

UTILISATION DE L'OXYNORM® INSTANT VERSUS TRADONAL® ODIS, ANTALGIQUES DE PALIER 2 DANS UN SERVICE D'URGENCE : une étude monocentrique comparative, randomisée en double aveugle, de non-infériorité

C. VAN BRUSSEL (1), Q. DELEFORTRIE (2), B. KERZMANN (3), C. GRÉGOIRE (4), J.-F. ADAM (5)

RÉSUMÉ : La douleur est l'un des motifs de consultation le plus fréquent en salle d'urgence. Au sein du palier 2, l'utilisation du tramadol est la plus fréquente malgré ses effets secondaires fréquents. Des données de la littérature suggèrent une équivalence en termes d'analgésie entre l'oxycodone et le tramadol. Nous avons tenté de montrer la non-infériorité de l'oxycodone (Oxynorm® instant) en comparaison au tramadol (Tradonal® odis) dans un service d'urgence. Cette étude est prospective monocentrique randomisée menée au sein d'une population de patients désignés comme ambulants. Les patients inclus recevaient 1 g de paracétamol et une dose de tramadol ou d'oxycodone ajustée au poids corporel. Une échelle numérique simple (EN), outil d'évaluation de la douleur, a été réalisée toutes les 30 minutes, accompagnée par la prise des paramètres cliniques. Nous avons étudié un total de 121 patients. La moyenne de la différence entre la moyenne de Δ EN du groupe oxycodone et la moyenne de Δ EN du groupe tramadol est de -1,47 (IC à 95 % -9,42 – 6,48). L'intervalle de confiance ne vient pas croiser la valeur de -10 fixée comme la perte d'efficacité acceptable, ce qui nous permet de conclure à la non-infériorité de l'oxycodone par rapport au tramadol. Il n'y a pas d'association significative entre le traitement et le fait de présenter des effets secondaires.

MOTS-CLÉS : Douleur - Oxycodone - Tramadol - Urgence - Efficacité - Tolérance

**OXYNORM® INSTANT VERSUS TRADONAL® ODIS AS LEVEL 2
ANALGESIC IN AN EMERGENCY SERVICE : A MONOCENTRIC DOUBLE
BLIND RANDOMIZED NON-INFERIORITY STUDY**

SUMMARY : Pain is one of the most common reasons for consultation in the ER. As far as class II analgesics are concerned, tramadol is most usually used. According to some data from the literature, it would seem that oxycodone and tramadol are equivalent in terms of analgesia. We have tried to prove that oxycodone (Oxynorm® instant) is not less effective than tramadol (Tradonal® odis) in an emergency unit. This is a prospective, monocentric, randomized study carried out amongst ambulatory patients. Those included in the study were given 1 g of paracetamol and a weight-adjusted dose of either tramadol or oxycodone. Every 30 minutes, a simple numerical scale (NS) was established and the clinical parameters were checked. We studied a total of 121 patients divided into 2 groups. There is an average difference of -1.47 between the average Δ NS of the oxycodone group and the average Δ NS of the tramadol group, with a confidence interval of 95 % (-9.42 – 6.48). The confidence interval does not cross the -10 line considered as the acceptable loss of efficiency, which allows us to conclude that oxycodone is not inferior to tramadol. As far as the adverse effects studied are concerned, there is no significant link between the treatment and the appearance of any side effect.

KEYWORDS : Pain - Oxycodone - Tramadol - Emergency - Efficacy - Safety

INTRODUCTION

La douleur est l'un des motifs de consultation le plus fréquent en salle d'urgence, tous âges et sexes confondus. Une étude multicentrique française montre que 86,4 % des patients présentent une douleur à leur admission aux urgences. Elle est plus fréquente en milieu traumatique (81 %) qu'en secteur médical adulte (31 %) (1, 2).

Il est maintenant admis que la prise en charge antalgique doit être multimodale, incluant des moyens non médicamenteux et des moyens médicamenteux. L'EVA (échelle visuelle analo-

gique) et l'EN (échelle numérique simple) sont les échelles les plus communément acceptées pour évaluer l'intensité d'une douleur (3-6). Les objectifs thérapeutiques recommandés par les experts sont une EVA inférieure à 30 mm ou une EN inférieure à 30 (7), avec un score de sédation de 2 sur l'échelle de Ramsay (Tableau I).

