

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie



Focusing on the practical use of methadone in the context of pain in oncology

Philippe Poulain^{a,*}, Nathalie Michenot^b,
Thierry Delorme^e, Marilène Filbet^g,
Philippe Hubault^f, Nicolas Jovenin^h, Sylvie Rostaing^k,
Elisabeth Colin^b, Gisèle Chvetsoff^c, Didier Ammar^c,
Claire Delorme^d, Bertrand Diquet^f, Ivan Krakowskiⁱ,
Marc Magnet^e, Christian Minello^a, Jean-François
Morere^j, Alain Serrie^l

^a Polyclinique de l'Ormeau, 12, bis chemin de l'Ormeau, 65000 Tarbes, France

^b Hôpital André-Mignot, 177, rue de Versailles, 78150 Le Chesnay, France

^c Institut Paoli Calmette Marseille, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

^d Hôpital de Bayeux, 13, rue de Nesmond, 14401 Bayeux, France

^e Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 05, France

^f University Hospital, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

^g Hôpital Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France

^h Institut Jean-Godinot, 1, rue du Général-Kœnig, 51100 Reims, France

ⁱ Centre Alexis Vautrin, avenue de Bourgogne, 54511 Vandoeuvre-Les-Nancy cedex, France

^j CHU Avicenne, 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, France

^k CHU Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^l University Hospital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France

Reçu le 15 avril 2014 ; accepté le 6 juin 2014

Disponible sur Internet le 11 août 2014

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : phpoulain@wanadoo.fr, poulainph@gmail.com (P. Poulain).

Trois sociétés savantes, l'AFSOS, la SFAP et la SFETD, dans le cadre de la réactualisation des Standards Options and Recommandations pour la prise en charge de la Douleur due au Cancer, ont proposé à un groupe de travail d'experts issus de ces sociétés d'établir ces recommandations qui concernent l'utilisation de la méthadone dans les douleurs du cancer.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation de *Medline*, et basée sur les mots clés suivants : méthadone, douleur, cancer, soins palliatifs, rotation opioïde, ratio d'équianalgie.

Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 28 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis selon la méthodologie proposée par la HAS. Les recommandations sont basées sur la littérature et l'avis d'experts. Il s'agit d'une version courte ; une version complémentaire est prévue après la publication d'un essai national randomisé en cours sur les méthodes d'équilibration de la douleur du cancer par la méthadone.

Le groupe de travail était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Avant d'être finalisé par le groupe de travail, le texte a été soumis à l'avis des groupes de relecture nommés par les trois sociétés savantes initiatrices du projet.

Pharmacologie

La méthadone est un opioïde fort synthétique agoniste des récepteurs opioïdes mu. Une activité antagoniste des récepteurs NMDA et inhibitrice de la recapture de noradrénaline et de la sérotonine a été mise en évidence chez l'animal.

Pharmacocinétique

La méthadone est bien absorbée par le système gastro-intestinal, quel que soit son type de présentation (sirop ou comprimés). Elle a une excellente biodisponibilité de 80 à 95 %.

Elle est métabolisée par le CYP 450 (risque d'interactions médicamenteuses), en des métabolites inactifs et non toxiques (pas de contre-indication en cas d'insuffisance rénale). Sa pharmacocinétique est complexe avec une grande variabilité intra- et interindividuelle. Sa demi-vie d'élimination est longue et variable (T_{1/2} de 15 à 60 h, médiane 22 h). Il existe une accumulation dans les graisses avec un relargage pouvant entraîner un surdosage à distance des premières prises (4–6 jours).

Utilisation dans la douleur cancéreuse

Données de l'AMM

La méthadone n'a pas d'AMM en France dans l'indication douleur. Cependant l'ANSM (ex AFSSAPS) dans ses recommandations de juin 2010 portant sur les douleurs cancéreuses rebelles stipule que la méthadone peut être

envisagée après une évaluation effectuée par une équipe spécialisée (soins palliatifs ou douleur), la méthadone ne devant être prescrite qu'en dernier recours, après les autres opioïdes et traitements adjuvants bien conduits [1].

Données de la littérature

Les études disponibles sont résumées dans les [Tableaux 1–3](#).

Passage d'un opioïde vers la méthadone

Une revue de la littérature récente, publiée en 2011 par Mercadante [17], ne permet pas d'établir un ratio de conversion entre opioïdes et méthadone ([Tableau 1](#)). En effet, dans les publications, les opioïdes sont d'abord ramenés à une estimation de la dose de morphine orale équivalent (EMO) puis convertis en dose de méthadone orale, à l'exception du fentanyl transcutané. Ces ratio morphine/méthadone varient de 10/1 à 5/1. La valeur de ce ratio semble dépendre de la dose d'opioïde antérieure, de la raison du changement, et du sens dans lequel est effectué ce changement (Morphine vers Méthadone, ou Méthadone vers Morphine). En cas de changement pour inefficacité le ratio serait plus bas et en cas de changement pour effet indésirable le ratio serait plus élevé.

Concernant les modalités de relais, la plupart des études optent pour l'initiation de la méthadone après arrêt de l'opioïde antérieur sans chevauchement [2–4,6,11–16,18,21,23–26].

