



**HAL**  
open science

## Indication de l'oxycodone dans la douleur aiguë

Leah Guichard, Valéria Martinez

► **To cite this version:**

Leah Guichard, Valéria Martinez. Indication de l'oxycodone dans la douleur aiguë. *Oxymag*, 2021, 34 (179), pp.17-19. 10.1016/j.oxy.2021.05.005 . hal-03329888

**HAL Id: hal-03329888**

**<https://hal.science/hal-03329888>**

Submitted on 2 Aug 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## Dochead dossier

### Sous-dochead Prendre en charge la douleur aiguë

#### pharmacologie

#### Indication de l'oxycodone dans la douleur aiguë

#### Leah Guichard<sup>a</sup>

Praticien hospitalier, anesthésiste, spécialiste de la douleur

#### Valeria Martinez<sup>a,\*,b,c</sup>

Professeur des universités, anesthésiste spécialiste de la douleur

<sup>a</sup> Service d'anesthésie, hôpital Raymond-Poincaré, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 104 boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

<sup>b</sup> Institut national de la santé et de la recherche médicale, U-987, hôpital Ambroise-Paré, centre d'évaluation et de traitement de la douleur, 9 avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

<sup>c</sup> Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 55 avenue de Paris, 78035 Versailles, France

\* *Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : [valeria.martinez@aphp.fr](mailto:valeria.martinez@aphp.fr) (V. Martinez).

## Résumé

Parmi les opioïdes, l'oxycodone a une meilleure biodisponibilité orale que la morphine, mais leurs limites d'utilisation sont les mêmes. Il n'existe pas actuellement d'arguments dans la littérature pour privilégier la prescription d'oxycodone pour la réduction de la douleur aiguë. La morphine reste l'antalgique de référence, même si l'oxycodone peut s'avérer une alternative.

© 2021

**Mots clés** – antalgique ; douleur aiguë ; morphine ; oxycodone

## Summary à traduire

© 2021

### Keywords à traduire et à placer dans l'ordre alphabétique

L'utilisation des opioïdes varie en fonction des pays, avec une différence entre l'Amérique du Nord et les pays européens, notamment la France. En 2008, la morphine représentait dans l'Hexagone de loin la majorité des prescriptions postopératoires avec 62,3 %, suivie du tramadol à 15,2 %, puis de la nalbuphine, 11,5 % [1]. Cette utilisation a aussi évolué avec le temps. En 2013, l'étude européenne Pain Out retrouve une utilisation postopératoire d'oxycodone de 12,9 % et 27,1 % pour la morphine [2].

Parmi les causes importantes responsables de cette modification de prescription, nous retrouvons les contraintes et inconvénients de la prescription de la morphine : prescription médicale mal suivie en l'absence d'autoadministration ; biodisponibilité de la voie orale limitée ; effets secondaires gênants,

surtout nausées et vomissements ; accumulation de métabolites chez le sujet âgé avec impact sur la tolérance ; et majoration des effets secondaires.

L'arrivée sur le marché à la fois de nouveaux opioïdes et de nouvelles formes, notamment le tramadol et l'oxycodone, a élargi le panel d'opioïdes prescrits avec l'idée de pallier les limites de la morphine. Mais qu'en est-il vraiment ? L'oxycodone peut-elle apporter un bénéfice supérieur à la morphine, ou aurait-elle les mêmes limites ?

## **T1 Intérêt de l'oxycodone dans la douleur aiguë**

Un grand nombre d'études se sont intéressées au bénéfice de l'oxycodone en douleur aiguë, seule ou associée à des traitements de palier 1, comme le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'association synergique entre l'oxycodone et le paracétamol a été signalée comme particulièrement efficace après certaines douleurs modérées ou même sévères en postopératoire, par exemple [3]. Une revue Cochrane a permis de clarifier les avantages d'une telle association [4]. L'analyse de 20 travaux incluant 2 641 patients a permis de démontrer que, pour une association de 10 mg d'oxycodone et de 650 mg de paracétamol, le nombre de sujets qu'il faudrait traiter pour soulager au moins 50 % des patients était de 2,7 contre 4,6 en moyenne pour 15 mg d'oxycodone seule. La durée d'efficacité de cette association était de dix heures environ, contre quatre heures pour une même association avec des doses deux fois plus faibles [4].

