

# Methadone et douleurs cancéreuses

## Quand, comment, pour qui ?

Dr Gisèle Chvetzoff  
Centre Léon Bérard, Lyon



# Recommandations EAPC

---

- Morphine, oxycodone, hydromorphone en première intention (voie orale) *(Caraceni , Lancet Oncol 2012)*
- Deuxième intention si effets indésirables ou insuffisamment soulagés : rotation d'opioïde ou changement de voie *(Dale, Palliat Med 2011)*
- Pas d'argument pour méthadone en première intention (4 études, 286 pts), possible en rotation (3 études, 50 pts) *(Cherny, Palliat Med 2011)*

# Recommandations ANSM 2010

---

- Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte
  - Rappel du cadre de l'AMM :
    - traitement substitutif dans le cadre des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique
    - Forme gélule après au moins an de la forme sirop
  - Recommandation
    - Méthadone possible en soins palliatifs, après évaluation par équipe spécialisée, en dernier recours après rotation des opioïdes et traitement adjuvant bien conduit

# Recommandations ANSM 2010

- Mise en œuvre pratique
  - Cadre général
    - Pas de restriction si insuffisance rénale ou dialyse
    - Forme sirop sauf exception (doses élevées et gros volumes)  
Pas de consensus sur les ratios de conversion
    - Instauration en hospitalisation, par une équipe spécialisée (douleur ou soins palliatifs) et formée
    - Formation du méd traitant, formalisation des gestes en cas d'urgence, suivi régulier
    - Si besoin de revenir à morphine IV ou S/C, ratio pour la dose de 24h = 1/1
    - 30 mg max à la première prise mais pas de dose max à l'équilibre sauf effets secondaires

# Recommandations ANSM 2010

---

- Mise en œuvre pratique

- Surveillance

- Quotidienne la première semaine (douleur, somnolence, fréquence respiratoire, pouls, TA)
    - Risque relargage entre 4<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> jour
    - Risque allongement QTc : iono, ECG, co-médication
    - Informer l'entourage : risque vital, surtout chez l'enfant, si prise 1 mg/kg chez naïf d'opioïde

- Instauration : 2 protocoles

- Stop and go = par auto-contrôle, sans chevauchement
    - Par chevauchement avec l'opioïde antérieur

# Douleurs rebelles (AFSSAPS 2010)

## 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 cet antalgie autocontrôlée et autorise l'arrêt de l'opioïde précédent avec un relais d'emblée par méthadone sans prise concomitante d'autre opioïde (ce qui simplifie la titration).

Il est recommandé un relais selon les modalités suivantes :

- convertir la posologie de l'opioïde à arrêter en Morphine Equivalent Oral (MEO) selon les ratios habituels ; vérifier les autres médicaments pris par le patient susceptibles de pouvoir interagir avec la méthadone,
- 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<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour,
- la dose unitaire de méthadone représente 10% de la dose en MEO par 24 h, sans dépasser 30 mg par prise,
- après une 1<sup>ère</sup> dose, une 2<sup>ème</sup> dose peut être administrée au bout d'une heure en cas de douleur résiduelle sans dépasser 6 prises/jour,
- une évaluation quotidienne est nécessaire : si le patient a pris plus de 3 doses/24h la dose unitaire est augmentée de 30 à 50%,
- à partir du 6<sup>ème</sup> jour possibilité de passer à 2 prises/jour en cas de dose stable depuis 48 heures. La dose des 48h divisée par 4 sera administrée toutes les 12h. De plus, en cas de nécessité d'interdose, 1/6<sup>ème</sup> de la dose fixe des 24h pourra être administrée toutes les 3h.

# Douleurs rebelles (AFSSAPS 2010)

## Protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone à dose fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur :

Ce protocole repose sur le principe d'un relai progressif pour éviter un syndrome de sevrage lié à l'arrêt de l'opioïde antérieur.

