

# CAPP-INFO

**Bulletin d'information du CAPP**  
(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N° 62, avril 2013

GSM : Pharmacie : 079 55 31080

Gérontopharmacologie : 079 55 38360

## PLACE DE L'OXYCODONE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR DU PATIENT POLYMORBIDE

L'oxycodone est un opiacé semi-synthétique puissant, connu depuis 1916 (1), commercialisé en Allemagne dès 1917 (2). Ce médicament est de plus en plus fréquemment prescrit aux HUG à des patients polymorbides et polymédiqués souffrant aussi bien de douleurs nociceptives que neurogènes. Un débat autour du bienfondé de cette évolution de nos pratiques est à l'origine de ce document.

### INTRODUCTION

Les **indications reconnues** de l'oxycodone, respectivement de la morphine, sont résumées dans le tableau ci-dessous

	Oxycodone	Morphine
<b>Suisse (3,4)</b>	Douleurs moyennement fortes à fortes ou en cas d'efficacité insuffisante des analgésiques non-opioïdes.	Douleurs aiguës et prolongées moyennement fortes à fortes ou en cas d'efficacité insuffisante des analgésiques non-opioïdes et/ou des opioïdes faibles.
<b>France (5)</b>	<p><b>2002</b> : Douleurs chroniques d'origine cancéreuses intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans).</p> <p><b>Dès 2011</b> : Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts : en particulier dans des douleurs cancéreuses.</p>	Douleur intense et/ou rebelle aux antalgiques de niveau plus faible.

Les indications reconnues par la FDA aux Etats-Unis sont très proches du libellé suisse (6). En revanche, en France, les indications ont été modifiées en 2011, témoignant de la même tendance à élargir son usage que nous observons aux HUG. Auparavant, la seule indication reconnue dans les recommandations cliniques de prescription françaises était le traitement des douleurs sévères d'origine cancéreuses. Il s'avère difficile de justifier un tel élargissement des indications (7).

Bien qu'aucune de ces autorisations de mise sur le marché (AMM) ne se réfère à la classification mécanistique des douleurs (nociceptives, neurogènes, viscérales, psychogènes) (8), savoir si l'oxycodone pourrait apporter un avantage dans le traitement des douleurs neurogènes ou viscérales alimente le débat autour de la place en clinique de ce médicament, par rapport à la morphine (9-15). Des synthèses cherchent à étudier l'efficacité de l'oxycodone dans les douleurs non cancéreuses (7, 16, 17), sans apporter de réponse définitive.

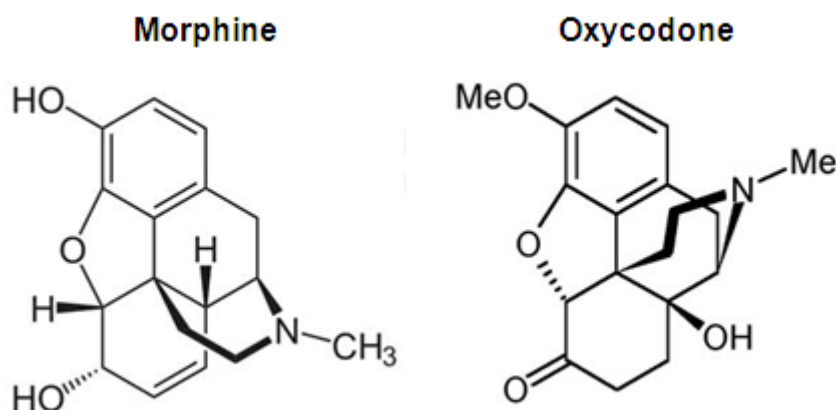
Ce document permet de

- I décrire la pharmacologie générale de l'oxycodone ;
- II préciser la place de cet opiacé par rapport à la morphine, en particulier dans le traitement de patients âgés fragiles, souvent polymédiqués ;
- III résumer comment prescrire ce médicament de manière la plus sûre possible.

## I. PHARMACOLOGIE GENERALE DE L'OXYCODONE

L'oxycodone est un opiacé semi-synthétique dérivé de la thébaïne. Il s'agit d'un opioïde puissant, appartenant au niveau III de l'échelle du traitement de la douleur de l'OMS (18).

Sa structure chimique est différente de celle de la morphine (19) :



Le chlorhydrate d'oxycodone existe sous forme de gouttes et de capsules à action immédiate et sous forme de comprimés à action prolongée (comprimés retard).

