



**HAL**  
open science

## Douleur chronique cancéreuse : place de la méthadone

Erwan Treillet

► **To cite this version:**

Erwan Treillet. Douleur chronique cancéreuse : place de la méthadone. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-01590357

**HAL Id: dumas-01590357**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01590357>**

Submitted on 19 Sep 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2011

N° 102

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Douleur chronique cancéreuse : place de la méthadone

Présentée et soutenue publiquement  
le 3 octobre 2011

Par

***Erwan TREILLET***

Né le 23 avril 1980 à Créteil (94)

Dirigée par Mme Le Docteur Sophie Laurent

Jury :

M. Le Professeur Serge Perrot ..... Président

M. Le Professeur Alain Serrie

M. Le Professeur Marcel-Louis Viillard

Mme Le Docteur Cécile Peyrebrune



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## Résumé

La douleur est un symptôme rebelle de la maladie cancéreuse. Avec l'allongement de la survie grâce aux progrès médicaux, le soulagement de la douleur est une priorité de la prise en charge de ces patients. Le médecin a à sa disposition plusieurs armes comme les opioïdes ou la rotation d'opioïdes. Cependant, ils peuvent s'avérer insuffisants. La méthadone utilisée classiquement en France en addictologie, est dans ces situations également un traitement efficace d'après l'expérience de nombreuses équipes internationales.

L'objectif de la recherche est d'analyser l'efficacité et la sûreté de la méthadone en douleur cancéreuse à travers une analyse rétrospective de dossiers de patients douloureux ayant initié un traitement par méthadone de janvier 2010 à février 2011 à l'Institut Gustave Roussy soit 22 patients. Les douleurs ont été soulagées (EVA ou EN inférieure à 30/100 ou 3/10) dans 72% des cas à J7 et 50% à J28, avec une baisse des co antalgiques dans 41% des cas. La tolérance est bonne, seul un patient a dû arrêter la méthadone pour 2 épisodes de surdosage. A J7 23% des patients présentent des effets indésirables et 14% à J28. La sortie se fait dans 85% des cas au domicile avec un délai de 9 jours. Les deux rotations réalisées en ambulatoire se sont déroulées avec un bon contrôle de la douleur et sans aucun effets secondaires.

L'analyse des différents facteurs pouvant influencer sur la dose ou le ratio de rotation de la méthadone n'a pas permis d'identifier de cause statistiquement significative dans notre série de cas. Ainsi l'âge, la durée de traitement opioïde avant la rotation, l'intensité de la douleur ou les effets secondaires ne modifie pas les doses utilisées.

Le lien avec les médecins généralistes pourrait être renforcé par une fiche ambulatoire résumant les caractéristiques de la méthadone comme antalgique.

La méthadone est donc un antalgique sûr et efficace dont la connaissance est à approfondir, qui révèle son utilité dans des situations complexes avec échecs répétés des différents opioïdes.

## Titre en anglais:

**Methadone in chronic cancer pain**

## Abstract

Pain management is a priority for patients with cancer even more with longer survival due to medical advances. Opioids and opioid rotation are among the standards of this treatment but may still fail to relieve pain.

Methadone is conventionally used in France in drug addicts programs, also its efficacy on cancer pain management have been demonstrated by several international teams.

Our goal is to analyze the effectiveness and safety of methadone in cancer pain through a retrospective chart review of patients who initiated treatment with methadone between January 2010 and February 2011 at the Gustave Roussy Institute.

The pain was relieved (VAS or NS less than 30/100 or 3 / 10) in 72% (n=16) of patients of the 22 patients at day 7 and 50% (n=11) at day 28, with less co analgesics used in 41%. Tolerance is good; only one patient had to stop methadone due to two consecutive overdose episodes.

On day 7, 23% of patients had side effects and 14% on day 28. 85% of patients were discharged at home within a delay of nine days. Two rotations were performed at home without significant problems (good pain control and no side-effects).

Our Analyse cannot identify statistically significant factors involved in methadone use: neither age nor length of opioid therapy before rotation nor intensity of pain nor side effects changed the doses used in our serie.

The link with general practitioners could be strengthened through a file outlining the characteristics of methadone as a painkiller.

Methadone is a safe and effective analgesic and best reveals its value in complex situations like repeated failures of others opioids but further knowledge is needed.