À l'arrêt de l'opioïde antérieur la méthadone est, la plupart du temps, administrée en deux à trois prises par jour avec une dose de secours de 1/10 à 1/6 de la dose des 24 heures. Cependant dans trois études [24–26], la méthadone est administrée à la demande et non pas à heure fixe. Dans ces cas, un ratio de conversion Morphine/Méthadone de 10/1 à 12/1 est utilisé sans dépasser une prise unitaire initiale de 30 mg. La méthadone est alors administrée à la demande et lorsqu'un équilibre est atteint, la dose des 24 heures est répartie en trois prises par jour. Dans ces trois études réalisées avec un relais immédiat et une administration à la demande, il n'y a pas eu d'effets indésirables sévères ; des cas de somnolence sans caractère grave ont cependant été notés.

Seules trois études [5,7,22] effectuent un relais avec un chevauchement du médicament antérieur à dose progressivement réduite sur 3 jours.

Enfin, une étude portant sur 42 patients, publiée par Moknes et al. en 2011 [19], compare le relais avec chevauchement sur trois jours versus le relais immédiat à horaire fixe (arrêt de l'opioïde antérieur et administration de méthadone toutes les 8 h avec dose de secours de 1/6 de la dose journalière). Les ratios étaient variables selon la dose d'opioïde antérieur (de 4/1 pour 30 à 90 mg d'Equivalent Morphine Oral, à 12/1 pour > 1000 mg d'EMO). Le relais, avec un chevauchement est apparu comme le meilleur schéma : concernant l'efficacité, pas de différence à j3 mais supériorité à j14 ; concernant la tolérance, 1 sortie d'étude contre 6 dans le groupe relais immédiat avec 2 décès (ayant entraîné l'arrêt prématuré de l'étude) et 1 sédation sévère dans ce groupe.

Tableau 1 Changement opioïde vers méthadone.

| Références | Population | Méthodologie et traitement | Cause du changement | Résultats et sorties d'étude | Ratio final |
|--|--|--|-----------------------|---|--|
| Säwö – 1981 Patient-controlled dose regimen of methadone for chronic cancer pain | 14 patients Douleurs sévères sous opioïdes | Méthadone 10 mg à la demande | | Les doses diminuent de 30 à 80 mg les premiers jours à 10 à 40 mg à la fin de la semaine Contrôle de la douleur pour 11 patients qui ont continué la Méthadone Pas d'arrêt pour effets indésirables | |
| Bruera – 1995 Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain | 37 patients Douleur rebelle | Étude prospective Hydromorphone SC -> Méthadone orale (n=21) et rectale (n=16) Ratio 5 à 7/1 Réduction des doses d'hydromorphone de 30% avec Méthadone pour compenser ces 30% toutes les 8 h Puis augmentation des doses de Méthadone de 10 à 30% en fonction de la sédation | Inefficacité : n = 37 | Diminution de l'intensité de la douleur sous Méthadone 1 arrêt de Méthadone pour effets indésirables | 1,2 ± 1,3 pour la voie orale 3 ± 2 pour la voie rectale |
| De Conno – 1996 Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients | 196 patients dont 36 sous morphine Douleur modérée à sévère | Étude de cohorte rétrospective Opioïde (53,6% sous codéine ou dextropropoxyphène, 18,3% sous morphine) -> Méthadone Patients naïfs -> méthadone 3 mg toutes les 8H Sous Morphine ≤ 60 mg -> méthadone 5 mg toutes les 8 h Sous Morphine 70 à 90 mg -> méthadone 1/4 dose morphine Sous Morphine ≥ 100 mg -> méthadone 1/6 dose morphine | | La dose moyenne de méthadone est de 14 mg à j7 et de 23,65 mg à 90 mg à j90 Sorties d'étude : 11,2% pour inefficacité et 6,6% pour effets indésirables (10 somnolences et 3 constipations) | 4/1 |

Tableau 1 (Suite)

| Références | Population | Méthodologie et traitement | Cause du changement | Résultats et sorties d'étude | Ratio final |
|--|---|---|---|--|--|
| Ripamonti – 1998 Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? | 38 patients ayant nécessité méthadone | Étude prospective Morphine -> Méthadone 4/1 pour 30–90 mg EMO (n = 10) 6/1 pour 90–300 mg EMO (n = 20) 8/1 pour > 300 mg EMO (n = 8) Réduction des doses de morphine de 30 % avec méthadone pour compenser ces 30 % toutes les 8 h Puis arrêt de la morphine à j3 avec méthadone en 3 prises par jour + dose de secours de 10 % | Intolérance : n = 10 Inefficacité + intolérance : n = 6 Changement voie d'administration : n = 22 | Pas d'arrêt de méthadone pour effets indésirables | 3,7/1 pour 30–90 mg EMO 7,8/1 pour 90-300 mg EMO 12,3/1 pour > 300 mg EMO 7,75 médiane (2,5 à 14,3) |
| Scholes – 1999 Methadone titration in opioid-resistant cancer pain | 33 patients Douleur rebelle Intolérance | Étude prospective Morphine -> Méthadone (n = 19) Diamorphine -> Méthadone (n = 12) Fentanyl patch -> Méthadone (n = 2) Ratio MEO/Met 10/1 jusqu'à un maximum de 40 mg à renouveler à la demande toutes les 3 h si besoin Après stabilisation passage à deux prises par jour (dose journalière nécessaire divisée par 2) | Inefficacité : n = 26 Inefficacité + intolérance : n = 7 | 29 patients stabilisés en 2 à 18 jours (3 jours en moyenne) 4 patients n'ont pas terminés la titration : phase terminale (n = 3), absence de réponse antalgique (n = 1) | 6/1 |