L'antalgie des douleurs faibles à modérées par voie orale, que nous abordons dans cette étude, se fait via des antalgiques de palier 1 ou 2 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), utilisés seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques. Cette antalgie ne doit souffrir d'aucun retard et doit donc débuter dès la prise en charge par l'infirmier d'accueil et d'orientation.

Celui-ci peut, selon les protocoles établis localement, avoir recours aux antalgiques de paliers 1 et 2 en association ou non avec

(1) Assistant, (3) Chef de Service, (4), Résident, Service des Urgences, Notre Dame de Grâce, Gosselies, Belgique.

(2) Assistant, Service de Biologie Clinique, Notre Dame de Grâce, Gosselies, Belgique.

(5) Chef de Service, Soins intensifs et Département de Médecine aiguë, Notre Dame de Grâce, Gosselies, Belgique.

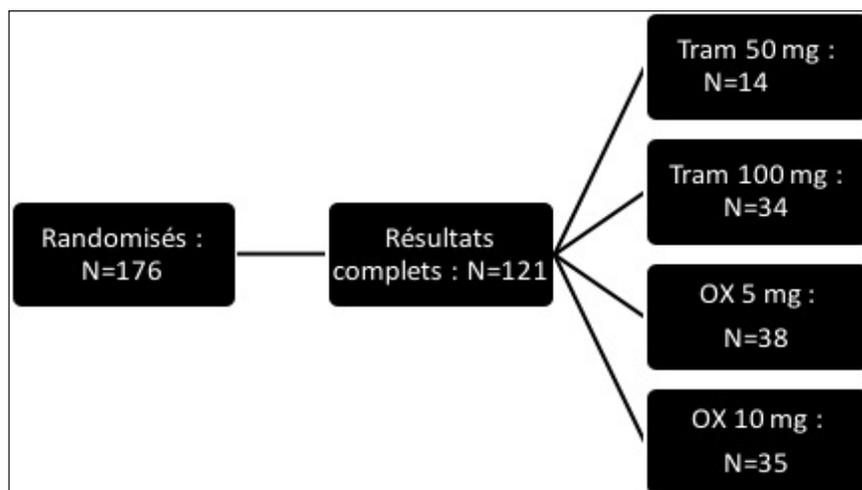


Figure 1. Répartition des patients recrutés dans l'étude.
Tram = tramadol
Ox = oxycodone

TABLEAU I. SCORE DE SÉDATION SELON RAMSAY ET COLL. (8)

SCORE	CLINIQUE
1	Patient anxieux, agité
2	Patient orienté, coopérant et calme
3	Patient répondant aux ordres
4	Patient endormi mais réponse nette lors de la stimulation de la glabelle ou au bruit
5	Patient endormi avec réponse faible, voire inexistante aux stimulations
6	Patient endormi avec absence de réponse aux stimulations nociceptives

d'autres thérapeutiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, ...).

Au sein du palier 2, une molécule constitue très souvent un premier choix aux urgences : le tramadol. Cependant, l'utilisation du tramadol engendre souvent des manifestations indésirables dont les plus fréquemment rapportées sont les nausées, vomissements, étourdissements, maux de tête, somnolence, sudation et fatigue. Pourtant, des données de la littérature montrent le potentiel d'équianalgésie de l'oxycodone face au tramadol lorsqu'ils sont utilisés en postopératoire (9-15), avec une moindre incidence des effets secondaires classiques. Ainsi, Wirz et coll. (16) ont comparé le tramadol et l'oxycodone (Oxynorm®) dans le cadre d'une analgésie post-opératoire et ont mis en évidence qu'il n'existe pas de différence en termes

de soulagement et de dépression respiratoire observée avec ces deux molécules, mais que les patients traités par l'Oxynorm® présentent moins de nausées et vomissements.

De plus, l'utilisation de l'oxycodone semble être intéressante pour passer d'une analgésie de palier 2 à une analgésie de palier 3 sans avoir recours à une voie intraveineuse (IV); en effet, de petites doses d'oxycodone pourraient être assimilées au palier 2 tandis qu'une simple augmentation posologique *per os* de cette médication permettrait un passage au palier 3. Ainsi, Sebastian (17) a mis en évidence une efficacité similaire de l'oxycodone IV et du piritramide IV, avec moins d'effets secondaires pour les patients traités par Oxynorm®.