Il est recommandé un relais selon les modalités suivantes :

- convertir la posologie de l'opioïde à arrêter en Morphine Equivalent Oral (MEO) selon les ratios habituels. Vérifier les autres médicaments pris par le patient susceptible de pouvoir interagir avec la méthadone
- utiliser un ratio de conversion (MEO : méthadone) variable selon la posologie en MEO de l'ancien opioïde :  
4 : 1 pour les patients qui recevaient entre 30 et 90 mg de MEO par jour (diviser par la dose de MEO pour obtenir la dose de méthadone à administrer),  
6 : 1 pour les patients qui recevaient entre 90 et 300 mg de MEO par jour,  
8 : 1 pour les patients qui recevaient plus de 300 mg de MEO par jour,
- répartir la méthadone en 3 prises (dose de 24h/3) par voie orale sur 24heures sans dépasser 30 mg par prise,
- diminuer de 50% la posologie de l'ancien opioïde au moment de la rotation et à nouveau le lendemain puis arrêter. Il existe un chevauchement des deux opioïdes pendant deux jours (pour éviter un syndrome de sevrage du premier opioïde et laisser le temps à la méthadone pour saturer les graisses),
- le patient peut prendre 3 doses supplémentaires de même posologie de méthadone que la titration en cas de réapparition de la douleur de J1 à J3,
- évaluer le risque de surdosage à J4 – J5 : somnolence surtout. Adapter la posologie de la méthadone en fonction de la qualité du soulagement et de la tolérance et maintenir 3 prises par jour.

# Données complémentaires

---

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE  
Volume 16, Number 11, 2013  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/jpm.2013.0222

## Methadone Rotation for Cancer Patients with Refractory Pain in a Palliative Care Unit: An Observational Study

Wadih Rhondali, MD,<sup>1,2</sup> Flora Tremellat, MD,<sup>1,3</sup> Mathilde Ledoux, MD,<sup>1</sup> Jean-François Ciais, MD,<sup>3</sup>  
Eduardo Bruera, MD,<sup>2</sup> and Marilene Filbet, MD<sup>1</sup>



# Données complémentaires

- Etude rétrospective, Méthadone en rotation,
- 19 patients
  - 2 douleurs nociceptives, 17 mixtes (DN4 +)
- Évaluation JO, J3, J7, J14
  - EVA et soulagement sur une échelle de 1 à 4
- Dose EMO avant rotation = 480 mg
- Au moins 2 rotations antérieures chez 13 pts
- Méthode stop and go mais avec facteur de conversion en fonction de la dose EMO et dose par 8h

# Données complémentaires

- Résultats

- Dose médiane méthadone J1 = 60 mg
- EVA moyenne de J0 à J7 diminuée de 4 points ( $p < 0,001$ )
- DN4 devenue négative chez 11/17 pts
- 16/18 ont un soulagement 3/4 ou 4/4
- 1 arrêt à 7 jours pour inefficacité, 1 décès non lié, 8 arrêts au-delà de 14 jours pour voie orale difficile
- Somnolence chez 9 pts dans les 4 premiers jours, 1 bradypnée résolutive après 24h suspension
- Dose médiane méthadone J1 = 60 mg, stable à J7 pour 4, diminuée pour 4 et augmentées pour 9, ratio médian 5/1

# Données complémentaires

Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement (2014) 15, 146–159



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<sup>a,\*</sup>, Nathalie Michenot<sup>b</sup>,  
Thierry Delorme<sup>e</sup>, Marilène Filbet<sup>g</sup>,  
Philippe Hubault<sup>f</sup>, Nicolas Jovenin<sup>h</sup>, Sylvie Rostaing<sup>k</sup>,  
Elisabeth Colin<sup>b</sup>, Gisèle Chvetsoff<sup>c</sup>, Didier Ammar<sup>c</sup>,  
Claire Delorme<sup>d</sup>, Bertrand Diquet<sup>f</sup>, Ivan Krakowski<sup>i</sup>,  
Marc Magnet<sup>e</sup>, Christian Minello<sup>a</sup>, Jean-François  
Morere<sup>j</sup>, Alain Serrie<sup>l</sup>

-Groupe de travail  
AFSOS-SFAP-SFETD

- Revue littérature  
complémentaire

- Recommande stop  
and go

# Données complémentaires

Accepted Manuscript

Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain: The EQUIMETH2 trial (methadone for cancer-related pain)