Tableau 1 (Suite)

| Références | Population | Méthodologie et traitement | Cause du changement | Résultats et sorties d'étude | Ratio final |
|---|---|--|---|--|--|
| Mercadante – 1999 Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine | 24 patients sous opioïdes mais avec un rapport bénéfice risque inacceptable | Étude prospective Morphine -> Méthadone Ratio MEO/Met 5/1 Administration en trois prises par jour avec dose de secours si besoin | Inefficacité + intolérance : n = 24 | Chez 19 patients efficacité dans les 3 jours | 3/1 pour < 90 mg EMO (n = 14) 6,8/1 pour > 90 mg EMO (n = 10) |
| Hagen – 1999 Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients | 29 patients pour lesquels de la méthadone a été initiée | Étude rétrospective En général Méthadone 5 mg toute les 4 h | Inefficacité : n = 9 Intolérance : n = 13 Coût opioïde : n = 7 | 18 succès de la titration 11 échecs : effets indésirables (n = 5), progression du cancer (n = 4) et douleurs incontrôlées (n = 2) | 4,6/1 pour ≤ 300 mg EMO 12,7/1 pour > 300 mg EMO |
| Santiago-Palma – 2001 Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain: safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl | 18 patients Douleur rebelle (EVA ≥ 5) associée à sédation ou confusion | Étude prospective non contrôlée Fentanyl PCA -> Méthadone PCA Ratio : Fentanyl 25 µg/h = Méthadone 0,1 mg/h + bolus de méthadone en dose de secours (50 à 100% de la dose horaire toutes les 20mn par le patient et 100 à 200% de la dose horaire toutes les heures par l'IDE) | Inefficacité + intolérance : n = 18 (confusion = 6, sédation = 12) | Contrôle de la douleur sans effets indésirables = 16 patients 1 confusion | 0,22 (0,06 à 0,49) pour les 17 patients soulagés |
| Mercadante – 2001 Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study | 50 patients Douleur rebelle (EVA > 4) Intolérance | Étude prospective contrôlée Morphine -> Méthadone Ratio : 4/1 pour < 90 mg EMO (n = 17) 8/1 pour 90–300 mg EMO (n = 30) 12/1 pour > 300 mg EMO (n = 3) Méthadone administrées toutes les 8 heures avec au maximum 3 doses de secours de 1/6 de la dose journalière | Inefficacité : n = 10 Intolérance : n = 8 Inefficacité + intolérance : n = 32 | Succès = 80% en 3,65 jours en moyenne Pas d'amélioration de la douleur pour 8 patients Aggravation des effets indésirables pour 2 patients | 5/1 |

| Tableau 1 (Suite) | | | | | |
|--|--|---|---|---|---|
| Références | Population | Méthodologie et traitement | Cause du changement | Résultats et sorties d'étude | Ratio final |
| Tse – 2003 An ad libitum schedule for conversion of morphine to methadone in advanced cancer patients: an open uncontrolled prospective study in a Chinese population | 27 patients Douleur rebelle Intolérance après au moins 5 jours de morphine orale | Étude prospective non contrôlée Morphine -> Méthadone Ratio MEO/Met 12/1 avec un maximum de 30 mg par dose Dose à la demande au maximum toutes les 3 heures jusqu'à équilibration puis répartition de la dose journalière en 2 ou 3 prises | Inefficacité : n = 22 Intolérance : n = 5 | À j7 : contrôle de la douleur chez 89 % À j11 : contrôle de la douleur chez tous Effets indésirables persistants : 5 patients (sommolence) | 2 à 30/1 |
| Mercadante – 2003 Opioid plasma concentration during switching from morphine to methadone: preliminary data | 10 patients Douleur rebelle : EN > 4 et MO > 200 mg Intolérance Douleur rebelle et intolérance 6 < 180 mg EMO 4 > 300 mg EMO | Étude prospective non contrôlée Morphine -> Méthadone MEO/Met de 5/1 Relais : Morphine LP à matin puis Met débuté à 14 h Met en 3 prises/j avec doses de secours de 1/5 | Inefficacité = 2 Inefficacité et intolérance = 6 Intolérance = 2 | Évaluation cinétique à j1, j2, j3 1 patient avec insuffisance rénale est évalué à part J1 : 5 patients nécessitent doses de secours J2 : 5 patients peuvent réduire leur dose et 2 doivent l'augmenter J3 : 4 patients peuvent réduire leur dose et les 5 autres gardent la dose journalière précédente | Dose initiale ≈ finale : 20% d'augmentation de Mét par rapport au ratio initial pour 50% des patients |
| Benitez-Rosario – 2004 Opioid switching From transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain | 17 patients Douleur rebelle : - Fentanyl patch ≥ 300 µg/h ou ≥ 3 escalades de dose ≥ 125 µg/h en 10 jours Intolérance Douleur rebelle et intolérance | Étude prospective non contrôlée Fentanyl patch(FT) -> Méthadone FT/MEO de 1/100 puis MEO/Met de 5/1 (10/1 si FT ≥ 400 µg/h ou si confusion) Relais : 8 à 12 h après FT < 100 µg/h 12 à 16 h si 100 à 200 µg/h, 16 à 18 h si 200 à 300 µg/h, 18 à 24 h si > 300 µg/h Met en 3 prises/j avec doses de secours de 1/10 Modification des doses toutes les 72 h de 30 à 50 % | Inefficacité = 7 Inefficacité et intolérance = 8 (confusion, myoclonies) Intolérance = 2 (myoclonies, hallucinations) | Évaluation à j7 Efficacité : 12 Efficacité partielle : 3 Non efficace : 2 (douleur neuropathique) Persistence intolérance : 2 (confusion, hallucinations) | À j7 : En moyenne 1/17 (1/8 à 1/33) |

