

Oxycodone, 'objet marketing' ou alternative à la morphine

Dr Jacques POUYMAYOU, Toulouse (31), Stéphane ROBINET, Strasbourg (67)

Introduction

Is oxycodone associated with greater efficacy and fewer adverse events compared with alternative analgesics for cancer pain ? Autrement dit, est-ce que l'oxycodone est plus efficace avec moins d'effets secondaires que d'autres analgésiques dans la douleur cancéreuse ?

JAMA Clinical Evidence Synopsis

Oxycodone for Cancer Pain in Adult Patients

Mia Schmidt-Hansen, BSc, PhD; Michael I. Bennett, MB, ChB, MD, FRCP; Jennifer Hilgart, BSc, MSc

La question qui introduit une publication de Schmidt-Hansen et al. dans le JAMA de septembre 2015 [1] a attiré notre attention et nous a incité à regarder de plus près. Cette publication est, en fait, le résumé d'une Cochrane Review, publiée elle-aussi en 2015. Effectivement, depuis une dizaine d'années, un marketing agressif et particulièrement efficace nous laisse penser que l'oxycodone est l'opioïde de palier 3 qui mériterait, plus que tout autre, une place privilégiée dans nos prescriptions : meilleure efficacité avec moins d'effets secondaires, active sur les douleurs neuropathiques (*donc mixtes, ce qui est souvent le cas dans en douleur cancéreuse*) et mieux adaptée en cas d'insuffisance rénale. D'où probablement la question posée en introduction de cette publication.



Qu'en est-il au juste ? C'est ce que nous proposons d'étudier dans cet article, sur la base de publications récentes. Mais avant de rentrer dans le détail de notre analyse, lisons la réponse à la question posée par Schmidt-Hansen pour ne pas laisser planer le suspense plus longtemps.

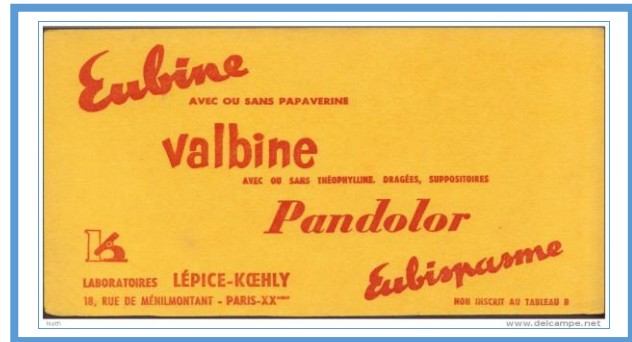
Oxycodone was not associated with superior cancer pain relief or fewer adverse effects compared with other strong opioids, such as morphine or oxymorphone. However, the quality of the evidence was low. En français : l'oxycodone n'est pas supérieure à la morphine (ou l'oxymorphone) pour la prise en charge de la douleur cancéreuse, ni mieux tolérée. Cependant le niveau de preuves est faible.

Oxycodone contre morphine, le marketing contre la référence...

Nous concentrerons notre analyse sur ces deux médicaments, directement en compétition quand il s'agit de prescrire un opioïde de palier 3 ! A eux seuls, ils couvrent presque 3/4 de l'analgésie de palier 3 dans la population française (*dont près de la moitié pour la morphine*) et nous insisterons donc sur ce qui les différencie.

1. L'oxycodone, une fausse nouveauté !

Cette molécule nous est régulièrement présentée comme une nouveauté. La réalité est tout autre. L'oxycodone a été synthétisée au début du siècle précédent [2] en Allemagne (1916). Elle est commercialisée en France depuis 1920 sous forme de suppositoire dosé à 20 mg d'oxycodone (Eubine®) dont la diffusion est confidentielle. C'est en 2002 que la firme Mundipharma lance l'Oxycontin® en France avec, semble-t-il, la volonté d'en faire un blockbuster, comme c'est le cas au niveau mondial, en particulier en Amérique du nord.



