



Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur

METS TA METHADONE

**Guide pratique d'usage de la
méthadone à visée antalgique**



POURQUOI UNE BOITE A OUTILS METHADONE ?

La méthadone est un opioïde aux propriétés antalgiques multiples (agoniste μ , anti NMDA, possiblement monoaminergique) qui en font un traitement de choix de la douleur du cancer. Son indication dans le résumé des caractéristiques du produit est le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3. Ce traitement nécessite une connaissance de certaines spécificités pharmacologiques, parfois mal connues et source de frein à son utilisation.

Il existe malheureusement un arrêt de commercialisation du Zoryon® lors de la rédaction de cette boîte à outils. L'arrêt de commercialisation ne concerne pas la sécurité ou l'efficacité du produit mais essentiellement des problématiques de gestion de stocks au niveau hospitalier. Nous espérons et nous appelons à une régularisation de cette situation complexifiant d'un point de vue administratif l'administration et l'accès à un traitement efficace pour des patients douloureux atteints de cancer.

Nous vous proposons donc cet outil réunissant de nombreuses informations et documents qui pourront permettre une utilisation sereine, en sécurité et efficace de la Méthadone à visée antalgique dans les douleurs du cancer.

Coordonnateurs : ERWAN TREILLET et GREGOIRE OUDOT

Les membres du groupe de travail « Méthadone » de la commission Douleurs et Cancer de la SFETD.

Liste des membres participants

MEZAIB KARIMA, Institut Gustave Roussy, PARIS
FONTAINE GWLADYS, CH Senlis, SENLIS
GUASTELLA VIRGINIE, CHU, CLERMONT FERRAND
VILLATTE CHRISTINE, Centre Jean Perrin, CLERMONT FERRAND
CHIQUET ROMAIN, CENTRE BOURGOGNE – HÔPITAL PRIVÉ LE BOIS , LILLE
MINELLO CHRISTIAN, Centre Georges-François Leclerc, DIJON
DANG VU BICH, Hôpital Foch, SURESNES
LE CAER FRANCK, CH, FLERS et CLCC Centre François Baclesse, CAEN
NICOLAS DANIEL, CH d'Ajaccio, AJACCIO
PREVEL MARC, Hôpital Sainte-Périne AP-HP, PARIS
PICARD STEPHANE, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix St Simon, PARIS
LAURENT SOPHIE, Maison Médicale Jeanne Garnier, PARIS
TREILLET ERWAN, CH, COLMAR et Hôpital Lariboisière AP-HP, PARIS
OUDOT GREGOIRE Institut Godinot, REIMS
PICKERING GISELE, CHU, CLERMONT FERRAND
PARENT DAMIEN, Institut Godinot, REIMS

CREATION DE L'OUTIL : POURQUOI ? 2

I Caractéristiques pharmacologiques et cliniques.....	4
• PHARMACODYNAMIE	4
• PHARMACOCINETIQUE	4
• ABSORPTION	5
• DISTRIBUTION	5
• METABOLISME	5
• ELIMINATION	7
• EFFETS SECONDAIRES	7
II La META Box : Documents utiles	12
• POUR LE PATIENT.....	13
• POUR L'ETABLISSEMENT.....	14
• POUR LE PRESCRIPTEUR.....	15
○ Évaluation préalable.....	15
○ Surveillance hospitalière.....	15
■ Surveillance clinique.....	16
■ Surveillance para-clinique	16
■ Surdose.....	17
○ Pour la sortie- ordonnance type.....	18
■ FICHE INFO PRESCRIPTEUR.....	20
III. Interactions Médicamenteuses	21
IV. Protocoles d'instauration et posologies	25
• PROTOCOLES D'INSTAURATION.....	25
• COMPARAISON DES PROTOCOLES ET VARIATIONS DES DOSES.....	26
• METACONVERT: un outil d'aide à la prescription www.metaconvert.eu	27
V. Méthadone IV ou autre relai de méthadone PO.....	30
• METHADONE INTRAVEINEUX.....	30
• RELAI MORPHINE IV.....	31
VI. Situations d'Urgences	32
VII. Conclusion.....	33
VIII. Bibliographie.....	34

I. Caractéristiques pharmacologiques

De nombreuses données sont issues d'un travail de thèse « douleur chronique cancéreuse : place de la méthadone » (1)

- **PHARMACODYNAMIE**

Mécanismes d'action : AGONISTE μ , NMDA

La méthadone a une particularité unique parmi les opioïdes, elle combine un effet antalgique sur trois cibles différentes.

- affinité identique à la morphine agoniste des récepteurs Mu, Delta et Kappa, qui participent à l'analgésie à différents niveaux.
- affinité antagoniste pour le récepteur N méthyl D aspartate (NMDA). qui joue un rôle important dans la régulation descendante des voies de la douleur participant à la régulation de celle-ci et diminuant l'effet de tolérance et d'hyperalgésie. C'est le même site de liaison moléculaire que la kétamine. (2,3)
- diminution de la recapture des mono amines, comme la sérotonine et la noradrénaline, dans la substance grise péri aqueducale expliquant un possible sur les douleurs neuropathiques.(4)

- **PHARMACOCINETIQUE**

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la Méthadone, que ce soit l'élimination, l'absorption ou le métabolisme, sont variables d'un individu à un autre et chez un même individu.

La méthadone est détectable dans le plasma en 15 à 30 minutes(5), le pic plasmatique se situe entre 2 et 4 heures (3,5)

L'effet antalgique après ingestion survient en 30 à 60 min (5)

La durée d'action est estimée à 6 à 8 heures en cas de prise chronique, cependant, elle est de l'ordre de 3 à 6 heures à l'initiation et de 8 à 12 heures quelques jours après. (5)

Pic plasmatique	2-4 heures
Délai d'action	30-30 minutes
Durée d'action	<ul style="list-style-type: none">• 3 à 6 heures à l'initiation• 8 à 12 heures à l'état d'équilibre
Demi-vie	20 à 35 heures (variabilité inter individuel, et intra individuel en fonction de l'ancienneté de la prise)

• ABSORPTION

Par voie orale (liquide ou gélule), l'absorption se fait principalement au niveau de l'estomac et l'absorption après le pylore est faible (5) .L'absorption est réalisée grâce à la glycoprotéine P et varie en fonction du pH gastrique (6). La biodisponibilité per os est de 80%. (3–5)

• DISTRIBUTION

Le chlorhydrate de méthadone est très lipophile (98%) et se distribue dans de nombreux tissus principalement le foie, les reins, les adipocytes, les poumons et dans une plus faible proportion le cerveau . Ces organes servent de réservoir. Lors de l'instauration, il y a un phénomène de stockage progressif avec une saturation progressive entraînant un risque de surdose décalé 3 à 5 jours après l'instauration. Ce phénomène est parfois surnommé "relargage".

Dans le plasma, la méthadone se lie aux protéines plasmatiques dont l'albumine, mais surtout à l'alpha 1 acide glycoprotéine (AAG) (86%). La méthadone, par sa grande lipophilie, a un grand volume de distribution qui varie de 1 à 9 L/kg (7). En comparaison, la morphine a un volume de distribution de 3 à 4 L/kg.

• METABOLISME

La méthadone est N-déméthylée en métabolites inactifs par les cytochromes de type I de la famille CYP P450. Les sous types impliqués dans le métabolisme de la méthadone sont CYP3A4 surtout, CYP2B6 CYP1A2 et CYP2D6. Il existe de grandes variations individuelles dans la population avec des différences d'expression génétique pour les CYP1A2, le CYP2D6 et CYP3A4. On distingue ainsi des métaboliseurs lents jusqu'à ultra rapide (fonction de l'expression du gène codant le CYP2D6), ce qui entraîne des variations de réponse antalgique ou de sensibilité aux effets secondaires. (3–5,8)

Ainsi, la méthadone est principalement métabolisée au niveau hépatique par plusieurs cytochromes P450 (CYP). Les CYP3A4/5, CYP2B6 ainsi que CYP2C19 jouent un rôle important dans ce processus. D'autres enzymes comme les CYP2C9, CYP2C8, CYP2D6 et CYP1A2 participent également, mais dans une moindre mesure. Le métabolisme de la méthadone implique une N-déméthylation qui produit un composé instable. Ce dernier se transforme spontanément en EDDP (2-éthyl-1,5 diméthyl-3,3-Diphénylpyrrolidine) par cyclisation et déshydratation. L'EDDP est ensuite converti en EDMP (2-éthyl-5-méthyl-3,3-diphényl-1-pyrrolidine). Il est important de noter que l'EDDP et l'EDMP sont tous deux des métabolites inactifs.

Stéréosélectivité des CYP

Les différentes isoenzymes CYP présentent des affinités variables pour les énantiomères de la méthadone:

- la (R)-méthadone est préférentiellement métabolisé par les CYP2C19, CYP3A7 et CYP2C8
- la (S)-méthadone est préférentiellement métabolisé par les CYP2B6, CYP2D6 et CYP2C18.
- CYP3A4 ne montre pas de préférence pour un énantiomère particulier.

Polymorphismes génétiques et variabilité interindividuelle

Les polymorphismes des cytochromes P450 peuvent influencer significativement la pharmacocinétique de la méthadone:

- CYP2B6: Etant l'enzyme principale dans la N-déméthylation de la Méthadone, son polymorphisme a un impact majeur sur la réponse individuelle

- CYP2D6: Présente un polymorphisme génétique important. Environ 7% de la population européenne ne possède pas ce cytochrome (métaboliseurs lents), tandis que 1 à 10% ont une activité élevée (métaboliseurs ultra-rapides). Ce cytochrome métabolise préférentiellement la S de la méthadone. (9)

- CYP3A4: Bien qu'il ne présente pas de polymorphisme, il existe une forte variabilité de son activité en raison de son rôle majeur dans l'induction d'autres composés et peut être sujet à des inhibitions métaboliques. La méthadone a la particularité d'induire son propre métabolisme via ce cytochrome, ce qui explique la nécessité de réajuster les doses au début du traitement.