L'étude que nous avons menée a pour but primaire de démontrer la non-infériorité d'une petite dose d'oxycodone (Oxynorm® instant) en comparaison à une dose classique de tramadol (Tradonal® odis). Pour ce faire, nous avons comparé la diminution de l'intensité douloureuse (Δ EN) en utilisant l'échelle numérique simple (de 0 à 100). Cette échelle est d'utilisation aisée, validée en salle d'urgence et permet de suivre la variation de la douleur. Ce Δ EN correspond à la différence entre l'EN initiale et celle mesurée 60 minutes après l'administration du traitement. Nous avons enfin analysé les manifestations indésirables des deux molécules et leur fréquence de survenue dans chacun des groupes étudiés.

MÉTHODES

Cette étude prospective monocentrique randomisée a été menée au sein du service des urgences de la clinique Notre-Dame de Grâce

de Gosselies, hôpital général qui accueille environ 35.000 patients par an. Le recrutement est effectué au sein d'une population de patients classés en classe 4 ou 5 selon l'échelle française de triage (CIMU), utilisée en routine à Gosselies. Cette classe de patients est orientée vers le secteur dit «ambulatoire» des urgences où les patients sont stables, ne présentent pas ou peu de comorbidités et sont le plus souvent victimes d'un traumatisme isolé et de faible cinétique.

A) PATIENTS

Était éligible pour la randomisation tout patient âgé de plus de 18 ans, orienté vers le secteur ambulatoire du service des urgences pour une douleur aiguë décrivant une EN > 30 lors de son admission. Les critères d'exclusion étaient : un refus ou une incapacité de participer à l'étude (refus de signer le consentement éclairé ou consentement impossible à recueillir), les patients présentant une pathologie respiratoire au sens large (bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme...), les personnes connues pour une allergie à la substance active ou à l'un des excipients et celles présentant une contre-indication aux opioïdes (dépression respiratoire sévère accompagnée d'hypoxie, taux accrus de dioxyde de carbone dans le sang (hypercapnie), cœur pulmonaire ou iléus paralytique).

B) TRAITEMENTS

Les patients répondant aux critères d'inclusion et qui ne présentaient pas de critères d'exclusion ont été randomisés en deux groupes. La randomisation a été pratiquée en aveugle (un médecin ne participant pas à l'analyse ni au suivi des données ayant réalisé une liste de randomisation). L'analyse des données étaient également réalisée en aveugle. Les patients inclus ont reçu de l'infirmière d'accueil et d'orientation un sachet opaque portant un numéro correspondant à la liste de randomisation et contenant un comprimé de paracétamol 1 g, associé soit à une dose de tramadol (Tradonal® odis), soit à une dose d'oxycodone (Oxynorm® instant). La dose de tramadol et d'oxycodone était adaptée au poids du patient : les patients de moins de 70 kg ont reçu 50 mg de tramadol ou 5 mg d'oxycodone et ceux de plus de 70 kg ont reçu 100 mg de tramadol ou 10 mg d'oxycodone, à savoir des doses équivalentes à celles utilisées dans l'étude de Wirz et coll. (16).

C) CRITÈRES D'ÉVALUATION

Une EN simple a été utilisée toutes les 30 minutes, accompagnée par la prise des paramètres (saturation en oxygène, fréquence respiratoire et pulsations) et les résultats étaient consignés dans un document de 3 pages jusqu'à la sortie du patient des urgences. La décision de recourir à des doses ou des antalgiques supplémentaires était évaluée par le médecin en charge du patient. On admet que les doses données à l'arrivée du patient sont équivalentes à un palier 2. Par précaution, un tableau reprenant le contenu de chaque sachet était consultable dans le service en cas de manifestations indésirables majeures nécessitant une intervention rapide et ciblée. Les patients devaient également remplir un questionnaire de satisfaction; celui-ci a permis de croiser les observations faites par l'évaluateur avec le ressenti des patients. Un effet secondaire rapporté par un patient était pris en compte même s'il n'était pas repris dans les observations médicales.

D) MÉTHODES STATISTIQUES

Après recueil des résultats, le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour confirmer la normalité des deux populations et le test de Levene afin de vérifier que les variances sont homogènes entre les différentes populations comparées. Ensuite, l'étude de non-infériorité a été réalisée (comparaison des Δ EN) avec un intervalle de confiance à 95 %. Notre hypothèse de non-infériorité acceptait une perte d'efficacité correspondant à une diminution inférieure ou égale à -10. Enfin, le test Khi 2 a été utilisé pour comparer l'incidence de survenue des effets secondaires avec les deux médications.