Philippe Poulain, Marie-Pierre Berleur, Shimsi Lefki, Danièle Lefebvre, Gisèle Chvetzoff, Eric Serra, Fibra Tremellat, Alain Derniaux, Marilène Filbet



PII: S0885-3924(16)30312-8

DOI: [10.1016/j.jpainsymman.2016.05.022](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.05.022)

Reference: JPS 9203

To appear in: *Journal of Pain and Symptom Management*

Received Date: 20 January 2016

Revised Date: 20 April 2016

Accepted Date: 14 May 2016

# Objectifs

- **Primaire :**
  - Comparer les taux de succès et d'échec des deux méthodes d'équilibration
- **Secondaires : Evaluer**
  - La sécurité du traitement (recherche de symptômes de sevrage et d'effets indésirables)
  - Le soulagement de la douleur
  - La qualité de vie
  - L'avis du prescripteur sur l'initiation du traitement



# Design

- Etude ouverte, randomisée, multicentrique, de phase III
- Randomisation (1:1) en deux groupes
  - Group A: Analgesie autocontrôlée par le patient, sans chevauchement
  - Group B: Doses fixes avec chevauchement de 48 h
- Déroulement
  - Visite de Screening (V1) dans les 48 heures avant inclusion
  - Visite d'inclusion (V2) et randomisation J1
  - Visite 3 de J2 à J7 (hospitalisation pour tous les patients).
  - 4 visites de suivi J14 (V4), J21(V5), J28 (V6), J42 (V7)
  - Fin de l'étude visite (V8) à J56
  - Contact téléphonique à J84