Voici les formulations d'oxycodone disponibles aux HUG :

Oxynorm sol orale 10mg=1ml 30ml (pce)	Art. 139762
Oxycontin cpr ret 5mg (1 x 30)	Art. 142639
Oxycontin cpr ret 10mg (1 x 30)	Art. 133294
Oxycontin cpr ret 40mg (1 x 30)	Art. 133296

Ces produits ne sont pas dans le formulaire des médicaments agréés aux HUG par la Commission des médicaments (« Livre d'Or »), mais sont en stock (hors-liste stocké) à la Pharmacie, donc disponibles sans délai.

## PHARMACOCINÉTIQUE DE L'OXYCODONE

### Absorption, Distribution

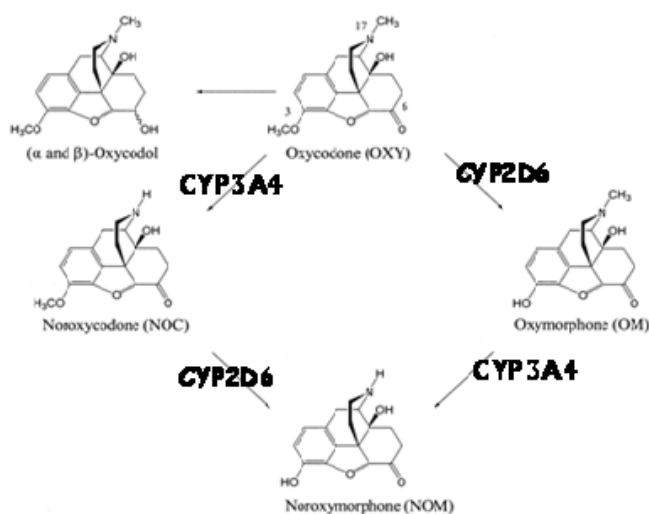
La biodisponibilité orale de l'oxycodone est de 60 à 87% (3, 6), comparativement à la morphine qui est de 30 à 50%.

L'oxycodone se distribue largement (muscle squelettique, tube digestif, poumons, rate et cerveau) (20) Certains opiacés, tels que la méthadone sont des substrats de la P-glycoprotéine, un transporteur membranaire présent notamment au niveau du tube digestif, du foie, de la barrière hémato-encéphalique et du rein et qui influence aussi bien l'absorption que la distribution de certains médicaments.

Des études chez le rat (21, 22) ont permis de démontrer que dans cette espèce l'oxycodone est un substrat de la glycoprotéine-P et qu'elle induit ce transporteur au niveau de la barrière hémato-encéphalique. D'autres études, notamment chez la souris, le hamster ou sur des modèles cellulaires, apportent des résultats différents (23, 24, 25) Des études pharmacogénétiques concernant l'efficacité antalgique de l'oxycodone et la survenue d'effets indésirables chez l'humain produisent des résultats contrastés (26). D'autres études sont attendues.

La liaison de l'oxycodone aux protéines plasmatiques est de 38-45% en moyenne.

### Métabolisme



L'**oxycodone** est métabolisée dans le foie (CYP2D6 et 3A4) en plusieurs métabolites, dont l'**oxymorphone** (actif) et la **noroxycodone** (inactif) (4, 27, 28).

La formation d'oxymorphone est catalysée par le CYP2D6, et celle de la noroxycodone par le CYP3A4.

Ces deux métabolites sont ensuite transformés en **noroxymorphone** par le CYP2D6 ou CYP3A4. (4)

*Modifiée de Desmeules JA, 1998 Thèse de privat – docens, Faculté de médecine de Genève*

### Elimination

Avant d'être éliminés par voie rénale avec l'oxycodone inchangée, les deux métabolites de l'oxycodone (l'oxymorphone et la noroxycodone) subissent une glucuronidation (29).

La demi-vie de l'oxycodone est de 4 à 5 heures, mais elle est plus longue chez la personne âgée et l'insuffisant rénal et hépatique (27). Ainsi, dans ces populations, des concentrations

plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) supérieures de 50% et des concentrations plasmatiques **60 à 200%** plus élevées que chez l'adulte jeune ont été mesurées (30, 31, 32).

La formulation de l'oxycodone retard permet une libération contrôlée et différée de l'oxycodone (les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après environ 3 h seulement, par rapport à 1 à 1,5 h dans le cas des préparations à libération normale) (27).

La demi-vie d'élimination de l'oxycodone retard rapportée dans différentes publications varie entre 4,5 et 8 heures (3, 33, 34).

