

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-57

**THESE**

Pour le 07 mai 2019

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de médecine générale

par

Céline Vansteenkiste

Née le 13 août 1991 à Saint-Pol-sur-Mer

---

Présentée et soutenue publiquement le 07 mai 2019

---

Comparaison de la fréquence des hallucinations et des vomissements  
causés par la morphine et l'oxycodone chez des patients atteints de  
cancer : étude de cohorte rétrospective à l'HAD

---

Président : Monsieur le Professeur Julien Nizard

Directeur de thèse : Docteur Jean François Allard, médecin de l'HAD

## Remerciements.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Julien Nizard qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie pour l'intérêt porté à mon sujet. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Je tiens à remercier Madame le Professeur Céline Bouton d'avoir accepté de juger ce travail. Un grand merci pour les conseils scientifiques et méthodologiques que vous avez pu apporter à la réalisation de ma thèse.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Yves Maugars pour l'honneur qu'il me fait de résider dans mon jury de thèse.

Je tiens à remercier Monsieur le Docteur Adrien Evin pour sa participation dans mon jury de thèse.

Je tiens à remercier grandement mon directeur de thèse Monsieur le Docteur Jean François Allard pour toute son aide. Je suis ravie d'avoir travaillé en sa compagnie car outre son appui scientifique, il a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de la thèse.

Je tiens à remercier Madame le Docteur Brigitte Dessomme pour son aide scientifique à la réalisation des statistiques de ma thèse.

Je tiens à remercier Madame le Docteur Mylène Pezeron pour avoir partagé son expérience de thésarde et m'avoir apporté beaucoup de conseils bienveillants pour l'élaboration de ma thèse.

Je tiens à remercier Madame le Docteur Mélissa Gonord pour m'avoir orientée dans la réalisation du projet de thèse du début à la fin et m'avoir guidée pour toutes les démarches administratives universitaires.

Je tiens à remercier mes parents qui m'ont accompagnée dans mon cursus scolaire tout au long de ces dix années. Beaucoup de gratitude pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez prodigués sans compter.

Je tiens à remercier ma famille et surtout mes sœurs pour m'avoir soutenue tout au long de ces années et d'avoir contribué à la mise en page informatique de ma thèse.

Je tiens à remercier mon conjoint pour m'avoir épaulée tout au long de ces trois années malgré la distance et les centaines de covoiturages réalisés. Cette thèse est l'acheminement du début de ma carrière et je suis ravie de poursuivre la route à ses côtés.

Je tiens à remercier mes amis avec qui j'ai partagé mes études. Merci pour votre bonne humeur et l'amitié que vous me portez.

Enfin, j'aimerais remercier mon chat Georgette pour toutes les siestes passées à mes côtés sur ma pochette d'ordinateur.

## Table des matières

1.	Introduction .....	4
1.1	Prise en charge de la douleur cancéreuse .....	6
1.1.1	Caractéristiques de la douleur dans le cancer.....	6
1.1.2	Physiopathologie de la douleur cancéreuse.....	8
1.2	La morphine : un opioïde qui traverse les siècles.....	20
1.2.1	Histoire de la morphine .....	20
1.2.2	Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la morphine.....	23
1.2.3	Surdosage en opioïdes .....	36
1.3	L'oxycodone : un « nouvel opioïde » aux côtés de la morphine .....	37
1.3.1	Histoire de l'oxycodone .....	37
1.3.2	Propriétés pharmacocinétiques de l'oxycodone .....	38
1.4	Rotation des opioïdes.....	40
1.5	L'Hospitalisation à Domicile.....	41
1.6	Une concurrence qui fait polémique.....	41
2	Etude.....	43
2.1	Objectifs de l'étude.....	43
2.2	Matériels et méthodes .....	43
2.2.1	La population choisie .....	43
2.2.2	L'analyse statistique .....	48
2.2.3	Caractéristiques de la population : sexe âge et type de cancer.....	48
2.2.4	Etude sur les vomissements induits par la morphine et l'oxycodone .....	51
2.2.5	Etude sur les hallucinations induites par la morphine et l'oxycodone .....	52
2.2.6	Analyse en sous-groupe : Etude des caractéristiques de la population chez les patients sous oxycodone.....	53
2.2.7	Interprétation des résultats .....	55
3	Discussion .....	59
3.1	Regard sur la littérature .....	59
3.2	Biais de l'étude .....	63
4	Conclusion et perspectives .....	65
5	Bibliographie.....	67
6	Liste des Abréviations :.....	71
7	Annexe 1 : .....	72

# 1. Introduction

La gestion de la douleur chez les patients en fin de vie est un déterminant essentiel dans la prise en charge pluridimensionnelle du patient tant physique que psychologique et sociale. Quand elle se chronicise, la douleur empiète sur tous les champs de la vie du patient et prend alors une dimension psychosociale qui l'alimente et l'amplifie.

Les représentations de la douleur ont évolué au cours du temps. Dans l'Antiquité au II<sup>ème</sup> siècle, la médecine était attentive à ses caractéristiques qui lui permettaient d'établir des diagnostics. La douleur est d'intensité variable exprimée par des humeurs : « les quatre formes de douleurs décrites par Gallien tensive, gravative, pulsative et pongitive ». Elle est ensuite ignorée par les philosophes et les érudits pendant de nombreuses décennies malgré les enseignements de Gallien et d'Aristote dans l'Antiquité. C'est au siècle des Lumières que le concept de la douleur change : elle devient un symptôme à part entière annonçant la maladie ou coexistant avec celle-ci. C'est alors que de nouvelles techniques d'anesthésie apparaissent. La médecine commence à identifier la dimension subjective et psychologique de la douleur, difficile à maîtriser avec les traitements médicamenteux.

La douleur est une souffrance morale complexe à dompter : Jacques-Alexandre Salgues reconnaît « la douleur tant physique que morale ». Un mouvement doloriste émerge ensuite et vise à l'intégrer dans la stratégie thérapeutique afin de soulager le patient (1). Aujourd'hui la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans des termes impliquant une telle lésion ». Telle est la définition retenue en 1979 par l'Association internationale pour l'étude de la douleur.

Initialement dans l'histoire de la médecine, la douleur n'avait qu'une traduction physique. Schématiquement, il existe deux types de douleurs distinctes qui coexistent parfois: la douleur nociceptive provoquée par l'atteinte d'un tissu ou d'un organe et la douleur neuropathique issue de l'irritation d'un nerf. Dans la maladie cancéreuse, elle peut être aiguë ou chronique, nociceptive ou neuropathique(2).

La douleur cancéreuse affecte des millions de malades dans le monde. Une méta-analyse de 52 articles concernant la prévalence de la douleur chez les patients atteints de cancer de 1966 à 2005 nous montre que 33% des patients en post-traitement présentent des douleurs tandis que plus de la moitié des patients en cours de traitement ou en stade avancé en souffrent(3). Ces douleurs chroniques ne sont pas sans répercussions psychologiques pour le patient et sont sources d'insomnie, de dépression... Ces chiffres parlent d'eux-mêmes : l'incidence de la douleur dans le cancer est tellement importante qu'elle est devenue une préoccupation constante du clinicien. La traiter constitue un enjeu déontologique pour le médecin. Rappelons que le code de déontologie stipule qu'« Un malade a le droit de recevoir des soins pour soulager ses souffrances. La douleur doit être prévenue, évaluée, prise en compte et traitée »(4). Ainsi le médecin peut utiliser des traitements antalgiques puissants pour soulager la douleur au risque d'écourter la vie du patient. C'est la raison pour laquelle le traitement antalgique chez les patients atteints de cancer est devenu un enjeu primordial dans la prise en charge. Il est principalement basé, au plan pharmacologique sur les antalgiques de palier I, II et III, les plus puissants du palier III étant la morphine et ses dérivés. Deux traitements sont principalement prescrits en France : le chlorhydrate de morphine et l'oxycodone.

L'oxycodone et la morphine sont deux stupéfiants aux propriétés analgésiques similaires comme le montrent de nombreuses études. Pourtant, ils présentent de nombreux effets indésirables comme la constipation, la somnolence, les hallucinations, les vomissements, la détresse respiratoire... susceptibles de dégrader la qualité de vie du patient. La prescription de ces molécules exige de mesurer la balance bénéfice risque. Nous allons nous intéresser à deux effets indésirables inconfortables pour les patients, à savoir les vomissements et les hallucinations provoqués par chaque traitement. Cette étude concerne une population de patients atteints de cancer suivis par l'HAD (Hospitalisation à Domicile), très familiarisée avec les prescriptions d'opioïdes dont la morphine et l'oxycodone.

## 1.1 Prise en charge de la douleur cancéreuse

Avant de nous intéresser aux traitements qui soulagent les douleurs cancéreuses, nous allons d'abord développer les spécificités de la douleur qui sont pluridimensionnelles dans les pathologies cancéreuses.

### 1.1.1 Caractéristiques de la douleur dans le cancer

La douleur est un enjeu de taille dans la prise en charge des cancers. En effet, elle concerne environ 72% des 25000 patients atteints d'un cancer incurable dans l'étude épidémiologique observationnelle de Teunissen SC et al. (5).

La douleur cancéreuse est un concept complexe à plusieurs visages. Son mode de présentation peut être isolé ou diffus, permanent sous la forme d'un fond douloureux ou d'accès paroxystiques. Elle peut être de caractère nociceptif, liée à une lésion tissulaire même si l'inverse n'est pas vérifié : une lésion anatomique quelles que soient sa taille et sa localisation

ne provoque pas forcément de douleur. Elle peut être neuropathique née de l'irritation d'un nerf.

La douleur évolue avec la progression du cancer de manière aiguë ou chronique voire secondairement à un traitement par exemple. Elle côtoie et envahit la vie du patient.

C'est pourquoi la douleur met en jeu des facteurs psychosociaux qui l'alimentent et l'amplifient. Cette souffrance prend une composante cognitive et génère chez le patient des sentiments d'insécurité, de peur, d'angoisse (6). La douleur cancéreuse vient empiéter sur le quotidien du patient et le fragiliser. Prenons l'exemple du sommeil : il s'agit d'un véritable cercle vicieux car la douleur engendre des troubles du sommeil qui eux-mêmes favorisent la pérennisation de la douleur. Cette bidirectionnalité entre le sommeil et la douleur est bien démontrée dans l'étude d'Edwards et al. où les auteurs prouvent dans une population en bonne santé qu'un sommeil de moins de 6h et de plus de 9h augmente les douleurs le lendemain (7). Cette relation mutuelle est aussi vérifiée pour la peur et l'angoisse.

La douleur du cancer présente de nombreux rapprochements avec la douleur chronique. Elle nécessite de par sa complexité une prise en charge globale médicamenteuse et un accompagnement humain et psychologique. L'enjeu de la prise en charge médicamenteuse va permettre de diminuer et de prévenir au maximum les douleurs qui prennent des proportions importantes dans la vie du patient. Pour mieux traiter la douleur cancéreuse, les auteurs de l'article « The Edmonton Classification System for Cancer Pain: a tool with potential for an evolving role in cancer pain assessment and management » publié dans l'European Journal of

cancer, ont pris le pari d'établir une classification d'Edmonton (cf annexe 1) valide et reproductible dans la population générale pour caractériser la douleur cancéreuse (8).

### 1.1.2 Physiopathologie de la douleur cancéreuse

Pour comprendre l'action de la morphine sur la douleur, il est important de revoir quelques rappels physiopathologiques de la douleur. Contrairement à l'usage des antalgiques qui s'avère très ancien, la découverte des voies physiopathologiques de la douleur est beaucoup plus récente. Pour assimiler les mécanismes neurophysiologiques de la douleur, il faut d'abord s'intéresser aux voies nociceptives afférentes existantes ainsi qu'aux modalités de modulation endogène par le système nerveux central.

#### 1.1.2.1 Les voies nociceptives et leur parcours jusqu'aux structures supraspinales

##### *Transmission périphérique de la douleur jusqu'à la moelle épinière*

Les mécanismes de transmission de la douleur nociceptive mettent en jeu des nocicepteurs qui correspondent à un ensemble de récepteurs qui transmettent des messages nociceptifs. Deux types de nocicepteurs sont présents au niveau de la peau :

-les nocicepteurs uni-modaux activés uniquement par des stimuli mécaniques intenses : ce sont des mécanorécepteurs reliés aux terminaisons libres des fibres A delta.

-les nocicepteurs polymodaux les plus nombreux, déclenchés non seulement par des stimulations physiques, mécaniques mais aussi par des stimulations chimiques ou thermiques: ils correspondent aux chémorécepteurs en relation avec les terminaisons libres des fibres C.

Les messages nerveux sont générés au niveau des terminaisons libres des différentes fibres nerveuses classées en fibres nerveuses myélinisées et non myélinisées. L'épaisseur et le diamètre de la gaine de myéline conditionnent la vitesse de propagation du message nerveux : plus la gaine est épaisse, plus la vitesse de propagation du stimulus douloureux est importante (12). Il existe 3 types de fibres nerveuses qui véhiculent le message nerveux :

-les fibres A delta, fibres myélinisées de petit diamètre, transmettent rapidement le message douloureux et sont responsables de la première sensation douloureuse après une stimulation nociceptive.

-les fibres C amyélinisées de petit calibre véhiculent lentement l'information nociceptive. Elles constituent les trois quarts des fibres nerveuses. Elles répondent à des stimuli de différentes natures (thermiques, mécaniques, douloureuses) et de différentes intensités et participent à la perception de sensations somesthésiques non nociceptives : ce sont des fibres polymodales.

-les fibres A beta, fibres de gros calibre, très myélinisées qui transmettent les stimuli tactiles et proprioceptifs non nociceptifs.

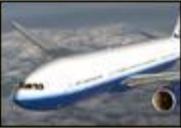
Type of Nerve Fibre	Information Carried	Myelin Sheath?	Diameter (micrometers)	Conduction Speed (m/s)	
A-alpha	proprioception	myelinated	13 - 20	80 - 120	
A-beta	touch	myelinated	6 - 12	35 - 90	
A-delta	pain (mechanical and thermal)	myelinated	1 - 5	5 - 40	
C	pain (mechanical, thermal, and chemical)	non-myelinated	0.2 - 1.5	0.5 - 2	

Figure 1 : fibres nerveuses somatiques

De nombreux stimuli de nature chimique, mécanique ou thermique induisent une lésion tissulaire. Cette dernière va se traduire par de nombreux phénomènes inflammatoires mettant en jeu la libération de substances chimiques interagissant avec les chémorécepteurs comme la bradykinine, l'histamine et la sérotonine (9).