La Revue Prescrire, il est vrai généralement peu tendre avec les firmes, **accueille froidement cette fausse nouveauté et conclut que la morphine reste la référence**. La HAS, de son côté, sur la base des études disponibles, précise que l'Oxycontin® n'apporte pas d'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) par rapport aux morphiniques à libération prolongée déjà existants. Prescrire renouvellera sa position à chaque arrivée de nouvelles formes d'oxycodone (Oxynorm®, Oxynormo®, oxycodone génériques) et rappellera sa faveur pour la morphine.

Qu'à cela ne tienne, les présentations pharmaceutiques à base d'oxycodone vont prendre une part importante du marché des opioïdes de palier 3, avec d'autant plus de facilité que la morphine (Skenan® et Actiskenan® notamment) va faire l'objet d'une promotion *a minima* par la firme, BMS-Upsa, plus soucieuse de ses spécialités de paliers 1 et 2, Dafalgan® et Effaralgan®, avec ou sans codéine, qui s'inscrivent sur des marchés sans commune mesure avec celui des paliers 3.

Les autres présentations à base de sulfate de morphine, Moscontin® et Sevredol®, commercialisées par Mundipharma, sont 'sacrifiées' au profit de l'oxycodone pour laquelle elle détient une exclusivité.

Ainsi, le médicament que beaucoup considèrent comme la référence, la morphine, recule sous les coups de boutoir d'un marketing en faveur de l'oxycodone, sur la base de déterminants de prescription que nous détaillons dans les paragraphes suivants.

2. L'oxycodone est 2 fois plus puissante que la morphine

C'est par cette allégation, simpliste sur un plan pharmacologique, que va s'appuyer la promotion de ce médicament. Ce slogan, pierre angulaire du marketing de la firme, finira par atteindre son public. Il n'est pas rare d'entendre des confrères justifier l'utilisation de l'oxycodone en reprenant à leur compte cet argument promotionnel. La réalité est toute autre et mérite quelques précisions.

En premier lieu, par voie IV, les ratios d'équianalgésie entre l'oxycodone et la morphine sont de 1:1 !

Alors pourquoi sont-ils différents par voie orale ? La réponse se trouve du côté de la pharmacocinétique. L'oxycodone, il est vrai, bénéficie d'une biodisponibilité pouvant aller

jusqu'à 87% [3] (60 à 80% en moyenne). De son côté, pour un médicament à base de sulfate de morphine comme le Skenan® ou le Moscontin®, la biodisponibilité est de l'ordre de 30%, soit au moins 2 fois moins que celle de l'oxycodone. **Le ratio d'équianalgésie est plus en lien avec une différence de biodisponibilité que de potentiel analgésique des 2 substances.**

En réalité, si l'on observe ce qui se passe dans les études et ce que proposent différentes recommandations et guidelines, **le ratio d'équianalgésie semble plutôt être de 1:1,5** [4], mais cela variera bien sûr selon les individus et les variations importantes du métabolisme propres à l'oxycodone, par le biais du cytochrome P450 (ce qui n'est pas le cas pour la morphine).

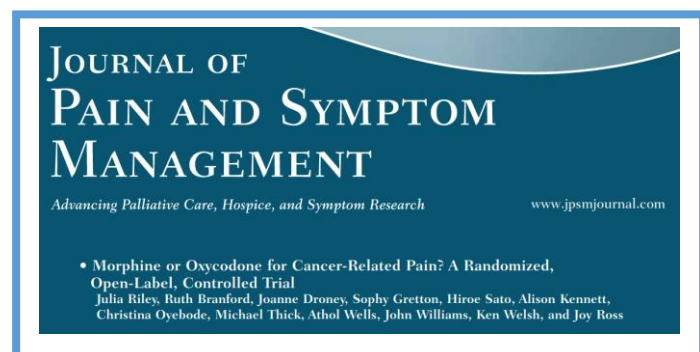
Pour résumé, l'oxycodone ne peut se prévaloir d'être 2 fois plus puissante que la morphine. On peut dire seulement, qu'en utilisant des formes orales disponibles dans les pharmacies, quand pour soulager la douleur il faut 15 mg de sulfate de morphine, il faut 10 mg d'oxycodone...mais cette règle ne vaut pas pour tous.