## MODE D'ACTION (3,19)

La morphine et l'oxycodone sont tous deux des agonistes des récepteurs opioïdes. Les opiacés se lient à des degrés divers aux récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ . L'antalgie résulte d'une activation de ces trois récepteurs, tandis que la dépression respiratoire résulte de l'activation  $\mu$ , le ralentissement du transit gastrointestinal ainsi que la sédation résultent de l'activation des récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  et le psychotomimétisme résulte de l'activation des récepteurs  $\kappa$  (35).

Dans les douleurs neurogènes, d'autres récepteurs que les récepteurs opioïdes s'avèrent des cibles thérapeutiques potentielles. C'est le cas des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), dont l'activité est antagonisée par certains opiacés tels que la méthadone et le dextrométhorphan (8).

Tandis que la morphine se lie fortement aux récepteurs  $\mu$  et plus faiblement aux récepteurs  $\kappa$ , l'oxycodone possède une affinité pour les récepteurs opiacés  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$  (3, 4). Les informations trouvées dans la littérature concernant ses effets sur les récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$  ne sont pas définitives. Il existe quelques données qui indiquent que son effet sur la douleur expérimentale viscérale pourrait être associé à son action sur les récepteurs  $\kappa$ , mais chez l'homme son activité  $\kappa$  est controversée (36, 37).

Notre recherche bibliographique (PubMed le 8-3-2013) ne nous a pas permis de localiser d'étude clinique sur son action au niveau des récepteurs NMDA (récepteurs modulateurs de la douleur neurogène). Néanmoins, des études évaluant l'efficacité clinique de l'oxycodone dans les douleurs neurogènes existent (neuropathie diabétique, douleurs post-zostériennes). Ainsi, les auteurs d'une revue systématique (56) se sont attachés à recenser les essais randomisés contrôlés (n=9) au cours desquels des opiacés- $\mu$  agonistes (alfentanil, morphine, oxycodone) ont été donnés pour traiter des douleurs neuropathiques de toute origine, et qui évaluaient spécifiquement l'effet des opiacés sur la douleur évoquée (plutôt que la douleur spontanée). Les opiacés seraient plus efficaces sur l'allodynie mécanique dynamique que sur l'allodynie mécanique statique. Deux des neuf essais identifiés concernaient l'oxycodone (57, 58).

- Une étude randomisée a été réalisée à double insu, chez 36 patients (21 hommes, 15 femmes) ayant une neuropathie diabétique avec des douleurs modérées à sévères. Par rapport au placebo (benztropine mimant les effets secondaires des opioïdes), on constate une baisse de 67% du score de la douleur (échelle visuelle analogique) avec l'oxycodone versus 28% avec le placebo ( $p > 0.00001$ ) (57).
- Dans une étude randomisée contrôlée à double insu avec contrôle placebo incluant 38 patients (16 hommes, 22 femmes) pendant quatre semaines, les investigateurs ont observé une diminution des douleurs post herpétiques stables ( $p = 0.0001$ ), paroxystiques spontanées ( $p = 0.0001$ ) et de l'allodynie ( $p = 0.0004$ ) sous oxycodone (58).

Plusieurs études ont montré une meilleure efficacité de l'oxycodone lors d'essais à court terme que lors d'essais de durée intermédiaire ou lors d'un usage prolongé. En effet, sur le long terme les effets secondaires sont plus fréquents et les risques de dépendance sont plus élevés dans certaines populations à risque (antécédents d'abus de substance, polymédication) (59).

Les métabolites noroxymorphone et surtout l'oxymorphone possèdent des propriétés pharmacodynamiques parfois plus prononcées que celles de l'oxycodone (4). Une étude chez l'humain indique néanmoins qu'au niveau cérébral, l'action opioïde serait due essentiellement à l'oxycodone, et non aux métabolites (38).

Néanmoins, d'autres observations cliniques ont montré que les patients ayant un déficit en CYP2D6 peuvent parfois présenter un défaut de réponse aux doses usuelles d'oxycodone (39). Environ 7% d'individus de type caucasien, 3% de type négroïde et 1% de type asiatique sont des métaboliseurs lents du CYP2D6 avec une activité faible ou absente de cet isoenzyme.

Retenons donc qu'en cas de comédications ou de génotype particulier, la métabolisation de l'oxycodone en oxymorphone et en noroxycodone peut être inhibée ou induite, modifiant l'effet antalgique global. Voici quelques exemples d'inhibiteurs du CYP 2D6 : métoclopramide, halopéridol, quétiapine, clomipramine, citalopram, venlafaxine (40).