**Discipline:** Médecine Générale

## Mots-clefs :

Douleur, douleur cancéreuse, méthadone, opioïde, rotation d'opioïde

**UFR :** Faculté de médecine Paris Descartes – 15, rue de l'école de médecine – 75270 Paris Cedex 06

# Remerciements

A Mr Perrot Serge pour me faire l'honneur d'évaluer mon travail en étant le président de jury de la soutenance.

A Mr Alain Serrie pour la confiance qu'il me porte et l'honneur qu'il me fait d'être parmi mon jury.

A Mr Marcel Louis Viallard pour son soutien indéfectible, pour ses mots apaisants, son rire et sa gentillesse bref sa sagesse, ainsi que sa présence dans mon jury.

A Mme Sophie Laurent pour m'avoir « poussé », son soutien, son rire, son temps, et les émulations intellectuelles partagées. Allez encore une sauvegarde même avec les pommes !!

A Mme Peyrebrune pour avoir accepté d'être dans mon jury.

A PFO le boss pour m'avoir donné envie, pour les fou rires, les pepsi, le fun du travail ensemble. Pour m'avoir aiguillé et soutenu dans ma vie de médecin. en attendant que nos routes se recroisent peut être : a fonde !!!

A Mme Annie R pour le partage de ses connaissances dans des domaines où les médecins n'aiment pas s'aventurer ainsi que pour le partage de sa Mappemonde.

A toutes infirmières, aides soignants, assistantes sociales, auxiliaires qui ont pu me faire mûrir dans mon exercice, découvrir une autre vision que celle des livres et qui ont compté dans ma découverte de la médecine en passant des pistolets à eau aux annonces difficiles.

Aux médecins qui m'ont entouré, appris, éveillé l'esprit et la curiosité et qui font que j'aime mon métier.

A M-Bi pour sa Clio et les débats, à julaille pour son brin de folie indispensable, à la tarode pour son rire, à sabine pour son œil clinique, technique et humain, à Arnault pour la SF et autres fantaisie, à coco pour ces coups de gueule, à gwendoline pour nos chemins parallèles bref à toute l'EMASP sans qui rien ne se serait fait.

A Sophie pour tous l'out-work (NFDV), sa confiance et surtout ses bières pour lesquelles on revient z'y... et avec qui s'est toujours cool de taffer. (pourvu que ça dur)

A BG-tinou, un démon de relecteur dont il pourrait faire le métier, qui se retrouve du coup dans beaucoup de remerciements, et qui est avant tout un grand ami sincère et profond, pour le partage des instants méga ouf chanmax inoubliables

Au squirel et ses R en anglais, ses attentions, une bb avec qui il est agréable de passer ces moments magiques même silencieux qui je l'espère continuerons longtemps.

A Zazou pour son éternelle amitié, son soutien et son cuit ton riz!

A boubou flopette pour les instants partagés.

A charlouz et isa, et ouais mec ! first!

A tous les copains encore dans le coin ou plus éloignés mais que l'on oublie pas facilement avec qui j'ai eu de bons moments, des mauvais aussi et avec qui j'ai avancé dans la vie (dans le désordre et non exhaustif : ouam, 120, shum, tiboat, jé chaleur, zgag et my, fritz, paulo, tom et maraille, mel et tamar, Jpouille, oliv et ana, tibo tabernak, ouidou, david, jo, gab, chèlmi, armel, thomBF, leC, alix, julien, à tous les amis du BF (*burkinafasoafasonomanomafaso*)...)

A ma famille dad, mum, frangine (+clèm) pour leur soutien, leur présence et leur amour en tout événement importants, même les pas faciles. Merci

A lalaille qui est ma famille et à qui je tiens profondément, nanou, flo et cricri et leur grande compagnie (gabounet, edith, lucie, francois).

A WWF et son JCena.

Aux cowboys pour leur accompagnement musical.

Aux pommes sur les ordi car quand même ça plante moins.