Cette complexité métabolique contribue à la variabilité interindividuelle observée dans la réponse au traitement par la méthadone et souligne l'importance d'une approche personnalisée dans la gestion thérapeutique.

Proposition de clarification et précision après quelques recherches :

Polymorphismes génétiques et variabilité interindividuelle

La pharmacocinétique de la méthadone est fortement influencée par des variations génétiques et environnementales :

- CYP2B6 : enzyme principale de la N-déméthylation de la R-méthadone, forme pharmacologiquement active. Son polymorphisme, notamment l'allèle *6, est associé à une clairance réduite et à une exposition accrue.
- CYP2D6 : présente un polymorphisme marqué. Environ 7 % des Européens sont métaboliseurs lents, tandis que 1 à 10 % sont ultra-rapides. Il contribue principalement au métabolisme de la S-méthadone, moins active, mais impliquée dans certains effets secondaires (QT prolongé).
- CYP3A4 : bien que peu affecté par des polymorphismes codants, il présente une variabilité interindividuelle élevée liée à l'environnement, aux interactions médicamenteuses et à la régulation transcriptionnelle.
 - Facteurs environnementaux : Induction/inhibition par d'autres médicaments : la méthadone elle-même peut induire le CYP3A4 (auto-induction), Alimentation (ex. jus de pamplemousse = inhibiteur), Toxiques (ex. tabac, alcool), Produits de phytothérapie (ex. millepertuis = puissant inducteur).
 - Facteurs physiologiques et pathologiques : Fonction hépatique, âge, sexe, état inflammatoire ou nutritionnel peuvent moduler l'expression et l'activité enzymatique du CYP3A4.

- Régulation transcriptionnelle interindividuelle : Des facteurs de transcription comme PXR, CAR ou HNF4α modulent fortement l'expression du CYP3A4, indépendamment du polymorphisme de la séquence codante. Il est inducible par la méthadone elle-même, ce qui peut nécessiter un réajustement posologique progressif.

Cette complexité métabolique explique la grande hétérogénéité des réponses thérapeutiques à la méthadone et souligne la nécessité d'une approche personnalisée.

	Substrats à grand polymorphismes génétiques/variabilité ?	Inhibiteur modéré	Inhibiteur puissant
Méthadone	<ul style="list-style-type: none"> ● CYP 3A4/5 (substrat majeur) ● CYP 2B6 (substrat majeur) ● CYP 2C19 (substrat mineur) ● CYP 2D6 (substrat mineur) 	Du CYP 2D6	De la P glycoprotéine (Pgp)

• **ELIMINATION**

L'élimination est allongée et variable. Elle dépend de plusieurs facteurs : l'administration (prise unique ou multiples), le stockage tissulaire (adipocyte), et la liaison aux protéines.

Demi-vie :

La demi-vie de cette molécule est longue entre 20 et 35 heures mais très variable d'un individu à un autre de 4,2 à 130 heures avec des variations interindividuelles pouvant aller jusqu'à 20 fois. (4,5,10)

Pour un même individu, la demi-vie varie lors de l'instauration et au cours du traitement (du fait du stockage tissulaire arrivant à saturation progressivement)(4,5) .Ainsi, on distingue :

- une phase d'initiation de traitement où la demi-vie est de 8 à 14 heures
- une phase d'élimination lente avec une demi-vie de 55 heures
- une phase de prise au long court de demi-vie de 22 heures

Excrétion :

L'excrétion est principalement intestinale et de manière moindre rénale. Ainsi de 20 à 50% (en moyenne 30%) de la méthadone est éliminée dans les urines. Ainsi la méthadone est un traitement compatible avec l'insuffisance rénale.

- **EFFETS SECONDAIRES**

Il existe globalement 2 types d'effets secondaires : les effets secondaires liés aux opioïdes en général et les effets secondaires liés à la méthadone.

- **Effets secondaires opioïdes qui sont principalement les mêmes que les autres opioïdes forts :**

CONSTIPATION : Effet secondaire le plus fréquent et persistant pendant toute la durée du traitement. Pas de variabilité interindividuelle.

Conduite à tenir :

- Traitement concomitant préventif et systématique par des laxatifs (agents osmotiques en 1ère intention +/- lubrifiants) quelle que soit la dose dès le 1er jour et pendant toute la durée du traitement
- Conseils hygiénico-diététiques (apport liquide important (hydratation) et consommation de fibres)

NAUSEES, VOMISSEMENTS : Fréquents principalement en début de traitement, d'intensité variable, en général contrôlés par antiémétiques de première intention.

SOMNOLENCE ET SEDATION : Fréquentes en début de traitement, elles régressent en quelques jours. Favorisées par le terrain (sujet âgé) et/ou l'association aux psychotropes dépresseurs centraux (neuroleptique, benzodiazépine). Si la somnolence apparaît au cours d'un traitement jusque-là bien équilibré, penser à rechercher un surdosage.

PRURIT : Effet secondaire pouvant céder avec la prescription d'un traitement symptomatique (antiH2 par exemple).

CONFUSION, HALLUCINOSE, CAUCHEMARS: Les hallucinations visuelles sont fréquentes et souvent angoissantes pour les patients. Elles sont corrigées par des neuroleptiques et cède à l'arrêt ou diminution de posologie. Fréquents chez le sujet âgé et sur un « terrain particulier » : épilepsie, localisations cérébrales, souvent sous-évalués. Si confusion en milieu de traitement : rechercher une autre étiologie.

RETENTION URINAIRE : Fréquente chez le sujet âgé en début de traitement, impose une surveillance de la diurèse. Chez le sujet âgé ou fragile sous morphinique, toute agitation ~~chez un patient sous morphinique~~ est possiblement liée à une rétention aigüe d'urine.

SUEURS : Elles sont rares mais gênantes car souvent profuses et nocturnes.

DEPENDANCE PHYSIQUE : Survenue d'un Syndrome de manque lors de l'arrêt brutal ou de la réduction trop rapide de dose

AUTRES EFFETS SECONDAIRES : Myoclonies multifocales, Syndrome sérotoninergique, Hypotension orthostatique, Sécheresse buccale par diminution de la production de salive, Diminution des sécrétions bronchopulmonaires, Accoutumance, oedèmes.

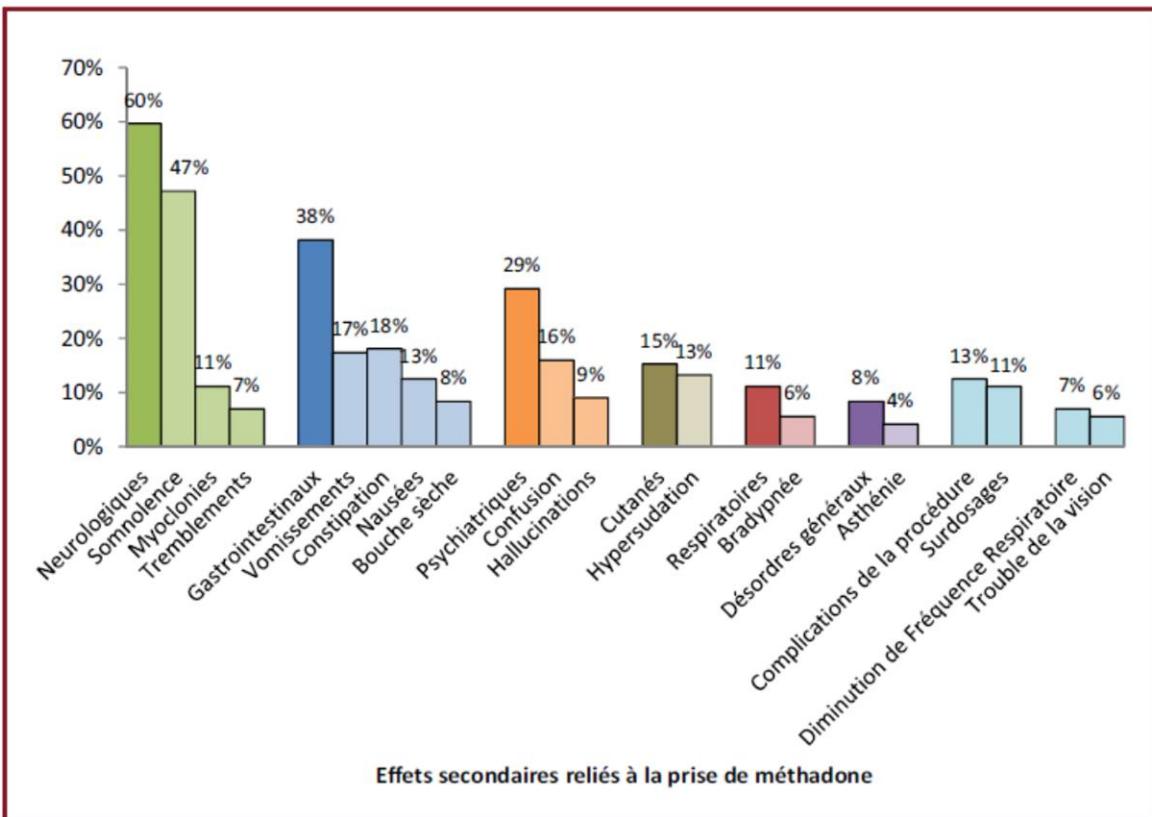


Figure issue de Dans la douleur rebelle du cancer : la méthadone bien sûre ? Bien sûr ! For rebel cancer pain, is methadone safe? Of course! Philippe Poulin, Erwan Treillet (11)

Lorsqu'on compare les effets secondaires observés avec la méthadone ils sont extrêmement proches en termes de fréquence en comparaison aux autres opioïdes si on analyse les données de la littérature (12)

- **Somnolence 20-60%**
- **Constipation 25-50%**
- **Nausée 10-40%**
- **Bouche sèche 33-70%**
- **Myoclonie 3-8%**

FOCUS sur le syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est un effet indésirable potentiellement grave qui doit être connu lors de l'utilisation d'opioïdes forts, notamment la méthadone.

