

L'oxycodone dans le cadre du changement d'opioïde en oncologie

Use of Oxycodone in Connection with a Change of Opioid in Oncology

T. Delorme · D. Ammar · E. Collin · N. Michenot · S. Faure · P. Hubault · L. Baron · M. Filbet · S. Rostaing · G. Chvetzoff · C. Delorme · M. Magnet · C. Minello · N. Jovenin · I. Krakowski · P. Poulain

© Lavoisier SAS 2016

Trois sociétés savantes, l'Association francophone pour les soins oncologiques de support (AFSOS), la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) et la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD), ont été à l'initiative de la création d'un groupe de travail dans le cadre de la réactualisation des Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge de la douleur due au cancer. Le groupe d'experts issus de ces sociétés a établi des recommandations concernant l'oxycodone.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis selon la méthodologie proposée par la HAS pour l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques (Tableau 1).

Une revue récente de la littérature a été effectuée par le groupe d'experts de l'European Association for Palliative Care (EAPC) [1] ; elle ne montre pas de différence en termes d'efficacité et de tolérance entre la morphine, l'hydromorphone et l'oxycodone administrées par voie orale, et permet de placer ces trois molécules au même niveau pour traiter la douleur des patients adultes atteints de cancer. Il nous faut maintenant définir les modalités pratiques de passage de l'oxycodone aux autres opioïdes (et vice versa). Ainsi, nous avons retenu pour l'analyse de la littérature les études contenant des données sur les ratios de conversion chez les patients adultes présentant des douleurs dues au cancer. Ainsi, la recherche bibliographique a été réalisée par interrogation Medline et fondée sur les mots clés suivants : oxycodone, douleur,

T. Delorme
Institut de cancérologie de l'Ouest, centre Paul-Papin,
F-49000 Angers, France

D. Ammar
Centre régional de lutte contre le cancer, Provence-Alpes-Côte
d'Azur, F-49000 Marseille, France

E. Collin
CHU Pitié-Salpêtrière, F-49000 Paris, France

N. Michenot
Centre hospitalier de Versailles, F-49000 Le Chesnay, France

S. Faure
UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé,
université d'Angers, F-49000 Angers, France

P. Hubault
EMASSP, CHU d'Angers, F-49000 Angers, France

L. Baron
Cabinet médical, F-65140 Rabastens-de-Bigorre, France

M. Filbet
CHU Lyon-Sud, F-69310 Pierre-Bénite, France

S. Rostaing
CHU Saint-Antoine, F-75012 Paris, France

G. Chvetzoff
DISSPO, centre Léon-Bérard, F-69000 Lyon, France

C. Delorme
CETD, centre hospitalier Bayeux, F-14400 Bayeux, France

M. Magnet
HAD soins et santé, F-69000 Lyon, France

C. Minello
Centre régional de lutte contre le cancer G.F.-Leclerc,
F-21000 Dijon, France

N. Jovenin
Institut Jean-Godinot, 1, rue du Général-Koenig, F-51100 Reims,
France

I. Krakowski
DISSPO, Institut Bergonié, F-33000 Bordeaux, France

P. Poulain (✉)
USP, polyclinique de l'Ormeau-Centre, F-65000 Tarbes, France
e-mail : phpoulain@wanadoo.fr

Tableau 1 Grade des recommandations de bonnes pratiques selon la HAS	
Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance • Études comparatives non randomisées bien menées • Études de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 <ul style="list-style-type: none"> • Études cas-témoins Niveau 4 <ul style="list-style-type: none"> • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas • Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

cancer, soins palliatifs, rotation opioïde, ratio d'équianalgie. Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 24 références d'articles originaux, de revues de la littérature ou d'ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte et sont résumées dans des tableaux de synthèse avec leur niveau de preuve.

Les recommandations sont fondées sur la littérature et l'avis d'experts. Le groupe de travail était composé d'experts français de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Avant d'être finalisé par le groupe de travail, le texte a été soumis à l'avis des relecteurs nommés par les trois sociétés savantes initiatrices du projet.

Formes disponibles en France :

- par voie orale (PO) :
 - OxycontinLP® (5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80, 120 mg) ;
 - Oxycodone Mylan LP® (5, 10, 20, 40, 80 mg) ;
 - Oxycodone EG LP® (5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80 mg) ;
 - Oxynorm® (5, 10, 20 mg) ;
 - Oxynormo® (5, 10, 20 mg) ;
 - Oxynorm® solution buvable (10 mg/ml) non disponible en ville ;
- par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) :
 - Oxynorm® (10 et 50 mg/ml) non disponible en ville.

Généralités

L'oxycodone est un opioïde fort agoniste pur des récepteurs opioïdes.

C'est un dérivé obtenu par hémisynthèse à partir de la thébaïne, alcaloïde présent naturellement dans l'opium. Elle correspond à une forme oxydée de codéine (Fig. 1).