| Tableau 1 (Suite) | | | | | |
|---|--|---|--|--|--|
| Références | Population | Méthodologie et traitement | Cause du changement | Résultats et sorties d'étude | Ratio final |
| Moryl – 2005 Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients | 20 patients Douleurs incontrôlées avec confusion limitant l'augmentation des doses | Étude prospective non contrôlée MO -> Met : 10 patients FT (± MO ou HydroM) -> Met : 5 patients HydroM -> Met : 2 patients IV MO/Met de 10/1 | Inefficacité et intolérance = 20 | Contrôle de la douleur : - significatif pour 15 - modéré pour 3 - sans changement pour 2 Amélioration confusion : - significative pour 9 - modérée pour 6 - partielle pour 2 - nulle pour 3 | |
| Mercadante – 2005 Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients | 31 patients Douleur rebelle : douleur mal soulagée malgré doses opioïdes doublées en 1 semaine Mauvais rapport douleur/effets indésirables | Étude prospective non contrôlée 24 patients FT -> Méthadone 7 patients Méthadone -> FT Ratio FT : Mét de 1/20 Met en 3 prises/j avec doses de secours de 1/6 Ratio Mét/FT de 20/1 FT avec doses de secours de morphine Relais immédiat : FT -> Met première dose au retrait du patch Met -> FT patch à la dernière dose de Méthadone | FT-> Méthadone : Inefficacité : 4 Intolérance : 4 Inefficacité + intolérance : 14 Non précisé : n = 2 Méthadone-> FT : Inefficacité : 1 Intolérance : 1 Inefficacité + intolérance : 5 | Évaluation (j4 à j7) stabilisation (2 jours avec dose stable et ≤ 2 doses de secours) FT -> Méthadone : - Succès : 18/24 patients succès (= réduction d'intensité de la douleur et du score d'intolérance >33%) - Échec : 3 requiert IT, 1 préfère FT, 2 états terminaux Méthadone -> FT : - Succès : 7/7 patients | FT -> Met : Dose initiale ≈ finale : 15% de différence Met -> FT : Dose initiale ≈ finale : 30% de différence |
| Auret – 2006 Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers in hospice patients with cancer pain | 13 patients Douleur rebelle Intolérance Douleur rebelle et intolérance | Étude prospective non contrôlée Morphine -> Méthadone Ratio MEO/Met 6/1 Relais : (non explicité) Met en 2 à 3 prises/j avec adaptation de dose de 2,5 à 10 mg tous les 2 à 3 jours | Inefficacité : n = 8 Intolérance : n = 3 Inefficacité + intolérance : n = 2 | Amélioration du BPI > 20% pour 6 patients sans corrélation entre réponse et concentration méthadone à l'équilibre 2 sorties d'étude pour problème de prélèvement veineux et 1 décès | Ratio final 5,2/1 (de 1,3 à 11) |

| Tableau 1 (Suite) | | | | | |
|--|--|--|---|---|-------------------------------------|
| Références | Population | Méthodologie et traitement | Cause du changement | Résultats et sorties d'étude | Ratio final |
| Mercadante – 2007 Opioid plasma concentrations during a switch from transdermal fentanyl to methadone | 18 patients dont 16 évaluables Rapport douleur/effets indésirables défavorable | Étude prospective non contrôlée FT -> Met FT/Met de 1/20 Oral Met/IV Met de 20/16 Relais immédiat : première dose de méthadone au retrait du patch, puis Met en 3 prises/j avec doses de secours de 1/6 | | Succès (intensité douleur et score de tolérance amélioré de plus de 33%) = 7 patients Échec = 4 patients Sorties d'étude = 5 patients | 1/17 |
| Benitez-Rosario – 2009 Morphine-Methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors | 54 patients Douleur ou intolérance Méthadone stable 10 jours après switch | Étude de cohorte, rétrospective Morphine PO -> Méthadone PO Ratio MO/Méthadone de 5/1 ou de 10/1 (si morphine > 600 mg/j, rapide augmentation des doses pour douleur, insuffisance rénale) Augmentation de 30 à 50% des doses de méthadone toutes les 48 à 72 h, avec des doses de secours de 10% | Douleur (n = 10) Douleur + intolérance (n = 44) | Le ratio final est corrélé à la dose de morphine antérieure et à la raison ayant motivé le switch 9,1/1 si intolérance et MO > 300 mg 5,6/1 si intolérance et MO ≤ 300 mg 4,9/1 si douleur et MO > 300 mg 3/1 si douleur et MO ≤ 300 mg | Ratio median : 5/1 (2/1 à 15/1) |
| Mercadante – 2009 Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit | 118 patients Douleur rebelle : douleur mal soulagée malgré doses opioïdes doublées en 1 semaine Intolérance Douleur rebelle et intolérance L'article rapporte les données de 74 patients | Étude prospective non contrôlée FT -> Met : 19 patients MO-> Met : 20 patients Met -> autres opioïdes : 9 patients (autres patients = autres séquences de Switch) Ratio : orale MO 100 = IV MO 33 = FT 1 = F IV 1 = Met 20 = Met IV 16 | FT -> Met : Inefficacité = 2 Inefficacité et intolérance = 14 Intolérance = 3 MO -> Met : Inefficacité = 4 Inefficacité et intolérance = 10 Intolérance = 6 Met -> autres : Inefficacité et intolérance = 6 Intolérance = 3 | Douleur : moyenne (IC 95%) - FT -> Met = 6,2 (5,2-7,2) -> 2 (1,4-2,6) - MO -> Met = 2,7 (2-3,2) -> 2,5 (2,1-2,9) - Met -> autres opioïdes = 5,1 (2,9-7,4) -> 2,3 (1,3-3,3) Effets indésirables (score) : - FT -> Met = 4,9 (4,3-5,6) -> 2,3 (1,7-2,8) - MO -> Met = 6,9 (5-8,2) -> 3,5 (3-4,6) - Met -> autres opioïdes = 6 (4,8-7,1) -> 3,7 (2,9-4,4) | - MO -> Met 7/1 - FT -> Met 1/16 |

