

Méthadone pratiques cliniques et controverses

Dr Gisèle Chvetzoff
Centre Léon Bérard, Lyon

2^{ème} journée douleur et cancer, Bordeaux, 20 septembre 2019

Recommandations

- Morphine (ESMO, EAPC), oxycodone, hydromorphone (EAPC) en première intention (voie orale) *(Caraceni, Lancet Oncol 2012, Fallon, Ann oncol 2018)*
- 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, possible en rotation

Recommandations ANSM 2010

(mise à jour attendue fin 2019)

- Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte
 - Rappel du cadre de l'AMM jusqu'à présent
 - 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 à jour attendue fin 2019)

- 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 ; surveillance clinique + ECG (QTc) + iono + co-médication
 - 30 mg max à la première prise mais pas de dose max à l'équilibre sauf effets secondaires

- 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^{ème} et le 6^{ème} 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^{ère} dose, une 2^{ème} 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^{ème} 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^{ème} 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.

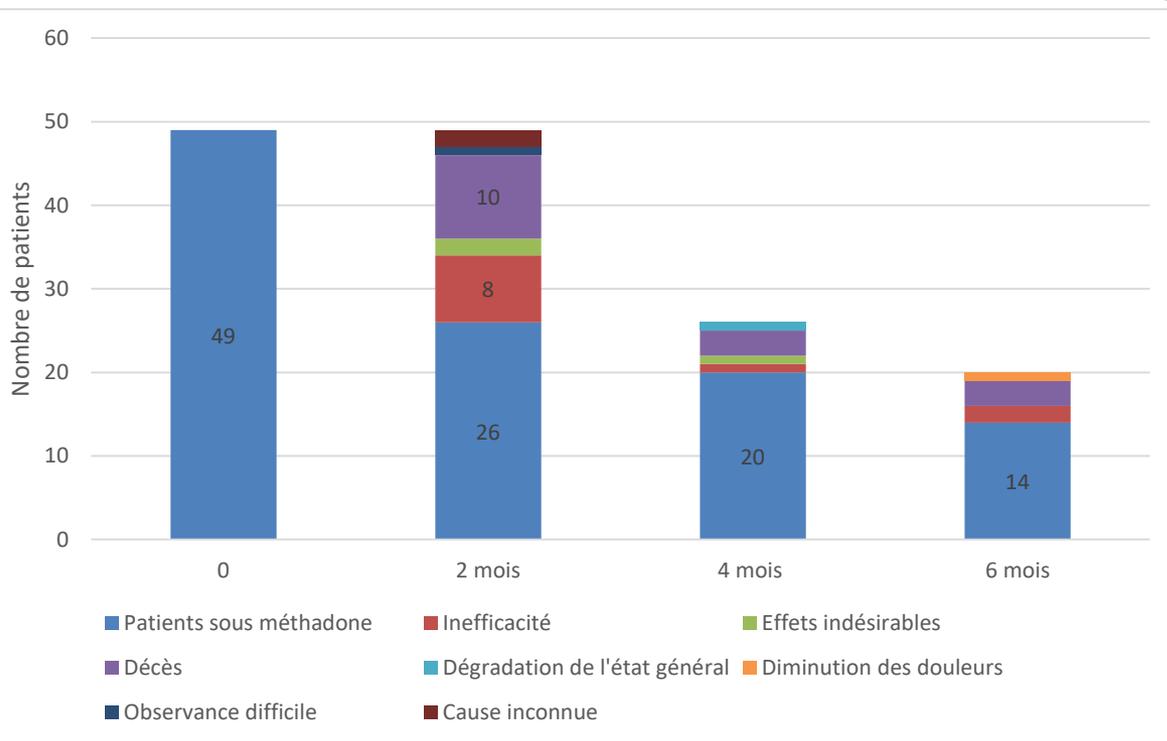
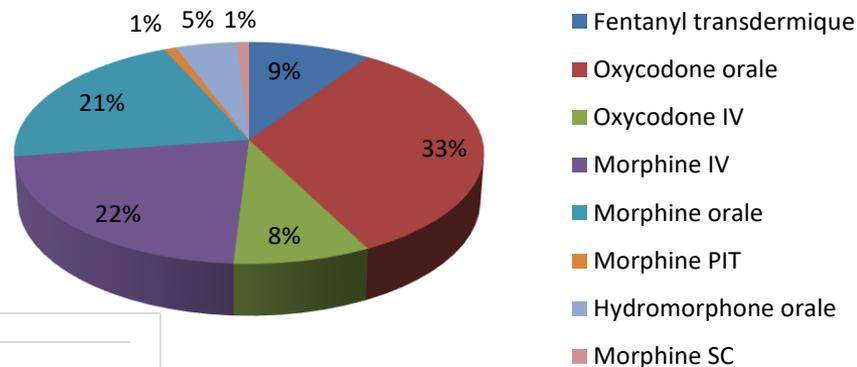
Deux expériences lyonnaises