D'autres types d'association ont été également étudiés : la combinaison d'oxycodone et d'ibuprofène offre une efficacité analgésique supérieure à celle obtenue par chaque agent seul, à l'exception d'une durée d'action analgésique identique. Quant aux effets indésirables, ils ne sont pas plus fréquents dans le groupe "oxycodone et ibuprofène" que dans chaque groupe étudié séparément [5].

Nous retrouvons beaucoup d'articles en faveur du rôle de l'oxycodone dans la douleur aiguë, notamment postopératoire. Nous ne remettons pas en question ce bénéfice, mais nous pouvons nous poser les questions suivantes : quel est l'avantage de l'oxycodone par rapport à la morphine en douleur aiguë ? Quelles sont ses limites ?

## **T1 Pharmacodynamie de l'oxycodone**

L'oxycodone est un agoniste semi-synthétique  $\mu$  et  $k$  ayant des propriétés similaires à celles de la morphine. La biodisponibilité de l'oxycodone est de 60-87 %, en comparaison de celle de la morphine qui est plus faible, 33 %.

L'efficacité de l'oxycodone est équivalente à celle de la morphine, avec un ratio de 1/1 pour la forme intraveineuse (IV) (1 mg d'oxycodone = 1 mg de morphine) et de 1/2 pour la forme orale (5 mg d'oxycodone = 10 mg de sulfate de morphine) (*tableau 1*).

## **T2 Variabilité dépendante de la génétique**

La variabilité interindividuelle touche beaucoup d'opioïdes, l'oxycodone n'en fait pas exception. En postopératoire de cholécystectomie par laparoscopie, l'oxycodone a été titrée et des dosages ont été faits quand les patients étaient douloureux (douleur > 3) et quand ils étaient soulagés (douleur < 3), afin d'évaluer la concentration minimale analgésique efficace, avec une grande dispersion des données, montrant une grande variabilité interindividuelle [6].

L'oxycodone est métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P3A4, principalement en noroxycodone très faiblement active, et par le cytochrome P2D6, donnant de l'oxymorphone qui a une affinité pour les récepteurs morphiniques dix fois plus élevée que celle de la molécule mère, mais dont les concentrations dans le plasma et dans les urines restent très faibles [7]. L'activité analgésique de l'oxycodone dépend donc principalement de la molécule mère.

Un polymorphisme génétique des enzymes associés au métabolisme de l'oxycodone a pour risque l'augmentation de l'efficacité de ce produit. Par exemple, un inhibiteur du cytochrome P3A4 peut augmenter la concentration en oxycodone et donc accroître son efficacité analgésique et ses effets secondaires. Tel est également le cas pour des patients qui métabolisent très rapidement l'oxycodone en oxymorphone : les *Ultrarapid Metabolizers* sont susceptibles, comme pour les antalgiques de palier 2, d'entraîner des effets secondaires chez des patients traités par ce médicament [8].

## **T2 Comparaison à la morphine**

Plusieurs études ont comparé l'oxycodone à la morphine : en analgésie contrôlée par le patient (*patient controlled analgesia* [PCA]), morphine *versus* PCA oxycodone après hystérectomie laparoscopique [9] ; en bolus simple après chirurgie abdominale (oxycodone *versus* morphine) [10] ; oxycodone associée au paracétamol *per os versus* PCA morphine pour les douleurs après césarienne [11] ; oxycodone à libération prolongée (LP) et libération immédiate *versus* PCA morphine après prothèse totale de hanche (PTH) [12]. La morphine et l'oxycodone IV ont été comparées après néphrolithotomie percutanée [13], ainsi que l'oxycodone associée à la naloxone *versus* PCA morphine en chirurgie cardiaque [14]. La littérature est riche en comparaison de l'oxycodone à la morphine, sous différents modes d'administration, mais sans résultats francs en faveur de l'une ou l'autre des molécules.