Ces substances qui constituent « la soupe inflammatoire » vont se fixer sur les chémorécepteurs membranaires, entraîner l'ouverture des canaux sodiques et déclencher un potentiel d'action : c'est la traduction électrique du message nerveux douloureux. Ces modifications inflammatoires vont se traduire par l'abaissement du seuil de nociception et par une réponse exagérée aux stimuli non nociceptifs habituellement : ces phénomènes constituent l'hyperalgésie primaire(10).

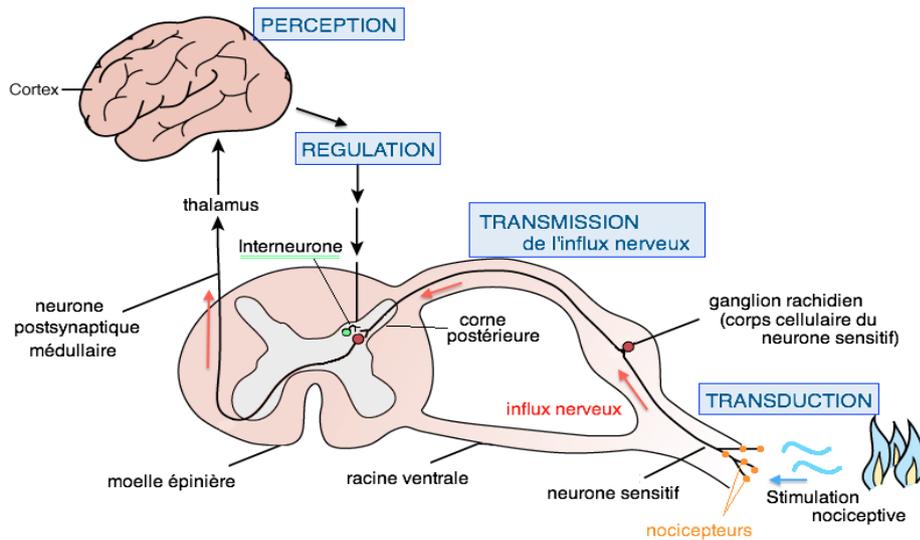


Figure 2 : transmission physiologique de la douleur de la stimulation jusqu'au cerveau

### La plaque tournante somesthésique

Après avoir emprunté le nerf périphérique, les fibres nociceptives afférentes se réunissent au niveau du ganglion spinal situé sur la racine médullaire dorsale. C'est par cette porte d'entrée que les fibres nerveuses sensibles pénètrent dans le système nerveux central. Les fines fibres nerveuses A delta et C se séparent des fibres proprioceptives A beta pour occuper la partie ventrolatérale des racines postérieures médullaires. Elles se répartissent ensuite en collatérales ascendantes et descendantes cheminant dans la substance blanche de la corne dorsale et parcourant le tractus dorsolatéral de Lissauer(12).

La corne dorsale de la moelle est donc un carrefour de messages nociceptifs entre les organes périphériques et le cerveau. Elle se répartit en une couche de neurones nociceptifs spécifiques (couche 1 et 2 de la moelle encore appelée substance gélatineuse de Rolando) recevant les

influx nociceptifs des axones des fibres A delta et C, une couche d'interneurones et une couche de neurones polymodaux ou convergents qui répondent aux stimuli dont l'intensité varie de non nociceptive à nociceptive (essentiellement couche V de la moelle) (12).

### *Transmission nociceptive supraspinale*

Les neurones nociceptifs médullaires vont transmettre le message nociceptif aux structures supraspinales via des fibres nerveuses ascendantes. Celles-ci vont décussier et se diriger vers la partie ventro-latérale antérieure de l'hémi-moelle controlatérale pour former 2 voies nociceptives principales : le faisceau spinothalamique latéral et le faisceau spinoréticulaire. La traduction clinique de ce croisement est modélisée par le fait que les informations nociceptives de l'hémicorps droit sont intégrées et analysées par le cerveau gauche et inversement.

Le faisceau spinothalamique latéral rejoint ensuite les noyaux thalamiques du complexe ventro-basal qui reçoivent les informations nociceptives spécifiques provenant des fibres A delta puis les véhiculent au cortex somesthésique primaire et secondaire. Ces structures corticales intègrent la composante sensori-discriminative des messages nociceptifs (11).

Quant au faisceau spinoréticulaire, ses afférences se projettent sur les noyaux thalamiques médians de la substance périaqueducale pour terminer vers les structures limbiques et traiter la composante affective du message douloureux (12).

S'ensuit un embrasement cortical et l'information nociceptive est diffusée à l'ensemble du cerveau. L'influx nerveux atteint le système limbique qui garde en mémoire cette expérience vécue comme désagréable et permettra d'anticiper les comportements pour atténuer les prochaines sensations nociceptives.

## Mécanismes de contrôle de la douleur : entre inhibition et activation

### A l'échelle de la moelle épinière

Des influences excitatrices et inhibitrices issues de la périphérie s'exercent au niveau de la corne dorsale médullaire. Parmi les influences excitatrices, existe le phénomène d'hyperalgésie secondaire. Il s'explique par des mécanismes périphériques de sommation temporelle et spatiale (12).

Lorsqu'un stimulus douloureux se répète, les fibres C nociceptives de conduction plus lente véhiculent davantage de messages douloureux perçus de façon amplifiée. Cette activité intense des fibres C va conduire au réflexe d'axone c'est-à-dire à la libération en périphérie de peptides comme la substance P et le glutamate présents dans le ganglion rachidien. Ces neuropeptides algogènes génèrent des modifications cellulaires neuronales par activation de leurs récepteurs spécifiques dont le récepteur NMDA au glutamate qui va permettre l'entrée massive de calcium dans la cellule. S'ensuit la libération d'une cascade de neurotransmetteurs dans la synapse créant une dépolarisation postsynaptique lente et prolongée. Ces perturbations neurochimiques entraînent un dysfonctionnement neuronal global avec une perte des mécanismes inhibiteurs du fait de l'emballement de l'excitabilité neuronale et d'une augmentation intense et prolongée de la douleur: c'est l'hyperalgésie secondaire (11).

Cette accumulation d'informations nociceptives dans le temps, dénommée sommation temporelle, entraîne une augmentation de la dépolarisation des neurones de la corne postérieure de la moelle et un élargissement du recrutement des nocicepteurs non spécifiques.

Cette information est ensuite transmise au cerveau et encodée sous forme d'hyperalgésie centrale(10).

Les contrôles inhibiteurs médullaires ont été modélisés par Melzack et Wall en 1965 dans la théorie du «portillon»(11). Elle met en jeu les interneurons inhibiteurs, recrutés par les grosses fibres A beta et inhibés par les petites fibres A delta et C pour moduler le message douloureux à l'échelle spinale.

Lors d'un stimulus, les fibres sensibles A beta activent les interneurons qui vont inhiber les influx nociceptifs provenant des fibres A delta et C vers les neurones nociceptifs spécifiques de la moelle: le portillon est fermé et la transmission de la douleur vers les structures supraspinales est bloquée. L'expérience du stimulus est indolore. Quand le stimulus est au contraire douloureux, l'activation des fibres sensibles A delta et C va inhiber les interneurons et réveiller les neurones nociceptifs : le portillon est ouvert. Le message douloureux est transmis au cerveau.

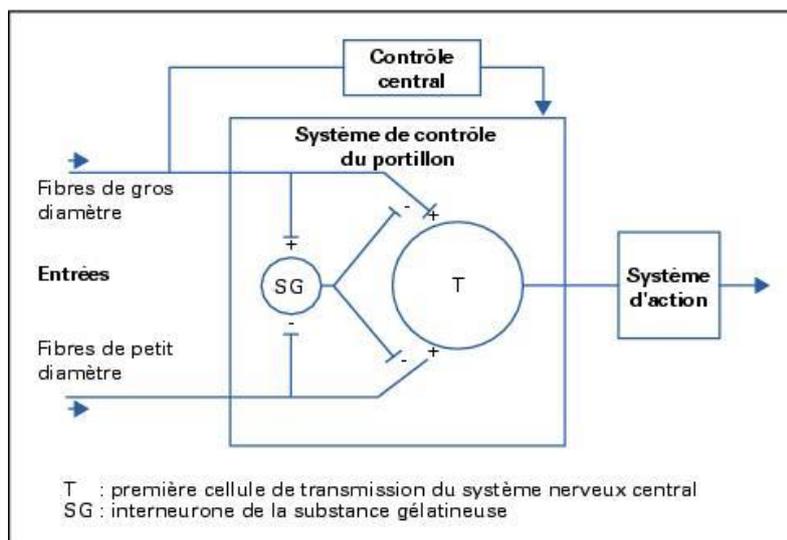


Figure 3 : représentation schématique de la théorie du portillon

## A l'échelle supraspinale

Les structures supraspinales exercent un contrôle inhibiteur sur la moelle épinière par deux voies descendantes inhibitrices en direction de la corne dorsale de la moelle. Les deux principales voies impliquent la substance grise périaqueducale via les neurones sérotoninergiques et les noyaux du raphé magnus via les neurones noradrénergiques. Ces voies descendantes vont recruter les interneurons nociceptifs de la moelle et vont entraîner la libération de substances opioïdes endogènes au niveau de la corne dorsale de la moelle. Ces substances opioïdes miment l'action de la morphine en agissant sur les mêmes récepteurs opioïdes  $\mu$ , kappa et delta. Les bêta-endorphines et les enképhalines agissent sur les récepteurs  $\mu$  et kappa tandis que la dynorphine agit sur les récepteurs delta. Elles se fixent sur leurs récepteurs opioïdes spécifiques des interneurons et inhibent au niveau pré et postsynaptique la transmission du message nociceptif (11).

Ces voies supraspinales inhibitrices participent aux contrôles inhibiteurs diffus de la douleur (CIDN). Il s'agit d'un système filtre des messages nociceptifs s'exerçant au niveau des neurones convergents transmettant des messages nociceptifs et non nociceptifs provenant de différentes origines. Lors d'un stimulus douloureux, il y a une activation des neurones convergents reliés au territoire de la douleur mais aussi une réduction d'activité par le CIDN des neurones convergents non concernés par cette douleur. Le CIDN permet donc une localisation précise de la douleur par activation sélective d'une population de neurones convergents restreinte au champ récepteur douloureux.

Nous constatons que la douleur est un phénomène physiopathologique complexe mettant en jeu des contrôles inhibiteurs ou excitateurs à différents niveaux du système nerveux central.

Le problème s'accroît lorsque cette expérience douloureuse se chronicise. Les chemins synaptiques entre les neurones sont remis en cause et modifiés par la neuroplasticité du système nerveux central qui s'adapte et répond à la prolongation du stimulus douloureux (12).

### 1.1.2.2 La douleur neuropathique

Intéressons-nous succinctement à quelques mécanismes physiopathologiques des douleurs neuropathiques présentes également dans les douleurs cancéreuses. Les traitements morphiniques sont moins efficaces sur les douleurs neuropathiques qui impliquent les mêmes voies périphériques et centrales nociceptives. Mais il existe quelques spécificités qui les différencient. Nous allons aborder les principales modifications périphériques nerveuses (13).

La présence de décharges ectopiques au niveau des zones de démyélinisation des fibres nerveuses par surexpression des canaux sodiques voltage-dépendants en est une. Dans la portion démyélinisée du nerf, les canaux sodiques sont plus nombreux et la vitesse de propagation de l'influx nerveux est tellement lente qu'elle dépasse la période réfractaire des canaux sodiques adjacents : cela donne lieu à des impulsions « en miroir » circulant dans le sens antidromique (proximal vers distal).

## Physiopathogénie de la Douleur Neuropathique

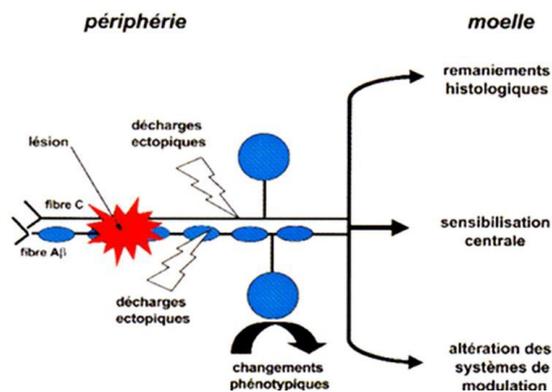


Figure 4 : mécanismes physiologiques des douleurs neuropathiques

D'autres canaux ioniques sont concernés. Une augmentation de l'activité des canaux calciques entraîne une augmentation de l'arrivée de calcium dans le ganglion rachidien ce qui majore la libération de neurotransmetteurs excitateurs notamment le glutamate au niveau des nocicepteurs.

La production accrue de facteurs de croissance lors de lésions nerveuses est responsable de l'agrandissement de l'arborisation neuronale notamment sympathique. Il s'ensuit un relargage de noradrénaline par les neurones sympathiques qui activent les neurones polymodaux et favorisent la production de décharges anormales nerveuses.

Ces phénomènes physiopathologiques périphériques expliquent pourquoi l'action des traitements morphiniques sur les douleurs neuropathiques reste limitée. Il existe d'autres traitements plus adaptés comme les antiépileptiques qui modifient le fonctionnement des canaux ioniques. Par exemple, la carbamazépine et le tégrétol se fixent sur les canaux sodiques inactifs et bloquent leur ouverture. Citons également le lyrica et le neurontin qui

empêchent la libération de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate en bloquant l'expression des canaux calciques (14).

### 1.1.2.3 Les accès douloureux paroxystiques

La douleur cancéreuse peut comporter des épisodes d'accès douloureux paroxystiques récurrents qui altèrent la qualité de vie du patient. Le terme d'accès douloureux paroxystiques est défini dans la littérature à partir des années 1990. Les accès douloureux paroxystiques sont alors décrits comme des douleurs transitoires intenses, surajoutées à la douleur de fond, non contrôlées par le traitement morphinique. Hagen et Portenoy (15) ont été les premiers auteurs à s'intéresser à la prévalence et aux caractéristiques de ce type de douleurs chez les patients atteints de cancer dans une étude observationnelle unicentrique réalisée au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New York. 63% de la population interrogée rapportaient des accès douloureux paroxystiques dont la plupart étaient liés aux lésions cancéreuses présentes ou secondaires au traitement anticancéreux. A proportion quasi égale dans la population, les accès douloureux paroxystiques pouvaient être d'origine somatique, viscérale, neuropathique ou mixte. Cette étude montre, par l'hétérogénéité des caractéristiques des accès douloureux paroxystiques, la difficulté des enjeux thérapeutiques.