Mécanisme et définition

Le syndrome sérotoninergique résulte d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques, généralement due à l'association de deux médicaments sérotoninergiques ou à un surdosage.

I. Développement d'au moins quatre des symptômes majeurs suivants ou trois symptômes majeurs et deux mineurs, coïncidant avec l'addition à un traitement établi ou l'augmentation de posologie d'un agent sérotoninergique connu	
Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
I. Symptômes psychiques	
Altération de l'état de conscience Elévation de l'humeur Etat semicomateux/comateux	Nervosité Insomnie
II. Symptômes neurologiques	
Myoclonie Tremor Frizzons Rigidité Hyperréflexie	Trouble de la coordination Mydriase Akathisie
III. Symptômes végétatifs	
Fièvre Sudations	Tachycardie Tachypnée/dyspnée Diarrhées Hyper/hypotension
2. Les manifestations cliniques décrites dans le premier critère ne faisaient pas intégralement partie du trouble psychiatrique sous-jacent avant l'introduction de l'agent sérotoninergique	
3. Les autres étiologies (pathologies infectieuses, métaboliques ou endocriniennes, abus ou sevrage de substances) ont été exclues	
4. Un neuroleptique n'a pas été introduit ni sa posologie augmentée avant l'apparition des symptômes cités plus haut	

Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique révisés par Radomski et coll., en 2000 (13)

Traitements curatifs

- Arrêt immédiat des traitements sérotoninergiques
- Réévaluation des associations médicamenteuses (ex: méthadone/antidépresseur)
- Contact avec un centre antipoison et un réanimateur
- Utilisation possible de cyproheptadine comme antidote spécifique dans les formes graves (antihistaminique H1 et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A et 2C)
- Prescription éventuelle de Propanolol et/ou d'une benzodiazépine
- Réanimation :
 - sédation par benzodiazépines et intubation orotrachéale
 - ventilation mécanique
 - refroidissement externe,
 - anticonvulsivants si besoin

Les AINS et le paracétamol sont inefficaces mais hépatotoxique/néphrotoxique.

Prévention

- Prudence lors de l'association de médicaments sérotoninergiques
- Adaptation des posologies lors de co-prescriptions (ex: méthadone/antidépresseur, méthadone/triptan)
- Interrompre le traitement dès l'apparition de manifestations sérotoninergiques même minimes

Médicaments à risque

- Antidépresseurs :
 - IRS Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, paroxétine, sertraline...)
 - IRSN Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, duloxétine...)
 - Antidépresseurs imipraminiques clomipramine, amitriptyline, imipramine...
 - Autres antidépresseurs miansérine, mirtazapine, reboxetine, trazodone,

- Agonistes sérotoninergiques : triptans, dérivés de l'ergot de seigle
- Opioïdes faibles : tramadol, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, codéine
- Autres : métoclopramide, lévodopa, linézolide, lithium, carbamazépine, valproate, bleu de méthylène

Il est important de noter que certaines substances illicites (cocaïne) et des compléments alimentaires (millepertuis, ginseng, bleue de méthylène) peuvent également contribuer au risque.

La connaissance de ce syndrome et la vigilance lors de l'utilisation de médicaments sérotoninergiques, particulièrement en association avec la méthadone, sont essentielles pour prévenir et prendre en charge rapidement cette complication.

- **Effets secondaires propres à la méthadone**

ALLONGEMENT QT ET TORSADE DE POINTE (RCP) :

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe ont été rapportés au cours de traitements par la méthadone, principalement pour des posologies élevées ($> 120 \text{ mg/j}$). La méthadone doit être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG. La surveillance ECG doit être réalisée chez tous les patients avant l'instauration de la méthadone, avec un autre test ECG à la stabilisation de la posologie.

La surveillance de l'ECG doit être poursuivie tout au long du traitement, et en particulier après chaque augmentation de posologie ou chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, c'est-à-dire en cas :

- d'antécédent connu d'allongement du QT (congénital ou acquis),
- d'antécédents familiaux de mort subite,
- de posologie élevée, supérieure à 120 mg/j ,
- de pathologie cardiaque évoluée,
- de traitements médicamenteux susceptibles de donner des torsades de pointes
- de traitements médicamenteux connus pour provoquer une hypokaliémie, ou pour entraîner une bradycardie, ou pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone

HYPOGLYCEMIE:

Une surveillance glycémique est nécessaire lors de la mise en place du traitement.

II La META Box : Documents utiles

Ce chapitre propose un ensemble complet d'outils et de conseils pour optimiser la gestion du traitement par méthadone dans un contexte hospitalier. Tous les documents sont disponibles dans une boîte à outils appelée METABox.

Cette METABox est accessible sur le site de la SFETD et est le fruit du groupe de travail « Méthadone » de la commission Douleurs et Cancer et cancer

<https://www.sfetd-douleur.org/douleurs-cancer/>

Dans ce chapitre, il est proposé :

Des Outils standardisés

- Présentation de modèles de fiches et documents institutionnels
- Formulaires réglementaires prêts à être intégrés dans le système documentaire de l'établissement
- Modèles adaptables pour les patients et le personnel soignant

Des Directives cliniques

- Proposition pour le suivi et la surveillance des patients

Les objectifs de ces ressources sont d'uniformiser les pratiques pour assurer une prise en charge sécurisée, d'améliorer la communication entre les professionnels de santé impliqués, et de faciliter la gestion administrative et clinique du traitement par méthadone. La mise en œuvre de ces outils passe par l'adaptation graphique et institutionnelle . Ces documents peuvent être validés par le Comité de Lutte contre la Douleur (CLUD) de l'établissement. Les fichiers nécessaires sont accessibles via la META Box de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD), permettant ainsi une implantation aisée et adaptée à chaque structure hospitalière. <https://www.sfetd-douleur.org/douleurs-cancer/>

Ces ressources visent à fournir un cadre structuré et efficace pour la gestion du traitement par méthadone, tout en permettant une personnalisation selon les besoins spécifiques de chaque établissement de santé.

● POUR LE PATIENT

FICHE Info PATIENT : accessible en entier sur <https://www.sfetd-douleur.org/douleurs-cancer>

Il est proposé une fiche d'information aux patients avec des informations vulgarisées pour que le patient puisse appréhender Les différents aspects de ce traitement singulier

Si vous avez besoin de renseignements complémentaires contactez nous.

PRÉVENIR Le SERVICE

La ligne téléphonique :
Secrétariat
Infirmières

La ligne Fax :
@ :



Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

Fiche patient

METHADONE

FICHE PATIENT

Un doute ?

Une question ?

META Box disponible sur :

<https://www.sfetd-douleur.org/douleurs-cancer>

Fiche élaborée par le groupe de travail Méthadone de la commission douleur et cancer de la SFETD

Votre médecin vous a prescrit de la méthadone. L'objectif de ce traitement est de lutter contre la douleur liée à votre cancer. Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui essaye de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser et qui a été élaborée par le groupe méthadone de la commission douleur et cancer de la SFETD.

Qu'est-ce que la méthadone ?

La méthadone est un opioïde antidouleur, dérivé de la morphine. Son utilisation est légale en France depuis 1995. Depuis les années 70, la méthadone est utilisée dans le traitement substitutif de la dépendance majeure aux opiacés. Elle a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les douleurs du cancer depuis septembre 2020 dans le cadre de cette utilisation il ne s'agit pas du tout de toxicomanie. **Elle est chez vous prescrite pour les douleurs liées au cancer**

Quels sont les principaux effets indésirables de la méthadone ?

Les opioïdes standard et la méthadone ont en commun des effets secondaires, dont la fréquence est variable.

Ces effets secondaires peuvent être :

- Nausées et/ou Vomissements, Constipation, Sueurs, Tremblements, Insomnies, sentiment d'euphorie ou au contraire somnolence, Hallucinations, Difficultés à uriner, hypoglycémie (rare)

D'autres effets secondaires sont propres à la méthadone :

- Palpitations, Flush facial, Bradycardie, Troubles du rythme cardiaque, Hypotension artérielle.
C'est pourquoi un ElectroCardioGramme est réalisé à l'initiation du traitement.

Votre médecin pourra vous proposer des traitements pour réduire ces effets secondaires s'ils surviennent.

Le premier signe de surdosage reste la somnolence. En cas d'apparition de ce symptôme, n'hésitez pas à contacter votre médecin.

Que faire en cas d'oubli de prise ou de double prise ?

L'élément important d'un traitement par méthadone est la dose totale prise par 24 heures prescrite par votre médecin. En cas d'oubli, vous pouvez prendre la dose oubliée plus tard, en respectant un intervalle de deux heures entre deux prises. En cas de double dose, ne prenez pas la dose fixe suivante afin de rester sur la même quantité totale de méthadone quotidienne.

Puis-je associer des médicaments à la méthadone ?

La méthadone peut interagir avec de nombreux autres médicaments. Il faut donc signaler ce traitement aux médecins et aux pharmaciens que vous consultez.

Votre médecin traitant a reçu également une information sur ces interactions vous pouvez également le contacter. Avant toute introduction de nouveau médicament, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Le jus de pamplemousse, les médicaments ou les compléments alimentaires à base de plantes peuvent également interagir avec la méthadone : contactez votre médecin ou votre pharmacien.



Il est déconseillé de conduire sous traitement opioïde.

ATTENTION

- **POUR L'ETABLISSEMENT**

FICHE CLUD : accessible en entier sur <https://www.sfetd-douleur.org/douleurs-cancer/>



Document élaboré par la Commission Douleur du Cancer

ETABLISSEMENT	INSTANCE RESPONSABLE (Ex : CLUD)	Réf. : Service : Date création : Date diffusion : Date péremption :
---------------	---	---

Exemple de Fiche technique d'information sur l'utilisation de la méthadone, comme antalgique en hospitalisation

Préambule :

Cet outil est un exemple de procédure d'aide à l'utilisation de la méthadone au niveau d'un établissement de soin. Il doit être retravailler de manière adaptée à l'environnement et à l'expérience de chaque équipe. Il a pour vocation à être retravailler de manière individuelle.