<i>Rhondali, J Palliat Med 2013</i>	<i>Marchand SFETD 2018</i>
Rétrospective	Rétrospective
19 patients (17 mixtes), éval J0, 3, 7, 14	49 patients (32 mixtes), éval J0 J7, mensuelle
EMO initiale 480 mg (Q1-Q3 100-1021]	EMO initiale 360 mg [30-2000]
Stop and Go, mais 3 prises, ratio médian 5/1	Chevauchement, ratio médian 10/1, mais passage en 2 doses à J4-6
Méthadone J1 60 mg, J7 60 mg	Méthadone 2 mois 45 mg, 6 mois 50 mg
EVA moyenne de J0 à J7 diminuée de 4 points (p<0,001)	EVA médiane J0 = 50, M2 = 35; M4 et M6 = 40
16/18 soulagement > 50%	
Somnolence 9 dans les 4 premiers jours, bradypnée 1	4 arrêt pour EI (3 somnolence, 1 vomissements)

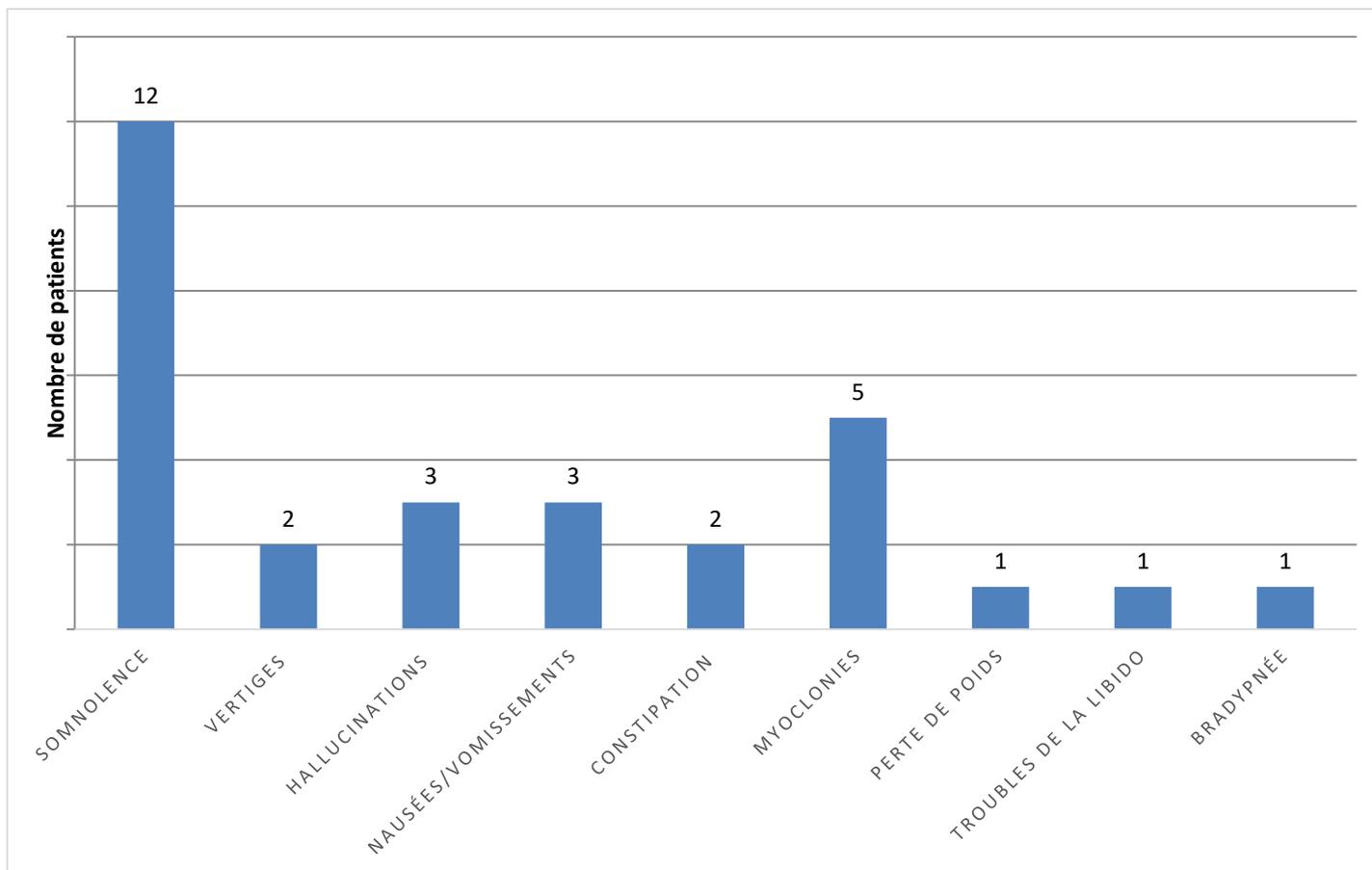
Expérience CLB

Traitements antérieurs

- Durée médiane de traitement : 59j [7-375]



Expérience CLB



Cas clinique 1

- Mme B, 43 ans, cancer du sein + métas os
- PCA de morphine à 4,5 mg/h lors de la 1ère cs douleur (lésions rachidiennes étagées, costales et hémibassin), radiothérapie en attente
- 1 an après, 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
- 8 mois plus tard, toujours 6 mg/h, complications infectieuses sur VVC, accepte enfin le passage à la méthadone

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 théorique 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 jusqu'en toute de fin vie, retour PCA devant voie orale difficile

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

Cas clinique 3

- Jeune femme 26 ans, sarcome Ewing aile iliaque droite envahissant les tissus mous, chimio néoadjuvante puis chirurgie extensive, reprise chimio puis rt
- Douleur dès le début, opioïdes per os puis PCA dès la chimio néoadjuvante (1 à 3 mg/h mais nombreux bolus), poursuivie en HAD après la fin des traitements
- 1^{ère} cs douleur après 1 an de PCA, à la demande de l'oncologue, pour trouver une solution permettant de retirer la VVC