La définition des accès douloureux paroxystiques a ensuite été reprise par la société française d'étude et de traitement de la douleur (SFEDT) et la société française d'accompagnement des soins palliatifs (SFAP). Il s'agit d'une « exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère. Ils surviennent sur une douleur de fond contrôlée par un traitement opioïde fort efficace »(16).

Il existe deux grandes catégories d'accès douloureux paroxystiques (ADP) : les ADP idiopathiques dont l'apparition et la durée sont longues et les ACP liés à des lésions organiques cancéreuses (métastases par exemple) dont la survenue et la durée sont courtes. Du fait de la rapidité d'apparition et de la durée brève des épisodes douloureux, les opioïdes oraux comme la morphine et l'oxycodone ne sont pas adaptés pour soulager les ADP car leur demi-vie est trop longue. Le fentanyl est donc le traitement opioïde privilégié par son passage transmuqueux qui permet une action antalgique immédiate. Par ailleurs, peu d'études ont recensé les effets indésirables du fentanyl notamment l'effet de dépendance et d'assuétude que l'on peut retrouver avec les traitements morphiniques oraux(17).

Les douleurs cancéreuses présentent de nombreuses caractéristiques spécifiques auxquelles répondent différents traitements. La morphine et l'oxycodone sont tous les deux efficaces sur les douleurs nociceptives cancéreuses et laissent au prescripteur la possibilité de choisir entre ces deux molécules. En revanche, le fentanyl n'est pas un traitement adapté pour les douleurs nociceptives. Il s'agit du seul opioïde efficace pour soulager les accès douloureux paroxystiques. Le fentanyl est donc un traitement complémentaire à la morphine ou l'oxycodone. Notre étude a pour objectif d'aider le prescripteur à choisir l'opioïde le plus approprié pour la même indication à savoir soulager les douleurs nociceptives cancéreuses. C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas réalisé d'étude sur le fentanyl.

## 1.2 La morphine : un opioïde qui traverse les siècles

### 1.2.1 Histoire de la morphine

L'histoire de la morphine est indissociable à celle du pavot de l'opium. En effet, la morphine est un des principaux alcaloïdes de l'opium lui-même synthétisé à partir d'une plante végétale appelée *papaverum somniferum*. Par ses propriétés analgésiques puissantes, l'opium a séduit de nombreuses civilisations depuis 4500 ans avant JC de la Mésopotamie en passant par l'Asie et l'Occident (18).



Figure 5 :*Papaver somniferum*

C'est au chimiste allemand Friedrich Sertürner que revient le privilège de la découverte de la morphine en tant que molécule chimique alcaloïde et principe actif de l'opium en 1803. Il lui donna le nom de « morphium » en référence au dieu Morphée. La morphine devient alors le premier médicament injectable par voie intraveineuse. L'isolement de la molécule et la facilité de manipulation favorisaient son utilisation massive tant à l'hôpital que sur les champs de bataille.

Durant le 19<sup>ème</sup> siècle, la morphine fut très convoitée sur les champs de bataille pour ses effets antalgiques mais aussi antidiarrhéiques très recherchés pendant l'épidémie de choléra de 1830-1831 et 1848-1849. C'est pendant la guerre de Crimée en Russie et la Guerre de Cession aux Etats Unis que les premiers usages addictifs de la morphine en tant que drogue apparaissent dans les camps militaires. Rapidement, la littérature alerte la population contre les effets néfastes de la morphine à dose massive comme « la somnolence, la dépression respiratoire pouvant aller jusqu'au coma »(19). Mais la dépendance physique et psychique prend le pas sur les mises en garde d'autant plus que la morphine devient accessible à tout le monde, désormais disponible dans les pharmacies artisanales au moindre coût.

Le développement de la consommation de morphine inquiète surtout les « hygiénistes » et des textes de lois sont proposés au Parlement. Mais le problème de la drogue concerne aussi d'autres substances comme la cocaïne très consommée par la population. Après la Première Guerre mondiale, la communauté internationale se munit, par le biais de la Société des Nations (anciennement appelée ONU) d'un premier organe de lutte contre la drogue : le Comité Consultatif sur le Trafic de l'Opium et d'autres drogues nuisibles (précurseur de la Commission des Stupéfiants des Nations Unies). C'est la loi du 12 juillet 1916 relative à l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses notamment l'opium, la morphine et la cocaïne qui permet d'encadrer l'utilisation et la circulation d'opioïdes au sein du territoire français. Les peines encourues en cas de détention ou de trafic de drogue allaient d'une simple amende à quelques années d'emprisonnement (20).

D'autres lois émergent ensuite au cours du XXe siècle pour renforcer la restriction de la consommation de morphine. La morphine apparaît même sur la liste I des stupéfiants dans l'arrêté de l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament) du 22 février 1990.

Ce cadre législatif imposant fait naître chez les soignants un sentiment de peur lié à la prescription de morphine. Pour réconcilier les médecins avec la prescription des opioïdes dans un contexte de développement et de légitimité des soins palliatifs, le code de santé publique rappelle dans la loi du 4 mars 2002 l'importance déontologique de soulager la douleur des patients quels que soient les moyens employés (4). Ainsi, la morphine reprend progressivement sa place dans la chaîne de prescription en tant que médicament antalgique de pallier III, utilisable en cas d'échec des antalgiques de pallier I et II.

Cependant, la légitimation de la prescription d'opioïdes a engendré une augmentation des mésusages et des abus des médicaments antalgiques notamment dans les pays européens mais aussi en Outre-Atlantique. Aux Etats-Unis, on parle de véritable « épidémie » avec une explosion des prescriptions depuis les années 2000. Les chiffres parlent d'eux-mêmes avec 72000 morts par overdose recensés en 2017 aux Etats Unis, les opioïdes font plus de victimes que les armes à feu et les accidents de la route (21).

## 1.2.2 Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la morphine

### 1.2.2.1 La classification des opioïdes :

Les antalgiques de pallier III se divisent en 3 groupes distincts :

-les agonistes purs parmi lesquels la morphine, l'oxycodone et le fentanyl sont les molécules de référence

-les agonistes partiels comme la buprénorphine

-les agonistes antagonistes comme la nalbuphine

Nous allons nous intéresser uniquement aux agonistes purs à savoir la morphine et l'oxycodone qui constituent l'objet de notre étude.

### 1.2.2.2 Les récepteurs opioïdes

Les opioïdes agissent sur la douleur via des récepteurs  $\mu$ , kappa et delta mis en évidence en 1971 par plusieurs équipes (E. Simon, S. Snyder aux États-Unis ; L. Terenius en Suède). A chaque type de récepteurs correspond une famille d'endomorphines sans exclusivité. Les endorphines ont une affinité préférentielle pour les récepteurs  $\mu$ , les enképhalines pour les récepteurs delta et les dynorphines pour les récepteurs kappa. Avec ces peptides endogènes produits naturellement par l'organisme, ils forment ce que l'on appelle un système opioïde endogène visant à moduler les réactions aux stimuli douloureux.

Type de récepteur	Effet du récepteur et localisation	Affinité avec endomorphine
Récepteur $\mu$	Action supraspinale et spinale Dépression respiratoire Dépendance physique Propriétés euphorisantes Constipation	endorphines
Récepteur delta	Action supraspinale Dépendance physique Effets antidépresseurs	enképhalines
Récepteur kappa	Action spinale et supraspinale Hallucination Myosis Sédation	dynorphines

Tableau 1. Effet des récepteurs opioïdes dans le système opioïde endogène

Des analyses moléculaires ont permis d'isoler 3 gènes codant pour chaque récepteur : le gène MOR pour le récepteur  $\mu$ , le gène DOR pour le récepteur delta et le gène KOR pour le récepteur Kappa (22). La connaissance des gènes des récepteurs a permis d'isoler l'affinité de chaque récepteur à la morphine et son rôle. Une étude réalisée par Kieffer et Gavériaux-Ruff en 2002 (23) a analysé le comportement sous morphine de souris déficientes de chacun des récepteurs encore appelées souris « knock out ». Les effets de la morphine sont abolis chez les souris déficientes au récepteur  $\mu$ . Cette étude montre que le récepteur  $\mu$  est impliqué dans les effets antalgiques de la morphine et dans certains effets secondaires comme la constipation, la dépression respiratoire.

Mais la morphine interagit également avec les récepteurs kappa et delta de façon non préférentielle. C'est pourquoi à la suite de ces résultats, les recherches d'un antalgique aussi puissant que la morphine mais dénué d'effets secondaires n'ont plus ciblé le gène MOR mais le gène DOR du récepteur delta impliqué dans les réponses émotionnelles telles que la douleur et l'anxiété(24). Des études récentes ont montré que le récepteur delta jouait un rôle dans le contrôle des douleurs neuropathiques et inflammatoires notamment l'étude de Nadal et AL en 2006 effectuée sur des souris déficientes du récepteur delta(25).

### 1.2.2.3 Mécanisme d'action périphérique de la morphine

Les morphiniques se fixent sur leurs récepteurs et créent des influences principalement inhibitrices et parfois excitatrices membranaires. Les récepteurs sont couplés à la protéine G qui inhibe Gi ou stimule Gs l'adénylcyclase. La morphine se fixe sur son récepteur opioïde, ce qui entraîne l'ouverture des canaux potassiques et une hyperpolarisation membranaire par le blocage de l'AMP. Ce phénomène d'hyperpolarisation allonge la période réfractaire et diminue considérablement le seuil d'activation de la membrane neuronale par un influx nociceptif. Parallèlement, les canaux calciques se ferment par action de l'agoniste kappa, ce qui réduit la libération des neurotransmetteurs comme la substance P et le glutamate. La diminution de décharges des neurones nociceptifs conduit à une diminution de la transmission synaptique du message douloureux (26).

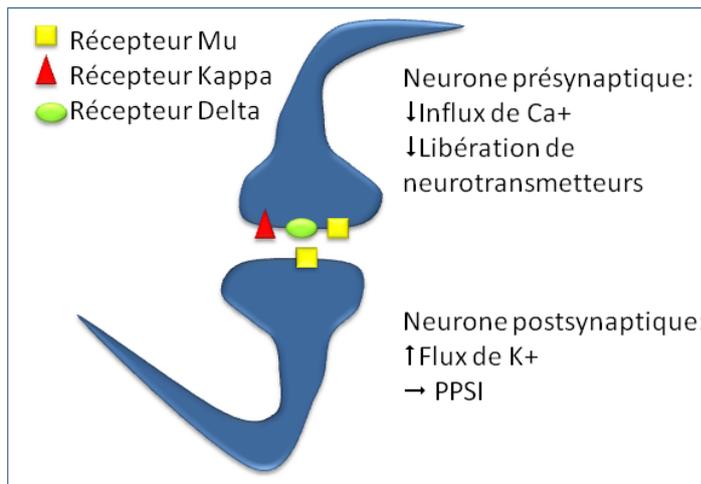


Figure 6. Schéma de l'action présynaptique des récepteurs opioïdes et celle du récepteur  $\mu$  postsynaptique

#### 1.2.2.4 Mécanisme d'action spinale et supraspinale de la morphine

Les récepteurs morphiniques sont localisés dans les couches superficielles couche I et couche II de la moelle ainsi qu'à l'extrémité des fibres A delta et C. La plupart des interneurons médullaires expriment le récepteur  $\mu$ . L'activation du récepteur  $\mu$  inhibe la transmission du message nociceptif.

Au niveau supraspinal, l'action de la morphine est inhibitrice mais aussi excitatrice. Elle s'exerce au niveau des voies descendantes de la substance grise périaqueducale et du noyau raphé magnus. La morphine stimule la substance grise périaqueducale et active le noyau raphé magnus. Une régulation par libération de neurotransmetteurs sérotoninergiques s'installe et inhibe l'influx nerveux descendant vers la moelle. D'autre part, la morphine en se fixant sur les récepteurs  $\mu$  supraspinaux va aussi inhiber via des interneurons la libération de GABA et par conséquent, lever l'inhibition exercée par le neurone à GABA sur les neurones à

dopamine. Cette surproduction de dopamine des circuits de la récompense va engendrer une sensation de plaisir et d'euphorie atténuant l'expérience de la douleur.

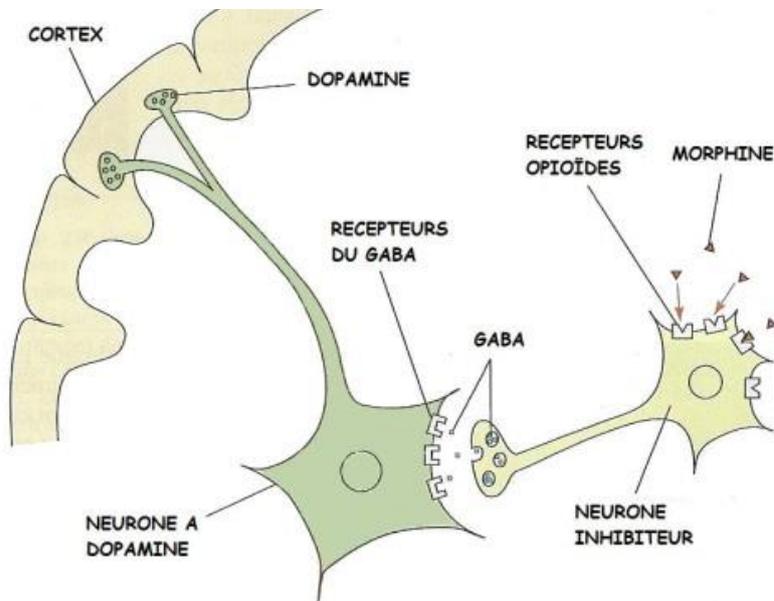


Figure 7. Schéma de l'action de la morphine sur les circuits dopaminergiques

### 1.2.2.5 Pharmacocinétique de la morphine

Abordons maintenant les propriétés pharmacocinétiques de la morphine qui sont importantes à connaître en pratique clinique afin d'adapter les doses en évitant les surdosages.