## Sommaire :

Introduction .....	pages 7-8
I. Douleur cancéreuse .....	pages 9-16
II. Les opioïdes .....	pages 17-34
III. La rotation des opioïdes.....	pages 35-40
IV. La méthadone .....	pages 41-58
V. Utilisation de la méthadone en clinique...pages	59-82
VI. Critique des données de la littérature ...	pages 83-86
VII. Etude .....	pages 87- 132
VII. En Médecine générale .....	pages 133-138
Conclusion .....	pages 139-140
Références.....	pages 141-171
Annexes.....	pages 172-184
Table des matières .....	pages 185-189

# Abréviations utilisées

AAG : Acide Alpha1 Glucuronique  
ADP : Accès Douloureux Paroxystique  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
AP-HP : Assistance Publique-Hopitaux de Paris  
CETD : Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur  
Cmax : concentration maximale  
CI : Contre Indication  
CYP : Cytochrome p450  
DNC : Douleur Neuropathique Chronique  
EI : Effet Indésirable  
EMO : Equivalent Morphine Orale  
EN : Echelle Numérique  
EVA : Echelle Visuelle Analogique  
EVS : Echelle Verbale Simplifiée  
h : heure  
IGR : Institut Gustave Roussy  
IMAO : Inhibiteurs de MonoAmine Oxydase  
ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine  
IV : Intraveineux  
LI : Libération Immédiate  
LP: Libération Prolongée  
MTD: Méthadone  
min: minute  
nM : nanomol  
NMDA : N-méthyl-D-aspartate  
NTT : (patient) Needed To Treat  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé (=WHO)  
ORL : Oto-Rhino-Laryngologue  
PO : Per Os  
PXR : Pregnane X receptor  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
SC : Sous-cutané  
T1/2 : demi-vie  
Tmax : temps pour obtenir la Cmax  
Vd : Volume de distribution  
WHO : World Health Organisation



# Résumé

## Contexte et objectifs :

La douleur est un symptôme rebelle de la maladie cancéreuse. Avec l'allongement de la survie grâce aux progrès médicaux, le soulagement de la douleur est une priorité de la prise en charge de ces patients. Le médecin a à sa disposition plusieurs armes comme les opioïdes ou la rotation d'opioïdes. Cependant, ils peuvent s'avérer insuffisants. La méthadone utilisée classiquement en France en addictologie, est dans ces situations également un traitement efficace d'après l'expérience de nombreuses équipes internationales.

L'objectif de la recherche est d'analyser l'efficacité et la sûreté de la méthadone en douleur cancéreuse.

## Méthodologie :

Une analyse rétrospective de dossiers a été effectuée pour les patients douloureux ayant initié un traitement par méthadone de janvier 2010 à février 2011 à l'Institut Gustave Roussy soit 22 patients. Des relevés à J7 et J28 ont été faits en analysant : la douleur par EVA, EN ou EVS ainsi que la présence d'effets secondaires, la dose de méthadone. Le délai de sortie et les modalités de sortie ont également été relevés.

La douleur était considérée comme soulagée pour une EVA ou EN inférieure à 30/100 ou 3/10 ou EVS < 2/4.

## Résultats :

22 dossiers ont été analysés, 18 patients ont poursuivi l'analyse jusqu'à J28. Les douleurs ont été soulagées dans 72% des cas à J7 et 50% à J28, avec une baisse des co-antalgiques dans 41% des cas. La tolérance est bonne, seul un patient a dû arrêter la méthadone pour 2 épisodes de surdosage. À J7 23% des patients présentent des effets indésirables et 14% à J28. La sortie se fait dans 85% des cas au domicile avec un délai de 9 jours. Les deux rotations réalisées en ambulatoire se sont déroulées avec un bon contrôle de la douleur et sans aucun effets secondaires.

L'analyse des différents facteurs pouvant influencer sur la dose ou le ratio de rotation de la méthadone n'a pas permis d'identifier de cause statistiquement significative dans notre série de cas. Ainsi l'âge, la durée de traitement opioïde avant la rotation, l'intensité de la douleur ou les effets secondaires ne modifient pas les doses utilisées.

## Conclusion :

La méthadone est donc un antalgique sûr et efficace dont la connaissance est à approfondir, qui révèle son utilité dans des situations complexes avec échecs répétés des différents opioïdes.

Le lien avec les médecins généralistes pourrait être renforcé par une fiche ambulatoire résumant les caractéristiques de la méthadone comme antalgique.