## EFFETS INDESIRABLES

Administrées par voie entérale en doses multiples pour traiter des douleurs chroniques, la morphine et l'oxycodone partagent les effets indésirables typiques des opiacés.

### Effets indésirables comparés de la morphine et de l'oxycodone (adapté de (41))

Médicament		Sédation	Vomissements	Dépression respiratoire	Constipation	Dépendance physique
Morphine sulfate retard	MST Continus	**	**	***	**	**
Oxycodone	Oxynorm et Oxycontin retard	**	**	**	**	**
Oxymorphone	(Opana, pas disponible en CH)	**	***	***	**	***

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Lorsque l'oxycodone est associée à la prise d'autres médicaments induisant une dépression du système nerveux central, le risque de dépression respiratoire, de baisse de la vigilance et d'états confusionnels augmente. Son association aux médicaments sérotoninergiques peut conduire à la survenue d'un syndrome sérotoninergique (41).

La prise concomitante d'opiacés agonistes et antagonistes partiels des récepteurs  $\mu$  tels que la buprénorphine (Temgesic) avec l'oxycodone ou la morphine peut diminuer l'efficacité de ces opiacés, et/ou conduire à un syndrome de sevrage.

Chez les personnes âgées, la polymorbidité et la polymédication est fréquente, augmentant le risque d'interactions pharmacocinétiques avec l'oxycodone, dont le métabolisme est catalysé par le CYP2D6 et 3A4 (voir tableau) (41, 42, 43).

**Quelques maladies souvent associées à des douleurs chroniques, dont le traitement est susceptible d'interagir avec l'oxycodone**

Comorbidité	DCI	Nom commercial	CYP 2D6	CYP3A4
Diabète/ Patients polyvasculaires	diltiazem	Dilzem, et G	S	S + inhibiteur
	verapamil	Isoptin et G	--	S + i nhibiteur
	métoclopramide	Primpéran et G	inhibiteur	--
	amiodarone	Cordarone et G	inhibiteur	inhibiteur
	dronédarone	Multaq	(inhibiteur)	(inhibiteur)
Transplantation	flécaïnide	Tambocor	inhibiteur	--
	Cyclosporine	Sandimmun		S + inhibiteur
Dépression	fluvoxamine		S + (inhibiteur)	(inhibiteur)
	<b>fluoxétine</b>	<b>Fluctine et G</b>	<b>S (!), + inhibiteur</b>	<b>(S), + (inhibiteur)</b>
	<b>paroxétine</b>	<b>Deroxat et G</b>	<b>S + inhibiteur</b>	--
	citalopram	Seropram et G	(S) + (inhibiteur)	S
	sertraline	Zoloft et G	(S) + (inhibiteur)	(S)
	venlafaxine	Efexor et G	S (!) + (inhibiteur)	--
	duloxétine	Cymbalta	S (inhibiteur)	--
	<b>moclobémide</b>	<b>Aurix et G</b>	<b>inhibiteur</b>	--
	<b>millepertuis</b>	<b>Jarsin et G</b>		<b>inducteur</b>
	Infection	<b>Macrolides tels que clarithromycine</b>	<b>Klacid et G</b>	--
<b>Antifongiques azolés tels que fluconazole</b>		<b>Diflucan, et G</b>	--	<b>inhibiteur</b>
<b>rifampicine</b>		<b>Rimactan et G</b>	--	<b>inducteur</b>
<b>terbinafine</b>		<b>Lamisil et G</b>	<b>inhibiteur</b>	<b>S</b>
<b>doxycycline</b>		<b>Vibramycine et G</b>		<b>inhibiteur</b>
<b>ritonavir</b>		<b>Norvir</b>	(s) + (inhibiteur)	<b>S + inhibiteur +</b>
<b>efavirenz</b>		<b>Stocrin</b>		<b>S + (inhibiteur) + inducteur</b>
<b>metamizole</b>		<b>Novalgine</b>	--	<b>inducteur</b>
Epilepsie	<b>carbamazépine</b>	<b>Tegretol, et G</b>	--	<b>S (!) + inducteur</b>
	<b>oxcarbamazépine</b>	<b>Trileptal, et G</b>	--	<b>inducteur</b>
	<b>phenobarbital</b>	<b>G</b>	--	<b>inducteur</b>
	<b>phénytoïne</b>	<b>Phenhydan et G</b>	--	<b>inducteur</b>
	<b>primidone</b>	<b>Mysoline</b>	--	<b>inducteur</b>
	<b>topiramate</b>	<b>Topamax et G</b>	--	<b>inducteur</b>
	<b>felbamate</b>	<b>Taloxa</b>	--	<b>(S) + inducteur</b>
Cancer	<b>dexaméthasone</b>	<b>G</b>	--	<b>S + inducteur</b>
	<b>methylprednisolone</b>	<b>Solu-Medrol, et G</b>		<b>S + inhibiteur</b>
	<b>géfitinib</b>	<b>Iressa</b>	S + (inhibiteur)	S
	<b>imatinib</b>	<b>Glivec</b>	<b>(S) + inhibiteur</b>	<b>S (!) + inhibiteur</b>
Anxiété / démence	<b>rispéridone,</b>	<b>Risperdal et G</b>	<b>S (!) + inhibiteur</b>	<b>(S) (!)</b>
	<b>quétiapine</b>	<b>Seroquel et G</b>	<b>(S) + (inhibiteur)</b>	<b>S + (inhibiteur)</b>