Participants

Nom Prénom	Fonction	rôle

Evolutions

N° de version	Date	Objet de la modification

Structures concernées

UNITES D'HOSPITALISATION

Fonctions concernées

MEDECINS, IDEs

Responsabilités

FICHE D'INFORMATION

Rédaction

Vérification

Validation

Nom :	Nom :	Nom :
-------	-------	-------

Fonction :	Fonction :	Fonction :
------------	------------	------------

Date :	Date :	Date :
--------	--------	--------

• POUR LE PRESCRIPTEUR

La prise d'un traitement par méthadone nécessite plusieurs points d'attention

- Surveillance étroite des effets secondaires: Une évaluation quotidienne des effets indésirables, en particulier la somnolence et les changements de la fréquence respiratoire, est essentielle durant la première semaine de traitement.

- Protocole de gestion du surdosage: Un protocole détaillé de prise en charge du surdosage doit être clairement établi et facilement accessible dans le dossier de soins de chaque patient. Ce protocole doit inclure les signes d'alerte, les mesures immédiates à prendre et les modalités d'administration de la naloxone.

- Ajustement posologique prudent: La titration de la dose doit être effectuée avec précaution, en tenant compte de la réponse individuelle du patient et des effets secondaires observés.

Cette approche globale et vigilante vise à optimiser l'efficacité du traitement par méthadone tout en minimisant les risques potentiels, notamment cardiaques, associés à son utilisation.

- **Évaluation préalable**

- **Analyse approfondie des interactions médicamenteuses potentielles:** Il est crucial d'examiner minutieusement tous les médicaments actuels du patient, y compris les traitements en vente libre et les suppléments, pour identifier et prévenir toute interaction dangereuse avec la méthadone. **La participation d'un pharmacien est conseillée ainsi qu'une analyse de l'ordonnance par des logiciels type Thériaque® ou VIDAL®.**

- **Bilan cardiaque initial:** Un électrocardiogramme (ECG) de référence évalue l'intervalle QTc et détecte d'éventuelles anomalies cardiaques préexistantes.

- **Bilan biologique :** Un ionogramme complet est nécessaire pour évaluer l'équilibre électrolytique du patient, en particulier les taux de potassium et de magnésium, la calcémie qui peuvent influencer la fonction cardiaque.

- **Surveillance hospitalière**

La mise en place d'un traitement par méthadone exige une prise en charge médicale rigoureuse et un environnement contrôlé. Pour cette raison, l'initiation du traitement nécessite l'hospitalisation du patient dans un service spécialisé, doté d'une équipe soignante expérimentée.

Durant cette période d'hospitalisation, qui doit s'étendre sur au moins 6 jours (surveillance du risque de surdosage décalé et pour l'antalgie) après le début de l'administration de la méthadone. Cette surveillance suit un protocole établi, dont les détails sont disponibles dans la FICHE DE SURVEILLANCE, accessible dans la METABOX.

Surveillance clinique

ETABLISSEMENT DE SANTE						Ref Service Version : Date de création :
Surveillance de l'instauration de méthadone : EXEMPLE						

Date jour 1 : _____			Surveillance surdosage		Evaluation de la douleur (Echelle numérique, Echelle verbale simple)	Dose de méthadone (depuis le dernier passage)	Dose de méthadone totale du jour
Nom, prénom (qui effectue la surveillance)	Heure	Effet secondaire ? (Indiquez si : constipation, nausée, vomissement, hallucinations, bouche sèche, hypoglycémie) Gradation : Léger, modéré, intense, très intense	Score Sédation (ex :RASS)	Fréquence respiratoire			

Ce cadre hospitalier permet non seulement d'assurer la sécurité du patient lors de l'instauration du traitement, mais aussi d'ajuster la posologie de manière optimale et de gérer efficacement les éventuels effets secondaires ou complications.

Surveillance paraclinique

- Suivi cardiaque régulier : un ECG est conseillé avant instauration, à l'équilibration et pour chaque augmentation de posologie, ainsi qu'en cas de suspicion d'allongement du QT (trouble électrolytique, introduction de médicament allongeant le QT, etc.).
- Monitoring électrolytique: un ionogramme est envisageable pour détecter et corriger rapidement tout déséquilibre électrolytique pouvant accroître le risque cardiaque.
- Vigilance accrue pour les populations à risque: Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des antécédents cardiaques, une hypokaliémie chronique, ou prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Avant l'instauration et tout au long du traitement par méthadone, une approche rigoureuse et multidimensionnelle est nécessaire pour assurer la sécurité du patient :

Surdosage

Un protocole de surveillance et de prise en charge de surdosage accessible et connu par les équipes est nécessaire. Dans ce type de documents, il est proposé de surveiller :

- Une somnolence excessive ou difficultés à rester éveillé
- Une respiration lente, superficielle ou irrégulière (< 12 respirations/minute ou <10/min la nuit)

Cette surveillance est à réaliser régulièrement toutes les 4h

En cas de surdosage , une prise en charge claire doit être connue et accessible pour tout personnel soignant. Nous proposons :

1. Arrêter immédiatement l'administration de méthadone
2. Assurer la perméabilité des voies aériennes et ventiler si nécessaire
3. Administrer de la naloxone :Protocole naloxone à insérer
 - Dose initiale : 0,4 mg IV/IM/SC
 - Répéter toutes les 2-3 minutes si nécessaire, jusqu'au réveil du patient ou la normalisation de la FR
4. Mettre en place une surveillance continue pendant 24h du fait de la longue demi vie , éventuellement en soins continus.
 - Fréquence respiratoire
 - Niveau de conscience (par exemple RASS)
5. Prévoir une perfusion de naloxone si nécessaire (risque de réapparition des symptômes dûs à la longue demi-vie de la méthadone)
 - débit horaire = 50% à 100% de la dose de titration Naloxone, à maintenir / adapter selon la clinique (conscience, fréquence respiratoire) et de la douleur.
6. Réévaluer les interactions médicamenteuses, la posologie de méthadone une fois le patient stabilisé.

Il est indispensable de renforcer l'éducation du patient et de son entourage sur les risques de surdosage lors de son retour à domicile. Un kit de naloxone pour administration au domicile peut être proposer avec éducation du patient et de l'entourage.

Contrôler la glycémie en cas de troubles de la conscience

Ce protocole doit être adapté à chaque établissement et validé par l'équipe médicale. La disponibilité immédiate de naloxone et la formation du personnel à son utilisation sont essentielles pour une prise en charge efficace du surdosage.

Pour la sortie -Ordonnance type :

La méthadone, en tant qu'opioïde fort, nécessite une prescription sur ordonnance sécurisée, conformément à la réglementation en vigueur. Un modèle type d'ordonnance réglementaire a été développé pour faciliter son intégration dans le système documentaire des établissements de santé. Ce modèle, bien qu'informatif, requiert une adaptation graphique pour une utilisation optimale et peut être soumis à l'approbation du Comité de Lutte contre la Douleur (CLUD) de l'établissement.

Il est important de noter que la prescription de la forme buvable est limitée à une durée maximale de 14 jours. La prescription initiale doit être effectuée en milieu hospitalier, avec une durée totale de prescription ne dépassant pas 28 jours. De plus, la délivrance est fractionnée par périodes de 7 jours maximum, sauf mention contraire du prescripteur.

L'arrêt de commercialisation du ZORYON® fin 2024 qui est la spécialité qui a obtenu l'AMM en douleur oncologique nécessite une attention particulière à la rédaction des ordonnances.

Afin de faciliter son obtention et contourner les difficultés potentielles, nous vous recommandons d'uniformiser les prescriptions et de notifier sur vos ordonnances sécurisées la phrase suivante :

"Prescription à visée antalgique et non substitutive, conformément à l'AMM douleur maintenue et en l'absence d'alternative découlant de l'arrêt de commercialisation du Zoryon®



HOPITAL De l'ESPIC

rue du CHURL, impasse du CLCC

Etablissement certifié par la Haute Autorité de Santé

CENTRE d'EVALUATION et de TRAITEMENT de la DOULEUR

PRATICIENS HOSPITALIERS

Docteur Capique
Médecin Anesthésiste

Identification du patient :

Docteur Cagrinice
Médecin Rhumatologue

date (en toutes lettres)

Docteur Ouille
Médecin algologue généraliste

ALD 30

100%

PRATICIENS ATTACHES
Docteur Catournepasrond
Psychiatre

CHLORHYDRATE DE METHADONE

Docteur Caplane
Médecin hypnothérapeute

La posologie est à écrire en toutes lettres

Mme Maisencore
Psychologue

En systématique

milligrammes fois par jour

SECRETARIAT CONSULTATIONS
Téléphone : 16 1 234567

Si douleur persistante

milligrammes fois par jour en

respectant au moins une heure entre chaque prise de méthadone.

QSP vingt-huit jours

à délivrer en une fois

chevauchement autorisé

"A visée antalgique et non substitutive, conformément à l'AMM douleur maintenue et en l'absence d'alternatives du fait de l'arrêt de commercialisation du Zoryon®"

Dr.
Tampon RPPS



(nombre de spécialités sur
l'ordonnance)



Document élaboré par la Commission Douleur du Cancer

• FICHE INFO PRESCRIPTEUR

Info prescripteur : accessible en entier sur <https://www.sfetd-douleur.org/douleurs-cancer/>

La méthadone peut-être renouvelée par le médecin traitant au domicile.

Nous proposons une fiche d'information pour les prescripteurs potentiels de méthadone notamment pour les médecins traitants ou oncologues. Elle donne quelques informations sur les caractéristiques pharmacologiques de la molécule mais également les risques potentiels liés à celle-ci lorsqu'elle est utilisée pour la douleur chez les patients atteints de cancer.

Quels sont les principaux effets indésirables de la méthadone ?