# Flow Chart

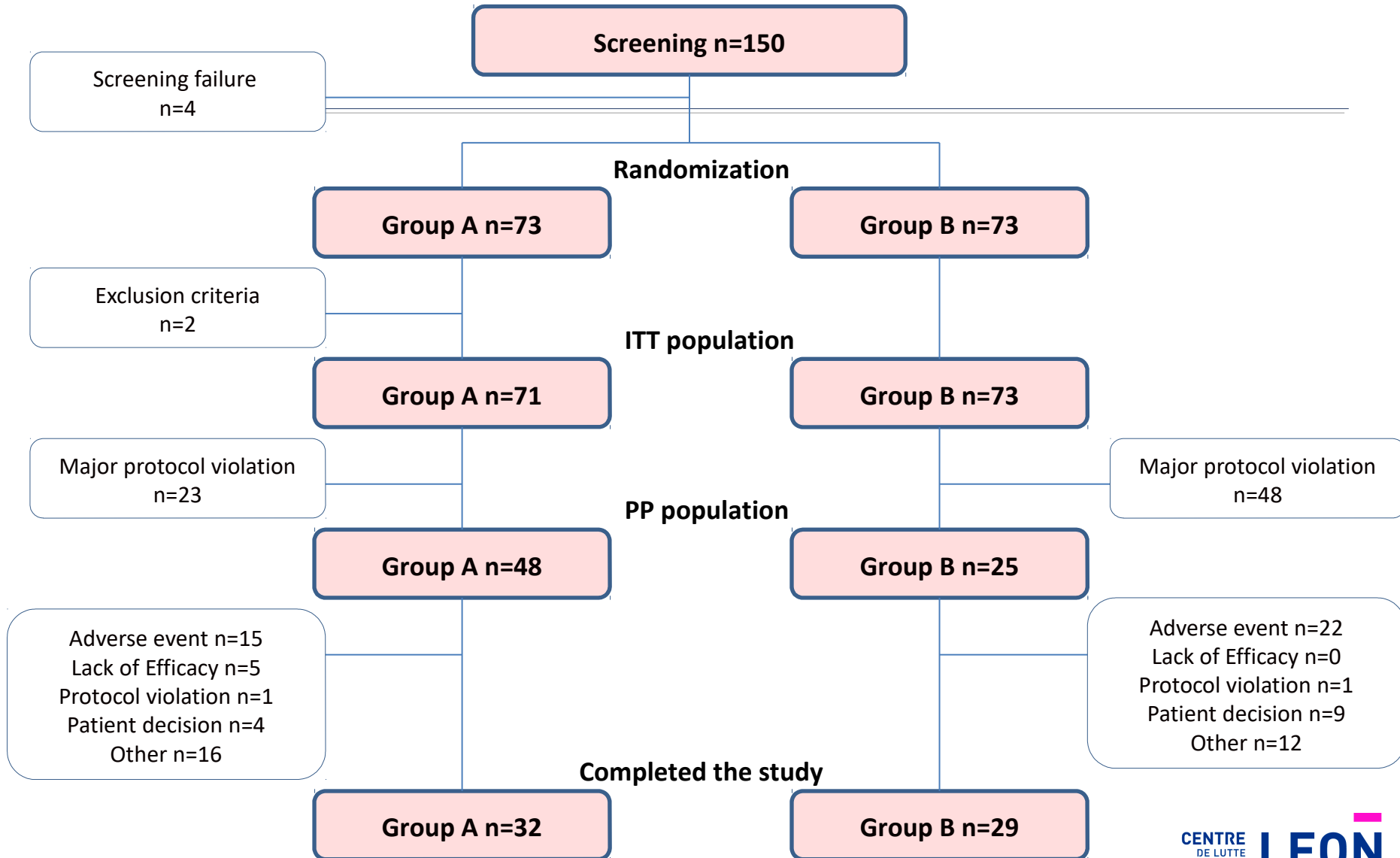
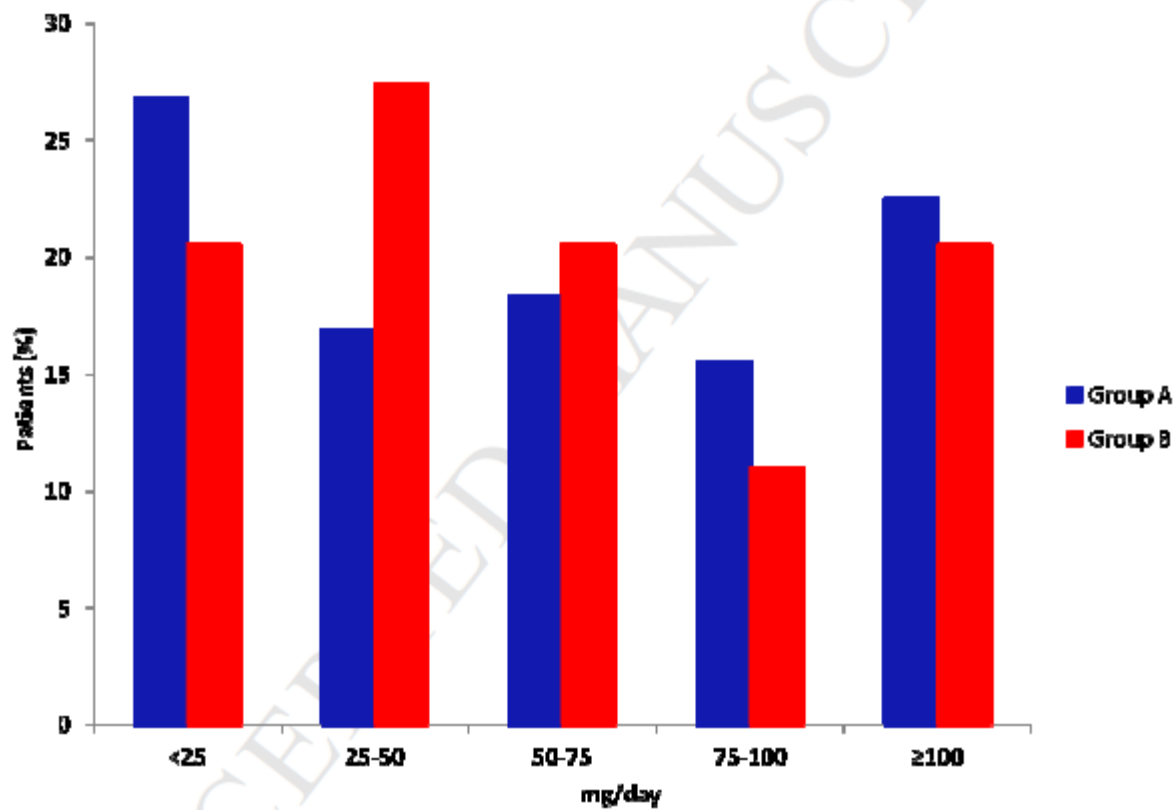