Tableau 1 (Suite)

| Références | Population | Méthodologie et traitement | Cause du changement | Résultats et sorties d'étude | Ratio final |
|--|--|--|--|--|--|
| Moksnes – 2011 How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial | 42 patients Douleur rebelle et/ou intolérance | Étude ouverte randomisée en groupe parallèle Morphine ou Oxycodone -> Méthadone Comparaison de deux schémas : - Stop and GO (SAG) : arrêt opioïde et introduction Méthadone (n = 16) - 3 days Switch (3DS) réduction de l'opioïde de 30% substitué par dose équianalgique de méthadone chaque jour avec relais obtenu à j3 (n = 19) Administration de la méthadone toutes les 8 h avec dose de secours de 1/6 Ratio : 4/1 pour 30 à 90 mg EMO (n = 0) 6:1 pour 91 à 300 mg EMO (n = 2) 8/1 pour 301 à 600 mg EMO (n = 8) 10/1 pour 601 à 1000 mg EMO (n = 8) 12/1 pour > 1000 mg EMO (n = 17) | | Intensité de la douleur : Pas de différence à j3 mais supériorité du groupe relais à j14 Sorties d'étude après avoir reçu de la méthadone : 6 dans le groupe SAG et 1 dans le groupe 3DS (QTc augmenté) Deux décès et une sédation sévère dans le groupe SAG Ratio utilisés et ratio finaux corrélés Les doses finales de Méthadone sont plus basses que celles estimées : de 80 à 65 mg dans le groupe SAG ; et de 106 à 90 mg dans le groupe 3DS | 4/1 (3,3 à 4,7) pour 91 à 300 mg EMO 7,5:1 (4,4 à 10) pour 301 à 600 mg EMO 11,7/1 (7,1 à 17,3) pour 601 à 1000 mg EMO 14,2/1 (8,6 à 26,7) pour > 1000 mg EMO |
| Mercadante – 2012 Switch from oxycodone to methadone in advanced cancer patients | 19 patients | Étude prospective non contrôlée Oxycodone -> Méthadone Ratio : 3,3/1 Arrêt de l'oxycodone, Méthadone en 3 prises par jour avec dose de secours de 1/6 | Inefficacité = 3 Inefficacité et intolérance = 12 Intolérance = 3 Insuffisance rénale = 1 | Pas de différence significative entre le ratio initial et le ratio final ayant permis l'équilibration du traitement => pertinence du ratio choisi | Ratio final = Ratio initial |

| Références | Population | Méthodologie et traitement | Cause du changement | Résultats et sorties d'études | Ratio final |
|---|--|--|--|---|--|
| Lawlor – 1998 Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study | 6 patients | Étude rétrospective Méthadone PO -> Morphine PO | | | Ratio médian 8,25 (4,37 à 11,3) |
| Moryl – 2002 Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain | 13 patients sous Méthadone depuis au moins 2 semaines Douleur rebelle et/ou intolérance | Étude prospective Méthadone -> Hydromorphone (n = 6); Morphine (n = 1); Fentanyl (n = 4); Levorphanol (n = 2) | Douleur (n = 7) Intolérance (n = 2) Demande du patient (n = 4) | Seul 1 patient est resté avec succès sous le second opioïde Pour les 12 autres patients l'aggravation des douleurs (pour 6 patients) et des effets indésirables (pour 12 patients) ont conduit à l'arrêt du second opioïde | Pas de ratio calculé car échec pour 12/13 |
| Walker – 2008 Switching from methadone to a different opioid: What is the equianalgesic dose ratio? | 29 patients ayant reçu au moins 3j Méthadone PO (n = 16) ou IV (n = 13) puis opioïde stable pendant 7j | Étude rétrospective Méthadone PO ou IV -> Morphine (n = 13); Hydromorphone (n = 10); Oxycodone (n = 3); Morphine + Hydromorphone (n = 2); Morphine + Hydromorphone + Oxycodone (n = 1) | Douleur (n = 6) Intolérance (n = 8) Autre/inconnue (n = 15) | | Ratio médian Méthadone PO/EMO de 1/4,7 (0,5 à 15,3) Méthadone IV/EMO de 1/15 (3,7 à 37,5) |