La puissance d'action de la morphine dépend de son **affinité** au récepteur et de son **activité intrinsèque**.

L'**affinité** d'une substance se définit par la facilité d'une substance à se fixer à son récepteur.

L'affinité de la morphine pour le récepteur  $\mu$  est l'inverse de la constante d'inhibition du sufentanil. Le sufentanil est un des morphinomimétiques ayant la plus forte affinité au récepteur  $\mu$ , par contre la morphine a une affinité intermédiaire. L'affinité pour le récepteur conditionne aussi la durée d'action de la morphine (20).

L'**activité intrinsèque** correspond à l'activité de la molécule fixée à un récepteur. Les morphiniques sont agonistes purs et devraient tous avoir une activité intrinsèque maximale mais cela n'est pas toujours vérifié (20).

Le délai d'action de la morphine correspond au temps de transfert de la molécule sur le site d'action (27). Il dépend de la diffusion de la morphine dans le système nerveux central.

La morphine est une base faible comme la plupart des autres opioïdes. Sa diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique est lente. La morphine se compose d'une fraction diffusible, non liée aux protéines plasmatiques et non ionisées, d'une fraction libre non fixée aux protéines plasmatiques et d'une fraction liée aux protéines plasmatiques. C'est la fraction diffusible qui franchit la barrière hémato-encéphalique. La qualité de celle-ci varie en fonction du degré de fixation de la morphine aux protéines plasmatiques et de son pKa (force d'un acide ; plus le pKa est bas, plus la forme non ionisée est importante). Le pKa de la morphine est à 7.9 et 16% de la morphine est sous forme de fraction diffusible (20).

Le passage de la fraction diffusible dans le système nerveux dépend de la liposolubilité de la molécule et du volume de distribution. La diffusion s'effectue passivement, influencée par le gradient de concentration transmembranaire et est plus rapide pour les molécules les plus liposolubles. Elle se réalise dans un espace appelé volume de distribution. Il s'agit d'un volume fictif dans lequel le médicament devrait être reparti pour être à la même concentration que le plasma. Plus le volume est petit, plus la concentration plasmatique augmente.

Au vu du raisonnement ci-dessus, la diffusion est matérialisée par un index répondant à l'équation suivante :

$$\text{index de diffusion} = \frac{F \text{ diffusible} \times \text{liposolubilité}}{\text{volume de distribution}}$$

La morphine est la molécule la moins liposoluble des opioïdes. Son index de diffusion est donc faible à 1.1 comparé à celui du fentanyl qui est à 20.4.

La durée d'action de la morphine dépend donc :

- de son affinité au récepteur mu
- de sa capacité de diffusion dans la barrière hémato-encéphalique
- de sa clairance et de sa demi-vie d'élimination

#### 1.2.2.6 Métabolisme de la morphine

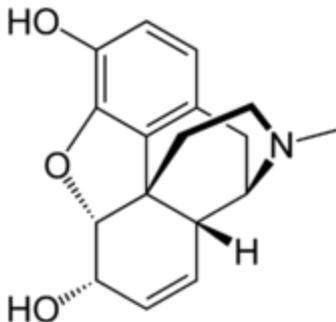


Figure 8. Formule chimique de la morphine

Après absorption, 30% de la morphine se lie à l'albumine ce qui constitue la fraction fixée de la morphine et 70% forment la fraction libre. Le métabolisme de la morphine se réalise principalement au niveau hépatique où il se produit une glucuroconjugaison orchestrée par le cytochrome CYP2D6. Elle transforme la morphine en dérivés glucuroconjugés en métabolites M3G et M6G. Quantitativement plus nombreux, les métabolites M3G ont

pourtant peu de propriétés analgésiques mais peuvent être responsables d'une toxicité neurologique. En revanche, les métabolites M6G ont une activité antalgique deux fois plus importante que la morphine et une demi-vie plus longue d'environ 10.5 heures (28).

La biodisponibilité de la morphine orale est de 20 à 40 % en fonction du premier passage hépatique. La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30% soit environ 1/3 et de 50% par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée soit 1/2 (22).

L'élimination de la morphine est principalement urinaire sous forme glucuroconjugée par filtration glomérulaire et excrétion tubulaire. Une autre partie est éliminée dans la bile mais elle est majoritairement réabsorbée selon le cycle entérohépatique.

#### 1.2.2.7 Quelques spécificités pharmacocinétiques à la morphine

##### ***L'âge***

Le volume de distribution est plus faible chez les personnes âgées ce qui entraîne comme nous l'avons vu ci-dessus une augmentation de la concentration plasmatique de la morphine. Ainsi, il est nécessaire de réduire les doses de morphine administrées chez les personnes âgées.

##### ***Equilibre acido-basique***

Les modifications de l'équilibre acido-basique peuvent influencer la diffusion de la morphine dans le système nerveux central en modifiant le pKa.

### *L'insuffisance rénale et hépatique*

Les études réalisées ne montrent pas de modifications pharmacocinétiques mais confirment que les métabolites actifs de la morphine comme M6G s'accumulent pendant plusieurs heures dans le plasma. Ce phénomène explique l'action prolongée de la morphine en cas d'insuffisance rénale.

La détérioration de la fonction hépatique semble peu modifier la pharmacocinétique de la morphine.

#### 1.2.2.8 Pharmacodynamie de la morphine/ effets indésirables

- Action sur le système nerveux central

->**analgésie** : l'analgésie induite par la morphine est intense, constante et dose-dépendante. Elle est indépendante de l'activité anti-inflammatoire et met en jeu les mécanismes développés ci-dessus.

->**action psychomotrice** : état de sédation ou d'agitation psychomotrice.

->**action psychoaffective** : les opioïdes induisent la sensation de bien-être, d'euphorie en inhibant la transmission GABAergique. Le circuit de la récompense est activé responsable parfois de la dépendance du consommateur aux opioïdes. Cette dépendance serait également favorisée par une prédisposition génétique. Les voies de l'addiction empruntent le circuit de la récompense mettant en jeu le système dopaminergique mésolimbique. Les récepteurs opioïdes

sont très largement répartis dans les structures cérébrales de la récompense à savoir au niveau du noyau accumbens et de l'aire tegmentale ventrale. Les morphiniques augmentent la libération de dopamine par activation des récepteurs  $\mu$  et delta dans le noyau accumbens et l'inhibition des récepteurs  $\mu$ , vecteurs de l'activité gabaergique dans l'aire tegmentale ventrale (19).

->**la tolérance, la dépendance physique et l'assuétude** : la tolérance signifie la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets pharmacologiques. Ce phénomène apparaît après la prise répétée de morphine. La tolérance et la dépendance participent au comportement addictif. La dépendance peut être physique et se manifeste dans ce cas par l'apparition de symptômes cliniques dès l'arrêt tels que des crampes abdominales, des nausées, des symptômes d'agitation et d'agressivité. L'assuétude correspond à la dépendance psychique avec la notion de craving que l'on retrouve dans le DSMV qui concrétise une perte de contrôle dans la prise de la substance de façon compulsive.

->**hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) (29)**: l'utilisation prolongée d'opioïdes, notamment quand la douleur se chronicise, peut entraîner une diminution de la réponse analgésique non attribuable à la progression de la maladie et différent du phénomène de tolérance. Il s'agit de l'hyperalgésie induite aux opioïdes. Il est important de distinguer sur le plan thérapeutique la tolérance et l'HIO car l'HIO ne peut être traitée par une augmentation des doses d'opioïdes. La douleur diminue en réduisant les doses de morphine voire en supprimant le traitement opioïde. Plusieurs études ont validé ce mécanisme chez l'animal notamment le rat chez qui les injections prolongées de remifentanyl provoquent une HIO

longue d'environ 7 jours. L'HIO s'explique par plusieurs mécanismes neurobiologiques comme :

-l'activation des récepteurs glutamatergiques : le glutamate via l'activation de son récepteur NMDA fait entrer le calcium dans la cellule postsynaptique. Ce phénomène va entraîner une phosphorylation des récepteurs NMDA au glutamate impliqués dans l'HIO.

-l'augmentation de l'activité des systèmes dynorphinergiques : la dynorphine est synthétisée par les neurones de la corne dorsale de la moelle et favorise la libération de neurotransmetteurs excitateurs spinaux.

-les voies descendantes sérotoninergiques concernées par le phénomène de potentialisation à long terme. La transmission synaptique entre les fibres C et la corne postérieure médullaire est également potentialisée ce qui favorise l'HIO.

Il manque d'études expérimentales chez l'homme pour valider cliniquement ce phénomène d'HIO.

- Action respiratoire

->**dépression respiratoire** : les opioïdes provoquent une diminution dose dépendante de la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. Cet effet apparaît dès les plus faibles doses analgésiques. Cette propriété de dépression respiratoire va de pair avec l'analgésie et est présente chez tous les opioïdes à doses équianalgésiques. Les opioïdes dépriment aussi les centres bulbaires responsables de la régulation de la fréquence respiratoire ce qui se traduit par une bradypnée et une respiration périodique de Cheynes-Stokes. Par les voies spinales, les traitements morphiniques agissent sur les motoneurones intercostaux entraînant une diminution du volume courant. La polypnée

superficielle en est la manifestation clinique de même que l'apnée dans son effet maximal.

Des facteurs comme l'âge ou la douleur peuvent influencer l'intensité de ces symptômes respiratoires.

->**rigidité thoracique** : elle dépend de la rapidité et de la puissance d'action du traitement morphinique utilisé. Cette rigidité crée une réduction de la compliance thoracique empêchant l'inspiration pulmonaire.

->**dépression de la toux**

->**bronchoconstriction** : engendrée par la paralysie des muscles lisses bronchiques en lien avec l'histaminolibération. Cet effet est rencontré surtout sous morphine et pethidine.

- Actions cardiovasculaires

->**réduction de la fréquence cardiaque**

->**vasodilatation** : les opioïdes histaminolibérateurs provoquent une vasodilatation veineuse et artérielle. L'effet analgésique produit par les opioïdes réduit l'hyperstimulation sympathique et s'accompagne aussi d'une hypotension.

- Action sur le tube digestif

->**les nausées et les vomissements** sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de l'administration d'un traitement morphinique. Ils varient en fonction des opioïdes c'est pourquoi il est important de réaliser une rotation des opioïdes quand le patient s'en plaint. Ils peuvent survenir quelle que soit la voie d'administration. Les mécanismes à l'origine de ces effets secondaires sont à la fois centraux et périphériques. Au niveau central, les morphiniques agissent sur l'area postrema. Toute stimulation supplémentaire de cette zone par les voies vestibulaires majore le phénomène de vomissement surtout lors de la déambulation. L'action périphérique se caractérise par un retard à la vidange gastrique suite à une atonie des fibres longitudinales gastriques et l'hypertonie du pylore. Cette action est aussi médiée par le système nerveux central dont le nerf pneumogastrique puisqu'elle est abolie lors d'une vagotomie.

->**la constipation** : l'effet des traitements morphiniques sur le transit intestinal met en jeu des mécanismes périphériques. Elle diminue les contractions de l'intestin grêle et du colon et entraîne une réabsorption d'eau importante ce qui augmente la viscosité des matières fécales. Le sphincter anal se contracte et réduit la sensation de distension rectale ce qui retarde le transit.

- Action sur l'œil

Les traitements morphiniques ont un effet myotique sur l'œil par stimulation centrale parasympathique du nerf oculomoteur commun.

- Action sur le système urinaire

L'action périphérique de la morphine sur le système urinaire est similaire à l'action de la morphine sur le système digestif c'est-à-dire une augmentation du tonus des fibres musculaires circulaires et une atonie des fibres longitudinales. Cela favorise le risque de rétention aiguë d'urine.

Nous avons choisi de nous intéresser dans notre étude aux hallucinations et aux vomissements provoqués par les opioïdes. Les vomissements et les hallucinations altèrent la qualité de vie des patients dans une démarche de soin où l'objectif est « primum non nocere »(en premier de ne pas nuire).

### 1.2.3 Surdosage en opioïdes

Il est important de ne pas confondre le surdosage en morphine et les effets indésirables qu'elle peut provoquer. En effet, l'effet indésirable d'un médicament se définit par « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ». En revanche, le surdosage est lié à une intolérance du médicament administré au patient à des doses qui dépassent son seuil de tolérance. Les principaux signes de surdosage sont la dépression de la fonction respiratoire et du système nerveux central se manifestant par une bradypnée, une somnolence, une hypothermie et une hypotension. Le myosis est un signe d'imprégnation aux opiacés.

### 1.3 L'oxycodone : un « nouvel opioïde » aux côtés de la morphine

#### 1.3.1 Histoire de l'oxycodone

L'oxycodone est un opioïde semi-synthétique dérivé de la thébaïne, alcaloïde issu du pavot. Il a été développé en Allemagne en 1916 par Freund et Speyer de l'Université de Francfort, quelques années après l'arrêt de la production d'héroïne par la société Bayer en raison de la forte dépendance qu'elle engendrait. L'oxycodone a été conçu dans l'idée de produire un médicament conservant toutes les propriétés analgésiques de la morphine et de l'héroïne mais avec une moindre accoutumance. Malheureusement, ce n'est pas le cas. C'est aux Etats-Unis que la situation est la plus préoccupante. En effet, le département américain de la santé estime qu'environ 11 millions de personnes consomment de l'oxycodone de façon non médicale chaque année. L'utilisation du médicament a causé le décès de 16 000 personnes aux Etats Unis en 2010 (30).

L'oxycodone connaît un succès commercial important, utilisé surtout comme antalgique de pallier III dans les douleurs chroniques d'intensités modérées à sévères et dans les douleurs cancéreuses au côté de la morphine. Même si les deux opioïdes sont utilisés dans les mêmes contextes, il s'agit de deux molécules chimiques avec des propriétés pharmacocinétiques différentes.