Sa formule moléculaire brute est :

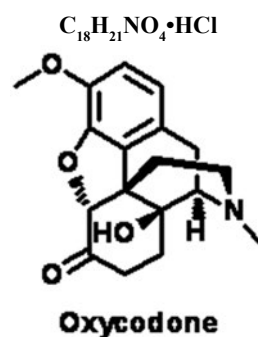


Fig. 1 Formule de l'oxycodone

L'oxycodone est soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool.

Pharmacocinétique (Tableau 2)

La biodisponibilité de l'oxycodone par voie orale est de l'ordre de 60 à 87 % [2,3]. L'effet de premier passage hépatique est faible (selon les données de l'AMM).

La demi-vie d'élimination de l'oxycodone à libération normale (non LP) est en moyenne de 4,5 heures, et l'état d'équilibre est atteint en environ 24 heures (selon les données de l'AMM).

Il existe une variabilité interindividuelle des taux plasmatiques d'oxycodone après administration répétée et prolongée.

Une étude pharmacocinétique réalisée chez 439 patients atteints de cancer [4] montre que la variabilité du taux plasmatique d'oxycodone dépend principalement de la dose

Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques de l'oxycodone	
Biodisponibilité per os	Bonne (60 à 87 %)
Effet de premier passage hépatique	Faible
Liaison aux protéines plasmatiques	45 %
Métabolisme hépatique	Majoritairement CYP3A4 et dans une moindre mesure CYP2D6
Excrétion	Urinaire
Délai d'action	30 minutes (LI), 1,5heure (LP)
Demi-vie	4,5 heures
Durée d'action	4 heures (LI), 12 heures (LP)
LI: libération immédiate; LP: libération prolongée.	

journalière administrée. Dans une moindre mesure, ce taux plasmatique est augmenté chez l'homme (+30 % par rapport aux femmes) et lors de l'utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4 (+60 %), alors qu'il est diminué par les inducteurs du CYP3A4. Il semblerait que la cachexie et l'inflammation liées au cancer (évaluées par l'albuminémie et la CRP) diminuent de moitié le métabolisme de l'oxycodone dans une population japonaise [5]. Les concentrations plasmatiques de l'oxycodone sont en principe peu affectées par l'âge (augmentation de 15 % chez le sujet âgé en comparaison au sujet jeune).

L'oxycodone est métabolisée au niveau hépatique par le système du cytochrome P450 suivant deux voies principales (Fig. 2) :

- la voie du CYP3A4 est prépondérante et produit la noroxycodone (N-déméthylation). La noroxycodone, substance inactive, est excrétée dans l'urine sous forme

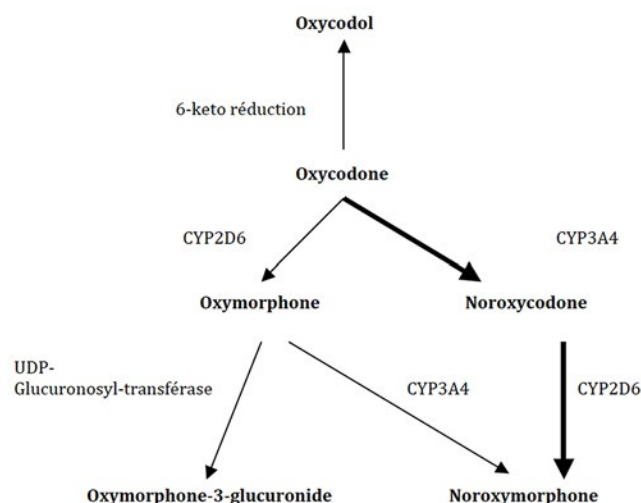


Fig. 2 Métabolisme de l'oxycodone hors insuffisance rénale et/ou hépatique [1]

inchangée. Il existe une variation interindividuelle importante du ratio noroxycodone/oxycodone, allant de 0,1 à 24,4 pour une valeur de 1,6 en moyenne. Ce ratio est faiblement corrélé à la dose d'oxycodone administrée [4].

Certains facteurs influencent ce ratio : le sexe (-22 % pour les hommes), la prise de corticoïdes (-15 %), les inhibiteurs du CYP3A4 (-49 %), les inducteurs du CYP3A4 (augmentation jusqu'à un facteur $\times 4$) [4]. Ces particularités sont importantes en oncologie où les traitements spécifiques et la polymédication sont courants ;

- la voie du CYP2D6, minoritaire, produit l'oxymorphone (O-déméthylation). L'oxymorphone subit ensuite une conjugaison avec l'acide glucuronique afin d'être excrétée sous forme d'oxymorphone-3-glucuronide et une transformation en noroxymorphone par le CYP3A4. Par voie parentérale, elle est plus puissante que l'oxycodone [6]. Le ratio oxymorphone/oxycodone est faiblement corrélé à la dose orale d'oxycodone. Il varie d'un facteur 10 suivant les individus en fonction de l'expression phénotypique du polymorphisme génétique du CYP2D6, avec une médiane variant de 0,0028 pour les métaboliseurs lents (ML) à 0,0244 pour les métaboliseurs ultra-rapides (MU), les métaboliseurs rapides (MR) se situant entre les deux [7].