Tableau 3 Ajout de méthadone au traitement opioïde de fond.

| Références | Population | Méthodologie et traitement | Résultats et sorties d'études |
|--|--|---|--|
| McKenna M – 2011 Use of methadone as a coanalgesic | 3 patients ayant douleurs neuropathiques faciales liées à un cancer ORL | Étude de cas Patient 1 : méthadone 2,5 mg, puis 5 mg à j4, 7,5 mg à j9 et 10 mg à j13. Réduction de l'oxycodone jusqu'à l'arrêt Patient 2 : méthadone 2,5 mg, puis 5 mg à j4, 7,5 mg à j7, 10 mg à j10, 15 mg à j13 et 20 mg à j15. Réduction de la morphine puis arrêt à j15 Patient 3 : méthadone 5 mg, puis 7,5 à j4, 10 mg à j6, 15 mg à j8, 20 mg à j11. Réduction de l'oxycodone et de la kétamine jusqu'à arrêt de la kétamine et oxycodone 20mg × 2 par jour | Amélioration de la douleur sans toxicité pour les 3 |
| Haughey – 2012 Use of methadone as a coanalgesic: response to McKenna and Nicholson | 10 patients dont 9 atteints de cancer douleurs neuropathiques (6), osseuse (2), les deux (2) | Étude rétrospective Dose de Morphine équivalent oral par jour : - à l'ajout de méthadone = 262 mg en moyenne (120 à 400 mg) - à la fin de la titration = 213 mg en moyenne (40 à 400 mg) Dose de méthadone par jour : - à l'initiation = 10 mg en médiane (2,5 à 20 mg) - dose finale de méthadone = 20 mg en médiane (5 à 30 mg) | Efficacité pour 9 patients/10 Pour 4 patients l'opioïde de fond a pu être réduit Arrêt de la méthadone pour 2 patients en raison de : constipation pour l'un et de la disparition de la douleur après chirurgie et radiothérapie pour l'autre. |
| Wallace – 2013 Addition of methadone to another opioid in the management of moderate to severe cancer pain: a case series | 20 patients douloureux sous opioïdes et pour lesquels de la méthadone a été ajoutée aux opioïdes | Étude rétrospective évaluant la douleur 1 mois après l'ajout de méthadone Dose d'opioïde en morphine équivalent oral, médiane et range : - à l'ajout de méthadone = 291 mg/j (90 mg à 900 mg) - à 1 mois sous méthadone = 228 mg/j (60 mg à 675 mg) Dose de méthadone, médiane et range : - à l'initiation = 5 mg/j (1 mg × 2/j à 2,5 mg × 3/j) - dose finale de méthadone = 10 mg/j (1 mg × 3/j à 20 mg × 3/j) | À 1 mois : - 40% de patients ont une réduction du score de la douleur de 2 points (Edmonton assessment) - 2 patients ont présentés une augmentation du QT corrigé lors de la phase de titration limitant l'augmentation des doses de méthadone |

Passage de la méthadone vers un autre opioïde

Très peu de données sont disponibles concernant le passage de la méthadone vers un opioïde [9,20,28] (Tableau 2). Deux études rétrospectives [9,28], indiquent des ratio méthadone/MEO extrêmement variables de 1/0,5 à 1/15,3.

Ajout de la méthadone au traitement opioïde de fond

La méthadone a aussi été utilisée en association à un traitement opioïde de fond, à petites doses et horaires fixes, le rationnel étant de diminuer le développement

de la tolérance opioïdo-induite ou les effets indésirables [8,10,27] (Tableau 3). Il s'agit de données rétrospectives demandant plus d'investigation.

Recommandations d'utilisation

D'après les recommandations de juin 2010 de l'ANSM, concernant l'utilisation de la méthadone en soins palliatifs (accord d'experts)

La méthadone étant un opioïde, elle suit les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants. La prescription de

la méthadone est limitée à 14 jours sur ordonnance sécurisée et sa délivrance à 7 jours (sauf autre mention indiquée par le médecin). L'ANSM prévoyait que, dans l'indication douleur, la méthadone soit disponible par le biais d'une rétrocession hospitalière (traitement fourni par le pharmacien hospitalier sur présentation de l'ordonnance).

Douleur rebelle

Dans le cadre de douleurs rebelles, la méthadone peut être envisagée après une évaluation effectuée par une équipe spécialisée (soins palliatifs ou douleur). La méthadone ne doit être prescrite qu'en dernier recours après rotation des opioïdes et traitements adjuvants bien conduits.

La méthadone n'ayant pas de métabolites actifs, elle peut être utilisée chez le patient insuffisant rénal et le dialysé chronique.

La forme sirop sera prescrite en première intention et la forme gélule sera réservée à des situations d'exception (notamment doses élevées qui nécessiteraient des volumes trop importants à absorber, intolérance au sirop, diabète...).