**En gras**, voies métaboliques majeurs et/ou inhibition ou induction puissantes.

**G**, génériques

**S**, substrat.

Un **substrat** est une substance dont le métabolisme est catalysé par l'isoenzyme P450 en question.

Un **inhibiteur** est une substance susceptible de diminuer ou d'abolir l'activité métabolique de l'enzyme, tandis qu'un **inducteur** est susceptible d'augmenter son activité

## II. PLACE DE L'OXYCODONE PAR RAPPORT A LA MORPHINE

Les médicaments d'une même classe peuvent utilement être comparés entre eux en tenant compte (dans l'ordre) de leur efficacité, sécurité, commodité d'emploi et finalement, toute autre chose étant égale, de leur coût. Ces critères serviront à définir la place de l'oxycodone par **rapport à la morphine dans le traitement de patients adultes polymorbides et polymédiqués.**

	Morphine	Oxycodone
<b>Efficacité (44, 46)</b>		
diminution d'au moins 50% d'une douleur aiguë modérée à forte, chez l'adulte, sur 4 à 6h	Morphine 10mg IM (n= 946) : <b>NNT = 2.9 [IC 2.6-3.6]</b>	Oxycodone à libération immédiate 15 mg PO (n=60) : <b>NNT = 2.3 [IC 1.5-4.5]</b>
<b>Sécurité</b>		
Equianalgésie orale :	10mg	5mg <b>Les comédications peuvent altérer ce rapport !</b>
Risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (45)	+	<b>+++</b> Métabolisée par les CYP 3A4 et 2D6 (!)
<b>Commodité d'emploi</b>		
Risque d'erreur d'administration	+	<b>+++</b> Produit concentré (1ml=10mg). Les petits dosages de l'Oxynorm gouttes sont difficiles à prélever avec la pipette fournie par le fabricant (47, 48). Une seringue BAXA® à usage oral (0.5 ou 1 ml) est nécessaire (à commander au magasin central). Voir également sur le site internet de la Pharmacie : <a href="http://pharmacie.hug-ge.ch/">http://pharmacie.hug-ge.ch/</a> > Infos médicaments > Recommandations d'utilisation > Administration > 2. Voie orale/entérale > Seringues BAXA).
Emploi chez la personne âgée et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique	La solution de morphine permet d'adapter les doses	Une réduction de la dose peut être impossible en pratique (voir ci-dessus)
<b>Disponibilité aux HUG</b>	<b>++</b>	<b>+</b>
<b>Coût (prix au public 2013), doses équianalgésiques pour un traitement de 24h</b>		
	Morphine HCl solution Streuli (1%) 6x10mg/j : CHF 4.80	Oxynorm gouttes 7.5mg 4x/j : CHF 4.45
	Morphine cpr Sevredol 6x10mg/j : CHF 8.35	
	Morphine MST 20mg 3x/j : CHF 2.80	Oxycontin 15mg 2x/j : CHF 6.30
Prix aux HUG	économique	A ces doses, l'oxycodone est entre <b>30 et 50% plus chère</b> que la morphine

### III. UNE FOIS L'INDICATION DE L'OXYCODONE BIEN POSÉE, COMMENT LA PRESCRIRE ?

L'oxycodone n'appartient pas au formulaire des médicaments agréés par la Commission HUG des médicaments (*icône jaune dans PresCo*). Elle peut néanmoins être commandée à la Pharmacie (« produit hors-liste, stocké », *icône verte dans PresCo*).