Cette comparaison est intéressante car, quand on parle de coût des traitements, il vaut mieux se référer à des équianalgésies observées qu'à des ratios de conversion proposés par les firmes elles-mêmes.

3. L'oxycodone est plus efficace et mieux tolérée que la morphine...

Nous l'avons vu en introduction avec la Cochrane Review de Schmidt-Hansen et al. [1]. L'oxycodone ne peut se prévaloir d'une quelconque supériorité par rapport à la morphine, qu'il s'agisse d'efficacité ou d'effets indésirables.

En 2015, une nouvelle étude a été publiée dans Journal of Pain and Symptom Management. Dans cette étude, Riley et al. [5] comparent la morphine et l'oxycodone dans des douleurs cancéreuses. Avec 200 patients suivis en prospectif, c'est la plus 'grosse' étude comparant les 2 molécules.



Les résultats confirment les données de la Cochrane Review. **Les 2 médicaments sont équivalents en termes d'efficacité et de profil d'effets indésirables**, qu'ils soient prescrits en première ou en seconde intention, ou après rotation de l'un vers l'autre.

Sur ce sujet, retenons qu'**aucune étude validée ne peut prétendre que l'oxycodone est plus efficace que la morphine avec moins d'effets secondaires.**

4. L'oxycodone est plus efficace que la morphine pour les douleurs neuropathiques ?

Il s'agit là-aussi d'un slogan marketing qui, à force d'être véhiculé, a pris la forme d'une évidence. **Mais les faits sont têtus et ils ne reposent sur aucune étude comparative objective.**

Compte-tenu de la place qu'occupent aujourd'hui les opioïdes de palier 3 dans les recommandations concernant le traitement de la douleur neuropathique (*plutôt en 3^{ème} intention*) [6], il est évident que c'est la prise en charge des douleurs mixtes qui intéresse les firmes qui promeuvent l'oxycodone et non les douleurs neuropathiques stricto sensu.

Mais l'oxycodone elle-même, est-elle efficace sur les douleurs neuropathiques comme cela est largement suggéré ? Là-aussi, **nous avons la chance de disposer d'une Cochrane Review réalisée en 2014**, sous la direction de Gaskell et al. [7] dont les conclusions, disponibles en français sur le site de la Cochrane Collaboration, sont sans ambiguïté :

Résultats principaux :

Nous avons inclus trois études totalisant 254 participants ; 204 étaient atteints de neuropathie diabétique douloureuse et 50 de névralgie post-herpétique. La taille des études variait de 45 à 159 participants. Deux études utilisaient un plan d'étude croisé et une un plan en groupes parallèles ; la durée des études était de quatre ou six semaines. L'oxycodone à libération contrôlée (oxycodone LC) a été utilisée dans les trois études, avec des doses titrées allant jusqu'à un maximum qui variait entre 60 et 120 mg par jour ; les doses moyennes obtenues étaient comprises entre 37 et 45 mg par jour. Toutes les études utilisaient un comparateur placebo, bien que dans une étude, un placebo actif (benztropine) ait été utilisé. Toutes les études présentaient une ou plusieurs sources de biais potentiels importants.

Aucune étude n'avait rendu compte de la proportion de participants ressentant un soulagement de la douleur d'au moins 50 % ou très important, alors qu'une étude rapportait la proportion avec au moins 30 % de soulagement de la douleur, deux avaient rendu compte d'un soulagement au moins modéré de la douleur, et un essai avait rapporté le nombre de participants ayant considéré le traitement comme modérément efficace. Aucune étude n'a fourni des preuves appartenant au premier ou au second tiers pour un critère de jugement de l'efficacité. Des preuves du troisième tiers indiquaient une plus grande réduction de l'intensité de la douleur et une meilleure satisfaction des patients avec l'oxycodone qu'avec le placebo dans les trois études, mais ces preuves ont été extraites principalement des données moyennes observées sur un groupe, avec des imputations à partir de la dernière observation rapportée (last observation carried forward ou LOCF) ou une analyse en per-protocole, dans de petites études d'une durée de moins de huit semaines (preuves de très faible qualité).