# Introduction

La douleur ainsi que ses traitements sont connus depuis l'antiquité. En effet le papyrus d'Ebert datant du XVIème siècle avant JC explique que l'extrait de pavot est un somnifère et un antalgique puissant. Dans ce même papyrus, on retrouve la première description d'une pathologie aujourd'hui source la plus importante de mortalité : le cancer. Les tumeurs représentent en effet 30% de la mortalité en France en 2008 devant les maladies cardiovasculaire (28%). (1)

Avec le développement de la médecine occidentale, les patients vivent et parfois guérissent de ces pathologies incurables par le passé. Cependant malgré ces prouesses, les symptômes issus de la maladie ou des traitements peuvent altérer considérablement la qualité de vie des patients.

La douleur est sans doute le plus signifiant de ces symptômes. Elle est d'autant plus présente qu'avec l'arrivée de traitements agressifs nécessaires et l'augmentation de la survie avec un cancer en évolution, la douleur s'amplifie et se complexifie. Et malgré des guidelines de prise en charge par les autorités de santé internationales, elle continue à affecter les patients de manière encore trop importante. Pourtant la communauté scientifique n'a eu de cesse de développer la compréhension de la douleur et des armes thérapeutiques.

De nombreuses molécules sont aujourd'hui disponibles, essentiellement des opioïdes, indiscutablement efficaces, mais qui montrent leurs limites, que ce soit par les effets indésirables qui en découlent ou par leurs limites antalgiques. En effet les effets secondaires peuvent se révéler des plus inconfortables, les spécialistes du domaine ont donc découvert une nouvelle pratique en réalisant des rotations de molécules opioïdes et de voies d'administration.

La méthadone est un des alliés opioïdes des médecins douleur dans ce combat en perpétuel renouvellement. Elle a été découverte depuis plus de 50 ans mais reste mal connue par les spécialistes. En effet, ses caractéristiques pharmacologiques permettent une analgésie de choix mais avec une complexité d'utilisation plus importante que celle des opioïdes classiques. Pour l'utiliser en toute sérénité, il est important de connaître ses caractéristiques pharmaco cinétiques ainsi que ses effets indésirables.

Dans la pratique des équipes spécialisées, la méthadone se distingue par son efficacité et par sa sûreté d'utilisation. Mais les pratiques restent très diverses notamment concernant les équivalences à utiliser par rapport aux doses des autres opioïdes, et les différentes méthodes d'initiation, par les problèmes de coût et de santé publique en découlant ainsi que par les expériences diverses des spécialistes à travers le monde.

Le partage d'expérience est donc indispensable, pourtant, les études se heurtent à des difficultés ne permettant pas d'avoir des certitudes quant au maniement de la méthadone. Ces problèmes sont multiples et renforcent les précautions à apporter à un tel traitement.

En France, malgré la présence d'équipes expérimentées dans le maniement de la méthadone en analgésie, il n'existe pas de partage d'expérience comme celle retrouvées dans la littérature internationale. Nous avons donc réalisé une analyse de données de patients traités pour des douleurs cancéreuses rebelles aux traitements opioïdes au sein de l'Institut Gustave Roussy. Nous avons analysé l'efficacité et la sûreté d'utilisation de la méthadone. Puis dans un second temps, nous avons cherché à comprendre les différents facteurs pouvant influencer sur l'utilisation de la méthadone.

Dans le Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur de l'Institut Gustave Roussy, la méthadone est de plus en plus prescrite. Pourtant la législation sur son renouvellement est encadrée par des restrictions importantes avec une nécessité de prescription tous les 14 jours. Le médecin généraliste doit donc être un acteur à part entière de cette prise en charge. Pour ce faire nous proposons une fiche synthétique d'utilisation de la méthadone, permettant de comprendre les enjeux et connaître ses caractéristiques. Tout en étant conscient de la faible population que représente ces patients dans une patientèle de médecine générale, savoir appréhender ces situations peut être une source de confort important pour le patient. Un lien de correspondance accompagne cette fiche et un soutien téléphonique peut être disponible.

La méthadone est donc une molécule efficace mais complexe et sur laquelle les connaissances sont à approfondir et à communiquer à l'ensemble des médecins prenant en charge des patients douloureux atteint de cancer et dont le médecin généraliste est souvent le pivot.

# **I. Douleur cancéreuse**

La douleur est définie comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion » depuis 1979 par l'International Association for the Study of Pain (*I.A.S.P.*).