Formulations d'oxycodone disponibles aux HUG :

Oxynorm sol orale 10mg=1ml 30ml (pce)	Art. 139762
Oxycontin cpr ret 5mg (1 x 30)	Art. 142639
Oxycontin cpr ret 10mg (1 x 30)	Art. 133294
Oxycontin cpr ret 40mg (1 x 30)	Art. 133296

### PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- ☞ Passage de la morphine à l'oxycodone : lors du choix de la dose équianalgésique initiale et lors de la titration des doses, vérifier s'il y a des inducteurs ou inhibiteurs métaboliques dans la co-médication. Ces derniers peuvent influencer l'effet du changement de molécule, car ils n'agissent pas sur le métabolisme de la morphine (qui est glucuroconjuguee), tandis qu'ils agissent sur le métabolisme de l'oxycodone (27).
- ☞ L'oxycodone et ses métabolites sont éliminés essentiellement par voie urinaire et ils s'accumulent en cas d'insuffisance rénale. La réduction de dose peut être difficile à réaliser avec l'Oxynorm gouttes (limites de la pipette doseuse). Pour les faibles dosages, un retour à la morphine est préférable. Certains auteurs préconisent d'utiliser la forme retard, mieux étudiée. En cas d'insuffisance rénale, le pic des concentrations plasmatiques de la forme retard est augmenté de 50%, tandis que la demi-vie d'élimination est peu prolongée (une heure en moyenne). Ceci s'est surtout traduit par une sédation augmentée (27).

### PRINCIPES DE PRESCRIPTION

Voir CAPP-Info 52, 2009 <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cappinfo52.pdf> et le site de la Société suisse pour l'étude de la douleur <http://www.pain.ch/medecine/recommandation-de-la-ssed/>

### IV. CONCLUSION

Chez les patients ayant des douleurs nociceptives, la morphine reste l'antalgique de pallier III de référence. Aucun avantage clair de l'oxycodone en ce qui concerne son efficacité par rapport aux autres opiacés n'a pu être démontrée. (44-45, 53-55)

En cas d'effet indésirable neurotoxique de la morphine (hallucinations, myoclonies, allodynie, hyperalgésie) – avant d'envisager un changement d'opiacé (rotation d'opioïde) – une diminution de la quantité de morphine prescrite peut suffire.

En deuxième intention, l'hydromorphone est disponible aux HUG (52, 60). Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de la morphine, un  $\mu$ -agoniste pur, dont le métabolisme hépatique n'implique pas les cytochromes P450 (27).



Le recours à l'oxycodone ne devrait donc être envisagé qu'en cas d'effet indésirable rédhibitoire d'un traitement bien conduit de morphine et après essai non concluant avec l'hydromorphone. Chez l'insuffisant rénal, la buprénorphine est l'opiacé de référence, si des doses réduites de morphine, adaptées à la fonction rénale, sont mal supportées (27).

Chez les patients présentant des douleurs neurogènes, l'oxycodone n'est pas non plus un premier choix et ne devrait être utilisée qu'en 2ème ou 3ème intention, après les médicaments mieux étudiés, tels que certains antiépileptiques et antidépresseurs (61).

Le risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec l'oxycodone complique son utilisation chez le patient polymédiqué. En cas de rotation d'opiacé, la dose équianalgésique peut varier en fonction des co-médications et du profil pharmacogénétique du patient.

L'oxycodone est un opiacé puissant dont les formulations disponibles en Suisse sont concentrées. A faible dose, il est difficile de prélever avec précision la dose d'oxycodone prescrite, même avec une seringue à usage oral. Les doses de réserves sont particulièrement difficiles à préparer et à administrer de manière suffisamment précise.

Aux HUG en 2013, aux doses usuelles, la morphine est plus économique que l'oxycodone. En ambulatoire, la morphine MST est aussi nettement moins onéreuse que l'Oxycontin.