Les événements indésirables étaient plus fréquents avec l'oxycodone LC qu'avec placebo. Au moins un événement indésirable était ressenti par 86 % des participants sous oxycodone LC et par 63 % de ceux prenant un placebo, et le nombre de sujets à traiter pour observer un effet nuisible (NNN) était de 4.3. Les effets de l'oxycodone sur les événements indésirables graves rapportés était incertain comparé au placebo (oxycodone : 3,4 % versus placebo : 7,0 % ; RR 0,48 (intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,18 à 1,23 ; preuves de très faible qualité) ; un décès a été rapporté avec l'oxycodone LC, mais il n'était pas attribué au traitement. Les abandons en raison d'événements indésirables ne différaient pas significativement entre les groupes, survenant chez 11 % des participants avec l'oxycodone LC et 6,4 % avec le placebo (RR de 1,69 (0,83 à 3,43) ; preuves de très faible qualité). Les arrêts prématurés dus à un manque d'efficacité étaient moins fréquents avec l'oxycodone LC (1,1 %) que le placebo (11 %), avec un NST pour éviter un arrêt prématuré de 10 (RR 0,12 (0,03 à 0,45) ; preuves de très faible qualité).

Nous n'avons trouvé aucune étude pertinente dans les douleurs neuropathiques chroniques autres que la neuropathie diabétique douloureuse ou la névralgie post-herpétique ou la fibromyalgie.

Conclusions des auteurs

Aucune preuve convaincante, non biaisée, ne suggère que l'oxycodone soit utile dans le traitement de personnes souffrant de neuropathie diabétique douloureuse ou de névralgie post-herpétique. Il n'existe aucune preuve pour d'autres types de douleur neuropathique, ou pour la fibromyalgie. Les événements indésirables typiques des opioïdes semblent être fréquents.

Sur ce chapitre des douleurs neuropathiques, il n'est pas utile de s'étendre plus. Peu d'études non biaisées, peu de patients évalués. **Dans ce cas, une quelconque supériorité de l'oxycodone par rapport à la morphine est spéculative** et les médecins qui entendent ce type d'allégation doivent demander au 'porteur' de l'information une preuve basée sur des publications, pas sur des hypothèses non étayées par des preuves EBM. Nous sommes des professionnels de santé et il y a nos patients derrière les mots.

5. En cas d'insuffisance rénale, il est préférable d'utiliser l'oxycodone...

Là-encore, il est évident que ce n'est pas le micro-marché de la douleur chez l'insuffisant rénal que convoitent les promoteurs de l'oxycodone, mais par extension le sujet âgé douloureux ayant une fonction rénale altérée et donc les débouchés en gériatrie que procurent un tel positionnement.

Nous savons depuis longtemps que la morphine doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance rénale [4]. Il en est de même pour l'oxycodone qui subit un métabolisme imprévisible (*polymorphisme génétique*) [8]. Nous reviendrons sur ce sujet dans un article entièrement dédié à ce polymorphisme qui touche aussi le tramadol et, d'une façon générale, les médicaments métabolisés par le cytochrome P450.

TABLE 1. ANALGESICS AND RENAL INSUFFICIENCY

No adjustments necessary	Buprenorphine Ketamine Lidocaine Remifentanyl
Precaution	Fentanyl Hydromorphone/hydrocodone Methadone Mexiletine Morphine Oxycodone Tramadol
Avoid	Codeine Meperidine

Sources: Micromedex; Johnson 2005; Murphy 2005.

Une revue de la littérature récente [9] confirme que les 2 médicaments sont à utiliser avec précaution et l'oxycodone n'est pas pour autant plus dénuée de risque. **Le fentanyl, la buprénorphine, comme la méthadone certes plus difficile à manier**, sont en cas d'insuffisance rénale à un stade où la morphine ne peut plus être prescrite (*si ce n'est en toute connaissance de cause, pour une brève durée et en l'absence de toute autre alternative*), **les seules spécialités incontestablement intéressantes et sûres**.