La douleur est difficilement distinguable dans ses composantes sensori-discriminatives, cognitives, émotionnelles ou comportementales.

## **I-1. Différents types de douleurs.**

### **I-1-1. Généralités (2)**

Il est maintenant accepté qu'il existe plusieurs types de douleurs :

Les douleurs par excès de nociception : comme les douleurs post traumatiques, post opératoires, dentaires, musculaires, inflammatoires, rhumatismales, et cancéreuses (par distension d'organe creux, métastases osseuses, ...).

Les douleurs neuropathiques :

-Périphériques : elles se composent de syndromes douloureux multiples avec étiologies nombreuses : métaboliques, tumorales, infectieuses (VIH, post zostérien,..), traumatiques (post opératoire, ..), iatrogènes (traitement anticancéreux, antiprothésés,..)

-Centrales : ischémique, lésionnelles, sclérose en plaque, ...

Les douleurs sine materia : fibromyalgie, syndrome du colon irritable, céphalée, syndrome régional complexe,...

### **I-1-2. Les différentes nosologies des douleurs (2)**

On peut identifier plusieurs types de douleurs dans le cancer. La revue de la littérature nous éclaire sur ces différentes manifestations.

La douleur somatique (aussi appelée nociceptive) est issue de la stimulation des récepteurs cutanés superficiels et de récepteurs plus profonds des structures musculo-squelettiques. Cette douleur est facilement localisable et bien délimitée.

Elle est souvent induite par les métastases osseuses, les chirurgies, et les spasmes myofasciaux, et musculo-squelettiques, ainsi que par l'inflammation locale.

La douleur viscérale est causée par des infiltrations, distensions, compressions ou distorsions d'organes comme le thorax, l'abdomen et/ou le pelvis. Elle est généralement mal localisée et peut s'accompagner de manifestations neuro-végétatives comme les nausées, la

transpiration, etc. Elle est due à un remaniement des sites par évolution le plus souvent loco-régionale.

La douleur neuropathique signe une lésion ou anomalie de fonctionnement d'un nerf ou d'un groupe de nerfs. Dans le cancer, elle peut être due à la maladie elle-même par compression ou infiltration des axes nerveux périphériques ou plexiques ou de la moelle épinière, ou d'une complication du traitement : traumatisme chirurgical avec lésion nerveuse, neurotoxicité des chimiothérapies, ou encore des blessures nerveuses par radiothérapies. Elle se caractérise souvent par une altération de la sensibilité et répond en général peu aux opioïdes seuls. Elle est parfois très difficiles à traiter et entraînent une nette diminution de la qualité de vie des patients.

### **I-1-3. Description par leur temporalité**

Elles peuvent également être décrites en fonction de leurs mode d'apparition : douleurs spontanées, douleurs induites, prévisibles, aiguës, chroniques, d'horaire inflammatoire ou mécanique.

Elles s'associent à des caractéristiques anatomiques : viscérale, osseuse, neurologique, articulaire, etc. ou physiopathologique : nociceptive, neuropathique.

La douleur cancéreuse est un mélange de ces différentes caractéristiques elle peut être mixte chronique avec des pics douloureux spontanés viscéraux dans le cadre d'une carcinose ou bien aigue nociceptive mécanique et osseuse pour les métastases osseuses par exemple.

## **I-2. La douleur cancéreuse**

### **I-2-1. Les caractéristiques de la douleur du cancer**

La douleur est particulièrement présente chez les patients atteints de cancer.

Le cancer facilite la perception de la douleur et la chronicisation de celle-ci car les cellules cancéreuses libèrent des substances pro algogènes qui abaissent le seuil de sensibilité douloureuse et vont également influencer les différentes composantes psycho-cognitivo-comportementales de cette douleur.

L'inflammation et la forte concentration de cytokines pro inflammatoires vont également faciliter le ressenti douloureux par de nombreux mécanismes cellulaires. De plus l'état psycho-socio-cognitif pourra faire le lit à des manifestations douloureuses chroniques. Le cancer est donc un grand facilitateur de douleur tant sur le plan neurophysiologique que psychique. (3)

Grâce aux développements de traitements oncologiques de plus en plus efficaces, la survie des patients atteints de cancer augmente. Avec l'allongement de la vie de ces patients, apparaît la douleur en lien avec la progression tumorale ou métastatique. Ainsi la douleur devient un symptôme clé dans la prise en charge des patients d'oncologie.