- Effets indésirables communs aux opioïdes :
- Constipation (poursuite du laxatif prescrit avec l'opioïde précédent),
- Nausées, vomissements,
- Rétention urinaire (rarement à distance de l'instauration),
- Dépression respiratoire, • Somnolence,
- Effet indésirable spécifique :
- Allongement du QT avec risque de torsade de pointe pour des doses élevées (>20mg/jour). Ce risque peut être majoré en cas de traitement concomitant par des médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes (cf interactions médicamenteuses). Un allongement du QT n'est cependant pas une contre-indication à l'instauration d'un traitement par méthadone.
- Hypoglycémie (rare) notamment en cas de diabète

Quels sont les signes de surdosage et la conduite à tenir ?

- Dépression respiratoire (FR<9/min),
 - Sédation importante (difficilement réveillable à la stimulation tactile légère).
- Si votre patient présente ces signes, contacter le 15 ou un service d'urgence voire le service spécialisé et stimuler le patient.
- Comme les autres opioïdes, la méthadone est antagonisée par la naloxone. En raison de sa longue demi-vie d'élimination, une injection isolée de naloxone est insuffisante. Une perfusion continue de naloxone peut ainsi être nécessaire avec une surveillance hospitalière.

Qu'est il bon de savoir?

- La prise pendant la grossesse est possible
- la baisse de l'albumine sont susceptible d'entraîner un risque de surdosage

- La méthadone dans certaines situations, peut être utilisée en dehors de l'AMM, en association avec d'autres opioïdes : il s'agit de co-analgesie. La dose utilisée est souvent à un dosage moindre (jusqu'à 20mg).

Interactions?

La méthadone est métabolisée en produits inactifs par les cytochromes P450, d'autres interactions sont possibles. Un tableau, récapitulant les outils permettant des analyses d'interactions est disponible dans la boîte à outils SFETD/SFETD/boîte à outils/douleurs et cancer*.

La liste des traitements entrant en interaction n'est pas exhaustive et une collaboration étroite et régulière avec un pharmacien est fortement conseillée.

Cette fiche est le fruit du travail du groupe méthadone de la commission douleur et cancer et est proposé à type d'exemple et pourra être susceptible d'évoluer au cours des connaissances scientifiques

* <https://www.sfetd-douleur.org/douleurs-cancer/>



Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur



Fiche Prescripteur

METHADONE

META Box disponible sur :

<https://www.sfetd-douleur.org/douleurs-cancer>

Fiche élaborée par le groupe de travail Méthadone de la commission douleur et cancer de la SFETD

Chère consœur, cher confrère,

La méthadone a été instaurée chez votre patient à visée antalgique. Ce traitement pourra être renouvelé en ville par vos soins. Il a été instauré par des spécialistes en hospitalisation avec une surveillance particulière (cf Recommandation HAS 2020: "Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie"). Son action antalgique diffère des autres opioïdes de part ses propriétés (opioïdes, NMIDA et IRS). Une notice d'information similaire à celle-ci a été remise à votre patient.

Merci de notifier sur les ordonnances :

"Prescription à visée antalgique et non substitutive, conformément à l'AMM douleur maintenue et en l'absence d'alternative découlant de l'arrêt de commercialisation du Zoryton®"

Quelle indication ?

L'AMM propose la méthadone en traitement de fond des douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère qui ne sont pas soulagées de façon adéquate par d'autres opioïdes forts en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.



Il est déconseillé de conduire sous traitement opioïde.

Quelles sont les caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone ?

- Médicament lipophile avec stockage tissulaire important dont graisses entraînant un risque de surdosage retardé dans les jours suivant l'instauration.
- Demi-vie d'élimination longue avec des variations inter et intra-individuelle. De l'ordre de 22h.
- Délai de l'effet antalgique : 30 à 60 minutes.
- Durée de l'effet antalgique : 3 à 6 heures lors d'administrations répétées.
- Débâlisatation par le cytochrome P450 (cf interactions médicamenteuses) - Absence de métabolites actifs
- Élimination fécale majoritaire (élimination rénale faible) → pas d'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Quelles sont les règles de prescription et de dispensation de la méthadone antalgique ?

Règles de prescription et de délivrance des stupéfiants : prescription limitée à 28 jours et délivrance fractionnée par période de 7 jours sauf mention expresse du prescripteur limitée à 28 jours. La prescription doit être réalisée sur une ordonnance sécurisée avec dosage et posologie en toutes lettres. Le traitement doit être initié par un médecin hospitalier et peut être renouvelé par un médecin généraliste.

Deux ou trois prises systématiques par jour associées à des interdoses.

Une ordonnance "type" est disponible sur le site SFETD/boîte à outils/douleurs et cancer*

Si la douleur persiste et/ou si le patient prend plus de trois interdoses par jour : augmenter de 20-40% le traitement de fond en fonction de la tolérance.

Ne jamais interrompre brutalement un traitement par méthadone, privilégier une décroissance progressive. En cas de nécessité absolue, une fiche méthadone et urgence est disponible sur le site SFETD/boîte à outils/douleurs et cancer*.

En cas d'oubli de prise ou de double prise ?

L'élément important est la dose totale prise par 24 heures. En cas d'oubli, le patient peut prendre la dose oubliée plus tard, en respectant un intervalle de deux heures entre deux prises.

En cas de double prise, le patient ne doit pas prendre la dose fixe suivante afin de rester sur la même quantité totale de méthadone quotidienne

FICHE MEDECIN

III. Interactions Médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec la méthadone sont une problématique à appréhender de manière précise pour éviter tout écueil. Des pistes de réflexions et d'attentions sont proposées dans ce chapitre, cependant toute introduction de méthadone ou association (introduction ou arrêt) à la méthadone nécessite une surveillance clinique étroite et une vigilance répétée.

CONTRE INDICATION

Le Résumé de Caractéristique du Produit pour la méthadone mentionne une contre-indication pour :

- + Morphiniques agonistes-antagonistes : buprénorphine, nalbuphine : Diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs.
- + Morphiniques antagonistes partiels : nalméfène, naltrexone : Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, Diminution de l'effet antalgique.
- + Citalopram, escitalopram : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- + Dompéridone : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- + Hydroxyzine : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- + Millepertuis : Diminution des concentrations de méthadone par le millepertuis, avec risque de syndrome de sevrage Diminution de l'effet antalgique.
- + Oxybate de sodium : Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- + Pipéraquine : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes

Il existe quatre principaux types d'interactions médicamenteuses avec la méthadone, chacun présentant des risques spécifiques :

Risque de surdosage

Ce risque survient en cas d'introduction ou de l'augmentation de la posologie d'inhibiteurs enzymatiques. Les médicaments concernés incluent :

- Antibiotiques comme les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine) et les macrolides (érythromycine, clarithromycine)
- Antifongiques azolés tels que le kéroconazole et l'itraconazole
- Inhibiteurs de protéase utilisés dans le traitement du VIH (ritonavir, nelfinavir)
- Antidépresseurs ISRS (fluoxétine, paroxétine) et tricycliques (amitriptyline, imipramine)

Le jus de pamplemousse peut également augmenter les concentrations de méthadone en inhibant le CYP3A4[5].

Risque de sous-dosage

Ce risque survient en cas d'introduction ou l'augmentation de la posologie d'inducteurs enzymatiques, notamment:

- Antibiotiques comme la rifampicine et la rifabutine
- Antirétroviraux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (névirapine, éfavirenz)
- Antiépileptiques tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine

L'alcoolisme chronique, le tabagisme et la consommation de millepertuis peuvent également réduire l'efficacité de la méthadone.

Risque cardiaque

L'association de la méthadone avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT augmente le risque de torsades de pointes. Ces médicaments incluent certains antiarythmiques (Antiarythmiques : Classe Ia: Disopyramide, hydroquinidine, quinidine ; Classe III: Amiodarone, dronedarone, sotalol), les antipsychotiques de première génération (chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphenazine, halopéridol) et antibiotiques (Macrolides: Érythromycine (surtout par voie intraveineuse), clarithromycine, azithromycine ; Fluoroquinolones: Ciprofloxacin, lévofloxacine, moxifloxacine).

Risque de syndrome sérotoninergique

Ce risque est particulièrement élevé lors de l'association avec des antidépresseurs IRSN (venlafaxine, duloxétine) et ISRS (fluoxétine, sertraline).

Il est crucial de noter que la consommation de certains aliments et les habitudes de vie peuvent également influencer le métabolisme de la méthadone. Par exemple, le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone, tandis que le tabagisme peut les diminuer. Une surveillance étroite et des ajustements de dose peuvent être nécessaires lors de changements dans l'alimentation ou le mode de vie du patient.

TABLEAU résumant les principales interactions médicamenteuses

Type de risque	Mécanisme	Classes médicamenteuses concernées	Exemples
Surdosage	Inhibition du métabolisme (\uparrow concentration) ! Inhibiteurs enzymatiques	Antibiotiques (fluoroquinolones, macrolides)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, érythromycine, clarithromycine
		Antifongiques azolés	Kétoconazole, itraconazole
		Antirétroviraux (inhibiteurs de protéase)	Ritonavir, nelfinavir
		Antidépresseurs (ISRS, tricycliques)	Fluoxétine, paroxétine, amitriptyline, imipramine
		Aliment inhibiteur enzymatique	Jus de pamplemousse (inhibition du CYP3A4)
Sous-dosage	Induction du métabolisme (\downarrow concentration) ! Inducteurs enzymatiques	Antibiotiques	Rifampicine, rifabutine
		Antirétroviraux (INNTI)	Névirapine, éfavirenz
		Antiépileptiques	Phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine
		Autres inducteurs enzymatiques	Alcoolisme chronique, tabac, millepertuis
Risque cardiaque	Allongement de l'intervalle QT \rightarrow torsades de pointes	Antiarythmiques (Classe Ia & III)	Disopyramide, hydroquinidine, quinidine, amiodarone, dronedarone, sotalol
		Antipsychotiques typiques	Chlorpromazine, halopéridol, cyamémazine, fluphenazine, dropéridol
		Antibiotiques	Érythromycine (IV), clarithromycine, azithromycine, ciprofloxacine, moxifloxacine
		Antidépresseur	citalopram, escitalopram
Syndrome sérotoninergique	Effet synergique sur la transmission sérotoninergique	Antidépresseurs ISRS et IRSN	Fluoxétine, sertraline, venlafaxine, duloxétine

FOCUS sur les interactions avec les traitements anticancéreux

La méthadone est principalement métabolisée par les cytochromes P450,

- Inhibiteurs du CYP3A4/5 : risque d'effets indésirables et de surdosage

Certains anticancéreux inhibent le CYP3A4/5, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone :

- Inhibiteurs puissants : céritinib, idéalisib, ribociclib, tucatinib
- Inhibiteurs modérés : crizotinib, imatinib

- Inducteurs du CYP3A4/5 : une perte d'efficacité et des symptômes de sevrage.