### 1.3.2 Propriétés pharmacocinétiques de l'oxycodone.

L'oxycodone est un dérivé de la thébaïne, un des 40 alcaloïdes de l'opium. Le médicament peut s'administrer par voie parentérale, sous-cutanée, intramusculaire et orale. Sa structure chimique est différente de celle de la morphine :

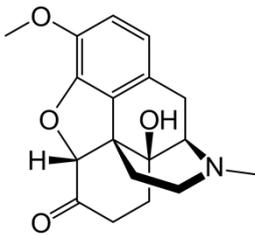


Figure 9. Formule chimique de l'oxycodone

La présence d'un groupe méthyl en position 3 protégerait l'oxycodone de la métabolisation par glucuroconjugaison réduisant ainsi l'effet de premier passage hépatique. Cela expliquerait la meilleure biodisponibilité orale de l'oxycodone en comparaison avec la morphine d'environ 60% à 80% selon les études contre environ 25% pour la morphine. Pour sa forme orale, l'oxycodone dispose d'un procédé galénique permettant une absorption biphasique. Les 38% de la dose sont absorbés avec une demi-vie de 37 minutes et les 62% restants sont assimilés avec une demi-vie beaucoup plus lente de 6.2 heures (19).

L'oxycodone est une base faible. Son pKa est élevé à 8.5. Rappelons que le pKa de la morphine est à 7.9 donc plus bas que celui de l'oxycodone. La forme non ionisée de la morphine constituant la fraction diffusible est donc plus importante que celle de l'oxycodone. Sachant que la liposolubilité de la morphine et de l'oxycodone sont proches, ces résultats signifient que la morphine diffuse plus facilement à travers la barrière hémato-encéphalique que l'oxycodone.

Le chlorhydrate d'oxycodone est un agoniste opioïde agissant sur les récepteurs  $\mu$ , delta et kappa. L'oxycodone est métabolisé par le foie en noroxycodone, principal métabolite n'ayant pas de vertus analgésiques et en oxymorphone dont l'activité antalgique est 10 fois plus élevée que celle de la morphine. Cependant, la quantité d'oxymorphone présente dans le plasma après ingestion d'oxycodone est négligeable et principalement excrétée dans les urines (31).

Critères	Oxycodone	Morphine
Biodisponibilité	Orale : 60 à 80% car premier passage hépatique faible	Orale : 25% du fait du premier passage hépatique
Liaison aux protéines plasmatiques	45%	30%
Métabolite	Métabolisme hépatique et dans l'intestin en oxymorphone et noroxycodone via le cytochrome P450	Métabolisme hépatique par glucuroconjugaison en M3G et M6G
Demi-vie	Variable entre 4 et 6h	Variable entre 2 à 6h
Élimination	Urinaire	Surtout urinaire sous forme glucuroconjugée et une partie biliaire

Tableau 2. Critères pharmacologiques de l'oxycodone et de la morphine

## 1.4 Rotation des opioïdes

Une rotation des opioïdes est proposée en cas de mauvaise tolérance de l'opioïde prescrit lorsque les effets indésirables sont incontrôlés par les traitements symptomatiques. Le principe est de remplacer un opioïde par un autre en conservant la même dose équivalente. La nouvelle posologie du morphinique choisi sera calculée à partir du tableau d'équivalence (32). Ce tableau permet aussi de connaître les coefficients d'équivalence entre les différentes voies d'administration pour un même opioïde. Notons par ailleurs l'avantage de l'oxycodone pour lequel aucune modification posologique n'est nécessaire entre la voie intraveineuse et la voie sous-cutanée.

**Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception** (ratio calculé à partir du passage par le morphine orale)

1 morphine orale = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV - Délais action approximatifs de morphine LI : Per os : 40 mn, SC : 20 mn, IV : 10 mn.  
 1 morphine orale = 1/2,4 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale.  
 1 morphine IV = 1 oxycodone SC ou IV (en pratique, le ratio d'équianalgésie est entre 1/2 et 1 du fait de la variabilité inter-individuelle).

Version 5 - Janvier 2010  
 Fédération soins de support - soins palliatifs - CHU de Grenoble  
 coordonneursupport@chu-grenoble.fr - echspalliatifs@chu-grenoble.fr

Morphine en mg									Oxycodone en mg						Hydromorphone en mg	Fentanyl en µg	
PO			SC			IV			PO		SC - IV		PO	Transdermique	Transmuqueux		
Dose / 24h	Dose du bolus**		Dose du bolus**		Dose du bolus**		Dose / 24h	Dose / 24h	Dose du bolus**	Dose du bolus**		Dose / 24h	Dose / 72h	Dose du bolus			
Moscontin cp LP	Actiékéna gel LI 5 - 10 - 20 - 30 mg	Sévédol cp LI 10 - 20 mg	Oromorph sol buv unidose LI 10 - 30 - 100 mg/5ml	Morphine sol inj amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg	Morphine sol inj amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg	Morphine sol inj amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg	OxyContin cp LP 5 - 10 - 20 - 40 - 80 - 120 mg	Targinact* (oxycodone / naloxone) cp LP 5/2,5 - 10/5 - 20/10 - 40/20 mg	OxyNorm gel LI 5 - 10 - 20 mg	OxyNorm cp orodispersible LI 5 - 10 - 20 mg	OxyNorm sol inj amp 10 - 20 50 - 200 mg	Sophidone gel LP 4 - 8 - 16 - 24 mg	Durogésic Fentanyl Ratiopharm Fentanyl Sandoz Fentanyl Winthrop Metrifan patch 12 - 25 - 50 75 - 100 µgh	Abstral cp sublingual 100 - 200 - 300 - 400 - 600 - 800 µg			
	1/10	1/6	1/10	1/6	1/10	1/6			1/10	1/6	1/10	1/6					
20	2	3,5	10	1	1,5	6,5	0,5	1	10	10	1	1,5	6,5	0,5	1		
30	3	5	15	1,5	2,5	10	1	1,5	15	15	1,5	2,5	10	1	1,5		
60	6	10	30	3	5	20	2	3	30	30	3	5	20	2	3		
90	9	15	45	4,5	7,5	30	3	5	45	45	4,5	7,5	30	3	5		
120	12	20	60	6	10	40	4	7	60	60	6	10	40	4	7		
160	16	27	80	8	13	53	5	9	80	80	8	13	53	5	9		
180	18	30	90	9	15	60	6	10	90	80 + 10*	9	15	60	6	10		
200	20	33	100	10	17	67	7	11	100	80 + 20*	10	17	67	7	11		
240	24	40	120	12	20	80	8	13	120	80 + 40*	12	20	80	8	13		
280	28	47	140	14	23	93	9	16	140	80 + 60*	14	23	93	9	16		
300	30	50	150	15	25	100	10	17	150	80 + 70*	15	25	100	10	17		
360	36	60	180	18	30	120	12	20	180	80 + 100*	18	30	120	12	20		
400	40	67	200	20	33	133	13	22	200	80 + 120*	20	33	133	13	22		
480	48	80	240	24	40	160	16	27	240	80 + 160*	24	40	160	16	27		
540	54	90	270	27	45	180	18	30	270	80 + 190*	27	45	180	18	30		
600	60	100	300	30	50	200	20	33	300	80 + 220*	30	50	200	20	33		
720	72	120	360	36	60	240	24	40	360	80 + 280*	36	60	240	24	40		
900	90	150	450	45	75	300	30	50	450	80 + 370*	45	75	300	30	50		
1000	100	167	500	50	83	333	33	56	500	80 + 420*	50	83	333	33	56		

\* À partier. \*\* Dose du supplément = 1/6 à 1/10 de la dose totale par 24 heures par la même voie. LP = Libération prolongée = durée d'action 12 h. U = Libération immédiate = durée d'action 4 à 6h.  
 ▲ Arrêt d'une dose de 80 mg par 24h, l'augmentation de la posologie se fait en associant OxyContin LP à Targinact.  
 Pas de règles entre la dose du bolus et celle du traitement opioïde de fond. La dose initiale doit être la plus faible dosage avec augmentation de la posologie, si nécessaire, jusqu'à l'obtention de la dose procurant une analgésie efficace avec une seule unité par accès douloureux paroxystique (Cf. AMM).

Tableau 3 Equianalgésie des opioïdes

## 1.5 L'Hospitalisation à Domicile

L'hospitalisation à domicile est une offre de soins déplaçant l'hôpital au lit du patient. Elle permet d'écourter ou d'éviter un séjour hospitalier et d'assurer la coordination des soins grâce à une équipe pluridisciplinaire médicalisée (aides-soignants, infirmières, assistantes sociales médecins...). L'HAD collabore également avec d'autres acteurs libéraux comme le médecin généraliste ou l'infirmière libérale du patient pour assurer la continuité des soins.

Apparues il y a un peu plus de 50 ans en France, les HAD sont reconnues comme des établissements de santé depuis 2009. Elles prennent en charge des patients atteints de pathologies aiguës ou chroniques diverses. Cependant, l'HAD réalise plus de 25 % de ses interventions en soins palliatifs et plus de 20% en pansements complexes (33). Dans une époque où la demande de mourir à son domicile s'accroît, l'équipe de l'HAD accompagne les patients en fin de vie à domicile et encadre les aidants.

## 1.6 Une concurrence qui fait polémique

Il y a plus d'un siècle, la morphine était le seul traitement utilisé pour la prise en charge des douleurs cancéreuses nociceptives. Mais l'arrivée d'un nouvel opioïde sur le marché vient déstabiliser la notoriété de la morphine : il s'agit de l'oxycodone. Molécule existante pourtant depuis le début du XXème siècle, ce n'est qu'à partir des années 2000 que l'oxycodone connut un réel succès. Sa campagne de marketing va lutter contre l'opiophobie mais aussi discréditer la morphine en affirmant une meilleure efficacité et une meilleure tolérance obtenues avec l'oxycodone. Les chiffres parlent d'eux-mêmes. Une étude rétrospective descriptive a évalué la prévalence de prescriptions des opioïdes forts sur une période de 2004 à 2017 à partir de la base de données de remboursement de la sécurité sociale (34). 0.92% des

Français, soit environ 500 000 personnes, ont bénéficié d'un antalgique opioïde fort en 2015 ce qui représente une évolution significative par rapport à 2004 de plus de 74%. Sur cette période, la proportion des français consommant des antalgiques opioïdes forts a augmenté de 25% pour la morphine, de 74% pour le fentanyl et de 1950% pour l'oxycodone. Même si la morphine reste l'opioïde le plus majoritairement prescrit, la progression croissante de l'oxycodone est spectaculaire.

Cependant, la littérature dément ce succès marketing. Dans sa commission de transparence sur l'oxycodone, l'HAS ne déclare aucune différence d'efficacité avec la morphine à doses comparables.(35). Elle s'appuie notamment sur une étude de 2010 de Mercadante et al. (36) dont l'objectif est de vérifier si l'utilisation de l'oxycodone est plus avantageuse que celle de la morphine dans les cancers digestifs du fait de la potentielle action de l'oxycodone sur le récepteur kappa mise en jeu dans les douleurs d'origine viscérale. Cette étude de 29 patients ne montre pas de différence significative en termes d'efficacité analgésique entre l'oxycodone et la morphine. Malgré la concurrence qui les éloigne, la morphine et l'oxycodone ont beaucoup de points communs.

Pourtant, ces deux traitements présentent chacun leurs atouts et leurs inconvénients : par exemple, la morphine est un médicament moins onéreux que l'oxycodone mais ce dernier est plus facile d'utilisation en pratique courante car le passage de la voie sous-cutanée à la voie intraveineuse (et vice versa) ne nécessite pas de règles de conversion. C'est pourquoi face à cette problématique, notre étude va nous permettre d'aider les médecins à choisir l'opioïde le plus approprié pour une efficacité égale chez les patients atteints de cancer en phase palliative.

## 2 Etude

### 2.1 Objectifs de l'étude

L'objectif de notre étude est de comparer la fréquence des effets indésirables de la morphine et de l'oxycodone en s'intéressant aux vomissements et aux hallucinations.

### 2.2 Matériels et méthodes

#### 2.2.1 La population choisie

La population de l'étude est constituée de patients atteints de cancer en phase palliative suivis par l'HAD de Nantes sur une période de 2011 à 2017.

Notre étude s'est intéressée uniquement aux phases palliatives de cancer puisque la majorité des patients atteints de cancer pris en charge par l'HAD sont en phase palliative. La demande de prise en charge des patients en HAD pour les phases palliatives a pour objectif principal l'adaptation des traitements antalgiques en fonction de la douleur. Les patients pris en charge en phase non palliative ont recours à l'HAD pour la réalisation de chimiothérapie au domicile et les durées d'hospitalisations sont très brèves limitant ainsi l'observation de la survenue d'effets indésirables secondaires aux traitements opioïdes.

Le recrutement des patients a été réalisé au hasard à partir des données consultées sur le logiciel Anthadine de l'HAD.

Les **critères d'inclusion** sont:

- les patients suivis à l'HAD Sud Loire
- les patients atteints de cancer en situation palliative
- les patients ayant reçu un traitement par oxycodone ou morphine pendant leur séjour, quelle que soit la voie d'abord

Les **critères d'exclusion** sont :

- les patients traités par un autre traitement opioïde associé ou non à la morphine ou l'oxycodone
- patients présentant des signes de surdosage après administration d'un traitement morphinique
- patients étiquetés « prise en charge douleur » à l'HAD : il s'agit de patients non atteints de cancer en phase palliative pris en charge par l'HAD pour l'administration de traitement antalgique autre que la morphine et l'oxycodone (par exemple pour des cures de kétamine, administration de méopa...)
- patients en soins palliatifs mais non atteints de cancer
- patients présentant des allergies au chlorhydrate de morphine et à l'oxycodone
- patients présentant une carcinose péritonéale ou des signes d'hypertension intracrânienne.

Le **critère de jugement principal** est le pourcentage de patients qui ont présenté des vomissements et des hallucinations sous oxycodone et sous morphine.

Les **critères de jugement secondaires** sont la fréquence des vomissements et des hallucinations en fonction des caractéristiques des patients.

Les caractéristiques des patients étudiés sont :

-l'âge supérieur ou inférieur à 75 ans

-la prescription d'un traitement neurotrope ou antiémétique initiée avant l'introduction du traitement morphinique

-la polymédication c'est-à-dire le nombre de médicaments administrés de façon simultanée. Il n'y a pas un nombre seuil de médicaments bien définis à partir duquel on parlerait de polymédication dans la littérature. Cependant, le seuil de 5 médicaments est retenu dans plusieurs études comme celles de Haider et al. en 2009 (37).