En plus des douleurs liées à une progression oncologique, il existe des douleurs induites par les différents traitements permettant cet allongement de la vie : que ce soit la radiothérapie, les chimiothérapies, la chirurgie, toutes les douleurs induites par les soins (ponctions veineuses, osseuses, etc.), etc.

Ces douleurs induites par les soins sont maintenant bien reconnues, mais pendant longtemps elles ont été négligées et sont souvent le lit de douleurs chroniques par leur répétition.

La douleur sert de signal d'alarme d'une éventuelle évolution locorégionale ou métastatique. Mais une fois le signal repéré et interprété, sa persistance n'a plus d'utilité, le médecin doit tenter un traitement de la cause (quand il est possible) pour prodiguer le soins le plus adapté pour la survie du patient mais aussi pour son confort par la diminution de ses douleurs.

Il est clair que de plus en plus la douleur occupe un rôle clef dans la prise en charge, le suivi et la qualité de vie des patients avec un cancer « chronique ».

### **I-2-2. Epidémiologie : l'enjeu de la douleur dans le cancer**

Payne suggère que 17 millions de personnes à travers le monde vivent avec un cancer. (4)

En 1986, conscient de cette réalité, l'Organisation Mondiale de la Santé, sort de recommandation pour l'utilisation d'analgésique de différents paliers, dont le palier 3 constitue les opioïdes. (5)

### **I-2-2-1. Avant 1986**

Dès 1979 Foley recense, dans un article d'épidémiologie des douleurs chez les patients cancéreux, les douleurs en fonction du cancer : 85% des patients atteints de tumeur osseuse primitive expérimentent ce phénomène douloureux, 80% pour les tumeurs de la cavité buccale, pour les cancers urogénitaux 75% et 70% respectivement pour les hommes et les femmes souffrent au cours de leur maladie, 45% des patients pour le cancer du poumon et 52% pour le cancer du sein ont des douleurs.(6)

Puis en 1982, Cleeland s'intéresse à la qualité de vie des patients cancéreux et particulièrement aux douleurs que ceux-ci ressentent. Sur les 667 patients suivis pour des cancers de prostate, sein, ovaire, utérus, de 14 à 40 % ont des douleurs et ce malgré l'absence d'évolution métastatique. Ce chiffre monte entre 47 et 75 % en cas de présence de métastases.(7)

En 1987 Greenwald étudie 536 patients ayant un cancer du poumon, de prostate, du pancréas ou urogénital. Il étudie de manière distincte la « pire douleur » et la « douleur typique ». 36% des patients n'ont pas de douleurs, 29% ont des douleurs typiques décrites comme légères, 30% comme modérées et 4% comme intenses. Pour la pire douleur, 20% la décrivent comme légère, 26% comme modérée et 19% comme intense.(8)

### **I-2-2-2. Après 1986**

Une étude prospective de validation des directives de l'Organisation Mondiale de la Santé de 1986.(5) pour la Prise en charge de la douleur cancéreuse est présentée par Zech DF Grond S Lynch en 1995. (9)

Il montre que pour les 2118 patients suivis, ils sont sous opioïdes (médicaments de palier III pendant 49% du temps de suivi (140 jours), 82% de ces traitements sont per os, 9% par voie parentérale. 76% des patients étaient bien soulagés, 12% malgré tous satisfaits et 12 % trouvaient un manque d'efficacité.

Malgré les recommandations des paliers progressifs par l'OMS, l'association de différents paliers surtout II et III qui n'a aucun intérêt thérapeutique étaient présents pour 21% et l'association palier I et II possiblement prescrit pour retarder le palier III représentait 8%.



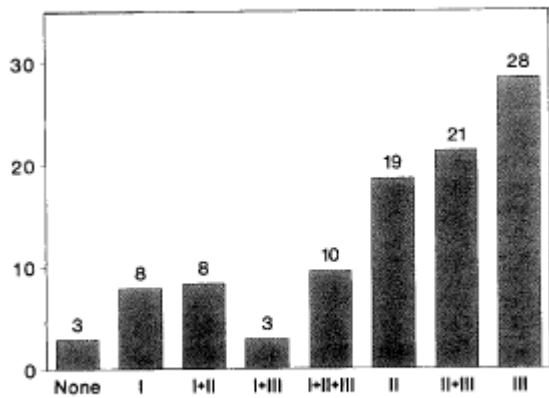


Fig. 1. Proportions of patients being treated on different steps of the WHO analgesic ladder (n = 2118 patients) (% patients).