6. Les coûts de traitement comparés entre morphine et oxycodone

Si on tient compte des équianalgésies retrouvées dans la littérature et les recommandations [4], les spécialités à base de sulfate de morphine (comme Skenan® ou Actiskenan®, les plus prescrites) sont au moins 40% moins chères que les spécialités à base d'oxycodone (Oxycontin®, Oxynorm® et Oxynormoro®, les plus prescrites, les génériques ne représentant qu'une part infime des spécialités remboursées par la collectivité).

C'est pour ces raisons que les Autorités de Santé comme le NICE (*National Institute for health and Care Excellence*), qui intègrent les coûts de traitement dans leurs recommandations, préconisent la morphine en opioïde palier 3 de première intention [10].



Le surcoût de traitement occasionné par une prescription d'oxycodone peut se justifier en cas d'échec ou d'effets indésirables avec la morphine mais ne se justifie pas dans le cadre d'une analgésie de palier 3 en première intention, sous peine, comme c'est le cas à l'heure actuelle en France, de voir bondir la dépense liée à ces médicaments (*arrivée de l'oxycodone mais aussi des différentes formes de fentanyl*).

Nous avons la responsabilité de traiter nos patients au meilleur coût et de n'utiliser des alternatives plus onéreuses qu'en cas de nécessité, d'autant moins si les dits médicaments n'ont pas montré une supériorité indiscutable.

7. Morphine et oxycodone et risques addictifs

La problématique du risque addictif en lien avec la prescription des morphiniques, notamment hors douleur cancéreuse, est réelle, même si elle n'est particulièrement prégnante qu'en Amérique du nord (pour le moment). L'observation de ce qui s'y passe conduit à une nouvelle forme d'opiophobie, ayant fait l'objet d'une e-dito par la rédaction de la revue Le Flyer en novembre 2015 [11].

En y regardant de plus près, c'est principalement l'oxycodone (*et dans une moindre mesure l'hydrocodone*) qui est impliquée dans ce phénomène aux USA et au Canada. L'ampleur de ce qu'il est coutume désormais d'appeler épidémie est contemporaine de la croissance exponentielle de la diffusion de l'oxycodone dans ces pays.

De ce fait, différents auteurs se sont intéressés au potentiel addictif des opioïdes analgésiques et ont comparé les deux médicaments morphine et oxycodone.

Dans l'étude de Vander Weel et al., publiée dans l'European Journal of Neuroscience en 2014, les auteurs établissent **une différence 'spectaculaire' des taux de dopamine larguée dans le noyau accumbens entre la morphine et l'oxycodone qui expliquerait un potentiel addictif plus élevé pour l'oxycodone.**

Rapid dopamine transmission within the nucleus accumbens: Dramatic difference between morphine and oxycodone delivery



Caitlin M. Vander Weele,^{1,†} Kirsten A. Porter-Stransky,^{1,†} Omar S. Mabrouk,² Vedran Lovic,¹ Bryan F. Singer,¹ Robert T. Kennedy² and Brandon J. Aragona^{1,3}

¹Department of Psychology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA

²Departments of Chemistry and Pharmacology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA

³Program in Neuroscience, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Même si, à elle-seule, cette étude ne permet pas de conclure à un potentiel plus addictif de l'oxycodone, **les auteurs dans la discussion mettent en relation leurs résultats avec d'autres publications qui vont dans le même sens.** Quand une substance est plébiscitée par des consommateurs récréatifs, comme c'est le cas en Amérique du nord, c'est souvent en lien avec ses effets psychotropes, qui font le lit d'un comportement addictif. Dans une étude de 2008, Comer et al. rapportent le verbatim d'usagers d'opiacés qui déclarent que l'oxycodone est la 'Rolls-Royce' des opioïdes et qu'elle procure un 'smooth-high' (effet planant ?).

Conclusion

Il est intéressant pour nous, cliniciens, de disposer d'alternatives et c'est particulièrement vrai pour les traitements de la douleur. Ce besoin d'alternatives est tellement prégnant qu'il justifie une prescription hors-AMM de médicaments forts utiles, qui finissent par rejoindre la liste des médicaments disponibles avec AMM.

A cet égard, le cas de la méthadone est particulièrement remarquable, puisqu'après des années de prescription hors-AMM d'abord, dans le cadre de recommandations de l'ANSM ensuite, elle devrait enfin obtenir son AMM prochainement.