-l'administration conjointe de chimiothérapie

-le type de pathologies cancéreuses

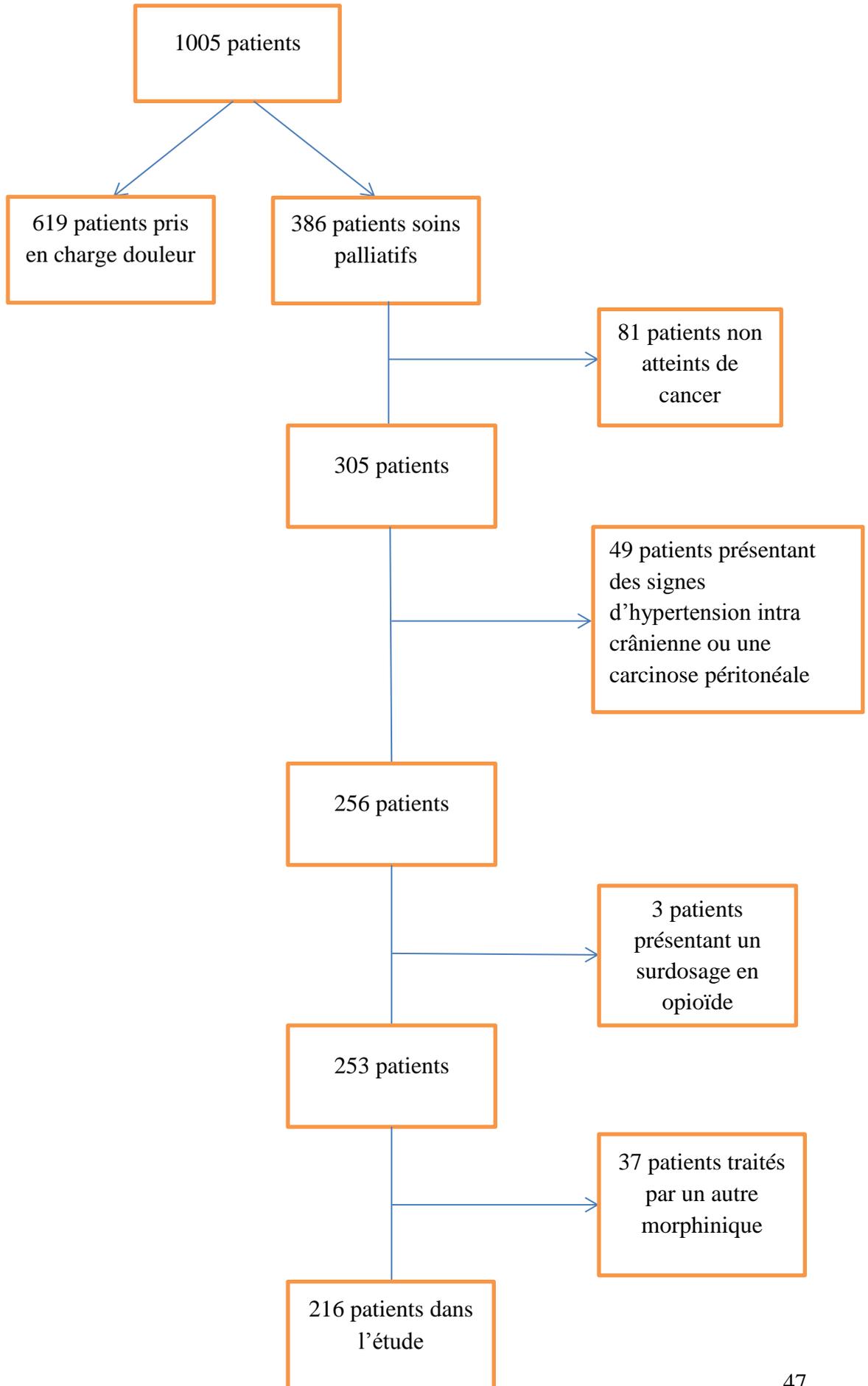
La morphine et l'oxycodone sont administrés aux patients par PCA par voie sous-cutanée ou intraveineuse ou par voie orale en respectant les règles de conversion.

Le critère « vomissements » ou « hallucinations » est retenu comme effet indésirable du traitement opioïde lorsqu'il n'existe aucune autre cause non médicamenteuse pouvant expliquer le symptôme à savoir un syndrome occlusif, des troubles ioniques, un effet indésirable de la chimiothérapie, un obstacle tumoral, des crises douloureuses...

Sur 1005 patients pris en charge à l'HAD sur la période de 2011 à 2017, 619 patients ont été admis pour une prise en charge douleur et 386 patients pour une prise en charge palliative.

Parmi ces derniers, 216 patients ont été inclus dans l'étude.

Figure 10 : Flow chart de l'étude



### 2.2.2 L'analyse statistique

L'analyse des résultats a fait appel au test de Fisher (quand elle contenait 2 variables indépendantes maximum) et au test de Chi2 (quand elle contenait plus de 2 variables). Dans cette étude de cohorte rétrospective qualitative, nous avons considéré toute valeur de  $p < 0.005$  comme illustrant une différence significative. La première partie de l'analyse consiste à comparer les caractéristiques de la population pour le groupe oxycodone et morphine. La deuxième partie de l'analyse s'intéresse à l'impact des caractéristiques des patients sur la fréquence des vomissements et des hallucinations observés dans la population. Nous avons réalisé des analyses en sous-groupe dans le groupe oxycodone. Le faible effectif du groupe morphine ne nous a pas permis de réaliser des analyses en sous-groupes.

### 2.2.3 Caractéristiques de la population : sexe, âge et type de cancer

Sur 215 patients inclus dans l'étude : 90 patients sont des femmes et 125 patients sont des hommes. 130 patients ont moins de 75 ans et 85 patients sont âgés de plus de 75 ans.

L'âge minimal pour les hommes est 17 ans et maximal 94 ans. L'âge minimal pour les femmes est 33 ans et maximal 96 ans. L'âge médian pour les 2 sexes est de 70 ans.

Les hommes sont en nombre majoritaire dans les 2 groupes morphine et oxycodone. Les cancers les plus fréquents dans ces 2 groupes sont les cancers digestifs et les cancers des voies aériennes supérieures et inférieures.

La durée moyenne de séjour des patients en hospitalisation à domicile est de 30 jours.

Caractéristiques de la population	Morphine (n=60)	Oxycodone (n=155)	P
Age>75 ans	20 (33.33%)	65 (41.93%)	0.278
Age<75 ans	40 (66.66%)	90 (58.06%)	
Sexe féminin	22 (36.66%)	68 (43.87%)	0.359
Sexe masculin	38 (63.33%)	87 (56.13%)	
Types de cancers primitifs			0.229
- Voies aériennes supérieures et inférieures	12 (20%)	29 (18.71%)	
- abdomen	23 (38.33%)	71 (45.81%)	
- hémopathies malignes	5 (8.33%)	13 (8.39%)	
-gynécologiques	3 (5%)	16 (10,32%)	
- os	2 (3.33%)	0	
- cerveau	4 (6.66%)	6 (3.88%)	
- peau	2 (3.33%)	6 (3.88%)	
-prostate	9 (15%)	14 (9.03%)	
Traitements antiémétiques adjuvants	19 (1.66%)	37 (23.87%)	0.298
Absence de traitements antiémétiques	41 (68.33%)	118 (76.13%)	
Traitements neurotropes adjuvants	46 (76.66%)	107 (69.03%)	0.316
Absence de traitements neurotropes adjuvants	14 (23.33%)	48 (30.97%)	
Chimiothérapie adjuvante	5 (8.33%)	11 (7.09%)	0.775
Absence de chimiothérapie adjuvante	55 (91.66%)	144 (92.90%)	

Tableau 4 Caractéristiques de la population de l'étude

Dans ce tableau, notons que la prescription d'antiémétique est minoritaire dans les deux groupes: moins de 25% des patients sous morphine et oxycodone bénéficient d'un traitement antiémétique adjuvant. En revanche, la prescription de traitement neurotrophe adjuvant concerne plus de 50 % des patients dans les deux groupes. Ces résultats illustrent concrètement l'impact psycho-social qu'exerce la pathologie cancéreuse génératrice de peur et d'angoisse sur les patients.

Il n'existe pas de différence significative ( $p > 0.05$ ) concernant les caractéristiques des groupes oxycodone et morphine. Les deux groupes sont donc comparables.

## 2.2.4 Etude sur les vomissements induits par la morphine et l'oxycodone

Facteurs	Nombre de patients	Pourcentage de patients	P
Sous morphine (n=60)	1	1.66%	0.045
Sous oxycodone (n=155)	16	10.32%	
Traitement antiémétique (n=56)	7	12.5%	0.164
Absence de traitement antiémétique (n=159)	10	6.29%	
< 5 traitements concomitants (n=87)	5	5.75%	0.443
>5 traitements concomitants (n=128)	12	9.38%	
Age >75 ans (n=85)	4	4.7%	0.201
Age <75 ans (n=130)	13	10%	
Cancers des voies respiratoires (n=41)	2	4.88%	0.876
Cancers digestifs (n=94)	8	8.51%	
Hémopathies malignes (n=18)	2	11.11%	
Cancers Gynécologiques (n=19)	1	5.26%	
Cancers osseux (n=2)	0	0	
Cancers cérébraux (n=10)	0	0	
Cancers de la peau (n=8)	1	12.5%	
Cancers de la prostate (n=23)	3	13.04%	
Voie intraveineuse (n=109)	7	6.42%	0.111
Voie sous- cutanée (n=60)	3	5%	
Voie per os (n=46)	7	15.22%	
Chimiothérapie adjuvante (n=16)	2	12.5%	0.367
Pas de Chimiothérapie adjuvante (n=199)	15	7.54%	

Tableau 5. Etude des caractéristiques des patients ayant présenté des vomissements

## 2.2.5 Etude sur les hallucinations induites par la morphine et l'oxycodone

Facteurs	Nombre de patients	Pourcentage de patients	P
Sous morphine (n=60)	6	10%	0.369
Sous oxycodone (n=155)	9	5.8%	
Traitement neurotrope (n=153)	11	7.19%	1
Absence de traitement neurotrope (n=62)	4	6.45%	
<5 traitements concomitants (n=87)	4	4.60%	0.291
> 5 traitements concomitants (n=128)	11	8.59%	
Age >75 ans (n=85)	6	7.06%	1
Age <75 ans (n=130)	9	6.92%	
Cancers des voies respiratoires (n=41)	3	7.32%	0.07
Cancers digestifs (n=94)	4	4.25%	
Hémopathies malignes (n=18)	0	0	
Cancers Gynécologiques (n=19)	2	10.52%	
Cancers osseux (n=2)	1	50%	
Cancers cérébraux (n=10)	1	10%	
Cancers de la peau (n=8)	0	0	
Cancers de la prostate (n=23)	4	17.39%	
Voie intraveineuse (n=109)	7	6.42%	0.024
Voie sous- cutanée (n=60)	1	1.66%	
Voie per os (n=46)	7	15.21%	
Chimiothérapie adjuvante (n=16)	3	18.75%	0.088
Pas de Chimiothérapie adjuvante (n=199)	12	6.03%	

Tableau 6. Etude des caractéristiques des patients ayant présenté des hallucinations

2.2.6 Analyse en sous-groupe : étude des caractéristiques de la population chez les patients sous oxycodone

Facteurs	Nombre de patients	Pourcentage de patients	P
Age >75 ans (n=65)	4	6.15%	0.186
Age <75 ans (n=90)	12	13.33%	
Absence de traitement antiémétique (n=118)	9	7.63%	0.063
Traitement antiémétique (n=37)	7	18.92%	
<5 traitements concomitants (n=64)	4	6.25%	0.098
>5 traitements concomitants (n=91)	12	13.19%	
Voie intraveineuse (n=83)	7	8.43%	0.308
Voie sous-cutanée (n=44)	3	6.82%	
Voie orale (n=28)	6	21.43%	
Pas de chimiothérapie adjuvante (n=144)	14	9.7%	0.523
Chimiothérapie adjuvante (n=11)	2	18.18%	
Cancers des voies respiratoires (n=29)	2	6.9%	0.893
Cancers digestifs (n=71)	8	11.27%	
Hémopathies malignes (n=13)	2	15.38%	
Cancers gynécologiques (n=16)	1	6.25%	
Cancers osseux	0	0	
Cancers cérébraux	0	0	
Cancers de la peau (n=6)	1	16.67%	
Cancers de la prostate (n=14)	2	14.28%	

Tableau 7. Etude des caractéristiques des patients ayant vomi sous oxycodone

Facteurs	Nombre de patients	Pourcentage de patients	P
Age>75 ans (n=65)	5	7.69%	0.492
Age<75 ans (n=90)	4	4.44%	
Absence de traitement neurotrope (n=48)	3	6.25%	1
Traitement neurotrope (n=107)	6	5.61%	
<5 traitements concomitants (n=64)	2	3.12%	0.308
>5 traitements concomitants (n=91)	7	7.69%	
Voie intraveineuse (n=83)	4	4.82%	0.005
Voie sous-cutanée (n=44)	0	0	
Voie orale (n=28)	5	17.86%	
Pas de chimiothérapie adjuvante (n=144)	8	5.55%	0.523
Chimiothérapie adjuvante (n=11)	1	9.1%	
Cancers des voies respiratoires (n=29)	1	3.45%	0.137
Cancers digestifs (n=71)	3	4.22%	
Hémopathies malignes (n=13)	0	0	
Cancers gynécologiques (n=16)	2	12.5%	
Cancers osseux	0	0	
Cancers cérébraux	0	0	
Cancers de la peau (n=6)	0	0	
Cancers de la prostate (n=14)	3	21.43%	

Tableau 8. Etude des caractéristiques des patients ayant halluciné sous oxycodone

## 2.2.7 Interprétation des résultats

### Morphine et oxycodone

Dans notre étude, 60 patients ont reçu un traitement par morphine et 155 patients ont été traités par oxycodone. L'écart numérique entre les deux groupes est important. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre la fréquence des hallucinations chez les patients sous oxycodone et sous morphine : 10% des patients ont halluciné sous morphine contre 5.8% des patients sous oxycodone ( $p=0.369$ ). En revanche, la fréquence des vomissements chez les patients sous oxycodone est significativement plus élevée que chez les patients sous morphine ( $p=0.045$ ).

### L'âge

Que ce soit pour les vomissements ou les hallucinations, il n'existe pas de différence significative entre les groupes. Ces résultats signifient que l'âge n'influence pas la fréquence des vomissements et des hallucinations dans la population de l'étude.