RÉSULTATS

Le recrutement a duré du 23/02/2015 au 17/02/2016 et a permis de randomiser 176 patients. Parmi ceux-ci, 55 ont été exclus (31 patients pour lesquels l'EN initiale n'était pas mentionnée, 2 patients mineurs et 22 patients chez qui nous ne possédions pas l'EN à 60 minutes). Finalement, nous avons étudié un total de 121 patients répartis comme décrit dans la Figure 1.

L'âge moyen au sein de notre population est de 39,9 ans, avec une proportion équivalente entre les sexes (60 femmes et 61 hommes).

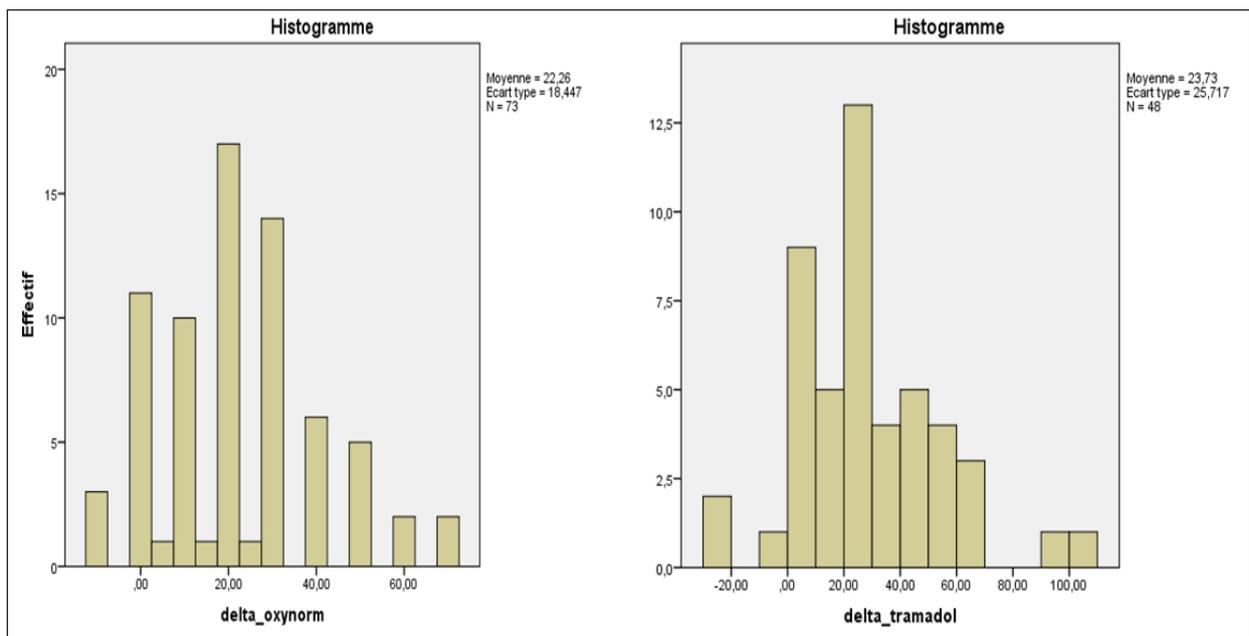


Figure 2. Illustration de la distribution de la réponse antalgique enregistrée chez les patients des deux groupes traités par oxycodone ou tramadol.

A) EFFICACITÉ ANTALGIQUE

Afin de démontrer une non-infériorité, deux conditions préalables sont nécessaires; les deux populations doivent être normales et présenter une variance égale. Le test de Shapiro-Wilk montre une p valeur de 0,008 pour l’oxycodone et 0,019 pour le tramadol. Ces résultats indiquent une population non normale dans les deux groupes. Toutefois, à la vue de la distribution graphique proche d’une distribution gaussienne (Figure 2), nous les avons considérées comme normales pour la suite de l’analyse statistique.

Par ailleurs, les populations étudiées présentent une variance égale ($\Delta EN = 3,666$ avec $p = 0,058$).