Le maniement de cet opioïde, notamment la titration, est complexe. Il n'existe pas de consensus concernant les protocoles de conversion d'un traitement opioïde vers la méthadone pour traiter la douleur due au cancer. Actuellement, deux protocoles sont principalement utilisés en France : l'un avec autocontrôle de la dose par le patient lui-même sans utilisation concomitante de l'opioïde utilisé antérieurement ; l'autre à dose fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur pendant 48 heures.

Le traitement par méthadone doit être initié par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et formée à son utilisation. Après stabilisation, le traitement peut être poursuivi à domicile aux conditions suivantes :

- collaboration avec le médecin traitant éventuellement dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins palliatifs ;
- formation du médecin traitant et du personnel infirmier ;
- protocolisation des actes réalisés et de la conduite à tenir en cas d'urgence ;
- nécessité d'un suivi régulier en lien étroit avec l'équipe qui a initié le traitement ;
- information donnée aux patients.

Le traitement pourra être renouvelé par un médecin généraliste.

Comme pour la morphine, il n'existe pas de doses maximales avec la méthadone. Seule l'apparition d'effets indésirables conduit à cesser l'augmentation des doses.

Surveillance

Pendant la première semaine, une évaluation de la douleur et des effets indésirables (sommolence et fréquence respiratoire) devra être réalisée tous les jours. Il faudra également réaliser au moins une surveillance cardiovasculaire (pouls, pression artérielle, ECG).

La surveillance et l'évaluation des patients pendant la première semaine sont primordiales. En effet, lors de l'administration de méthadone l'état d'équilibre est obtenu tardivement avec en particulier un risque de relargage de la

méthadone depuis les tissus le plus souvent entre le 4^e et le 6^e jour d'où une vigilance accrue pendant cette période.

Si les effets indésirables sont trop importants (sommolence en particulier), la dose doit être réduite de 50 %.

Conseils et précautions d'utilisation

Des cas d'allongement de l'intervalle QT (QT corrigé), des torsades de pointe ont été rapportés au cours de traitements par la méthadone chez des toxicomanes, principalement pour des posologies supérieures à 120 mg/j. La méthadone doit donc être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG, pour les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, une hypokaliémie, ou une association à des médicaments connus pour allonger le QT.

La méthadone entraîne les mêmes effets que tous les opioïdes, mais également des risques cardiovasculaires (flush facial, bradycardie, palpitation, hypotension artérielle symptomatique, rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe).

Il est nécessaire d'informer le patient et l'entourage du risque lié à l'utilisation de la méthadone. Il est recommandé d'être extrêmement vigilant, notamment vis-à-vis des enfants car une dose de 1 mg/kg peut être létale chez toute personne naïve d'opioïde fort.

Les flacons de sirop disposent d'un bouchon de sécurité rendant leur ouverture plus difficile par les enfants. Les gélules sont conditionnées dans des blisters sécurisés.

Recommandations du groupe de travail sur les modalités du relais

Les experts du groupe de travail préconisent un relais immédiat sans chevauchement (relais le plus utilisé dans la littérature) avec une nouvelle phase de titration.

En effet, étant donné les imprécisions concernant les ratio de conversion « opioïde/méthadone », il apparaît préférable de procéder à une nouvelle équilibration pour éviter les sous- et surdosages. Les sous-dosages exposent à un retard au contrôle de la douleur, voire à un syndrome de manque. Une dose initiale excessive majore le risque de surdosage lors de la phase de relargage.

De plus, compte tenu des effets indésirables apparus dans l'étude de Moknes [19], l'administration à la demande est préférable lors d'un relais immédiat.

Ainsi, le protocole d'initiation proposé est le suivant : protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone par autocontrôle de la dose sans chevauchement avec le traitement opioïde antérieur.

Ce protocole repose sur deux principes pour éviter tout surdosage :

- l'équilibration se fait par une administration à la demande par le patient lui-même (il n'y a pas de prise imposée par un horaire régulier et le patient ne prendra des doses que s'il a mal) ;
- arrêter l'opioïde précédent et faire le relais d'emblée avec la méthadone sans chevauchement.

Le délai d'action rapide de la méthadone (15 minutes) permet la réalisation de cette antalgie autocontrôlée et autorise l'arrêt de l'opioïde précédent avec un relais d'emblée par méthadone sans prise concomitante.

Il est recommandé un relais selon les modalités suivantes :

- convertir la posologie de l'opioïde à stopper en Equivalent Morphine Oral (EMO). Vérifier les autres médicaments pris par le patient, susceptibles de pouvoir interagir avec la méthadone (inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P450 et allongeant l'espace QT), vérifier l'espace QT à l'électrocardiogramme (QTc). Une attention particulière sera portée lors de l'introduction d'un nouveau médicament connu pour allonger l'espace QT ou pouvant modifier l'équilibre ionique ;
- arrêt de l'opioïde précédent et administration de la méthadone d'emblée, à la demande jusqu'à équilibration du traitement qui advient entre le 4^e et le 6^e jour ;
- la dose unitaire de méthadone représente 10% de la dose en EMO par 24 h, sans dépasser 30 mg par prise ;
- après une 1^e dose, une 2^e dose peut être administrée au bout d'au moins une heure en cas de douleur résiduelle, sans dépasser 6 prises/jour ;
- l'ajustement de la posologie ne doit être fait qu'au bout de 24 h seulement : si le patient a pris plus de 3 doses/24 h la dose unitaire peut être augmentée de 30 à 50 %, la dose unitaire de 30 mg peut alors être dépassée. L'équilibre est obtenu en moyenne vers le 4–5^e jour ;
- à partir du 6^e jour possibilité de passer à 2 prises/jour en cas de dose stable depuis 48 heures. La dose des 48 h divisée par 4 sera administrée toutes les 12 h. De plus, en cas de nécessité, une interdose fixée au 1/10^e de la dose fixe des 24 h pourra être administrée sans dépasser 6 doses par jour, en respectant un intervalle d'au moins 1 heure entre les prises supplémentaires.