Les patients âgés de moins de 75 ans sont majoritaires dans notre étude : 130 patients sont âgés de moins de 75 ans et 85 patients ont plus de 75 ans. 10% des patients de plus de 75 ans ont vomi, 6.92% d'entre eux ont halluciné. A l'inverse, 4.7% des patients de moins de 75 ans ont présenté des vomissements mais en revanche 7% d'entre eux ont halluciné. On retrouve les mêmes constatations dans les analyses en sous-groupes chez les patients sous oxycodone avec 13.33% des patients de moins de 75 ans ayant présenté des vomissements et 6.15% des patients de plus de 75 ans ( $p= 0.186$ ).

Les analyses en sous-groupes réalisées chez les patients sous oxycodone n'ont pas retrouvé d'influence significative de l'âge sur la fréquence des vomissements et des hallucinations.

### Iatrogénie et traitements adjuvants

Selon le nombre de traitements ou la présence d'un traitement neurotrope et antiémétique adjuvant, la différence entre les groupes n'est pas significative sur le pourcentage de survenue des vomissements et des hallucinations. La fréquence des vomissements est de 9.38% chez les patients recevant plus de 5 traitements concomitants alors qu'elle est de 5.35% chez les patients recevant moins de 5 traitements concomitants. La tendance est identique pour les hallucinations avec 8.59% de patients hallucinés recevant plus de 5 traitements concomitants et 4.60% de patients hallucinés en recevant moins de 5.

Le traitement neurotrope ne modifie pas significativement la fréquence des hallucinations dans la population de l'étude et dans le groupe de patients sous oxycodone avec des pourcentages quasi identiques. De même, la fréquence des vomissements n'est pas influencée significativement par la prescription d'un traitement antiémétique.

Le traitement par chimiothérapie n'interfère pas significativement sur la fréquence des vomissements et des hallucinations dans la population de l'étude et dans le groupe de patients sous oxycodone. Peu de patients en phase palliative sont sous chimiothérapie : 5.6% des patients de notre étude ont bénéficié de ce traitement.

A noter dans les 4 analyses, le pourcentage des vomissements et des hallucinations chez les patients sous chimiothérapie est deux fois supérieur numériquement à celui des patients non traités par chimiothérapie. Par exemple, dans le groupe oxycodone, la fréquence des vomissements chez les patients sous chimiothérapie est de 18.18% et celle chez les patients sans chimiothérapie est de 9.7% ( $p=0.523$ ).

### Le type de cancer et la voie d'administration

Le type de pathologie cancéreuse n'a pas d'impact significatif sur la fréquence des hallucinations et des vomissements chez les patients sous traitement morphinique. On constate par ailleurs dans le groupe oxycodone que 3 patients sur 14 atteints d'un cancer de la prostate ont présenté des hallucinations soit 21.43%.

La voie d'administration ne modifie pas significativement la fréquence de survenue des vomissements dans la population de l'étude et chez les patients sous oxycodone. Dans le groupe oxycodone, 21.43% des patients ayant reçu l'oxycodone par voie orale ont présenté des vomissements alors que 6.82% des patients ayant reçu l'oxycodone par voie sous-cutanée ont vomi. On retrouve la même tendance dans la population de l'étude: la fréquence des vomissements chez les patients ayant reçu le traitement morphinique par voie orale est de 15.22% contre 5% par voie sous-cutanée et 6.42% par voie intraveineuse.

En revanche, la voie d'administration interfère significativement sur la fréquence des hallucinations dans le groupe oxycodone ( $p=0.005$ ) ainsi que dans toute la population de l'étude ( $p=0.024$ ). La voie d'administration susceptible de provoquer le plus d'hallucinations est la voie orale : 17.86% des patients ayant reçu l'oxycodone par voie orale ont halluciné alors qu'aucun patient sous oxycodone par voie sous-cutané n'a halluciné et seulement 4.82% des patients par voie intraveineuse en ont présentées ( $p=0.005$ ).

La voie d'administration la plus utilisée dans l'étude est la voie intraveineuse : 109 patients dans l'étude ont bénéficié de l'administration d'un traitement morphinique par voie

intraveineuse soit 50.7% des patients de l'étude. La voie intraveineuse est la voie choisie pour administrer les traitements chez les patients atteints de cancers en phase palliative et se réalise le plus souvent par PCA (Patients Controlled Analgesy) permettant au patient d'être acteur dans le contrôle de la douleur et facilitant l'adaptation des doses pour le soulager.

### 3 Discussion

#### 3.1 Regard sur la littérature

Notre étude de cohorte rétrospective ne retrouve pas de différence significative sur la fréquence des hallucinations observées entre les patients de l'HAD sous morphine et ceux sous oxycodone. En revanche, la fréquence des vomissements est significativement plus élevée chez les patients sous oxycodone que chez les patients sous morphine.

Ces résultats ne coïncident pas avec le constat effectué dans l'étude récente de 2015 de Riley et al (38). Il s'agit d'une étude dans laquelle les évènements indésirables étaient statistiquement similaires entre le groupe de patients traités par morphine et celui traité par oxycodone que le traitement soit administré en première ou en 2<sup>e</sup> ligne. Cependant, les études ont permis d'isoler quelques évènements indésirables spécifiques à chaque traitement morphinique. En effet, les études semblent unanimes comme celle de Kalso et Vaino en 1988 (39) et celle de Mucci Lo Russo et al. en 1998 (40) : la morphine induit davantage d'hallucinations que l'oxycodone. Ce phénomène s'explique sans doute par la meilleure diffusion de la morphine dans la barrière hémato-encéphalique. Cette différence n'est pas retrouvée dans notre étude en raison des effectifs très faibles recueillis ne permettant pas de conclure à un résultat significatif. 10% des patients sous morphine contre 5.8% des patients traités par oxycodone ont rapporté des hallucinations dans notre étude ( $p=0.369$ ).

En revanche, les résultats de notre étude sur les vomissements discordent avec ceux de la littérature. Dans l'étude prospective en double aveugle d'Heiskanen et Kalso (41) comparant la pharmacodynamie de l'oxycodone et la morphine orale dans une population de 45 patients atteints d'un cancer en situation palliative, un nombre significativement supérieur de

vomissements est rapporté chez les patients sous morphine. Ce résultat ne rejoint pas celui de notre étude, dans laquelle la fréquence des vomissements est significativement supérieure chez les patients sous oxycodone : 10.32% des patients sous oxycodone ont présenté des vomissements contre 1.66% des patients sous morphine ( $p=0.045$ ). Ce résultat est à interpréter avec parcimonie car l'écart entre les 2 groupes morphine et oxycodone est important et la taille de l'échantillon de l'étude est très petite.

L'analyse des critères secondaires de notre étude n'a pas retrouvé de facteurs influençant significativement la fréquence des vomissements dans la population de l'étude et dans le groupe oxycodone. En revanche, les résultats ne sont pas identiques pour les hallucinations. Même si l'âge et les traitements adjuvants n'ont pas d'impact significatif sur la fréquence des hallucinations, le type de voie d'administration des traitements morphiniques en a un. En effet, la voie orale favorise de façon significative la fréquence des hallucinations que ce soit dans toute la population de l'étude mais aussi dans le groupe oxycodone.

Peu d'études ont analysé l'influence de ces critères sur la tolérance des traitements morphiniques. L'étude «Comparison of the tolerability profile of controlled release oral morphine and oxycodone for cancer pain treatment. An open label randomized controlled trial » de Zecca et al. en 2016 (42) compare la tolérance de la morphine et de l'oxycodone en fonction de l'âge et de la fonction rénale. Cette étude présente quelques similitudes avec la nôtre : la taille de l'échantillon est quasi identique (215 patients dans notre étude contre 187 dans celle de Zecca et al.) et l'étude est en protocole ouvert c'est-à-dire que les patients connaissent la nature du traitement administré. Les auteurs ne retrouvent pas de différence significative sur la survenue des événements indésirables entre la morphine et l'oxycodone

malgré l'ajustement des résultats à l'âge supérieur ou inférieur à 70 ans ( $p=0.11$ ) et à la fonction rénale supérieure ou inférieure à 60 mL /min ( $p=0.63$ ). Ces résultats signifient que les patients jeunes tolèrent aussi bien la morphine que les patients âgés, pareillement pour les patients jeunes et âgés sous oxycodone, Dans notre étude, l'âge n'est également pas un facteur de confusion dans l'analyse du groupe oxycodone même si les résultats sont difficilement interprétables en raison de l'effectif faible du groupe.

Une autre étude s'est intéressée à l'influence de certains facteurs sur la survenue d'effets indésirables chez les patients sous opioïdes. Il s'agit de l'étude de Daoust et al. (43) en 2015. Cette étude rétrospective réalisée dans un hôpital urbain sur une période de 4 ans, de 2008 à 2012, évalue l'impact de certains facteurs de confusion comme l'âge, le sexe, la voie d'abord et la dose administrée dans une population de 31 742 patients. Les auteurs concluent à une incidence significative de l'âge de plus de 65 ans (notamment sur les événements indésirables cardio-respiratoires) et également de la voie d'abord : la voie intraveineuse favoriserait davantage la survenue d'évènements indésirables que la voie sous-cutanée et la voie orale. Ces résultats diffèrent de ceux de notre étude puisque dans notre analyse, la voie orale provoque significativement plus d'hallucinations que les autres voies d'administration. Cependant, l'interprétation des résultats de notre étude est limitée en raison des faibles effectifs recueillis comparativement à l'étude de Daoust et al. où la taille de l'échantillon est beaucoup plus importante. A noter également que la fréquence de survenue d'effets indésirables dans l'étude de Daoust et Al. est également faible d'environ 12% même si les événements indésirables répertoriés dans leur étude ne correspondent exactement pas aux nôtres comme la tension artérielle, la dépression respiratoire avec saturation en oxygène, la fréquence respiratoire, les nausées et les vomissements. De plus, l'étude de Daoust et al.

concerne davantage de traitements opioïdes à savoir la morphine et l'oxycodone mais aussi le fentanyl et l'hydromorphone.

L'âge peut être un facteur de confusion et modifier l'incidence des effets indésirables de la morphine et de l'oxycodone comme le montre l'étude de Daoust et al. réalisée sur un grand échantillon de patients. On pourrait penser qu'il existe une adaptation de dose d'opioïde effectuée chez les personnes âgées. D'ailleurs, c'est ce qu'ont constaté les auteurs de l'étude de All et al.(44). En effet, les patients plus âgés atteints de cancer reçoivent pour une intensité de douleur identique aux autres patients, des doses moins hautes de morphine de façon significative ( $p=0.007$ ). Les auteurs expliquent cette différence par le fait que les personnes âgées sous-évaluent leur douleur ou ont peut-être une connotation négative des traitements opioïdes et sont réticentes à les utiliser. Le profil des patients de l'étude de All et al. est différent de celui de notre étude puisque les patients inclus dans leur étude ne sont pas en phase palliative. Or, en soins palliatifs, la modification des doses d'opioïdes administrées ne dépend pas de l'âge du patient mais de sa symptomatologie. C'est l'analgésie et la symptomatologie du patient qui priment, peu importe la dose d'opioïde administrée pour obtenir une analgésie efficace bien tolérée. Les règles de prescription sont appliquées pour initier la titration et adapter les doses en fonction de la douleur du patient. Chaque patient bénéficie donc d'une prise en charge antalgique personnalisée, à l'écoute de ses symptômes. C'est pourquoi nous n'avons pas étudié l'incidence de la dose d'opioïde administrée sur les vomissements et les hallucinations car les données n'aboutiraient pas à une conduite thérapeutique uniformisée en fonction du dosage de l'opioïde.

### 3.2 Biais de l'étude

Les résultats de l'étude sont issus d'une population de l'HAD Sud Loire du département de Loire Atlantique autrement dit une population unicentrique, ce qui augmente le risque de biais de sélection de l'étude. La fréquence de survenue des vomissements et des hallucinations liés aux opioïdes est faible dans la population de l'étude. La taille des effectifs est petite ce qui rend difficilement interprétable les résultats de l'étude d'autant plus que l'écart numérique entre le groupe oxycodone et le groupe morphine est important.

Le caractère rétrospectif de l'étude induit un biais d'information non négligeable. Mais celui-ci s'annule dans la mesure où les données collectées dans les dossiers médicaux ont été soumis à l'interprétation de plusieurs médecins de l'HAD lors de l'écriture du dossier médical.

En revanche le caractère protocole ouvert de l'étude engendre un biais de confusion non évaluable. En effet, le patient est informé du traitement qu'on lui administre. Comme le précisent les auteurs Zecca et al. dans l'étude « Comparison of the Tolerability Profile of Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized Controlled Trial »(42), il est possible que la connaissance du traitement prescrit altère le ressenti du patient puisque le terme "morphine" est synonyme de "mort" pour les patients et fait écho aux nombreux effets indésirables des opioïdes . A contrario, l'oxycodone qui ne porte pas le nom de morphine, peut induire un mécanisme psychique subjectif bénéfique chez le patient pouvant influencer la survenue de symptômes cliniques.

Seul le prescripteur à savoir le médecin, détient le pouvoir de présentation du médicament au patient en s'appuyant sur l'argument que l'oxycodone, antalgique de pallier III n'est pas de la morphine mais un dérivé de celle-ci. Le médecin détient une liberté de prescription autant pour le choix du produit médicamenteux que pour la façon dont il explique sa prescription aux patients. Ce droit de prescription est rappelé dans le Code de Déontologie : « Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance »(45).

La liberté de prescription des médecins ne s'appuie pas forcément sur des arguments économiques. En effet, la tolérance entre la morphine et l'oxycodone n'est pas significativement différente dans la littérature et pourtant dans notre étude, 72% des patients ont reçu de l'oxycodone, molécule plus onéreuse que la morphine. Cet écart de choix de prescription au sein de l'HAD s'explique par la praticité de manipulation de l'oxycodone puisqu'il n'est pas nécessaire d'employer des règles de conversion entre la voie sous-cutanée et la voie intraveineuse permettant d'éviter des erreurs de dosage.