## **V. QUE RETENIR**



**L'oxycodone n'est pas un opiacé de première intention.**



**L'oxycodone est sujette à des interactions médicamenteuses.**



**Il existe un polymorphisme génétique du métabolisme de l'oxycodone.**



**L'oxycodone à faible dose est difficile à prélever avec précision.**



**L'oxycodone est peu pratique pour les rotations d'opiacés.**

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Falk E. Eukodal, ein neues Narkotikum. Munchener Med Wochensh 1917; 64:381-84.
2. Freund M, Speyer E. Über die Umwandlung von Thebain in Oxycodonein und dessen Derivate. J. Prakt. Chem.1916; 94:135.
3. Anonyme. Compendium suisse des médicaments 2012. J. Morant, Documed SA, Basel, Switzerland. Version Compendium on-line 2011
4. AIPS, Plate-forme d'information sur les médicaments de Swissmedic 2013 <http://swissmedicin.ch/> accédée le 17.01.2013, ainsi que les 07 et 08.03.2013
5. Vidal online [http://www.vidal.fr/Medicament/oxycotin\\_lp\\_10\\_mg\\_cp\\_pellic\\_lp-12525-indications.htm](http://www.vidal.fr/Medicament/oxycotin_lp_10_mg_cp_pellic_lp-12525-indications.htm) accédé 09-04-2013
6. Micromedex 2.0, accédé 18-08-2012 Morphine sulfate. / Oxycodone hydrochloride. In: DrugPoint® Summary [Micromedex internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
7. Furlan A, Sandoval J, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. Can Med Assoc J. 2006;174(11):1589-94.
8. Besson M, Piguet V, Dayer P, Desmeules J. New approaches to the pharmacotherapy of neuropathic pain. Expert Rev Clin Pharmacol 2008; 1(5): 683-693.
9. Eisenberg E, McNicol E, Carr D. Efficacy and Safety of Opioid Agonists in the Treatment of Neuropathic Pain of Nonmalignant Origin Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA, 2005; 293(24): 3043-52.
10. Anonyme. Editorial: How different is oxycodone from morphine? Pain 2007; 132: 227–228.
11. Finnerup NB et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 2005;118: 289-305.
12. Attal N. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006; 13: 1153-1169.
13. Zin CS et al. A Randomized, Controlled Trial of Oxycodone Versus Placebo in Patients With PostHerpetic Neuralgia and Painful Diabetic Neuropathy Treated With Pregabalin. The Journal of Pain 2010; 11(5): 462-71.
14. Gimbel JS et al. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy - A randomized controlled trial. Neurology 2003;60: 927-34.
15. Watson, CPN. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. Pain 2003; 105:71-78.
16. Nüesch E, Rutjes AWS, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD003115. DOI: 10.1002/14651858.CD003115.pub3.
17. Trescot A et al. Effectiveness of Opioids in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain. Pain Physician 2008; 11:S181-S200
18. WHO. The Who Pain Ladder online 2011 <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/#> ; accédé le 28.11.2011
19. Poyhia R. et al. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Journal of pain and symptom management 1993; 8(2): 63-67
20. Oxycotin (oxycodone hydrochloride). In *Physicians' Desk Reference*, 55th ed. Medical Economics, Montvale, NJ, 2001, p 2697,
21. Hassan HE, Myers AL, Lee IJ, Coop A, Eddington ND. Oxycodone induces overexpression of P-glycoprotein (ABCB1) and affects paclitaxel's tissue distribution in Sprague Dawley rats. J Pharm Sci. 2007 Sep;96(9):2494-506.
22. Boström E, Hammarlund-Udenaes M, Simonsson USH. Blood–Brain Barrier Transport Helps to Explain Discrepancies in In Vivo Potency between Oxycodone and Morphine. Anesthesiology 2008; 108:495-505.
23. Thompson SJ, Koszdzin K, Bernards CM. Opiate-induced Analgesia Is Increased and Prolonged in Mice Lacking P-glycoprotein. Anesthesiology 2000; 92:1392-9.
24. Callaghan R, Riordan JR. Synthetic and Natural Opiates Interact with P-glycoprotein in Multidrug-resistant Cells. The Journal of Biological Chemistry 1993 ; 268 (21):16059-64.
25. Mercer S, Coop A. Opioid Analgesics and P-glycoprotein Efflux Transporters: A Potential Systems-Level Contribution to Analgesic Tolerance. Curr Top Med Chem. 2011 ; 11(9): 1157-64.