Une étude française récemment publiée a comparé chez deux cent quarante et un patients opérés de PTH la PCA oxycodone à la PCA morphine [15]. Les auteurs n'ont pas trouvé de bénéfice clinique de l'oxycodone par rapport à la morphine. Les deux molécules avaient une même efficacité et une incidence d'effets secondaires comparable.

## **T1 Prescriptions particulières**

Ses métabolites n'étant pas actifs, l'effet de l'oxycodone ne dépend que de sa concentration systémique.

## **T2 Posologie avec l'âge**

La variabilité importante de la concentration systémique est responsable d'une augmentation de l'exposition en moyenne de 40 à 80 % de l'oxycodone chez le patient de plus de 70 ans par rapport à un adulte jeune après injection IV [16]. Cette variabilité est liée aux caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques de la molécule, avec un risque de surdosage chez le sujet âgé et une nécessité de réduction des doses comme pour les autres opioïdes.

## **T2 Insuffisance rénale**

Dans le cas d'insuffisance rénale, il est recommandé de réduire les doses en fonction du degré de la maladie pour l'oxycodone comme pour la morphine [17]. La première et ses métabolites sont

éliminés essentiellement par le rein. La demi-vie d'élimination de l'oxycodone est de 8,2 heures pour la forme LP. L'insuffisance rénale nécessite une adaptation des posologies et/ou un espacement des prises dans le temps car les concentrations plasmatiques d'oxycodone sont augmentées, ce qui se traduit cliniquement par une majoration de la sédation.

## T2 Recommandations des sociétés savantes

La Société française d'anesthésie et de réanimation ainsi que la Société française d'évaluation et de traitement de la douleur se sont positionnées dernièrement pour recommander de prescrire un opiacé fort (morphine ou oxycodone), préférentiellement par voie orale, en cas de douleurs postopératoires sévères ou insuffisamment calmées par les antalgiques des paliers inférieurs, et cela quel que soit l'âge (G1+, accord fort) [18]. La morphine reste l'opiacé de référence en postopératoire.

## T1 Méusage

L'oxycodone est le premier opioïde détourné à des fins toxicomaniaques aux États-Unis.

Celle à action prolongée est formulée pour libérer de l'oxycodone sur une longue période. Or, si elle est écrasée ou croquée ou encore inhalée par le nez, ou injectée, l'oxycodone sera libérée et absorbée rapidement, produisant un effet d'euphorie semblable à celui de l'héroïne. Pour cette raison, on la qualifie souvent d'« *héroïne des pauvres* » [19] (*encadré 1*). En France, avec l'augmentation de prescription de l'oxycodone, le risque d'usage détourné et de méusage augmente, mais sans pour autant se retrouver dans la situation soulignée aux États-Unis ou au Canada.

## T1 Conclusion

L'analgésie multimodale reste la règle d'or incontestable depuis des années avec pour but la réduction de la consommation en opioïdes de manière à diminuer les risques d'évènements indésirables et la possibilité d'hyperalgésie induite. L'oxycodone a une meilleure biodisponibilité orale que la morphine, mais a aussi les mêmes limites que cette dernière, sans arguments pour privilégier sa prescription. La morphine reste donc l'antalgique de référence, même si l'oxycodone peut constituer une alternative.

## Encadré flottant

### Trois idées fausses sur l'oxycodone

|  |   |
|--|---|
| <b>L'oxycodone est plus efficace dans la douleur neuropathique</b>     | Cela n'a jamais été démontré chez l'homme   |
| <b>L'oxycodone est l'opioïde à utiliser dans l'insuffisance rénale</b> | La clairance de l'oxycodone et de ses métabolites est réduite en cas d'insuffisance rénale. Les mêmes précautions s'imposent avec la morphine |
| <b>L'oxycodone donne moins de délire et de confusions</b>              | Aucune preuve n'est disponible  |

