

Utilisation et risques potentiels liés aux initiations d'oxycodone en France

Antoine Pariente – Centre partenaire DRUGS-SAFER

Contexte

L'oxycodone, au même titre que la morphine, est un agoniste fort des récepteurs opioïdes. Tous deux ont des effets indésirables similaires, le plus souvent dose-dépendants, tels que la constipation, et la détresse respiratoire retrouvée en cas de surdosages. A ce jour, il n'y a pas d'étude démontrant un meilleur profil de sécurité de l'oxycodone comparativement à la morphine. Trois études dont deux méta-analyses comparant l'oxycodone à la morphine ont conclu à une efficacité et un profil de sécurité comparables [1–3]. La méta-analyse la plus récente met en évidence une absence de différence significative entre les deux molécules pour les nausées, les vomissements, la somnolence, les diarrhées et la constipation [2]. Les différences du point de vue pharmacocinétique entre l'oxycodone et la morphine sont en faveur d'un risque supérieur de complications avec l'oxycodone : l'oxycodone a per os une meilleure biodisponibilité et une activité antalgique deux fois supérieure à celle de la morphine ; la plus grande fixation aux protéines plasmatiques de l'oxycodone (45 %) par rapport à la morphine (30 %) pourrait augmenter l'exposition à l'oxycodone en cas de dénutrition ; la métabolisation de l'oxycodone via les cytochromes P450 expose à un risque plus important d'interaction médicamenteuse, et l'oxycodone est plutôt lipophile à l'inverse de la morphine, ce qui peut allonger sa demi-vie d'élimination [4]. De plus, l'oxycodone est plus à risque d'augmenter l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme par rapport à la morphine [5]. Certaines études suggèrent ainsi un potentiel addictogène supérieur pour l'oxycodone, ce qui favoriserait le développement de dépendance physique et de troubles de l'usage [6]. De fait, l'oxycodone est le principal responsable de la crise des opioïdes aux Etats-Unis.

Les opioïdes dits forts, tels que la morphine et l'oxycodone, sont indiqués comme traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux autres antalgiques de paliers inférieurs [7]. D'après les recommandations en vigueur, ils sont recommandés en première intention dans les douleurs chroniques cancéreuses (has), en première ou deuxième intention dans les douleurs aiguës sévères (selon l'étiologie et l'existence de traitement étiologique permettant un soulagement rapide de la douleur), en troisième intention dans les douleurs neuropathiques, et en dernière intention dans les douleurs chroniques non cancéreuses [7–10]. Quel que soit le type de douleur, la morphine reste l'opioïde dit fort de référence [7].

La morphine reste, au moins en volume, l'antalgique de palier 3 le plus utilisé en France malgré une légère diminution depuis 2006 (-18 %, en volume de consommation par habitant et par jour). En parallèle, l'utilisation de l'oxycodone a connu une augmentation extrêmement forte, atteignant une valeur proche de celle de la morphine. Entre 2006 et 2015 déjà, l'oxycodone était le plus fort contributeur (+700 %) à l'augmentation globale de la prévalence d'utilisation des opioïdes forts (+150 %) [11]. Cette hausse d'utilisation d'oxycodone s'est poursuivie au cours des années suivantes avec des disparités régionales (source Openmedic). En 2021, la Nouvelle-Aquitaine était ainsi la 2ème région française en termes de prévalence d'utilisation d'oxycodone (840/100 000 habitants) derrière la Bretagne (1 236/100 000 habitants).

L'augmentation de l'utilisation de l'oxycodone s'est accompagnée d'une augmentation des conséquences iatrogènes et de son mésusage. En 2021, selon les données de l'enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques), l'oxycodone apparaissait en 4ème position en termes de nombre de décès induits derrière la morphine, le tramadol et la codéine ; la part des décès liés à l'oxycodone sur l'ensemble des décès liés aux antalgiques étant de 16 %. Concernant son mésusage, une étude française réalisée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) et ciblant les comportements de doctor shopping

(nomadisme médical et pharmaceutique) retrouvait une multiplication par deux de la proportion, et une augmentation de près de +660 % de la quantité d'oxycodone ainsi obtenue. [12] Par ailleurs, les signalements d'addictovigilance liés à l'oxycodone ont augmenté et concernent principalement des sujets exposés initialement dans le cadre d'une prise en charge antalgique (73 %), avec développement secondaire de troubles de l'usage, pouvant nécessiter une hospitalisation et la mise en place d'une stratégie médicamenteuse de substitution.[13]

