de vie. Par conséquent, les investigateurs sont en faveur d'un plus grand nombre d'études avec un critère de jugement combinant un bon contrôle de la douleur et un nombre acceptable d'effets indésirables. Sur la base de la présente analyse, il semble toutefois peu probable que l'oxycodone soit supérieure ou inférieure à la morphine pour la douleur cancéreuse. Cette conclusion va dans le même sens que celle d'une synthèse méthodique publiée en 2011 incluant aussi des études d'observation (6) et que celle d'une méta-analyse publiée en 2011 également excluant les études avec permutation, mais incluant aussi des études portant sur la douleur chronique non cancéreuse (7).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de la Cochrane Collaboration conclut à l'absence de différence quant au soulagement de la douleur et quant à la prévention des effets indésirables entre l'oxycodone et les autres opioïdes forts en cas de prise en charge de la douleur cancéreuse chez l'adulte (niveau de preuves très faible).

Pour la pratique

Chez les patients présentant une douleur cancéreuse, le KCE proposait en 2013 de suivre l'échelle analgésique de l'OMS (très faible niveau de preuves ; recommandation forte) (1). En cas de nécessité d'un opioïde fort pour le traitement de douleurs modérées à sévères liées au cancer, le médicament de premier choix est la morphine par voie orale (très faible niveau de preuves ; recommandation forte) (1). Les preuves actuelles indiquent que l'efficacité de l'oxycodone est comparable à celle d'autres opioïdes forts, comme la morphine par voie orale, lorsque la posologie est ajustée jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (très faible niveau de preuves). En fonction de la préférence et de la tolérance individuelle de chaque patient, d'autres opioïdes forts administrés oralement (en dosage équianalgésique) peuvent donc être envisagés comme alternative à la morphine en traitement de première ligne d'une douleur modérée à sévère liée au cancer (1).

Dénomination de médicaments

- Hydromorphone = Palladone®
- Oxycodon = OxyNorm®, OxyContin®, Oxycodon Sandoz®, Targinact®
- Oxymorphone : non disponible en Belgique
- Tapentadol = Palexia®, Yantil®

Références

1. Eyssen M, Benahmed N, Desomer A. Thérapies de soutien en cas de cancer – partie 3 : Traitement de la douleur : pratiques les plus courantes. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2013. KCE Reports 211B. Consulté sur EBMPpracticeNet, dernière mise à jour 16/11/2013.
2. Bennett MI. What evidence do we have that the WHO analgesic ladder is effective in cancer pain? Systematic reviews in pain research: methodology refined. McQuay H, Kalso E, Moore RA (editors). Seattle: IASP Press, 2008:303–13.
3. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:402-9.
4. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org.
5. Répertoire commenté des médicaments. Douleur et fièvre. Analgésiques simples. Oxycodone. CBIP 2016.
6. King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. Systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 2011;25:454-70.
7. Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K, et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1477-91.