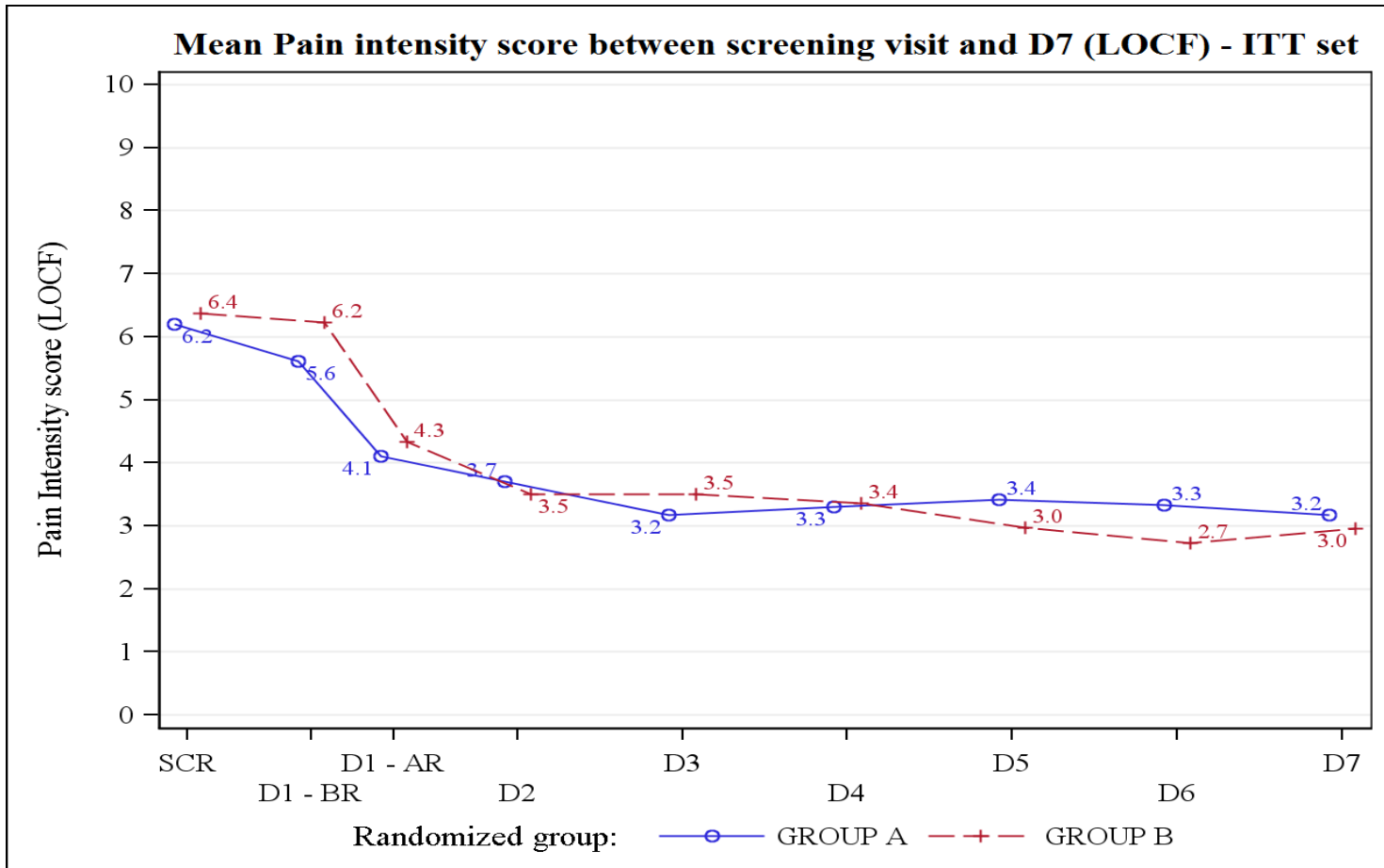
Figure 3

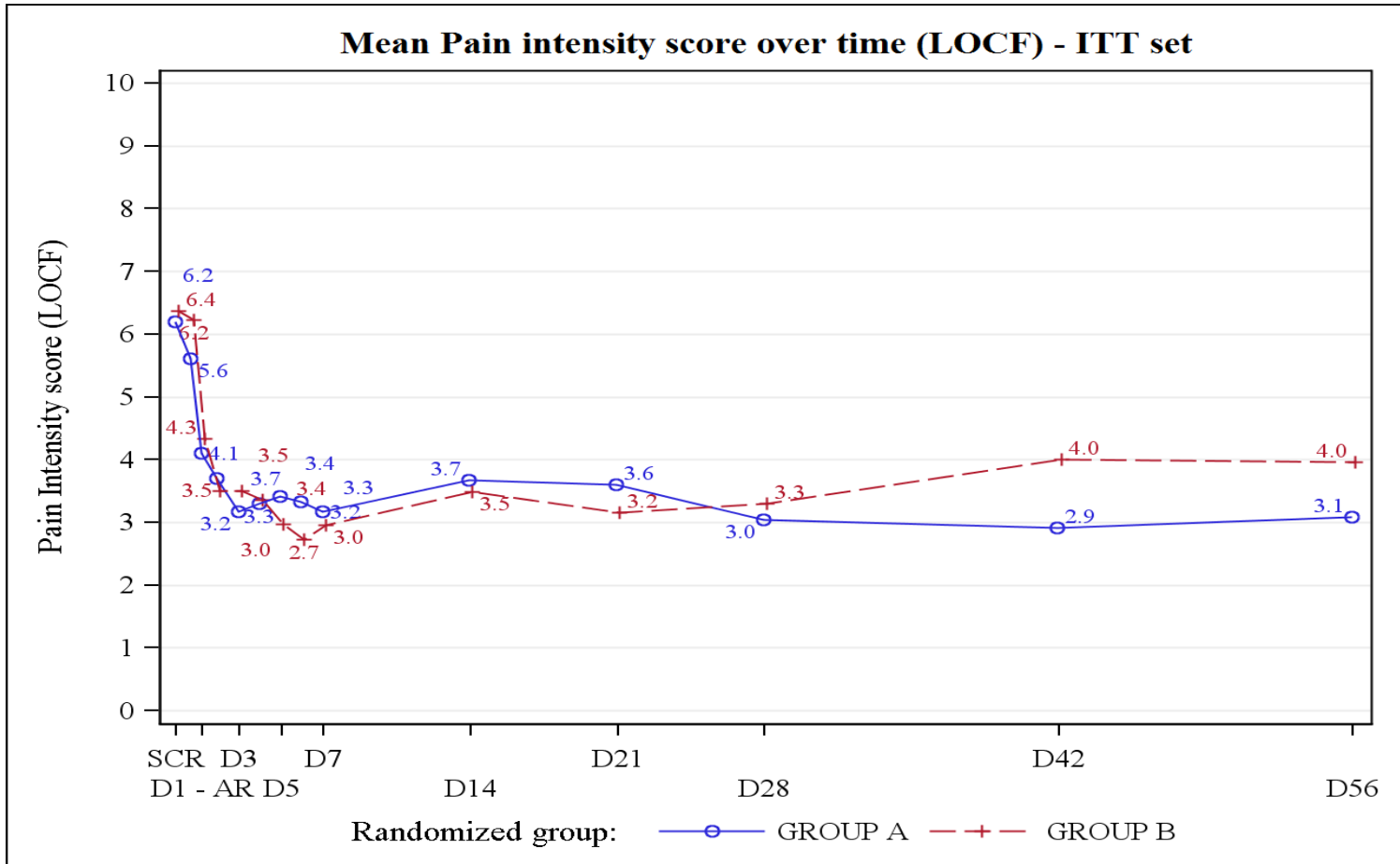




EN ITT	Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N=144)
Decrease of at least 2 points between D1 and D4 [n(%)]	39 (54,9)	45 (61,6)	84 (58,3)
Numeric pain scale <5 during 2 consecutive days	47 (66,2)	53 (72,6)	100 (69,4)
No sign of overdose	66(93,0)	67 (91,8)	133 (92,4)