- Patiente très ralentie, figée. Arrêt travail, incapacité à s'occuper de son fils de 2 ans, couple fragilisé. Douleur iliaque + hyperesthésie diffuse
- 1 mg/h, 20 bolus par jour pour « mal-être »

Cas clinique 3

- Méthode par chevauchement. EMO 200 mg/j, introduction méthadone 15 mg x3/j
- Sevrage intense les premiers jours, puis somnolence à J4
- Sortie J7 à 10 mg x2/J
- Dès J21, reprise activité, réinvestissement famille, sorties. Douleurs modérées mais pas d'interdose, plus d'hyperesthésie, reprise kiné
- Réduction progressive des doses les mois suivants (signes de sevrage à chaque palier)
- A 4 mois, plus d'antalgique, remonte à cheval, reprend son travail...

Problèmes rencontrés

- Douleur les premiers jours (surtout doses élevées, surtout PCA)
- Signes de sevrage quand on part d'une PCA
- Somnolence autour de J5, voire après le retour à domicile
- Volume si forme buvable dès que poso élevée
- Co-médications : somnolence et coeur (neuroleptiques, hydroxyzine, fluconazole, citalopram, thérapies ciblées type crizotinib, pazopanib, etc)
- 2 arrêts pour perte de poids incontrôlable
- Rééquilibrage difficile quand la douleur se réaggrave

Questions en suspend

- Pourquoi préférer la forme buvable ?
- Si stop and Go : pourquoi 6 prises max ?
- Lors du passage en 2 prises (donc stable en 3 prises), pourquoi changer la dose unitaire si la $\frac{1}{2}$ vie augmente ?
- Si chevauchement, pourquoi pas de passage en 2 doses prévu ?
- La méthadone est-elle la bonne molécule pour les inter-doses ?

Questions en suspens

- Comment réadapter les doses en cas de ré aggravation des douleurs ?
- Quand fait-on de l'antalgie et quand fait-on de la substitution ? Doses, voie et durée antérieures
- Patients aux ATCD d'addiction ou en cours (substitués ou non, cannabis, etc) : faut-il discuter la méthadone plus tôt ?
- Méthadone PO ou morphine PCA IV : critères de choix ?
- Méthadone ou intra-thécal : Critères de choix ?