L'arrivée des fentanyl transdermiques puis transmuqueux a également enrichi notre palette de pharmacothérapies. L'utilisation de ces fentanyl transmuqueux mérite toute notre attention. En effet, même si le bénéfice dans la prise en soins des ADP est indéniable, **prescrits seuls**, avec leurs effets heroin-like, **ils présentent un risque addictif** qui se matérialise sous nos yeux, avec des patients qui en ont complètement perdu le contrôle et qui prennent des quantités largement supérieures à ce qui leur est utile. Ces deux derniers critères étant des marqueurs évidents d'une addiction.

Concernant l'oxycodone, il est certain que ce médicament présente une utilité comme une alternative possible à la morphine. La mise à disposition d'une forme orodispersible (Oxynormo®) est intéressante car elle permet une prise aisée en toutes occasions. Cependant, il faut préciser que, contrairement à ce qui est suggéré, sa rapidité d'action est la même que l'Oxynorm®, les 2 médicaments étant strictement bio-équivalents.

Mais on est en présence, d'un côté, d'une big pharma (Mundipharma, Purdue aux US) qui dispose d'une quasi-exclusivité sur sa molécule, l'oxycodone, et tente d'en faire un blockbuster mondial, avec les moyens appropriés; et de l'autre, d'une molécule, la morphine, tombée dans le domaine public, dont la promotion est morcelée selon les pays par différentes firmes, et qui dispose donc de moyens promotionnels plus réduits pour la défendre.

Au milieu de ces enjeux industriels déséquilibrés, notre prescription doit s'appuyer sur de l'Evidence-Based-Medicine et non sur des arguments promotionnels.

Nous avons souhaité dans cet article mettre en avant le fait **qu'aucune raison ne prédispose à prescrire de l'oxycodone en première intention, en lieu et place de la morphine, qu'il s'agisse d'efficacité, d'effets indésirables, de coût, de risque addictif...** Bien sûr, en cas d'échec avec la morphine ou d'effets indésirables, le bénéfice de la prescription d'un autre opioïde peut être attendu. L'oxycodone, comme le fentanyl, l'hydromorphone et demain la méthadone, doivent être considérés comme des options raisonnables à condition d'en bien connaître les limites.

« La morphine est le pire des médicaments pour traiter la douleur, mais je n'en connais pas de meilleur »

D'après Sir W. CHURCHILL

Les auteurs de cet article n'ont aucun lien d'intérêt avec les firmes concernées dans le cadre de sa rédaction

1. Schmidt-Hansen et al. Oxycodone for cancer pain in adults patients. JAMA September 22/29, 2015 Volume 314, Number 12
2. La Revue Prescrire, Octobre 2002, Tome 22, n° 232
3. Mentions légales des spécialités à base d'oxycodone
4. Caraceni et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain : Evidence-based recommendations from the EAPC. The Lancet Oncology, vol. 13, feb 2012
5. Riley et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain ? A randomized, open-label, Controlled-trial. Journal of Pain and Symptom Management, vol 49, n° 2, feb 2015
6. Finnerup et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults : A systematic review and méta-analysis. The Lancet Neurology, vol 14, feb 2015
7. Gaskell et al. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. The Cochrane Collaboration 2014
8. Samer et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety British Journal of Pharmacology (2010), 160, 919-930
9. Brecher et al. Pain Management in a Patient with Renal and Hepatic Dysfunction. Journal of Palliative Medicine, Volume 17, Number 2, 2014
10. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. Issued: May 2012. NICE clinical guideline 140
11. E-dito n°7. Addiction aux opioïdes analgésiques : nouvelle donne ou recul idéologique ? La Rédaction du Flyer, décembre 2015
12. Vander Weele et al. Rapid dopamin transmission within the nucleus accumbens : Dramatic difference between morphine and oxycodone delivery. European Journal of Neuroscience, vol. 40, pp 3041-3054, 2014
13. Comer et al. Abuse liability of prescription opioids compared to heroin in morphine-maintained heroin abusers. Psychopharmacology. 33, 1179-1191, 2008