PP	Group A (N = 48)	Group B (N = 25)	Total (N=73)
Decrease of at least 2 points between D1 and D4 [n(%)]	25 (52,1)	15 (60,0)	40 (54,8)
Numeric pain scale <5 during 2 consecutive days	33 (68,8)	16 (64,0)	49 (67,1)
No sign of overdose	44 (91,7)	23 (92,0)	67 (91,8)





System Organ Class Preferred Term		Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N = 144)
<b>At least one TEAE</b>		<b>69 ( 97.2%)</b>	<b>72 ( 98.6%)</b>	<b>141 ( 97.9%)</b>
TEAE with outcome of death		13 ( 18.3%)	13 ( 17.8%)	26 ( 18.1%)
Nervous System Disorder		52 ( 73.2%)	46 ( 63.0%)	98 ( 68.1%)
	<b>Somnolence</b>	<b>36 ( 50.7%)</b>	<b>33 ( 45.2%)</b>	<b>69 ( 47.9%)</b>
	<b>Myoclonus</b>	<b>9 ( 12.7%)</b>	<b>7 ( 9.6%)</b>	<b>16 ( 11.1%)</b>
	<b>Tremor</b>	<b>4 ( 5.6%)</b>	<b>9 ( 12.3%)</b>	<b>13 ( 9.0%)</b>
Gastro-Intestinal disorders		47 ( 66.2%)	48 ( 65.8%)	95 ( 66.0%)
General disorders and administration site conditions		32 ( 45.1%)	42 ( 57.5%)	74 ( 51.4%)
Psychiatric disorders		33 ( 46.5%)	41 ( 56.2%)	74 ( 51.4%)
	<b>Anxiety</b>	<b>12 ( 16.9%)</b>	<b>20 ( 27.4%)</b>	<b>32 ( 22.2%)</b>
	<b>Confusional<sup>state</sup></b>	<b>11 ( 15.5%)</b>	<b>16 ( 21.9%)</b>	<b>27 ( 18.8%)</b>
	<b>Hallucination</b>	<b>8 ( 11.3%)</b>	<b>7 ( 9.6%)</b>	<b>15 ( 10.4%)</b>
	<b>Insomnia</b>	<b>4 ( 5.6%)</b>	<b>1 ( 1.4%)</b>	<b>5 ( 3.5%)</b>

System Organ Class Preferred Term		Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N = 144)
Respiratory, mediastinal and thoracic disorders		23 ( 32.4%)	21 ( 28.8%)	44 ( 30.6%)
	<b>Bradypnoea</b>	3 ( 4.2%)	7 ( 9.6%)	10 ( 6.9%)
	<b>Dyspnoea</b>	5 ( 7.0%)	4 ( 5.5%)	9 ( 6.3%)
Infection and Infestation		24 ( 33.8%)	20 ( 27.4%)	44 ( 30.6%)
Skin and subcutaneous disorders		15 (21.1%)	19 ( 26.0%)	34 (23.6%)
Injury, poisoning and procedural complication		13 ( 18.3%)	13 ( 17.8%)	26 ( 18.1%)
	<b>Overdose</b>	10 (14.1%)	9 ( 12.3%)	19 ( 13.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		11 (15.5%)	4 ( 5.5%)	15 (10.4%)
Metabolism and nutrition disorders		9 ( 12.7%)	11 (15.1%)	20 ( 13.9%)
Investigation		9 ( 12.7%)	6 ( 8.2%)	15 ( 10.4%)
Blood and lymphatic system disorders		8 ( 11.3%)	10 ( 13.7%)	18 ( 12.5%)
Vascular disorders		7 (9.9%)	9 ( 12.3%)	16 ( 11.1%)
Eye disorder		7 (9.9%)	4 (5.5%)	11 (7.6%)
Renal and urinary disorders		5 ( 7.0%)	9 ( 12.3%)	14 ( 9.7%)
Cardiac disorder		3 (4.2%)	4 (5.5%)	7 (4.9%)