D'autres anticancéreux induisent le CYP3A4/5, pouvant diminuer les concentrations de méthadone :

- Inducteurs puissants : brigatinib, enzalutamide
- Inducteurs modérés : dabrafénib

- Interactions majeures avec risque de diminution de l'effet de la méthadone

Certains anticancéreux peuvent significativement réduire les concentrations de méthadone, notamment :

- Apalutamide, belzutifan, enzalutamide, lorlatinib, mitotane

Ces interactions peuvent nécessiter une adaptation de la posologie de méthadone pour maintenir son efficacité.

- Interactions avec risque d'allongement de l'intervalle QT

De nombreux anticancéreux peuvent, comme la méthadone, allonger l'intervalle QT. Leur association augmente le risque d'arythmies ventriculaires, notamment de torsades de pointes. Parmi ces médicaments, on trouve :

- Inhibiteurs de tyrosine kinase : bosutinib, cabozantinib, céritinib, crizotinib, dasatinib, encorafenib, lapatinib, nilotinib, osimertinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, vandétanib, vémurafenib
- Anthracyclines : daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine
- Hormonothérapies : abiratérone, bicalutamide, flutamide, goséroléline, tamoxifène
- Autres : arsenic trioxyde, inotuzumab ozogamicine, oxaliplatin

La surveillance électrocardiographique est particulièrement importante lors de l'association de ces médicaments avec la méthadone.

Précautions et surveillance

- Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque est nécessaire avant d'associer ces traitements.
- Toujours analyser les ordonnances des patients et rechercher les possibles interactions médicamenteuses
- La surveillance des effets indésirables, notamment cardiaques, doit être renforcée.
- L'éducation du patient sur les signes de surdosage ou de sous-dosage est cruciale.

Ces interactions soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire impliquant oncologues, algologues et pharmaciens cliniciens dans la prise en charge des patients sous méthadone traités pour un cancer.

IV. Protocoles d'instauration et posologies

La méthadone est un traitement efficace pour les douleurs du cancer complexes résistantes aux autres opioïdes. Cependant, sa mise en place et son utilisation nécessite de prendre en compte les caractéristiques pharmacologiques. Ainsi, il existe de multiples protocoles d'instauration. Une revue de la littérature résume ces problématiques (14). Cette diversité de méthodes, associée à l'absence de consensus clair, peut rendre la tâche ardue pour les cliniciens souhaitant utiliser ce traitement. Récemment, un article de douleur et analgésie (15) à explorer ces problématiques dont voici une synthèse.

• PROTOCOLES D'INSTAURATION

Un protocole d'instauration de la méthadone comprend le type de Changement, Administration journalière de la dose de méthadone et la Dose calculée (CAD).

Changement : rapide ou progressif

Le changement rapide, parfois appelé "Stop and Go", implique l'arrêt immédiat de l'opioïde précédent lors du début de la méthadone. Le changement progressif, quant à lui, consiste en une diminution graduelle de l'opioïde initial sur trois jours, souvent appelé "3 days switch" (3DS) ou "chevauchement".

Administration : dose fixe avec interdoses ou à la demande

1. Doses fixes (DF) avec interdoses: Ce mode d'administration prévoit généralement 2 à 3 prises systématiques par jour, associées à des interdoses. Ces interdoses peuvent être de la méthadone, représentant entre 1/3 et 1/10ème de la dose journalière, avec un intervalle de 1 à 3 heures entre les prises. Parfois des interdoses d'autres opioïdes peuvent être utilisées.

2. Administration à la demande (Ad Libitum – AL) : Dans ce cas, le patient prend une dose prédefinie de méthadone en fonction de ses besoins, avec une limitation du nombre de prises selon le protocole.

Après la période d'équilibration (3 à 5 jours), les doses sont généralement réparties en 2 ou 3 prises quotidiennes systématiques, avec la possibilité d'interdoses.

Dose calculée : ratios d'équivalence variables ou fixes

Contrairement aux autres opioïdes, l'équivalence de dose pour la méthadone ne suit pas des règles fixes. Deux approches principales existent :

1. Dose journalière selon des ratios variables en fonction de l'Équivalent Morphine Orale (EMO) : Les ratios changent selon la dose d'EMO.

Par exemple :

- EMO < 90mg : ratio 1: 3 à 5 selon les publications
- EMO entre 90 et 300mg : ratio 1: 5 à 8 selon les publications
- EMO > 300mg : ratio 1: 8 à 12 selon les publications
- EMO > 1000mg : parfois ratio 1:20 selon les publications

2. Dose unitaire selon des ratios fixes : Certains protocoles utilisent un ratio fixe, souvent associé à des prises à la demande. La dose unitaire est généralement limitée à 30 mg par prise pour les EMO élevées.

Une troisième propose l'utilisation de formules mathématiques :

Formule de Plonk:

$$\text{Méthadone (mg par jour)} = (\text{EMO}/15) + 15$$

Méthode BJR (Baumrucker Jbara et Rogers) :

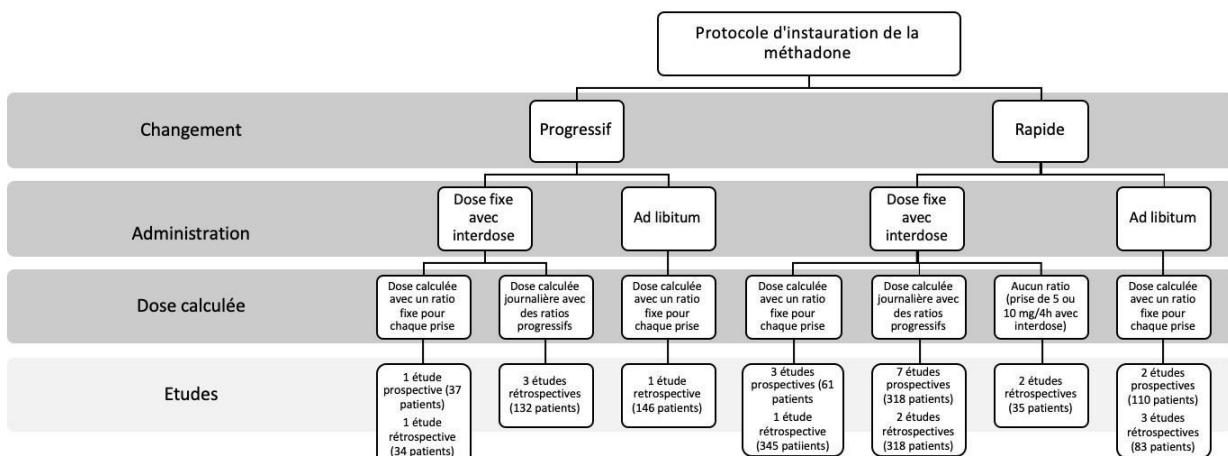
$$\text{Méthadone (mg par jour)} = \sqrt{2,3 \times \text{EMO}(\text{mg})} + 15$$

Ces formules fournissent une dose totale quotidienne hors interdoses et peuvent servir de point de comparaison entre différents protocoles et n'ont pas donné lieu à des expériences cliniques solides.

• COMPARAISON DES PROTOCOLES ET VARIABILITE DES DOSES

La littérature médicale révèle une grande diversité de protocoles d'instauration de la méthadone. Une revue récente a identifié 26 protocoles différents à travers 24 études(14).

Figure 2 : Classification des protocoles d'instauration au travers le CAD (Changement- Administration- Dose calculée |)



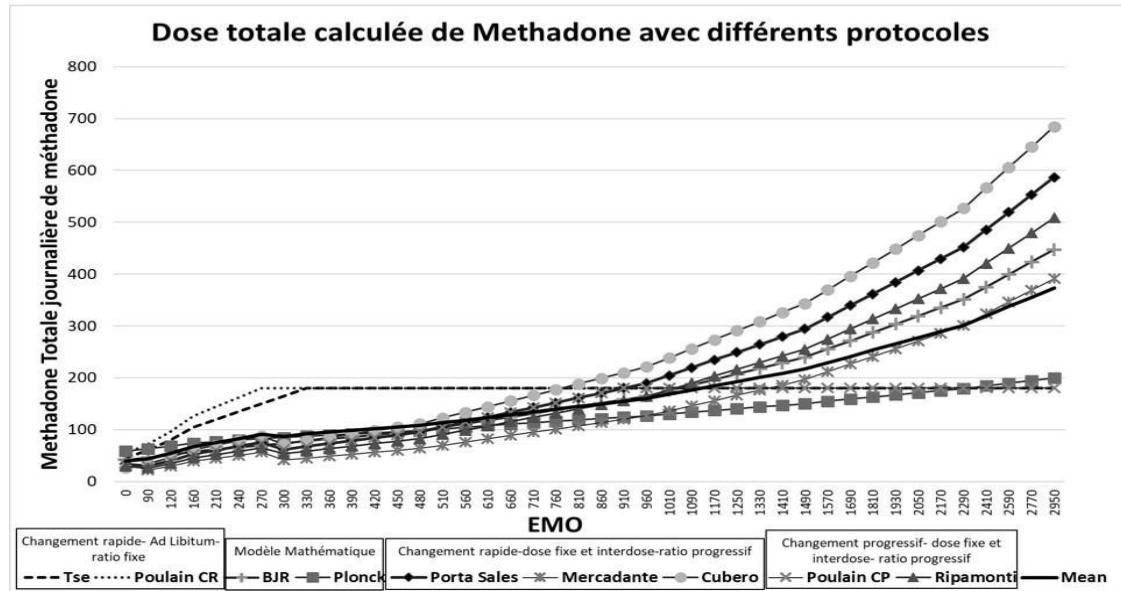
Issue de « Méthadone : une mise au point. Comment instaurer, arrêter ou relayer la méthadone pour la douleur d'un patient atteint de cancer ? Treillet, Oudot 2024 » (15)