Selon l'AMM, l'oxymorphone est un métabolite actif qui possède une activité antalgique, mais les faibles concentrations plasmatiques retrouvées ne sont pas considérées comme contribuant à l'activité pharmacologique antalgique de l'oxycodone.

Par la suite, une nouvelle transformation de l'oxymorphone s'opère soit par le cytochrome 3A4 aboutissant à la noroxymorphone, soit par glucuronidation en oxymorphone-3-glucuronide. Ces deux métabolites finaux sont inactifs :

- moins de 10 % subit une 6-ketoréduction (oxycodol) ;
- environ 10 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Pharmacodynamie

La réponse antalgique est très variable en fonction des individus et du type physiopathologique des douleurs. Comme pour la morphine, on ne peut donc pas prédire l'effet antalgique en fonction de la dose d'oxycodone administrée. Dans les études de population en oncologie, où l'on s'intéresse aux variations interindividuelles, il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre le taux sérique d'oxycodone et l'intensité de la douleur (item « douleur habituelle » du Brief Pain Inventory), les scores de fatigue, les scores de nausées et les scores cognitifs [8]. Dans cette étude, des biais méthodologiques liés au moment de la réalisation des prélèvements sanguins et aux nombreux paramètres étudiés peuvent être relevés.

Une étude réalisée chez dix volontaires sains [9], recevant une dose unique d'oxycodone per os après stimulation douloureuse expérimentale, a montré que les MU (deux patients), qui représentent de 1 à 7 % de la population caucasienne, ont une analgésie 1,5 à 6 fois plus grande que les métaboliseurs normaux et une forte incidence d'effets indésirables [9,10].

Les MU réagissent généralement de la même façon avec la codéine.

Pour des patients MU ou (MR), il n'est pas exclu d'avoir une efficacité antalgique supérieure. Cela ne pose pas de problème lorsque la première molécule utilisée est l'oxycodone, du fait d'une adaptation des posologies par titration. En revanche, si le changement se réalise entre un opioïde dont le métabolisme n'est pas affecté par le statut phénotypique du CYP2D6 et l'oxycodone, afin d'éviter un surdosage, la posologie nécessaire peut être nettement inférieure à celle estimée à partir de table d'équianalgésie.

Les interférences avec les autres médicaments sont importantes à prendre en considération lors d'un traitement par oxycodone : par exemple, l'utilisation de la fluoxétine, un inhibiteur du CYP2D6, chez les sujets MR résulte en une diminution de la formation d'oxymorphone et une moindre activité de l'oxycodone, ressemblant au phénotype ML [11].

Il est recommandé d'être vigilant dans les situations couramment rencontrées en oncologie :

- patients fragiles : surtout les insuffisants rénaux et/ou hépatiques graves [12,13], et patients cachectiques [5] (grade C) ;
- prescription concomitante de tout médicament susceptible d'augmenter le taux plasmatique d'oxycodone : inhibiteur du CYP3A4 et/ou de le diminuer : inducteurs du CYP3A4 (grade C) ;
- dans le calcul de la posologie d'oxycodone, dans le sens d'un changement vers oxycodone, en raison de la possibilité de patients MR ou MU vis-à-vis du CYP2D6 qui ne sont pas encore détectés en pratique courante (accord professionnel).

Utilisation dans la douleur due au cancer

Données d'après l'AMM

« L'oxycodone est indiquée dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse. »

« La dose initiale est à déterminer en fonction de l'équivalent de la dose quotidienne de morphine prise antérieurement. À titre indicatif et en l'absence d'équivalence clairement établie, le rapport d'équianalgésie est le suivant : 10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine orale. La dose d'oxycodone sera donc environ la moitié de la dose de morphine administrée précédemment. »

Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration, à titre indicatif, selon l'AMM

Oxycodone voie orale	Oxycodone SC	Oxycodone IV
1 mg	0,5 mg	0,5 mg

« À titre indicatif, le rapport d'équianalgésie oxycodone injectable/morphine injectable est en moyenne de 1:1. Ce ratio est donné à titre indicatif, la variabilité interindividuelle nécessitant de titrer prudemment jusqu'à obtention de la posologie appropriée. »

Données de la littérature

Les ratios présentés ici sont une estimation de la posologie de passage entre l'oxycodone et les autres opioïdes à partir de l'analyse de la littérature : ratios de changement¹. Ils sont colligés dans les Tableaux 3 et 4. C'est une notion différente de la notion d'équianalgésie développée dans l'AMM qui est déduite de l'administration unique chez l'animal ou de rares études cliniques chez le volontaire sain ou en période postopératoire.