Une étude nationale comparant ce mode d'équilibration à un schéma à horaire fixe, est en cours.

Après titration, lorsque la douleur est équilibrée, le recours au fentanyl transmuqueux lors d'accès douloureux paroxystique (ADP) peut se justifier, mais nécessite une titration de la dose unitaire de fentanyl (accord d'experts).

Protocole de conversion méthadone vers opioïdes

En l'absence de ratio possible à déterminer, une nouvelle titration sera réalisée :

- arrêt de la méthadone et nouvelle équilibration du traitement selon l'opioïde choisi ;
- en cas de nécessité, le passage de la méthadone aux autres opioïdes est possible avec un ratio de conversion de 1/1 de la dose des 24 heures pour passer à la morphine IV ou SC (recommandations ANSM 2010, [1]).

Déclaration d'intérêts

Philippe Poulain : coordinateur national étude Equimeth II (Laboratoires Bouchara Recordati).

Marilène Filbet, investigateur étude Equimeth II (Laboratoires Bouchara Recordati).

Gijsè Chvetsoff, investigateur étude Equimeth II (Laboratoires Bouchara Recordati).

Références

- [1] ANSM, Recommandations de Bonne Pratique. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Modalités d'utilisation, notamment hors-AMM, de certains médicaments : anesthésiques locaux par voie périmédullaire, parentérale et topique ; fentanyl, sufentanil ; kétamine ; MEOPA ; méthadone ; midazolam ; morphine par voie périmédullaire et intracérébroventriculaire ; propofol ; 2010 <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Medicaments>
- [2] Auret K, Roger Goucke C, Ilett KF, Page-Sharp M, Boyd F, Oh TE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers in hospice patients with cancer pain. *Ther Drug Monit* 2006;28(3):359–66.
- [3] Benítez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP, Martín-Ortega JJ. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 2004;101(12):2866–73.
- [4] Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, Pérez-Méndez L, Feria M. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors. *J Pain Symptom Manage* 2009;37(6):1061–8.
- [5] Bruera E, Watanabe S, Fainsinger RL, Spachynski K, Suarez-Almazor M, Inturrisi C. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain* 1995;62(2):141–6.
- [6] De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V, Ripamonti C. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2836–42.
- [7] Hagen NA, Wasylenko E. Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(5):369–75.
- [8] Haughey C, Watson M, White C. Use of methadone as a coanalgesic: response to McKenna and Nicholson. *J Pain Symptom Manage* 2012;43(4):e5–6.
- [9] Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Cancer* 1998;82(6):1167–73.
- [10] McKenna M, Nicholson AB. Use of methadone as a coanalgesic. *J Pain Symptom Manage* 2011;42(6):e4–6.
- [11] Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3307–12.
- [12] Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19(11):2898–904.
- [13] Mercadante S, Bianchi M, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Fulfaro F, et al. Opioid plasma concentration during switching from morphine to methadone: preliminary data. *Support Care Cancer* 2003;11(5):326–31.
- [14] Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5229–34.
- [15] Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Gambaro V. Opioid plasma concentrations during a switch from transdermal fentanyl to methadone. *J Palliat Med* 2007;10(2):338–44.
- [16] Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 2009;37(4):632–41.

- [17] Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011;25(5):504–15.
- [18] Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20(1):191–4.
- [19] Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen O, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer* 2011;47(16):2463–70.
- [20] Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R, et al. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain* 2002;96(3):325–8.
- [21] Moryl N, Kogan M, Comfort C, Obbens E. Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients. *Palliat Support Care* 2005;3(4):311–7.
- [22] Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 1998;16(10):3216–21.
- [23] Santiago-Palma J, Khojainova N, Kornick C, Fischberg DJ, Primavera LH, Payne R, et al. Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain: safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl. *Cancer* 2001;92(7):1919–25.
- [24] Säwe J, Hansen J, Ginman C, Hartvig P, Jakobsson PA, Nilsson MI, et al. Patient-controlled dose regimen of methadone for chronic cancer pain. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6266):771–3.
- [25] Scholes CF, Gonty N, Trotman IF. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1999;8(1):26–9.
- [26] Tse DM, Sham MM, Ng DK, Ma HM. An ad libitum schedule for conversion of morphine to methadone in advanced cancer patients: an open uncontrolled prospective study in a Chinese population. *Palliat Med* 2003;17(2):206–11.
- [27] Wallace E, Ridley J, Bryson J, Mak E, Zimmermann C. Addition of methadone to another opioid in the management of moderate to severe cancer pain: a case series. *J Palliat Med* 2013;16(3):305–9.
- [28] Walker PW, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, et al. Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio? *J Palliat Med* 2008;11(8):1103–8.