Cette variété se traduit par des écarts importants dans les doses prescrites pour un même patient selon le protocole choisi. Par exemple, pour un patient sous 400mg de morphine orale par jour :

- Avec des ratios variables : la dose quotidienne de méthadone pourrait être entre 33 et 50mg.
 - Avec un ratio fixe de 1:10 et des prises à la demande : la dose pourrait potentiellement atteindre 180mg/j.
- Ces variations sont explorées sur différents protocoles en fonction de la dose initiale d'opioïdes dans

« Méthadone : une mise au point. Comment instaurer, arrêter ou relayer la méthadone pour la douleur d'un patient atteint de cancer ? Treillet, Oudot 2024» (15)

Figure 3 : Comparaison des doses totales calculées de Méthadone avec différents protocoles



• METACONVERT

Un outil d'aide à la prescription pour simplifier l'instauration www.metaconvert.eu

Face à cette complexité, l'outil Metaconvert (www.metaconvert.eu) a été développé pour aider les cliniciens dans l'instauration de la méthadone. Le développement de cet outil a impliqué des tests et des retours d'experts, notamment du sous-groupe méthadone de la commission "Douleur et Cancer" de la SFETD. Ces retours ont conduit à des ajustements et des améliorations de l'outil.

En ligne et gratuit, il présente sept protocoles solides issus de la littérature, pour une approche comparative, standardisée et sécurisée.

- Fonctionnement de Metaconvert

Étape	Description	Objectif / Fonction
1. Saisie des données du patient	L'utilisateur entre les informations du patient : âge, poids, contexte clinique, opioïde actuel et posologie.	Personnaliser la conversion selon les données cliniques individuelles.
2. Conversion en EMO	L'outil convertit automatiquement la dose de l'opioïde actuel en Équivalent Morphine Orale (EMO) .	Standardiser les doses pour permettre l'application des protocoles de conversion.
3. Application des protocoles	Metaconvert applique les 7 protocoles de conversion (Ripamonti, Mercadante, Ayonrinde, etc.) aux données EMO.	Fournir des options diversifiées selon les recommandations internationales.
4. Présentation des résultats	Affichage des doses de méthadone recommandées pour chaque protocole, sous forme comparative.	Aider le clinicien à choisir la stratégie la plus adaptée.
5. Informations complémentaires	Chaque protocole est accompagné de détails explicatifs : modalités d'administration (fractionnée ou non), contexte d'utilisation, et précautions spécifiques .	Favoriser une prescription éclairée et sécurisée.

The screenshot displays three main sections of the Meta convert website:

- Top Left:** A general information section titled "Convert to Methadone". It includes a summary of the device's purpose (based on a scientific review by experts of the cancer pain commission from the French Pain Society), the lack of systematic comparative study, and the variability of methadone doses across different protocols. It also highlights the complexity of cancer-related pain management.
- Top Right:** A detailed comparison for EMO 90 mg equivalents, showing four protocols: CHANGEMENT RAPIDE (STOP & GO), CHANGEMENT PROGRESSIF (3DS), and MODÈLE MATHÉMATIQUE, along with a "Dose Fixe et Interdose (Ratio Progressif)" section.
- Bottom Left:** A comparison for EMO 1000 mg equivalents, showing the same four protocols and a "Dose à la demande (Ratio Fixe)" section.
- Bottom Right:** A comparison for EMO 300 mg equivalents, showing the same four protocols and a "Dose à la demande (Ratio Fixe)" section.

Top Right Comparison (EMO 90 mg)

Protocol	Porta Sales (2016)	Poulain (2016)	Ripamonti (1998)	BJR (2016)	Plonck (2005)
Total max	34 mg/jour	34 mg/jour	28 mg/jour	7,5 mg/jour	58,8 mg/jour
Dose Fixe	7,5 mg/jour	7,5 mg/jour	7,5 mg/jour	125,9 mg/jour	44,1 mg/jour
Interdose	3,8 mg/jour	3,8 mg/jour	2,3 mg/jour	8,3 mg/jour	31,5 mg/jour

Bottom Left Comparison (EMO 1000 mg)

Protocol	Porta Sales (2016)	Poulain (2016)	Ripamonti (1998)	BJR (2016)	Plonck (2005)
Total max	188 mg/jour	135 mg/jour	163 mg/jour	75 mg/jour	82,5 mg/jour
Dose Fixe	41,7 mg/jour	30,0 mg/jour	41,7 mg/jour	16,7 mg/jour	61,9 mg/jour
Interdose	20,8 mg/jour	15,0 mg/jour	12,5 mg/jour	8,3 mg/jour	52,5 mg/jour

Bottom Right Comparison (EMO 300 mg)

Protocol	Porta Sales (2016)	Poulain (2016)	Ripamonti (1998)	BJR (2016)	Plonck (2005)
Total max	75 mg/jour	75 mg/jour	65 mg/jour	75 mg/jour	70,0 mg/jour
Dose Fixe	16,7 mg/jour	16,7 mg/jour	16,7 mg/jour	16,7 mg/jour	25,0 mg/jour
Interdose	8,3 mg/jour	8,3 mg/jour	5,0 mg/jour	8,3 mg/jour	12,5 mg/jour



Pour chaque protocole il y a une possibilité de voir le détail des prescriptions

Limites et précautions

Bien que Metaconvert soit un outil précieux, il est important de noter qu'il ne remplace pas le jugement clinique.

Les praticiens doivent toujours :

- Évaluer attentivement l'état du patient et ses comorbidités.
- Considérer les interactions médicamenteuses potentielles.
- Surveiller étroitement le patient pendant l'instauration du traitement.
- Ajuster les doses en fonction de la réponse individuelle du patient.

V. Méthadone IV ou autre relai de méthadone PO

Il existe deux possibilités de relais de la méthadone Per Os vers un traitement par voie intra-veineuse:

- **METHADONE INTRAVEINEUSE**

La méthadone injectable est disponible via une demande en Autorisation d'Accès Compassionnelle (AAC). Le MEPHENON® (méthadone injectable) est possible en France sous 48h via une demande sur le site e-saturne.

https://icids.anmsante.fr/nidp/app/plogin?id=CPS_ID&sid=0

Demande d'ATU de MEPHENON® : Via CPS physique / e CPS

- Ouvrir le logiciel Gestionnaire de la carte CPS / e CPS utilisation de l'application dédiée
- Introduire la carte CPS dans le lecteur
- Se connecter à l'application e-saturne : URL = <https://icsaturne.anmsante.fr/>



- Cliquer sur le bouton « Se connecter »
- Entrer le code porteur de la carte CPS
- L'écran d'accueil suivant apparaît :

La dilution avec du sérum physiologique et une utilisation Intraveineuse est possible : pompe programmable type PCA, administration intermittente.

L'administration par PCA se fera avec une dose continue et des bolus. Aucune donnée ne permet de proposer des bolus spécifiques, mais il devra être pris en compte la pharmacocinétique de la molécule comme le délai d'action (15 à 30 minutes) par exemple. La dose totale de bolus ne devra pas dépasser la dose quotidienne systématique en raison de la longue demi-vie. Il n'existe cependant pas de consensus formel pour la programmation de PCA de méthadone.

La stabilité de la molécule injectable est d'au moins 28 jours pour des concentrations de 1-2-5mg/ml (condition clinique : lumière ambiante, 25°C)

Il existe très peu de données dans la littérature scientifique. Le ratio d'équivalence proposé méthadone per os à méthadone IV est de 1: 0.5 à 0.8

Il est proposé des équivalences :

Méthadone PO - MTD IV ratio 1 :0.5 à 0.8

Par exemple, en cas de prise de 120 mg de méthadone PO par jour, le patient pourra bénéficier de 60mg/j de méthadone IV. Le choix final du ratio doit rester guidé par la situation clinique et l'évaluation de chaque cas singulier.

- **RELAI MORPHINE IV**

Il existe peu de littérature sur cette problématique.

Il convient de faire un relai avec un ratio de 1 :1 pour la dose totale quotidienne.

Par exemple Méthadone 120mg/j impossible par voie orale, relayé par Morphine 120mg/j en IV soit 5mg/h.

Attention : Relai de méthadone à morphine IV ratio de 1 : 1. La méthadone IV est facilement accessible via une AAC rapidement délivrée et peut être utilisée après un ajustement de x 0,5 pour méthadone >80mg et x1 si méthadone <80mg.

VI. Situations d'urgences

La prise en charge d'un patient sous méthadone, prescrite à visée antalgique, dans une situation d'urgence peut être parfois déroutante, avec des difficultés à prendre une décision sur le traitement à continuer ou à arrêter. Le groupe de travail a donc repris les principales situations cliniques possibles et a donné une conduite à tenir privilégiée.

Cette fiche est également téléchargeable sur la META Box de la SFETD.