Ratio morphine orale/oxycodone orale et parentérale (Tableau 3)

Dans trois études randomisées en double insu et *cross-over*, le ratio de changement entre morphine orale et oxycodone orale varie de 1:1 à 2,3:1, avec un ratio médian de 1,5:1 [14–16]. Ce ratio semble se modifier selon la dose journalière préalable de morphine. En effet, ce ratio diminue progressivement en dessous de 1,5 pour des doses de morphine supérieures à 100 mg avant changement. Cela étant, le faible nombre de patients inclus dans les études (103 au total et

1. Dans ce chapitre, les propositions pour calculer les posologies du passage opioïde A vers B sont exprimées A/B associé à un ratio de changement X:Y. Par exemple A/B = 1,7:1 signifie que 1,7 mg de A correspond à 1 mg de B.

Références (niveau de preuve)	Population	Méthodologie et traitement	Cause du changement	Résultats et sorties d'étude	Ratio final
<p>Tableau 3 Ratio morphine PO/oxycodone (Oxy) PO</p> <p>Kalso et Vainio – 1990 <i>Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study</i> (niveau 2)</p>	<p>20 patients douleurs liées au cancer</p>	<p>Étude en double insu et en <i>cross-over</i> 10 patients : Morphine IV avec relais morphine PO puis Oxy IV avec relais Oxy PO 9 patients : Oxy IV avec relais Oxy PO puis morphine IV avec relais morphine PO</p>	<p>Patients pour lesquels un passage à des opioïdes forts était requis</p>	<p>Efficacité antalgique (mesurée par EVA) similaire pour morphine et oxycodone avec des doses d'oxy- codone IV 30 % plus élevées que celles de la morphine</p> <p>Plus de nausées avec morphine PO</p>	<p>Pour une même efficacité : Ratio médian Oxy IV : Oxy PO 0,57:1 (0,38:1 à 0,77:1) Ratio moyen Oxy IV : Oxy PO 0,58:1</p>
<p>Heiskanen et Kalso – 1997 <i>Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain</i> (niveau 2)</p>	<p>27 patients évaluables sur 45 sous opioïdes</p>	<p>Étude prospective randomisée, en double insu, <i>cross-over</i> Titration avec oxycodone (30 à 400 mg) ou morphine (50 à 600 mg) puis <i>cross-over</i> à l'équilibre antalgique</p>	<p>–</p>	<p>Le ratio morphine/oxycodone est de 1,5 quand l'oxycodone est donnée en premier lieu et de 1,33 lorsque l'oxycodone est administrée à la suite de la morphine</p>	<p>1,3:1 à 1,5:1</p>
<p>Bruera et al. – 1998 <i>Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain</i> (niveau 2)</p>	<p>23 patients évaluables sur 32 stables sous opioïdes</p>	<p>Étude prospective, randomisée, en double insu, <i>cross-over</i> <i>Cross-over</i> de 7 jours : morphine (72,6 ± 102), ou oxycodone (46,5 ± 57) (dose moyenne/12 heures) Ratio initial : 1,5</p>	<p>–</p>	<p>Pas d'effet période Pas de différence en termes d'effica- cité et de tolérance</p>	<p>1:1 à 2,3:1</p>
<p>Lauretti et al. – 2003 <i>Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients</i> (niveau 2)</p>	<p>22 patients évaluables sur 26 sous opioïde</p>	<p>Étude prospective randomisée, en double insu, <i>cross-over</i> Après titration de 7 jours, <i>cross-over</i> de 14 jours : morphine (20 à 90 mg) ou oxycodone (20 à 60 mg), avec des doses de secours de morphine Ratio initial : 1,8:1</p>	<p>–</p>	<p>Plus de doses de secours de morphine chez les patients sous morphine que chez les patients sous oxycodone</p>	<p>1,76:1 à 1,84:1</p>
<p>Narayayashi et al. – 2008 <i>Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial</i> (niveau 4)</p>	<p>24 patients évaluables sur 27 insuffisamment soulagés ou ayant des effets indésirables sous morphine</p>	<p>Étude prospective en ouvert Dose de morphine avant changement : 44,4 ± 33,8 mg Relais oxycodone avec une évaluation jusqu'à 10 jours Dose d'oxycodone initiale : 30 ± 22,5 mg Dose d'oxycodone finale : 42,5 ± 26,9 mg Ratio initial : 1,5:1</p>	<p>Inefficacité ou intolérance</p>	<p>Efficacité pour 21 patients Inefficacité pour 1 patient Intolérance pour 2 patients</p>	<p>–</p>