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Fletcher D, Mardaye A, Fermanian C, et al. [A national survey of postoperative pain management in France: influence of type of surgical centres]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27(9):700-8.
- [2] Zaslansky R, Rothaug J, Chapman CR, et al. PAIN OUT: the making of an international acute pain registry. *Eur J Pain* 2015;19(4):490-502.
- [3] Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, et al. Oxycodone/paracetamol: a low-dose synergic combination useful in different types of pain. *Clin Drug Investig* 2010;30 Suppl 2:3-14.
- [4] Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009(3):CD002763.
- [5] Derry S, Derry CJ, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus oxycodone for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(6):CD010289.
- [6] Kokki M, Broms S, Eskelinen M, et al. Analgesic concentrations of oxycodone--a prospective clinical PK/PD study in patients with laparoscopic cholecystectomy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;110(5):469-75.
- [7] Samer CF, Daali Y, Wagner M, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol* 2010;160(4):919-30.
- [8] Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, et al. The hypoalgesic effect of oxycodone in human experimental pain models in relation to the CYP2D6 oxidation polymorphism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104(4):335-44.
- [9] Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, et al. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109(4):1279-83.
- [10] Kalso E, Pöyhiä R, Onnela P, et al. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35(7):642-6.
- [11] Davis KM, Esposito MA, Meyer BA. Oral analgesia compared with intravenous patient-controlled analgesia for pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):967-71.
- [12] Rothwell MP, Pearson D, Hunter JD, et al. Oral oxycodone offers equivalent analgesia to intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement: a randomized, single-centre, non-blinded, non-inferiority study. *Br J Anaesth* 2011;106(6):865-72.
- [13] Pedersen KV, Olesen AE, Drewes AM, Osther PJS. Morphine versus oxycodone analgesia after percutaneous kidney stone surgery: a randomised double blinded study. *Urolithiasis* 2013;41(5):423-30.
- [14] Ruetzler K, Blome CJ, Nabecker S, et al. A randomised trial of oral versus intravenous opioids for treatment of pain after cardiac surgery. *J Anesth* 2014;28(4):580-6.
- [15] Cuvillon P, Alonso S, L'Hermite J, et al. Post-operative opioid-related adverse events with intravenous oxycodone compared to morphine: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021;65(1):40-6.

[16] Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, et al. Elimination of intravenous oxycodone in the elderly: a pharmacokinetic study in postoperative orthopaedic patients of different age groups. *Drugs Aging* 2011;28(1):41-50.

[17] Murtagh FEM, Chai MO, Donohoe P, et al. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007;21(2):5-16.

[18] Société française d'anesthésie et de réanimation. Conférences enregistrées : Congrès Sfar 2018. <https://sfar.org/formations-sfar/portail-educationnel/conferences-enregistrees-congres-sfar-2018/>.

[19] Aquina CT, Marques-Baptista A, Bridgeman P, Merlin MA. OxyContin abuse and overdose. *Postgrad Med* 2009;121(2):163-7.

**Tableau 1. Équivalence oxycodone/morphine en fonction de la voie d'administration.**

| DCI              | Ratio | Équivalence oxycodone/morphine                 |
|------------------|-------|--|
| Oxycodone PO     | 2     | 5 mg d'oxycodone PO = 10 mg de morphine orale  |
| Oxycodone IV, SC | 3     | 10 mg d'oxycodone IV = 30 mg de morphine orale |
| Oxycodone IV     | 1     | 1 mg d'oxycodone IV = 1 mg de morphine IV      |

*DCI : dénomination commune internationale ; IV : intraveineuse ; PO : per os ; SC : sous-cutanée.*

#### **Encadré 1. Coûts comparés de l'oxycodone et de la morphine**

Pour une PCA comprenant 100 mg en intraveineuse :

- morphine : 0,47 euro ;
- oxycodone : 5 euros.

Pour une administration par voie *per os* de 60 mg/jour en équivalent morphine :

- sulfate de morphine : 0,66 euro/jour ;
- oxycodone : 0,54 euro/jour.