26. Zwisler ST, et al. The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2010 ; 24: 517-524.
27. Equipe Mobile Antalgie et Soins Palliatifs. Utilisation pratique des opioïdes chez l'adulte, la personne âgée et l'insuffisant rénal. *CAPP-Info* 2009; 52: 25-28. <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cappinfo52.pdf>
28. Samer C, Piguet V, Dayer P, Desmeules JA. Polymorphisme génétique et interactions médicamenteuses : leur importance dans le traitement de la douleur. *Canadian Journal of Anesthesiology* 2005; 52 (8): 806-21.
29. Sweetman SC (editor). *Martindale, The complete drug reference*, The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, online 2012.
30. Villesen HH, Banning AM, et al. Pharmacokinetics of morphine and oxycodone following intravenous administration in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(5): 961-967.
31. 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.
32. Liukas A, et al. Plasma concentrations of oral oxycodone are greatly increased in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 462-67.
33. Sunshine A et al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J Clin Pharmacol*. 1996 36(7):595-603.
34. Kalso E. Oxycodone. *J Pain & Symptom Management*. 2005;29(May):S47-S56.
35. Hardman J, Limbird L, Gilman Goodman A. *Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics*, 10th edition 2001.
36. Olkkola KT, Hagelberg NM. Oxycodone : new 'old' drug. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009, 22:459-462.
37. Kalso E. How different is oxycodone from morphine? *Pain* 2007;132:227-28.
38. Lalovic B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 461-79.
39. Lurcott G: The effects of the genetic absence and inhibition of CYP2D6 on the metabolism of codeine and its derivatives, hydrocodone and oxycodone. *Anesth Prog* 1999; 45:154-156.
40. Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;59: 52-61.
41. Micromedex Truven Health Analytics, Micromedex. Narcotic analgesics comparative review. Drug Consult - MICROMEDEX® 2.0. Last Modified: February 26, 2013 [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert)
42. Gore M, Sadosky A, Leslie D, Sheehan AH. Selecting an appropriate medication for treating neuropathic pain in patients with diabetes: a study using the U.K. and Germany Mediplus databases. *Pain Pract*. 2008 Jul-Aug;8(4):253-62.
43. Anonyme. Interactions médicamenteuses, cytochromes et P-glycoprotéine. <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450pgp.pdf>
44. Coluzzi F, Mattia C. Oxycodone. Pharmacological profile and clinical data in chronic pain management. *Minerva Anesthesiol*. 2005 Jul-Aug;71(7-8):451-60.
45. Pergolizzi J et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*. 2008 Jul-Aug;8(4):287-313.
46. Mc Quay H et al. Oxford league table of analgesics in acute pain <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/lftab.html>
47. Fonzo-Christe C et coll. Prescription et administration des gouttes orales (version du 19.11.2012). [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/cpte\\_gouttes.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/cpte_gouttes.pdf)
48. Fonzo-Christe C et coll. Matériel et schéma d'administration par voie orale/entérale : seringues orales Baxa ® (version du 27.12.2011). [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/seringues\\_baxa.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/seringues_baxa.pdf)
49. Staahl C. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine and oxycodone concentrations and analgesic effect in a multimodal experimental pain model. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:619-631.
50. Sunshine A, et al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J Clin Pharmacol*. 1996; 36(7):595-603.

51. Leow KP, Cramond T, Smith MT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone when given intravenously and rectally to adult patients with cancer pain. *Anesth Analg*. 1995;80(2):296-302.
52. Anonyme. Prescription médicale de l'hydromorphone pour le traitement de la douleur en gériatrie. *Capp-Info* N°16 mars 2001. <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cappinfo16.pdf>
53. Bruera E et al. 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* 1998; 16:3222-3229.
54. Anonyme. Oxycodone par voie orale, pas d'avantage sur la morphine orale. *La Revue Prescrire*. Octobre 2002. Tome 22 No 232. P. 649-651.
55. Anonyme. Changements de libellés. Oxycodone : dans les douleurs sévères non cancéreuses aussi, la morphine reste la référence. *La Revue Prescrire*, Mars 2011 Tome 31, No 329. P. 185.
56. Eisenberg, E, McNicol, E, Carr, D. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Pain*, 2006; 10: 667-76.
57. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomised controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-78.
58. Watson C, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain : a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50(6):1837-41.
59. Levine AM, Burdick RK. Controlled-release oxycodone. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005 Jan-Feb;13(1):1-4.
60. Roulet L et coll. Rotations des opioïdes : de la théorie à la pratique. *Recommandations interdisciplinaires du réseau douleur des HUG*. *Rev Med Suisse* 2011 ; 7 :1400-6.
61. Aeschlimann A et coll (SSED). *Recommandations pour l'usage des opioïdes lors de douleurs chroniques*. *Schweiz Med Forum* 2005 ; 5 : 1203-9 et *Schweiz Med Forum* 2005 ; 5 : 1228-33. <http://www.pain.ch/medecine/recommandation-de-la-ssed/ssed-recommandations-pour-lusage-des-opioides-lors-de-douleurs-chroniques/>

La rédaction remercie vivement **Mme Véronique Moret** pour sa contribution à ce numéro.

**Correspondance** : [Nicole-B.Vogt-Ferrier@hcuge.ch](mailto:Nicole-B.Vogt-Ferrier@hcuge.ch)

**Responsables de rédaction** : Dr pharm. Bertrand Guignard, Dr med. Nicole Vogt-Ferrier.

**Pour toute question ou renseignement complémentaire** : **+41 22 305 65 18**.