

# Accès douloureux paroxystiques en cas de douleur chronique : fentanyl transmuqueux versus oxycodone instant

**Analyse :** J. Devulder, Pijnklinik UZ Gent, vakgroep anesthesiologie Universiteit Gent

**Référence :** Ashburn MA, Slevin KA, Messina J, Xie F. The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Anesth Analg* 2011;112:693-702.

## Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité du fentanyl transmuqueux versus oxycodone instant chez des patients avec douleur chronique et accès douloureux paroxystiques ?

## Contexte

Les patients présentant une douleur chronique peuvent présenter des accès douloureux paroxystiques malgré un bon contrôle de la douleur sous opiacés à longue durée d'action. Ces accès douloureux paroxystiques peuvent être associés à un déficit fonctionnel et à une souffrance psychologique<sup>1</sup>. Ces accès douloureux sont généralement de courte durée et atteignent un pic après 10 minutes. Un analgésique oral à action rapide est donc souhaitable dans cette indication. Les opiacés oraux à courte durée d'action, comme l'oxycodone, associés ou non au paracétamol, ne délivrent leur effet analgésique qu'après 30 à 60 minutes, trop tard pour neutraliser le pic douloureux. Cette étude compare deux opiacés à action rapide, avec titration : fentanyl transmuqueux et oxycodone instant.

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- 486 patients recrutés dont finalement 323 sont inclus ; âge moyen de 49 ans, 40% d'hommes
- critères d'inclusion : hommes et femmes non enceintes âgés de 18 à 80 ans, avec douleur chronique ( $\geq 3$  mois) (neuropathie périphérique diabétique, neuropathie postherpétique, lésion traumatique, syndrome douloureux régional complexe, lombalgies, cervicalgies, fibromyalgie, pancréatite chronique, arthrose, cancer) ; prise d'au moins 60 mg de morphine par jour (ou dose équivalente de fentanyl transdermique, d'oxycodone oral, hydromorphone ou autre opiacé) durant au moins 7 jours ; score de douleur stable ( $\leq 10$ ) dans les 24 h pré-inclusion, 1 à 4 épisodes douloureux paroxystiques par jour, d'une durée inférieure à 4 heures et répondant au moins partiellement à une dose complémentaire d'opiacé
- critères d'exclusion : douleur non contrôlable ou d'intensité croissante et non paroxystique, allergie ou autre contre-indication aux médicaments étudiés, addiction présente ou dans les 5 ans précédents (alcool, médicaments), troubles psychiatriques, allaitement, intervention chirurgicale prévue rapidement.

### Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, en permutation, en double aveugle et **double placebo**
- phase de titration en ouvert durant 2 x 10 jours maximum pour déterminer chez chaque patient la dose de fentanyl transmuqueux (200, 400, 600 ou 800  $\mu\text{g}$ ) et d'oxycodone instant (15, 30, 45 ou 60 mg) réduisant suffisamment la douleur pour au moins 2 épisodes sur 3
- puis traitement de 10 épisodes de douleurs paroxystiques par 1 des 2 médicaments à la dose titrée + placebo correspondant, puis permutation pour les 10 épisodes suivants, dans les mêmes conditions
- intensité de la douleur évaluée pour chaque période, via un journalier électronique, sur une échelle numérique de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur la plus sévère possible)
- réduction de la douleur évaluée sur un score de 0 (absence de réduction) à 4 (rémission complète).

### Mesure des résultats

- critère primaire : différence d'intensité douloureuse avant et 15 minutes après la prise (0 à 10)
- critères secondaires : différence d'intensité douloureuse (0-10) et réduction de la douleur (0-4) de 5 à 60 minutes après la prise
- sécurité et effets indésirables
- **analyse en intention de traiter modifiée.**

### Résultats

- critère primaire : réduction plus importante de l'intensité douloureuse après 15 minutes sous fentanyl transmuqueux versus oxycodone instant : 0,82 (ET 1,12) versus 0,6 (ET 0,88) ; différence de 0,22 point (IC à 95% de 0,18 à 0,29 ;  $p < 0,0001$ )
- critères secondaires :
  - ~ réduction de l'intensité douloureuse de 5 à 60 minutes après la prise : significativement supérieure sous fentanyl
  - ~ réduction de la douleur de 10 à 60 minutes après la prise : significativement supérieure sous fentanyl
- effets indésirables : pas de différence entre les 2 médicaments ; 51% des patients avec au moins 1 effet indésirable ; 12% d'arrêts motivés par un effet indésirable.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le fentanyl transmuqueux soulage plus rapidement la douleur et est bien toléré en comparaison avec l'oxycodone pour le traitement d'accès douloureux paroxystiques chez des patients tolérants pour les opiacés.

**Financement de l'étude :** firme Cephalon qui commercialise le fentanyl transmuqueux.

**Conflits d'intérêt des auteurs :** le premier auteur déclare des liens avec une autre firme ; le troisième auteur est employé par la firme Cephalon.

### Considérations sur la méthodologie

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Suivant les estimations de puissance, un nombre suffisant de patients est inclus. Les 2 médicaments sont titrés à la dose optimale et évalués ensuite chez tous les patients randomisés, en double aveugle bien respecté. Les outils de mesure et les seuils de pertinence clinique sont choisis en fonction de références bien précisées.