Tableau 4 Ratio oxycodone PO/autres opioïdes	Références	Population	Méthodologie et traitement	Cause du changement	Résultats et sorties d'étude	Ratio final
Gagnon et al. – 1999 <i>The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain</i> (niveau 4)	19 évaluable sur 63 changement d'opioïde	Étude prospective Pour 19 patients (8 sous morphine et 11 sous hydromorphone) rotation pour oxycodone SC	Principalement intolérance (confusion, sédation, nausée)	2 intolérances au site d'injection sur les 63 patients	Ratio moyen hydro : Oxy de 0,5 ± 0,4;1 Ratio médian de 0,4:1	
Riley et al. – 2006 <i>No pain relief from morphine?</i> (niveau 4)	48 patients non soulagés malgré morphine depuis au moins 4 semaines pour douleurs cancéreuses	Étude prospective Morph PO -> Oxy PO Morph avant changement = 70 mg (15 à 580 mg) Selon un ratio Mo : Oxy de 2:1	Inefficacité ou intolérance	Efficacité du changement = 79 %		
Wirz et al. – 2006 <i>Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone</i> (niveau 4)	6 patients sur 50 sous oxycodone PO avant rotation	Étude ouverte prospective Changement pour hydromorphone	Inefficacité ou intolérance	Amélioration pour 3 des 6 patients		
Kanbayashi et al. – 2011 <i>Factors predicting requirement of high-dose transdermal fentanyl in opioid switching from oral morphine or oxycodone in patient with cancer pain</i> (niveau 4)	76 patients avant changé morphine ou oxycodone PO pour fentanyl transdermique	Étude rétrospective 71 patients traités par oxycodone PO (5 à 80 mg/j) avant fentanyl Ratio théorique 25 µg/h fentanyl transdermique = 60 mg morphine PO = 40 mg oxycodone PO	Facteurs prédictifs de nécessité de doses plus élevées de fentanyl : cancer du sein, protéinémie, ALAT, âge, sexe masculin	Les auteurs concluent à la nécessité de doses plus élevées de fentanyl en cas de cancer du sein, selon la protéinémie et les ALAT, et chez les patients plus âgés et de sexe masculin		
Moknes et al. – 2011 <i>How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial</i> (niveau 2)	42 patients douleur rebelle et/ou intolérance	Étude ouverte randomisée en groupe parallèle Morphine (25 patients) ou oxycodone (15 patients) ou fentanyl (1) -> méthadone Comparaison de deux schémas : • <i>stop and go</i> (SAG) : arrêt opioïde et introduction méthadone (n = 16) • <i>3 days switch</i> (3DS) : réduction de l'opioïde de 30 % substitué par dose équivalente de méthadone chaque jour avec relais obtenu à j3 (n = 19) administration de la méthadone toutes les 8 heures avec dose de secours de 1/6 Ratio : 4:1 pour 30 à 90 mg EMO (n = 0) 6:1 pour 91 à 300 mg EMO (n = 2) 8:1 pour 301 à 600 mg EMO (n = 8) 10:1 pour 601 à 1 000 mg EMO (n = 8) 12:1 pour > 1 000 mg EMO (n = 17) avec oxycodone PO/morphine PO de 1:2	Intensité de la douleur : 4:1 (3,3 à 4,7) pour 91 à 300 mg EMO Pas de différence à j3, mais supériorité du groupe relais à j14 7,5:1 (4,4 à 10) pour 301 à 600 mg EMO Sorties d'étude après avoir reçu de la méthadone : 11,7:1 (7,1 à 17,3) pour 6 dans le groupe SAG et 1 dans le groupe 3DS (Q7c augmenté) 14,2:1 (8,6 à 26,7) pour Deux décès et une sédation sévère dans le groupe SAG Ratios utilisés et ratios finaux corrélés Les doses finales de méthadone sont plus basses que celles estimées : de 80 à 65 mg dans le groupe SAG ; et de 106 à 90 mg dans le groupe 3DS			
Mercadante et al. – 2013 <i>Opioid switching in patients with advanced Cancer followed at home. A retrospective analysis</i> (niveau 4)	201 patients sous opioïde pour douleur cancéreuse ayant nécessité un changement d'opioïde	Étude rétrospective 1) Oxy PO -> morph PO : n = 9 Oxy avant chgt = 32,2 mg ± 30,7 2) Oxy PO -> morph IV : n = 52 Oxy avant chgt = 95,9 mg ± 114 3) Morph PO -> Oxy PO : n = 4 MO avant chgt = 51,2 mg ± 40,9 4) Fenta Patch -> Oxy PO : n = 7 5) Oxy PO -> fenta patch : n = 11 6) Hydro PO -> Oxy PO : n = 2	Douleur (n = 93) Intolérance (n = 38) Autres (n = 52)	Taux de bonnes réponses : 1) 78 % 2) 52 % 3) 100 % 4) 28 % 5) 64 % 6) 50 %	Ratio initial/final : 1) 0,53/0,69 2) 1,48/1,16 3) 1,13/1,02 4) 0,03/0,02 5) 69/89 6) 0,37/0,28	

72 évaluable) n'autorise pas à conclure formellement sur ce point. Il n'y a pas de données au-dessus de 400 mg d'oxycodone ou de 600 mg de morphine par jour (posologie maximale retrouvée dans l'ensemble de ces études).