Cet engouement pour l'oxycodone ne se constate pas uniquement à l'HAD. En effet, dans l'étude de Daoust et al. (43), les auteurs constatent que l'oxycodone est le traitement le plus souvent prescrit par voie orale. Comme nous l'avons vu un peu plus haut, la progression de prescription de l'oxycodone par les médecins ne cesse d'augmenter. Pourquoi de plus en plus de médecins préfèrent-ils prescrire de l'oxycodone plutôt que de la morphine ? Il serait intéressant de réaliser une étude qualitative sur les raisons de prescription de l'oxycodone au sein du corps médical.

## 4 Conclusion et perspectives

Cette étude rétrospective unicentrique a permis de montrer l'absence de différence significative sur la fréquence des hallucinations entre la morphine et l'oxycodone. En revanche, l'oxycodone induit significativement plus de vomissements que la morphine dans notre étude sous réserve d'un faible effectif étudié.

La plupart des études dans la littérature ne se positionnent pas : aucun des deux opioïdes ne provoque plus d'effets indésirables que l'autre. Pourtant la concurrence entre ces deux molécules existe bel et bien et la polémique persiste. L'opinion publique a été influencée par les campagnes d'information bien orchestrées par l'industrie pharmaceutique qui lance l'Oxycontin® en 2002 en France. Annoncé comme une nouveauté inédite sur le marché des opioïdes, l'oxycodone occupe petit à petit la place des présentations de sulfate de morphine malgré l'avis de l'HAS ne retrouvant pas d'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu)(41). Les autorités de santé comme le NICE (Nation Institute of Health and Care Excellent) recommandent l'utilisation de la morphine en première intention comme antalgique de pallier III du fait de son moindre coût. L'oxycodone peut être alors l'opioïde de deuxième intention en cas de mauvaise tolérance de la morphine.

Mais la médecine est un art et ne peut pas uniquement s'appuyer sur des recommandations. Elle doit prendre en compte les convictions du patient et ses représentations. Les patients nourrissent en fonction de leur expérience personnelle influencée par les médias, des préjugés sur la morphine remplis de mythes et de peurs comme la peur de la dépendance, la peur de vomir... L'étude de Radbruch et al. (46) illustre les représentations d'une population allemande vis-à-vis de la morphine, du fentanyl et de l'aspirine en fonction de leur galénique.

Sur 17 patients traités avec de la morphine orale, 6 patients associent la morphine à une drogue synonyme de dépendance et d'addiction. D'ailleurs, la morphine fait écho à plus d'associations négatives que le valium dans cette étude. Ces représentations montrent qu'il est parfois compliqué d'appliquer les recommandations.

Au cabinet de médecine générale, il est d'abord préférable d'utiliser en première intention la morphine comme antalgique de pallier III parce qu'à tolérance égale, la morphine est une molécule moins onéreuse. Mais parce qu'il ne porte pas le nom de morphine et en est un dérivé, l'oxycodone est une bonne alternative médicamenteuse lorsque le patient présente des réticences vis-à-vis de la morphine. Ainsi, pour obtenir l'adhésion du patient au traitement dans le respect de ses représentations, on peut choisir de lui administrer de l'oxycodone. Par conséquent, le traitement de la douleur cancéreuse nécessite une prise en charge personnalisée et adaptée au patient d'autant plus que la durée de soins peut être longue quand il s'agit d'une pathologie cancéreuse.

## 5 Bibliographie

1. Dauzat P-E. Regards médicaux sur la douleur: histoire d'un déni. 2007;(2):71-5.
2. Brasseur L. La prise en charge des douleurs des patients cancéreux en France : une évolution sur 12 ans (étude EFIC 2006). Douleurs Eval - Diagn - Trait. avr 2010;11(2):H5-8.
3. van den Beuken-van Everdingen M, de Rijke J, Kessels A, Schouten H, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol. 13 août 2007;18(9):1437-49.
4. es Médecins. Prise en charge de la douleur [Internet]. oct 3, 2012. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/prise-en-charge-de-la-douleur-1218>
5. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A. Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. J Pain Symptom Manage. juill 2007;34(1):94-104.
6. Moriceau M. La douleur du patient atteint de cancer : du diagnostic de la récurrence au traitement adapté, Summary. InfoKara. 2006;21(4):143-7.
7. Edwards RR, Almeida DM, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. PAIN®. 30 juin 2008;137(1):202-7.
8. Clère F. Douleur du cancer : classifier pour mieux traiter ? Douleurs Eval - Diagn - Trait. févr 2011;12(1):45.
9. La douleur. In: Manuel de soins palliatifs [Internet]. Dunod; 2014 [cité 5 oct 2018]. p. 237-89. Disponible sur: <https://www.cairn.info/article.php?ID10>. Payen PJ-F. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65). :15.
11. Beaulieu P. Pharmacologie de la douleur. PUM; 2005. 608 p.
12. Calvino B. Neuromodulation-neurostimulation : physiopathologie de la douleur et cibles neurochirurgicales. Douleurs Eval - Diagn - Trait. oct 2011;12(5):224-33.
13. Garcia-Larrea L, Magnin M. Physiopathologie de la douleur neuropathique : revue des modèles expérimentaux et des mécanismes proposés. Presse Médicale. févr 2008;37(2):315-40.
14. Attal N. Douleurs réfractaires : spécificités des douleurs neuropathiques. Douleurs Eval - Diagn - Trait. mars 2009;10(1):3-4.
15. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics: Pain. juin 1990;41(3):273-81.

16. Bourgoïn M. Prise en charge de la douleur Rappels et actualités. :22.
17. Mercadante S. Breakthrough pain in cancer patients: prevalence, mechanisms and treatment options. *Curr Opin Anaesthesiol.* oct 2015;28(5):559-64.
18. Le Marec C. Histoire de l'opium médicinal: Du pavot aux alcaloïdes de l'opium. avr 2004 [cité 6 nov 2018];5(2). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S162456870494499X>
19. Gaunt C, Gill J, Aldington D. British Military Use of Morphine: A Historical Review. *J R Army Med Corps.* 1 mars 2009;155(1):46-9.
20. Yvoret J-J. La loi du 12 juillet 1916. *Cah Dyn.* 2012;(56):128-33.
21. Crise des opioïdes. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Crise\\_des\\_opio%C3%AFdes&oldid=154776343](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Crise_des_opio%C3%AFdes&oldid=154776343)
22. Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. EMC - Anesth-Réanimation. janv 2011;8(1):1-22.
23. Kieffer BL, Gavériaux-Ruff C. Exploring the opioid system by gene knockout. *Prog Neurobiol.* avr 2002;66(5):285-306.
24. Gavériaux-Ruff C. Le récepteur delta aux opiacés : une nouvelle cible pour le traitement des douleurs chroniques ? *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* sept 2008;9(4):175-9.
25. Nadal X, Baños J-E, Kieffer BL, Maldonado R. Neuropathic pain is enhanced in delta-opioid receptor knockout mice. *Eur J Neurosci.* févr 2006;23(3):830-4.
26. Chauvin M. Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesan36-08527](http://www.em-consulte.com/datalibrary/article/8710/resultatrecherche/100) [Internet]. [cité 28 mars 2018]; Disponible sur: <https://nomade.etu.univ-nantes.fr/+CSCO+0h756767633A2F2F6A6A6A2E727A2D6365727A76687A2E70627A++/article/8710/resultatrecherche/100>
27. Perus DO. Pharmacologie des morphiniques. :103.
28. Michenot N, Rostaing S, Baron L, Faure S, Jovenin N, Hubault P, et al. la morphine dans le cadre du changement d'opioïdes ou de voie d'administration, chez l'adulte avec une douleur du au cancer. :33.
29. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* oct 2013;14(5):226-33.
30. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Médecine Interne.* août 2017;38(8):539-46.

31. Pöyhiä R, Vainio A, Kalso E. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage*. févr 1993;8(2):63-7.
32. Pellat J-M, Béziaud N, Vassort E, Laval G. Table d'équianalgie des opioïdes (TEO) : un outil simple, pratique et original. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. févr 2010;11(1):22-5.
33. DGOS. L'hospitalisation à domicile [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2007 [cité 7 nov 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/had-10951/had>
34. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain*. janv 2019;23(1):124-34.
35. HAS. Commission de transparence 19 septembre 2012 [Internet]. 2012 sept [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/oxycontin\\_oxynorm\\_oxynormoro\\_19092012\\_avis\\_ct11678\\_ct11677\\_ct8862.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/oxycontin_oxynorm_oxynormoro_19092012_avis_ct11678_ct11677_ct8862.pdf)
36. Mercadante S, Tirelli W, David F, Arcara C, Fulfaro F, Casuccio A, et al. Morphine Versus Oxycodone in Pancreatic Cancer Pain: A Randomized Controlled Study. *Clin J Pain*. nov 2010;26(9):794-7.
37. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. *déc 2014;(204):8*.
38. Riley J, Branford R, Droney J, Gretton S, Sato H, Kennett A, et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. févr 2015;49(2):161-72.
39. Kalso E, Vainio A. Hallucinations during morphine but not during oxycodone treatment. *The Lancet*. oct 1988;332(8616):912.
40. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain*. 1 janv 1998;2(3):239-49.
41. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain*. 1 oct 1997;73(1):37-45.
42. Zecca E, Brunelli C, Bracchi P, Biancofiore G, De Sangro C, Bortolussi R, et al. Comparison of the Tolerability Profile of Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. déc 2016;52(6):783-794.e6.

43. Daoust MD Msc R, Paquet J, Lavigne G, Piette E, Chauny JM. Impact of age, sex and route of administration on adverse events after opioid treatment in the emergency department: A retrospective study. *Janv 2015;20(1):23-8.*
44. All S, M. Gallagher R, Gracely E, Knowlton C, Weschules D. The Terminal Cancer Patient: Effects of Age, Gender, and Primary Tumor Site on Opioid Dose. *2003;4(2):125-34.*
45. Article 8 - Liberté de prescription | Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/article/article-8-liberte-de-prescription-232>
46. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Loick G, Kohnen N. Patients' associations with regard to analgesic drugs and their forms for application – a pilot study. *Support Care Cancer. sept 2002;10(6):480-5.*

## 6 Liste des Abréviations :

**HAD** : Hospitalisation A Domicile

**NMDA** : acide N-Methyl-D-Aspartique

**CIDN** : Contrôles Inhibiteurs Diffus Nociceptifs

**SFEDT** : Société Française d'étude et de traitement de la douleur

**SFAP** : Société Française d'Accompagnement des soins Palliatifs

**ADP** : Accès Dououreux Paroxystique

**ONU** : Organisation de Nations Unies

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**MOR** : mu-opioid receptor

**DOR** : delta-opioid receptor

**KOR** : kappa-opioid receptor

**AMP**: Adénosine monophosphate cyclase

**GABA**: Gamma-Aminobutyrique Acid

**DSM**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**HIO**: Hyperalgésie Induite par Opiöide

**PCA**: Patient Controlled Analgesia

**ASMR**: Amélioration du Service Médical Rendu

**NICE** : National Institute of Health and Care Excellent

## 7 Annexe 1 :

### Classification d'Edmonton :

- mécanisme de la douleur
  - No = pas de douleur,
  - Nc = toute douleur nociceptive d'origine viscérale et/ou osseuse ou des tissus mous,
  - Ne = douleur neuropathique avec ou sans douleur nociceptive,
  - Nx = pas assez d'information pour classier ;
- accès douloureux paroxystique (ADP) :
  - Io = aucun,
  - Ii = présence d'ADP,
  - Ix = pas assez d'information pour classier ;
- détresse psychologique :
  - Po = pas de détresse psychologique,
  - Pp = présence d'une détresse psychologique,
  - Px = pas assez d'information pour classier ;
- comportement addictif :
  - Ao = pas de comportement addictif,
  - Aa = comportement addictif identifié,
  - Ax = pas assez d'information pour classier ;
- fonction cognitive :
  - Co = pas d'altération. Patient capable de décrire la douleur actuelle et l'histoire de la douleur,
  - Ci = altération partielle, suffisante pour affecter la capacité du patient à décrire la douleur actuelle et l'histoire de la douleur,
  - Cu = altération totale. Patient non communiquant, délirant ou dément, incapable de décrire la douleur actuelle et l'histoire de la douleur,
  - Cx = pas assez d'information pour classier.

Vu, le Président du Jury,  
(Indiquer le NOM, Prénom et titre  
et faire signer)

Vu, le Directeur de Thèse,  
(Indiquer le NOM, Prénom et titre  
et faire signer)

Vu, le Doyen de la Faculté,  
(nous nous chargeons de faire  
signer le

Titre de Thèse : Comparaison de la fréquence des hallucinations et des vomissements causés par la morphine et l'oxycodone chez des patients atteints de cancer : étude de cohorte rétrospective en HAD

---

### RESUME

La prise en charge de la douleur est un enjeu médical et déontologique, primordial chez les patients atteints de cancer et nécessite souvent le recours aux antalgiques de pallier III c'est-à-dire aux opioïdes. Parmi ces derniers, deux molécules tirent leur épingle du jeu : l'oxycodone et la morphine. L'oxycodone annoncé comme molécule plus puissante et mieux tolérée que la morphine connaît un succès marketing qui remet en doute la place de la morphine dans la prise en charge des douleurs cancéreuses. Ces affirmations sont-elles fondées ? Pour répondre à cette problématique, nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective dans une population de patients atteints de cancer en phase palliative à l'HAD de Nantes. L'objectif est de comparer la fréquence des effets indésirables de la morphine et de l'oxycodone en s'intéressant aux vomissements et aux hallucinations. Les résultats de l'étude montre l'absence de différence significative concernant la fréquence des hallucinations entre la morphine et l'oxycodone. En revanche, la fréquence des vomissements est significativement plus élevée chez les patients sous oxycodone que chez les patients sous morphine. Les résultats de l'étude restent difficilement interprétables en raison du faible effectif de la population. Après comparaison avec la littérature, aucun opioïde n'a une tolérance supérieure à l'autre. Dans un souci de dépenses et de coûts, la morphine, molécule moins onéreuse, doit donc être prescrite en première intention dans la prise en charge des douleurs cancéreuses. Pourtant, l'oxycodone séduit les prescripteurs notamment à l'HAD en raison de sa facilité d'utilisation. Il serait donc intéressant d'étudier les facteurs motivant la prescription d'oxycodone au sein du corps médical.

---

### MOTS-CLES

Oxycodone, Morphine, Douleurs, Tumeurs, Effets indésirables, Soins Palliatifs