Seules de rares études se sont intéressées à la persistance de l'utilisation d'oxycodone dans les premiers mois suivant son initiation dans le contexte de douleurs post-opératoires [14,15]. Ces études ne permettent pas, au vu du temps de suivi restreint, de quantifier la chronicisation de l'utilisation de l'oxycodone. Une utilisation prolongée de l'oxycodone étant particulièrement à risque de développement de troubles de l'usage, il semble nécessaire de pouvoir quantifier sa fréquence et sa durée. En France, malgré une augmentation d'utilisation de l'oxycodone, et du nombre d'intoxications et de décès liés à son utilisation, aucune étude ne s'est intéressée aux modalités d'utilisation ni à la caractérisation des profils d'utilisateurs initiant ce médicament. Dans ce contexte, cette étude permettra de caractériser les modalités d'utilisation et les profils des utilisateurs d'oxycodone en France, et de quantifier la survenue de troubles de l'usage chez ces patients.

Objectifs

Les objectifs de cette étude seront :

- De décrire l'évolution de l'incidence et de la prévalence d'utilisation de l'oxycodone en France ;
- D'identifier les trajectoires d'utilisation de l'oxycodone en France et de caractériser les profils des patients adoptant ces différentes trajectoires ;
- D'identifier les trajectoires d'utilisation les plus à risque d'aboutir à une dépendance ou à un trouble de l'usage ;
- D'investiguer les éventuelles disparités régionales d'utilisation de l'oxycodone.

1. Riley J, Branford R, Droney J, et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49(2):161-172. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.05.021

2. Guo KK, Deng CQ, Lu GJ, Zhao GL. Comparison of analgesic effect of oxycodone and morphine on patients with moderate and advanced cancer pain: A meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1). doi:10.1186/s12871-018-0583-8

3. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: An updated Cochrane systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 2018;8(2):117-128. doi:10.1136/bmjspcare-2017-001457

4. Tan HP, Conroy T. The Effectiveness of Intravenous Oxycodone in the Treatment of Acute Postoperative Pain: A Systematic Review. *J perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses.* 2018;33(6):865-879. doi:10.1016/J.JOPAN.2017.05.010

5. Behzadi M, Joukar S, Beik A. Opioids and cardiac arrhythmia: A literature review. *Med Princ Pract.* 2018;27(5):401-414. doi:10.1159/000492616

6. Remillard D, Kaye AD, McAnally H. Oxycodone's Unparalleled Addictive Potential: Is it Time for a Moratorium? *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(2). doi:10.1007/s11916-019-0751-7
7. Haute autorité de santé (HAS). *Bon Usage Des Médicaments Opioïdes : Antalgie, Prévention et Prise En Charge Du Trouble de l'usage et Des Surdoses.*; 2022.
8. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(5):325-352. doi:10.1016/J.NEUROL.2020.01.361
9. Société Française d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (SFETD). *Utilisation Des Opioïdes Forts Dans La Douleur Chronique Non Cancéreuse Chez l'adulte.*; 2016.
10. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Douleurs Eval - Diagnostic - Trait.* 2017;18(1):34-43. doi:10.1016/j.douler.2017.01.007
11. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *État Des Lieux De La Consommation Des Antalgiques Opioïdes Et Leurs Usages Problématiques.*; 2019.
12. Soeiro T, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Systematic assessment of non-medical use of prescription drugs using doctor-shopping indicators: A nation-wide, repeated cross-sectional study. *Addiction.* 2023. doi:10.1111/ADD.16261
13. Réseau des CEIP-A. *Rapport d'expertise Oxycodone.*; 2019.
14. Roughead EE, Lim R, Ramsay E, Moffat AK, Pratt NL. Persistence with opioids post discharge from hospitalisation for surgery in Australian adults: A retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2019;9(4). doi:10.1136/bmjopen-2018-023990
15. Aalouch O, Duisenberg-van Essenberg M, van Eijs F, Spoor AB, Maat B, van den Bemt PMLA. Prolonged oxycodone use and potential risk factors in postoperative patients: a case control study. *Int J Clin Pharm.* 2022;44(6):1259-1268. doi:10.1007/S11096-022-01441-4