Avec ces deux conditions d’application, nous avons calculé la différence d’efficacité entre les deux groupes avec un intervalle de confiance de 95 % afin d’investiguer la non-infériorité de l’oxycodone par comparaison au tramadol. La moyenne EN initiale pour le groupe oxycodone était de 69.86 (IC 95 % : 65,8 – 74) et de 70,8 (IC 95 % : 66,3 – 75,3) pour le groupe tramadol. En utilisant le test de Wilcoxon nous n’avons pas mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes ($p > 0,05$). La moyenne EN après 60 minutes était de 47,6 (IC 95 % : 42,3 – 52,9) pour le groupe oxycodone et de 47,1 (IC 95 % : 40,1 – 54) pour le groupe tramadol. La moyenne

des ΔEN à 60 minutes pour l’oxycodone est de 22,26 tandis que la moyenne pour le groupe tramadol est de 23,72, ce qui montre que le groupe tramadol tend à produire une meilleure diminution de la douleur (un delta plus grand traduit une plus grande diminution de la douleur). Cependant, cette différence est faible dans son expression clinique; rappelons que l’échelle utilisée va de 0 à 100. La moyenne de la différence entre la moyenne de ΔEN du groupe oxycodone et la moyenne de ΔEN du groupe tramadol est de -1,47, avec un large intervalle de confiance à 95 % (- 9.42 – 6.48) (Figure 3). L’intervalle de confiance ne vient pas croiser la valeur de -10 fixée comme la perte d’efficacité acceptable et l’on peut rejeter l’hypothèse nulle avec un alpha de 0.05; la non-infériorité de l’oxycodone par rapport au tramadol est ainsi démontrée avec une puissance calculée de 70 %.

B) MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES

Aucun des patients n’a présenté les critères retenus (diminution de 5 % de la saturation en oxygène durant l’observation et/ou une fréquence respiratoire inférieure à 12/min). Nous n’avons donc pas observé d’effets secondaires respiratoires aux doses utilisées, et ce dans les deux groupes.

Pour les effets secondaires étudiés, il n’y a pas d’association significative entre le choix du

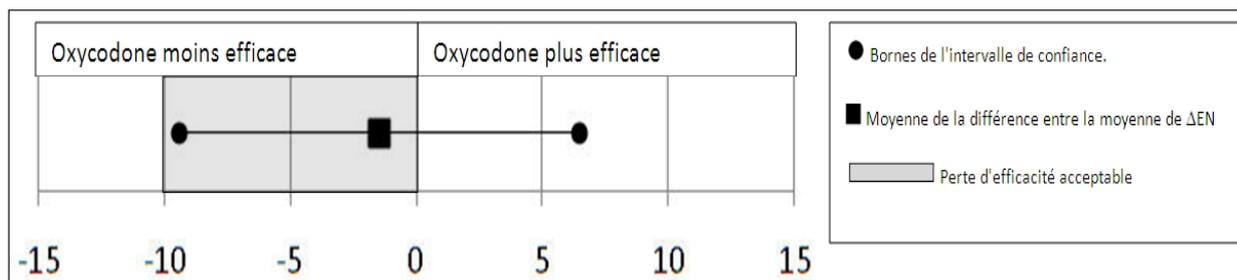


Figure 3. Moyenne et intervalle de confiance à 95 % de la diminution de l'intensité douloureuse (Δ EN) à 60 minutes avec l'oxycodone en comparaison avec le tramadol.

traitement et le fait de présenter des manifestations indésirables (Tableau II). Etant donné le faible nombre de vomissements (une fois dans le groupe oxycodone) et la survenue de bouffées de chaleur (3 fois dans le groupe tramadol), cette analyse n'a que peu de valeur pour ces deux manifestations indésirables.

D'autres effets secondaires ont été relevés, soit par les soignants, soit dans le questionnaire de satisfaction: pour l'oxycodone, une réaction allergique, une douleur épigastrique, trois descriptions de vision trouble (bleue) et une sensation de bras pesant; pour le tramadol, un épisode d'euphorie, une douleur abdominale et un appel 1 heure après passage pour vertiges. Un patient traité par tramadol a dû être allongé, mis sous perfusion et a bénéficié d'un antiémé-

tique suite à des nausées majeures et des vertiges importants.

Il n'y a pas eu de différences en ce qui concerne l'évolution des paramètres cliniques entre les deux groupes. Aucun patient n'a dû être hospitalisé.

DISCUSSION

Notre étude a permis de confirmer la non-infériorité de l'oxycodone par rapport au tramadol comme médicament antalgique de palier 2 aux urgences. La puissance de notre étude est de 70 %, là où on préfère en général avoir 80 %, sans doute en raison d'un échantillon trop petit et de la forte variation de la réponse clinique.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant les manifestations indésirables observées dans les deux groupes. Cette observation est en contradiction avec les résultats d'autres études. Cependant, ceci pourrait être expliqué par la faible cohorte de patients étudiée et ne nous permet pas d'affirmer un réel avantage pratique à utiliser l'oxycodone. Une étude plus importante pourrait être utile pour confirmer les conclusions de Wirz et coll. (16) sur la moindre fréquence des effets secondaires de l'oxycodone. Néanmoins, notre étude montre que l'utilisation de l'oxycodone est au moins aussi sûre que le tramadol puisqu'il n'y a pas de différence significative en termes d'effets secondaires. De plus, comme mentionné dans l'introduction, elle permet aussi de passer à une antalgie de palier 3 en poursuivant la voie orale, ce qui n'est pas négligeable au sein d'un service d'Urgences.