# Conclusion

---

- 2/3 des patients avec EN < 5 à J4
- « succès complet » : 40% des patients
- 80 % de soulagement en 3 à 4 jours
- Pas de différence entre les deux bras malgré l'écueil des violations de protocole > bras B
- Résultats IT ou PP idem
- Titration relativement simple si maîtrisée (jugée difficile ou très difficile dans 20% des cas)

# Cas clinique 1

- Mme B, 43 ans, cancer du sein depuis 2009, métastatique depuis oct 2013
- PCA de morphine à 4,5 mg/h lors de la première cs douleur (lésions rachidiennes étagées, costales et hémibassin), radiothérapie en attente
- Août 2014, morphine augmentée à 9 mg/h depuis quelques jours sur douleurs costales, demande à réduire à 7 mg/h, + AINS
- Juillet 2015, après plusieurs tentatives de relais per os, PCA toujours là, à 9 mg/h, toujours douleurs rachidiennes étagées ! Apnées du sommeil, refus voie orale...mise en route kétamine par cures
- Mars 2016, toujours 6 mg/h, complications infectieuses sur VVC, accepte enfin le passage à la méthadone, qui n'aura lieu qu'en août

# Cas clinique 1

- Méthode avec chevauchement
- PCA 6 mg/h soit EMO environ 450 mg
- Ration 10/1, soit 45 mg methadone/j
- On débute à 15 mg x3/J + 1 interdose de 15 mg possible entre chaque dose fixe
- À J4, passage à 30 mg x2/J + interdosés à 10 mg, réalisé en réalité à 20 mg x2/J, interdosés à 5 mg
- Sortie à J6 équilibrée à cette dose là
- Revue à J14 puis à la demande : toujours équilibrée aux mêmes doses en janvier 2017



# Cas clinique 2

- Mme C, 82 ans, chordome L4 multi-opéré
- Juin 2014, en attente de radiothérapie externe, douleur radiculaire L3-L4, SKENAN 70 mg x2/J + GABAPENTINE 1200 mg/j
- Sept 2014, en cours de radiothérapie, majoration des douleurs, mauvaise tolérance SKENAN, relais SOPHIDONE, corticothérapie forte dose
- Nov 2014, va mieux même si toujours barre lombaire mais moins de cruralgie, SOPHIDONE 32 mgx2/J, sevrage progressif corticoïdes
- Déc 2014, réaggravation sur les 2 composantes, discussion méthadone ou intrathécal

# Cas clinique 2

- SOPHIDONE 40 mg x2/J : EMO 600 mg (sans compter les interdoses)
- Ration 10:1
- Dose méthadone 60 mg
- Méthode avec chevauchement 25 mg x3/j + 1 interdose de 25 mg entre chaque prise
- À J4, la patiente a pris en moyenne 100 mg/j, on passe à 50 mg x2/J + interdoses à 15 mg
- Retour à domicile à J6, remarche avec le déambulateur, bon contrôle en journée
- J10 à domicile, douleur 0, hallucinations visuelles franches, réduction à 40 mg x2/j, interdoses à 10 mg, puis 5 jours plus tard à 30 mg x2/j
- Doses stables 18 mois, puis nouveau déséquilibre, sans rééquilibrage efficace, relais IV puis pompe intrathécale

# En conclusion

---

- La méthadone, une alternative intéressante après rotation des opioïdes si
  - Douleur cancéreuse à composante mixte
  - Escalade de doses d'opioïdes per os ou IV
  - Effets secondaires (digestifs notamment)
  - Voie orale tenable dans la durée
- A condition d'une utilisation rigoureuse
  - Instauration en hospitalisation
  - Équipe entraînée, prudente, à l'aise avec la méthode qui lui convient
  - Attentive aux interactions médicamenteuses