Deux études prospectives en ouvert [17,18] ont montré, chez 24 et 48 patients en échec de la morphine orale, l'efficacité d'un changement pour de l'oxycodone, dans respectivement 88 et 79 % des cas. Le ratio initial de changement utilisé était : dans l'étude portant sur 24 patients de 1,5:1 (pour des doses de morphine orale de 40 mg ± 38 mg/j) et dans l'autre étude de 2:1 (pour des doses de morphine de 70 mg/j en moyenne allant de 15 à 580 mg).

Une étude rétrospective [19] rapporte des ratios de changement pour 52 patients de l'oxycodone orale vers la morphine parentérale (IV ou SC, sans plus de précision). Les résultats sont critiquables dans la mesure où pour 24 des patients on ne dispose ni de la raison du changement ni des résultats sur l'efficacité du traitement.

Ratio oxycodone/autres opioïdes

Les études publiées [19–23] ne permettent pas de valider un ratio de changement entre l'oxycodone et les opioïdes forts autres que la morphine.

Ratio oxycodone IV/oxycodone PO

La biodisponibilité de l'oxycodone orale est de l'ordre de 60 à 87 % d'après des données obtenues chez le patient cancéreux [2] et chez le sujet sain en administration unique [9]. Cela correspond à un ratio théorique oxycodone IV/oxycodone orale de 0,6:1 à 0,87:1.

Une étude randomisée en double insu et en *cross-over* [24] indique que chez 19 patients ayant bénéficié d'un relais oxycodone IV/oxycodone orale, le ratio calculé se situe entre 0,38:1 et 0,77:1 (valeur médiane de 0,57:1 ; moyenne : 0,58:1). Les posologies moyennes quotidiennes étaient : oxycodone IV : 84 mg (41–147 mg)/oxycodone orale : 150 mg (57–302 mg).

Recommandations du groupe d'experts

Les modalités d'administration du nouvel opioïde doivent prendre en compte le motif du changement (inefficacité ou intolérance), la pharmacocinétique de la molécule en question, la cinétique de libération de la forme galénique utilisée, l'état métabolique du patient et les éventuelles interactions médicamenteuses.

Par sécurité, le groupe d'experts recommande d'utiliser des ratios de changement dans la fourchette basse des ratios publiés dans la littérature, puis de procéder à une nouvelle titration pour atteindre la dose antalgique efficace (accord professionnel).

Dans les études retenues après lecture critique de la littérature, que ce soit pour un changement de molécule ou pour un changement de voie d'administration, les modalités recommandées sont de type *stop and go*, c'est-à-dire arrêt avec relais immédiat pour le traitement de fond, tout en tenant compte de la cinétique de la forme galénique des opioïdes utilisés (grade B).

Ratio pour le changement d'opioïdes

- Morphine orale/oxycodone orale

Le ratio de changement morphine orale/oxycodone orale varie de 1:1 à 2,3:1, avec une majorité des valeurs retrouvées entre 1,3:1 et 1,8:1.

Les recommandations de l'EAPC retiennent le chiffre de 1,5 pour les deux sens de changement, mais ce ratio ne semble pas sécuritaire lors du passage de la morphine vers l'oxycodone.

Par conséquent et par souci de sécurité, nous recommandons :

- dans le sens morphine orale -> oxycodone orale, un ratio morphine : oxycodone de 1:0,5 (multiplier la dose de morphine par 0,5 pour obtenir la dose d'oxycodone) [AMM] ;
- dans le sens oxycodone orale -> morphine orale, un ratio oxycodone/morphine de 1:1,5 (multiplier la dose d'oxycodone par 1,5 pour obtenir la dose de morphine) [grade C] ;
- quelles que soient les doses calculées, la prudence est de mise en l'absence de données de la littérature pour les posologies d'oxycodone supérieures à 400 mg par 24 heures et de morphine supérieures à 600 mg/24 heures (accord professionnel).

Dans tous les cas, l'adaptation de la posologie sera conduite selon la technique classique d'une titration, en utilisant des interdoses de 1/10 à 1/6 de la dose des 24 heures (accord professionnel).

- Opioïdes forts PO autres que morphine/oxycodone orale

Lorsque l'opioïde fort n'est pas la morphine, calculer la quantité de l'opioïde à remplacer en équivalent morphine orale et appliquer le ratio ci-dessus (accord professionnel). Il ne s'agit que d'une indication, et la clinique doit être rigoureuse pour tenter de pondérer les erreurs de posologies inhérentes à ces approximations successives.

- Morphine IV ou SC/oxycodone IV ou SC

L'AMM recommande un ratio morphine (IV ou SC)/oxycodone (IV ou SC) de 1:1 dans les deux sens.