Des limites sont cependant à souligner. L'analyse de la population incluse montre qu'il s'agit principalement de patients avec des problèmes du système locomoteur (lombalgies, cervicalgies, fibromyalgie, lésion post-traumatique, syndrome douloureux régional complexe) ; les cas de neuropathie sont sous-représentés (3%) et un seul patient souffrant de cancer est inclus mais ses résultats ne sont pas repris dans l'analyse. Le score d'intensité douloureuse est en moyenne de 5,1 (ET 1,1) dans les 24 heures précédant l'évaluation, ce qui semble indiquer que la douleur était mal contrôlée chez la plupart des patients. Après une période de titration, seuls les répondeurs sont sélectionnés. Pour 56 (17%) des patients inclus dans la phase en double aveugle, la dose du médicament évalué n'était pas correctement titrée. Une analyse de sensibilité incluant ce groupe ne montre cependant pas de modification des résultats. Dans l'analyse d'efficacité, les auteurs ont inclus uniquement les patients avec au moins 1 épisode de douleurs paroxystiques, traités par fentanyl ou oxycodone. Pour les effets indésirables, ils ont par contre inclus tous les patients recrutés. L'utilité de l'oxycodone à libération immédiate versus morphine orale (beaucoup mieux évaluée et nettement moins onéreuse) n'est pas montrée<sup>2</sup> ; une comparaison du fentanyl transmuqueux versus morphine orale aurait été plus instructive.

### Interprétation des résultats

Les épisodes douloureux paroxystiques sont décrits comme un pic douloureux dont l'intensité maximale est atteinte en 10 minutes et d'une durée inférieure à 4 heures. Trois formes sont détaillées : douleur incidente, douleur idiopathique et douleur de fin de dose<sup>3</sup>. En cas de douleur chronique contrôlée, c'est la douleur incidente qui survient généralement, souvent suite à une activité ou à un mouvement. Elle s'installe très rapidement et ne dure qu'une demi-heure. La douleur idiopathique dure généralement un peu plus longtemps et son origine n'est pas connue. Pour la douleur de fin de dose, c'est le patient qui est devenu tolérant à l'opiacé administré et la douleur réapparaît longtemps avant l'heure fixée pour l'administration suivante de l'opiacé. Dans ce dernier cas, la solution est d'augmenter les doses ou de réduire les intervalles de dose. Les patients inclus dans l'étude analysée ici semblent présenter surtout une douleur incidente, mais ceci n'est pas spécifié par les auteurs.

Les données des phases de titration montrent une correspondance probable entre les doses optimales pour le fentanyl transmuqueux et l'oxycodone à libération immédiate. L'effet analgésique de 200 µg de fentanyl transmuqueux correspond à celui de 15 mg d'oxycodone instant. Par contre, il n'y a pas de lien entre le traitement de base et la dose titrée. Ceci plaide en faveur de la nécessité de titrer aussi le traitement analgésique adjuvant, en fonction des besoins du patient. Les auteurs montrent une différence statistiquement significative entre les 2 médicaments de 0,22 point sur une échelle allant de 0 à 10 pour la diminution de l'intensité de la douleur 15 minutes après l'administration du médicament. La pertinence clinique d'une telle différence pose question. Une enquête réalisée après cette étude montre que les patients se disent plus satisfaits avec le fentanyl transmuqueux

qu'avec l'oxycodone instant. L'étude se limite à une évaluation de 3 522 épisodes sur une moyenne de 15,9 jours. Aucune conclusion n'est donc possible à plus long terme, quant à l'intensité de la douleur, au nombre d'épisodes paroxystiques et au comportement du patient (accoutumance). Une synthèse de la Cochrane Collaboration concernant les douleurs paroxystiques chez des patients souffrant d'un cancer<sup>4</sup> conclut à l'efficacité du fentanyl transmuqueux dans le traitement des douleurs paroxystiques en termes de score d'intensité de la douleur plus bas et de meilleure diminution de la douleur versus placebo (1 étude) et versus morphine à libération normale (1 étude, 75 patients traités et évalués).

### Effets indésirables

Parmi les 320 patients recevant un des médicaments évalués, 162 signalent au moins un effet indésirable. Ceux-ci sont typiques des opiacés, les nausées étant les plus fréquents. Ces effets indésirables ont été plus fréquents pendant la phase de titration. Ils ont aussi provoqué des sorties d'étude : 36 patients ont quitté l'étude en phase de titration et 3 dans la phase de traitement en double aveugle.

### Conclusion de Minerva

Cette étude conclut à une plus-value du fentanyl transmuqueux versus oxycodone à libération immédiate dans une population sélectionnée de patients avec douleur chronique (liée au système locomoteur principalement) et ayant répondu au traitement évalué. La différence entre les deux médicaments est cependant de pertinence clinique limitée.

### Pour la pratique

Le guide de pratique de SIGN<sup>5</sup> concernant la prise en charge des épisodes de douleurs paroxystiques chez des patients avec douleur chronique suite à un cancer recommande d'établir ce diagnostic de manière correcte et de traiter avec un opiacé à action rapide. Ce guide ne se prononce pas sur la différence d'efficacité entre les différents médicaments. Cette étude d'Ashburn semble montrer une plus-value du fentanyl transmuqueux versus oxycodone à libération immédiate mais la différence est de pertinence clinique faible.

### Références

1. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34.
2. Oxycodone. forme à libération immédiate : pas plus d'utilité démontrée que pour la forme LP. *Rev Prescr* 2005;25:9-1 à 9-3 (site web).
3. McCarberg B. The treatment of breakthrough pain. *Pain Medicine* 2007;8(Suppl1):S8-13.
4. Zeppetella C, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. November 2008.