Un suivi de l'EN sur un plus long laps de temps serait également intéressant, tant du point de vue de l'analyse de l'efficacité que de celle des manifestations indésirables.

TABLEAU II. MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES RAPPORTÉES DANS LES DEUX GROUPES TRAITÉS

	Groupe oxycodone (n = 73)	Groupe tramadol (n = 48)	p = (Fisher)	p = (Khi Carré)
Effets respiratoires	0	0		
Nausées	18	8	0,368	0,295
Vomissements	1	0	1	0,415
Somnolence	15	13	0,509	0,404
Malaise	5	3	1	0,897
Vertiges	5	8	0,132	0,088
Bouffées de chaleur	0	3	0,031	0,060

CONCLUSION

L'oxycodone à faible dose peut être utilisée de manière aussi efficace et sûre que le tramadol en salle d'urgence.

BIBLIOGRAPHIE

- Tempelhoff C, Tempelhoff G.— La douleur dans les services d'accueil et d'urgence : Etat des lieux, étude multicentrique. *Rean Urg*, 1993, **2**, 328-330.
- Berthier F, Le Conte P, Garrec F, et al.— Analyse de la prise en charge de la douleur aiguë dans un service d'accueil et d'urgence. *Rean Urg*, 1998, **7**, 281-285.
- Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ.— Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med*, 2001, **8**, 1153-1157.
- Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ.— Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 2003, **10**, 390-392.
- Ricard-Hibon A, Leroy N, Magne M, et al.— Evaluation de la douleur aiguë en médecine préhospitalière. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1997, **16**, 945-949.
- Blettery B, Ebrahim L, Honnart D, et al.— Les échelles de mesure de la douleur dans un service d'accueil et d'urgence. *Rean Urg*, 1996, **5**, 691-697.
- Vivien B, Adnet F, Bounes V, et al.— Sédation et analgésie en structure d'urgence (Réactualisation de la Conférence d'experts de la Sfar de 1999). *Ann Fr Anesth Réa*, 2010, **29**, 934-949.
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, et al.— Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ*, 1974, **2**, 656-659.
- Olkola KT, Hamunen K, Seppala T, et al.— Pharmacokinetics and ventilatory effects of intravenous oxycodone in post-operative children. *Br J Clin Pharmacol*, 1994, **38**, 71-76.
- Sunshine A, Olson NZ, Colon A, et al.— Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in post-operative pain. *J Clin Pharmacol*, 1996, **36**, 595-603.
- Curtis GB, Johnson GH, Clark P, et al.— Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a post-operative pain model. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999, **55**, 425-429.
- Poyhia R, Vainio A, Kalso E.— A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage*, 1993, **8**, 63-67.
- Tanskanen P, Kytta J, Randell T.— Patient-controlled analgesia with oxycodone in the treatment of post-craniotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999, **43**, 42-45.
- Reuben SS, Connelly NR, Maciolek H.— Post-operative analgesia with controlled-release oxycodone for outpatient anterior cruciate ligament surgery. *Anesth Analg*, 1999, **88**, 1286-1291.
- Reuben SS, Steinberg RB, Maciolek R, et al.— Pre-operative administration of controlled release oxycodone for the management of pain after ambulatory laparoscopic tubal ligation surgery. *J Clin Anesth*, 2002, **14**, 223-227.
- Wirz S, Wartenberg HC, Witmann M, et al.— Post-operative pain therapy with controlled release oxycodone or controlled release tramadol following orthopedic surgery: A prospective, randomized, double-blind investigation. *The Pain Clinic*, 2005, **17**, 367-376.
- Sebastian H.— Patientenkontrollierte i.v. - Analgesie mit Piritramid vs. Oxycodone. *Der Schmerz*, 2014, **28**, 614-621.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr B. Kermann, Clinique Notre Dame de Grâce, 6041 Gosselies, Belgique.
Email : benjamin.kerzmann@cndg.be