En l'absence de données par voie parentérale, le groupe d'experts recommande d'être prudent pour les doses dépassant 150 mg d'oxycodone ou de morphine IV ou SC par 24 heures (accord professionnel).

Changement de voie d'administration

- Oxycodone orale/oxycodone IV ou SC

Les données issues de la littérature (une seule étude portant sur 19 patients [24]) retrouvent un ratio oxycodone IV/PO variant de 0,38:1 à 0,8:1 :

- dans le sens voie orale -> voie IV, le ratio PO/IV de 1:0,5 de l'AMM est un ratio de sécurité et est adapté (multiplier la dose per os des 24 heures par 0,5 pour obtenir la dose IV quotidienne) ;
- dans le sens voie IV -> voie orale, le groupe de travail recommande d'utiliser un ratio IV/PO de 1:1,25 (multiplier la dose IV des 24 heures par 1,25 pour obtenir la dose orale quotidienne) [grade C] ;
- l'AMM indique qu'il n'y a pas de différence de posologie entre la voie IV et la voie SC, à la situation d'équilibre, mais les données publiées sont insuffisantes [accord d'experts] ;
- dans tous les cas, une adaptation de la posologie sera conduite selon la technique de titration par des interdoses de 1/10 à 1/6 de la dose des 24 heures (accord professionnel).

- Morphine orale/oxycodone IV ou SC

Le groupe d'experts a privilégié la sécurité, aucune donnée n'étant disponible à ce jour.

Dans le sens morphine orale -> oxycodone IV ou SC, le groupe de travail recommande le ratio morphine orale/oxycodone IV ou SC de 3:1 (diviser la dose de morphine orale des 24 heures par 3 pour obtenir la dose d'oxycodone IV ou SC quotidienne). Pour des doses d'oxycodone IV élevées (supérieures à 150 mg/24 heures) ou une douleur instable, il est recommandé de permettre des doses supplémentaires par l'intermédiaire d'une pompe d'analgésie autocontrôlée (PCA), correspondant à la dose horaire d'oxycodone avec une période réfractaire entre deux doses de 10 à 15 minutes et une limite de quatre doses par heure (accord professionnel).

Exemple : un patient traité par 240 mg de morphine orale par jour recevra 80 mg d'oxycodone IV, soit environ 3,5 mg/h avec des bolus de 3,5 mg et une période réfractaire de 10 à 15 minutes, limités à quatre par heure. Une adaptation de la posologie quotidienne (dose de base) sera faite en fonction du nombre de bolus administrés, et la dose des bolus sera ajustée en conséquence.

Dans le sens oxycodone IV ou SC -> morphine orale, le groupe de travail recommande le ratio oxycodone IV ou SC/morphine orale de 1:2 (multiplier la dose d'oxycodone IV ou SC des 24 heures par 2 pour obtenir la dose quotidienne de morphine orale). Une adaptation de la posologie sera conduite selon la technique de titration par des interdoses de 1/10 au 1/6 de la dose des 24 heures (accord professionnel).

- Opioïdes forts PO autres que morphine orale/oxycodone IV ou SC

Lorsque l'opioïde fort n'est pas la morphine, calculer la dose de l'opioïde à remplacer en équivalent morphine orale et appliquer le ratio ci-dessus (accord professionnel). Il ne s'agit que d'une indication, et la clinique doit être rigoureuse pour tenter de pondérer les erreurs de posologies inhérentes à ces approximations successives.

Notes

Pour la réalisation de ces recommandations, les sociétés savantes ont bénéficié d'un soutien financier des laboratoires pharmaceutiques Archimedes, Céphalon, Grünenthal, Janssen, Mundipharma et Prostrakan, avec le versement d'une somme forfaitaire identique. Le groupe de travail nommé par les trois sociétés savantes a fonctionné de façon indépendante.

Liens d'intérêts : **Nathalie Michenot** : Bouchara (conseil) et Takeda (congrès) ; **Sébastien Faure** : aucun lien d'intérêt ; **Marc Magnet** : aucun lien d'intérêt ; **Sylvie Rostaing** : invitation manifestations scientifiques : Mundipharma, Astellas, Medtronic, Janssen – activités de conseil : Astellas, Esai – recherche sponsorisée : Astellas ; **Didier Ammar** : invitation manifestations scientifiques : Mundipharma, BMS UPSA, Takeda, Amgen, Roche, Grünenthal, Teva, Janssen-Cilag, Archimedes, Pfizer, Lilly – activités de conseil : Teva, Archimedes, Takeda – conflits d'intérêts : Mundipharma, Takeda, Teva, Janssen-Cilag, Archimedes ; **Laurent Baron** : invitation manifestations scientifiques : Teva, Grünenthal, Meda Pharma ; **Philippe Hubault** : invitation manifestations scientifiques : Teva, Prostrakan ; **Thierry Delorme** : invitation manifestations scientifiques : Astellas, Grünenthal, Takeda – activités de conseil : Astellas, Mundipharma ; **Elisabeth Collin** : recherche sponsorisée : Astellas – activités de conseil : Astellas, Grünenthal, Meda Pharma – invitation manifestations scientifiques : Astellas, Mundipharma, Prostrakan ; **Marilène Filbet** : recherche sponsorisée : Archimedes, Novartis, Bouchara, Takeda, Weyth, Mundipharma, Grünenthal, Pfizer – activités de conseil : Teva, Takeda, Archimedes, Meda Pharma ; **Gisèle Chvetzoff** : invitation manifestations scientifiques : Astellas, Mundipharma, Teva, Prostrakan, Janssen, Medtronic – recherche sponsorisée : Bouchara ; **Claire Delorme** : activités de conseil : Teva, Grünenthal, Mundipharma, Astellas – invitation manifestations scientifiques : Astellas, Mundipharma, Teva ; **Nicolas Jovenin** : activités de conseil : Bouchara, Archimedes ; **Christian Minello** : activités de conseil : Archimedes, Takeda, Astellas – Invitation manifestations scientifiques : Takeda, Mundipharma, Grünenthal, Pfizer, Astellas, Teva, Abbot ; **Didier Ammar** :