Instauration d'un traitement aux urgences type antibiotique avec risque d'interactions médicamenteuses chez un patient sous traitement de fond par METHADONE

- Prise en charge médicochirurgicale : Réfléchir pour chaque médicament à la balance bénéfices/risques
- CONDUITE A TENIR METHADONE : Cf fiche du groupe SFETD METHADONE, Cf VIDAL, Cf THERIAQUE
Attention : pas d'association ACUPAN OXYCODONE
Si antibiotique : garder les mêmes doses et surveillance ECG ou diminuer les doses de METHADONE selon fiche interactions médicamenteuses

Patient sous METHADONE avec syndrome sérotoninergique

- CONDUITE A TENIR :
Arrêt du traitement antidépresseur
Benzodiazépine si besoin
+ appel de l'algologue référent

Patient sous METHADONE pris en charge par le SMUR ou aux urgences pour troubles du rythme cardiaque

- CONDUITE A TENIR :
Arrêt de la METHADONE
Proposition d'une posologie d'équivalence basse : 1mg de METHADONE per os = 0,5 à 1mg de MORPHINE IV et/ou OPIOCONVERT, à pondérer par la clinique

- Deux propositions :
- Titration seule
 - Débit continu + Bolus

[Lien vers METABOX site internet SFETD](#)

Patient sous METHADONE pour douleurs oncologiques rebelles en situation d'urgence

Références :

- Recommandations HAS
- Opioconvert
- METABOX Site internet SFETD
- VIDAL
- Thériaque
- Echelle de symptômes de sevrage des opioïdes COWS

- 1 ➔ Prise orale impossible ou contre indiquée
➔ Sevrage en Méthadone

Patient sous traitement par METHADONE à visée antalgique accueilli aux urgences pour une urgence chirurgicale

- Prise en charge médico chirurgicale : patient mis à jeun pour éventuel passage au bloc opératoire
- CONDUITE A TENIR METHADONE :
Relai de la METHADONE per os par une PCA de MORPHINE IV, en attendant la prise en charge anesthésique et chirurgicale au bloc opératoire
Proposition d'une posologie d'équivalence basse : 1mg de METHADONE per os = 0,5 à 1mg de MORPHINE IV, à pondérer à la clinique

Deux propositions possibles :

- 1) Titration seule
- 2) Débit continu adapté à la titration (PCA) + Bolus

Patient cancéreux sous METHADONE, prise orale impossible.

- Nécessité de maintenir le traitement antalgique
- CONDUITE A TENIR METHADONE : Arrêt de la méthadone per os, relai antalgique, deux possibilités :
Soit relai par MORPHINE IV : cf situation ci-dessus
Soit appel de l'algologue pour ATU et relai METHADONE IV

Attention : relais par METHADONE IV (Méphénidone*) sous ATU uniquement en jour ouvrable, il faut du temps ! Au moins 24-48h

- 3 ➔ Surdosage
➔ Interactions médicamenteuses
➔ Troubles du rythme cardiaque

Suspicion de surdosage en METHADONE chez le patient cancéreux
Situation motivant l'arrêt de la méthadone prescrite à visée antalgique

- Prise en charge médico chirurgicale :
Diagnostic du surdosage : attention évaluer les changements par rapport à l'état antérieur / Le myosis n'est pas un signe de surdosage
 - Hypoventilation FR <12/min et respiration peu ample / Apnée
 - Somnolence / Troubles de conscience / Coma (mais attention aux cocomplications notamment d'anxiolytiques)
 - Rechercher les prises médicamenteuses et/ou les événements intercurrents ayant une influence sur le métabolisme de la méthadone

- CONDUITE A TENIR METHADONE :
Protocole NALOXONE / Kit NALOXONE
 - Soit la clinique permet une réversion partielle pas d'administration continue SE IV de NALOXONE
[Lien vers le protocole NALOXONE : sfmu.org/toxin/antidote/naloxone.htm](#)
 - Soit la clinique nécessite une réversion complète et donc administration continue SE IV de NALOXONE pendant 4 heures minimum / Réévaluation / Surveillance de 24 heures

Puis après un délai de 24h à 48h, reprise de la METHADONE à la posologie de 30 à 50% de la posologie initiale sur le même schéma qu'initialement, c'est-à-dire traitement de fond : 2 ou 3 prises par 24h et interdoses si besoin
+ contacter l'algologue référent

- Sevrage en METHADONE chez le patient atteint de douleurs du cancer en raison de :
- Voie orale impossible :
 - CONDUITE A TENIR :
Relai par MORPHINE IV en PCA ou relai par METHADONE IV avec ATU et avis de l'algologue (nécessité de temps)
 - Rupture de disponibilité du traitement par METHADONE per os (problèmes d'approvisionnement, ordonnance, délivrance...) ou sur arrêt volontaire du patient :
 - CONDUITE A TENIR :
Réinstauration du traitement antalgique par METHADONE per os aux posologies habituelles : traitement de fond et interdoses si besoin
 - Sur arrêt volontaire du patient pour mauvaise tolérance, effets secondaires :
 - CONDUITE A TENIR :
Reprise de la METHADONE per os à 50% des posologies habituelles : traitement de fond et interdoses si besoin
+ appel de l'algologue référent

2 ➔ Exacerbation des douleurs habituelles

Exacerbation importante des douleurs habituelles du patient sous METHADONE à visée antalgique, ayant entraîné une arrivée au service des urgences

- Prise en charge médico chirurgicale : Recherche étiologique de l'exacerbation de ses douleurs :
 - Progression ou récidive de la maladie onco hématologique ?
 - Exacerbation des douleurs sans évolution onco hématologique ?
- CONDUITE A TENIR METHADONE :
Poursuite du traitement de fond par METHADONE avec majoration de la posologie de 20 à 30%
Interdoses de METHADONE de posologie habituelle ou augmentée de 20 à 30%
Interdoses d'opioïde libération normale (morphine et non oxycodone) possible
Pas d'association avec un opioïde LP (risque de surdosage)



SFETD Document élaboré par la Commission Douleur du Cancer

VII. Conclusion

Ce document se veut être un guide complet pour la mise en route et la gestion du traitement par méthadone, dans un contexte hospitalier, dans son indication antalgique. (douleurs cancéreuses sévères à modérées, complexes et rebelles)

La méthadone se distingue par ses propriétés pharmacologiques uniques, combinant une action agoniste sur les récepteurs opioïdes μ , un effet antagoniste sur les récepteurs NMDA et une possible action sur les monoamines. Ces caractéristiques en font un traitement de choix pour les douleurs cancéreuses complexes, notamment celles ayant une composante neuropathique.

Nous exposons l'importance de comprendre la pharmacocinétique complexe de la méthadone, caractérisée par une grande variabilité interindividuelle. Son métabolisme, principalement hépatique via les cytochromes P450, est sujet à des variations qui peuvent influencer significativement la réponse au traitement.

Cette variabilité justifie une approche personnalisée et une surveillance étroite lors de l'instauration du traitement.

Pour faciliter une utilisation sûre et efficace de la méthadone, le guide propose une série d'outils standardisés, incluant des fiches CLUD, des fiches patient, des fiches prescripteur et des modèles d'ordonnance. Ces ressources visent à uniformiser les pratiques, améliorer la communication entre les professionnels de santé et faciliter la gestion administrative du traitement.

L'initiation du traitement par méthadone nécessite une hospitalisation d'au moins cinq jours, permettant une surveillance étroite et un ajustement posologique optimal en s'appuyant sur un outil d'instauration : www.metaconvert.eu, permettant de calculer la dose envisagée au travers de différents protocoles.

Une évaluation préalable approfondie, incluant un bilan cardiaque et biologique, ainsi qu'une analyse des interactions médicamenteuses potentielles reste indispensable.

La sécurité du patient est au cœur des préoccupations, avec un accent particulier mis sur la surveillance continue des effets secondaires, le suivi cardiaque régulier et le monitoring électrolytique si nécessaire.

Un protocole de gestion du surdosage est également proposé, soulignant l'importance d'une réaction rapide et appropriée en cas de complications.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Treillet E. Douleur chronique cancéreuse: place de la méthadone. Thèse 2011
2. Laurel Gorman A, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l- isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett.* févr 1997;223(1):5-8.
3. Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and Potential Drug Interactions Associated with Methadone. *Pain Med.* avr 2008;9(3):315-44.
4. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual Variability of the Clinical Pharmacokinetics of Methadone: Implications for the Treatment of Opioid Dependence. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(14):1153-93.
5. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of Methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* janv 2005;19(4):13-24.
6. De Castro J, Aguirre C, Rodríguez-Sasiaín JM, Gómez E, Garrido MJ, Calvo R. THE EFFECT OF CHANGES IN GASTRIC pH INDUCED BY OMEPRAZOLE ON THE ABSORPTION AND RESPIRATORY DEPRESSION OF METHADONE. *Biopharm Drug Dispos.* oct 1996;17(7):551-63.
7. Ferrari A, Coccia C, Bertolini A, Sternieri E. Methadone—metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res.* déc 2004;50(6):551-9.
8. Iribarne C, Berthou F, Baird S, Dréano Y, Picart D, Bail JP, et al. Involvement of Cytochrome P450 3A4 Enzyme in the N -Demethylation of Methadone in Human Liver Microsomes. *Chem Res Toxicol.* 1 janv 1996;9(2):365-73.
9. Chang Y, Fang WB, Lin SN, Moody DE. Stereo-selective metabolism of methadone by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450s: a reconciliation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;(108):55-62.
10. Plummer JL, Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. Estimation of methadone clearance: application in the management of cancer pain. *Pain.* juin 1988;33(3):313-22.
11. Poulain P, Treillet E. Dans la douleur rebelle du cancer : la méthadone bien sûre ? Bien sûr ! *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* sept 2017;18(4):188-99.
12. McNicol E. Opioid Side Effects and Their Treatment in Patients with Chronic Cancer and Noncancer Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* janv 2008;22(4):270-81.
13. Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA. An exploratory approach to the serotonin syndrome : An update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. 2000;(55).
14. Treillet E, Giet O, Picard S, Laurent S, Seresse L. Methadone Switching for Cancer Pain: A New Classification of Initiation Protocols, Based on a Critical Literature Review. *J Palliat Med.* 1 déc 2021;24(12):1884-94.
15. Treillet E, Oudot G. How to initiate, stop or relay methadone for cancer pain. *Douleur Analgésie.* janv 2025;37(4):219-27.