invitation manifestations scientifiques : Takeda, Grunenthal, Pfizer, Teva, Archimedes, Janssen, Prostrakan – activités de conseil : Archimedes, Takeda, Meda, Grunenthal, Teva ; **Ivan Krakowski** : invitation manifestations scientifiques : Takeda, Teva, Archimedes, Janssen, BMS, Astellas, Sanofi, P. Fabre – activités de conseil : Archimedes, Meda, Grunenthal, Teva, P. Fabre, Vifor, BMS, Pfizer, Bayer ; **Philippe Poulain** : invitation manifestations scientifiques : Takeda – activités de conseil : Grunenthal, P. Fabre, Ethypharm, Bouchara – recherche sponsorisée : Grunenthal, Pfizer, Bouchara

Références

- King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks GW (2011) A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 25:454–70
- Leow KP, Smith MT, Williams B, Cramond T (1992) Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 52:487–95
- Pöyhiä R, Seppälä T, Okkola KT, Kalso E (1992) The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 33:617–21
- Andreassen TN, Klepstad P, Davies A, et al (2011) Influences on the pharmacokinetics of oxycodone: a multicentre cross-sectional study in 439 adult cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 67:493–506
- Naito T, Tashiro M, Yamamoto K, et al (2012) Impact of cachexia on pharmacokinetic disposition of and clinical responses to oxycodone in cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 68:1411–8
- Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW (1978) Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer; II: comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. *J Pharmacol Exp Ther* 207:101–8
- Andreassen TN, Eftedal I, Klepstad P, et al (2012) Do CYP2D6 genotypes reflect oxycodone requirements for cancer patients treated for cancer pain? A cross-sectional multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 68:55–64
- Andreassen TN, Klepstad P, Davies A, et al (2012) Is oxycodone efficacy reflected in serum concentrations? A multicenter, cross-sectional study in 456 adult cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 43:694–705
- Samer CF, Daali Y, Hopfgartner G, et al (2010) Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol* 160:919–30
- Marsousi N, Daali Y, Rudaz S, et al (2014) Prediction of metabolic interactions with oxycodone via CYP2D6 and CYP3A inhibition using a physiologically based pharmacokinetic model. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 3:e152
- Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E (1998) Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 64:603–11
- Hanna M (2011) The effects of liver impairment on opioids used to relieve pain in cancer patients. *Palliat Med* 25:604–5
- King SJ, Forbes K, Hanks GW, et al (2001) A systematic review of the use of opioid medications for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment. *Palliat Med* 25:525–52
- Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al (1998) Randomized double-blind cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 16:3222–9
- Heiskanen T, Kalso E (1997) Controlled release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 73:37–45
- Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL (2003) Comparaison of sustained release morphine with sustained release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 89:2027–30
- Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al (2008) Advisory Committee for Oxycodone Study. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial. *Jpn J Clin Oncol* 38:296–304
- Riley J, Ross JR, Rutter D, et al (2006) No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer* 14:56–64
- Mercadante S, Valle A, Porzio G, et al (2013) Opioid switching in patients with advanced cancer followed at home. A retrospective analysis. *J Pain Symptom Manage* 45:298–304
- Gagnon B, Bielech M, Watanabe S, et al (1999) The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. *Support Care Cancer* 7:265–70
- Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, et al (2011) Factors predicting requirement of high-dose transdermal fentanyl in opioid switching from oral morphine or oxycodone in patients with cancer pain. *Clin J Pain* 27:664–7
- Moksnes K, Dale O, Rosland JH, et al (2011) How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer* 47:2463–70
- Wirz S, Wartenberg HC, Elsen C, et al (2006) Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone: a prospective clinical trial. *Clin J Pain* 22:770–5
- Kalso E, Vainio A (1990) Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 47:639–46