D'après "Validation of world health organization guidelines for cancer relief : a 10-year prospective study Detlev F.J. Zech, Stefan Grond, John Lynch, Dagnar Hertel and Klaus A. Lehmann Pain 63(1995) 65-76 "

Une autre étude réalisé en 1994 montre que malgré des directives en 1994 visant à renforcer les premières, notamment pour inciter à l'utilisation des paliers, deux tiers des patients cancéreux sont douloureux et 42% ne recevaient pas d'antalgique adapté selon les paliers de l'OMS. (10)

Plus récemment Van Den Breuken, fait une revue de la littérature et montre que 33% des patients après le traitement oncologique continuent à avoir des douleurs. Cette proportion augmente à 59% pour les patients en cours de traitement curatif et deux tiers des patients ont des douleurs en phase avancée de leur cancer. Un tiers de ces douleurs est évaluée de modérée à très intense par les patients. (11)

Phase de traitement	Prévalence de la douleur [n patients évaluables]	Prévalence douleur modérée à forte [n patients évaluables]
Après traitement curatif (7 études)	33% (21-46%) [726 pts]	Absence de donnée
En cours de traitement (7 études)	59% (44-73%) [1408 pts]	36% [743 pts]
Cancer localement avancé, métastatique, fin de vie (22 études)	64% (58-69%) [9763 pts]	45% [3405 pts]
Toutes phases confondues (16 études)	53% (43-63%) [8088 pts]	31% [5441 pts]

Van den Beuken-van Everdingen MHJ : "Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years."

Annals of Oncology 2007; 18: 1437-1449

Une enquête interne de l'IGR de juin 2009 prospective observationnelle confirme ces chiffres un peu anciens : la prévalence des douleurs est de 62% (58% pour les patients vus en consultation ou hôpital de jour et 70% pour les patients en hospitalisation).

La prévalence de la douleur à travers de nombreux pays révèle donc des chiffres qui ne laissent plus planer de doutes quant à l'importance de leur place dans les pathologies cancéreuses. En fonction des études, 30 à 40 % des patient en cours de traitements actifs expérimentent la douleur et ces chiffres peuvent aller jusqu'à 70 à 90% en cas de phase avancée ou de progression de la maladie.

La douleur est une réalité prégnante de la prise en charge du patient atteint de cancer. Bien que les organisations internationales (OMS) donnent des recommandations de prise en charge, les douleurs restent présentes en proportion importante. Or trop souvent la douleur est mise au second plan par le patient ou ses médecins. L'objectif thérapeutique étant de « vaincre » le cancer. Cependant les patients continuent de souffrir pendant la prise en charge de leur cancer et même après. Les opioïdes ont permis d'améliorer nettement les douleurs de ces patients et Leur utilisation a tendance à se démocratiser.

### **I-2-3. Les opioïdes**

Très tôt dans la prise en charge de la douleur du cancer, les opioïdes ont été un allié puissant des médecins confrontés à ces situations difficiles. (12-14)

Les cancers sont générateurs de douleurs. Notamment lorsqu'il s'agit d'un cancer évolutif mais stabilisé par les traitements. Le cancer devient une maladie chronique où la douleur, l'anxiété et la détresse psychologique épuisent le patient.

Il est évident que la douleur de par son impact fonctionnel, psychologique, sur le sommeil, l'appétit et d'interactions sociales n'est pas compatible avec une qualité de vie satisfaisante.

De plus, il est maintenant établi que la douleur non contrôlée augmente le risque d'anxiété, de dépression et de la survenue d'éventuelles idéations suicidaires. (15)

La gestion de la douleur dans le cancer est donc un pilier pour assurer une qualité de vie décente aux patients, mais aussi pour augmenter leur adhérence et l'observance aux traitements proposés et elle ne peut plus être mise à l'écart par les professionnels de santé.

Ainsi l'Organisation Mondiale de la Santé recommande depuis 1986 l'utilisation des opioïdes pour le soulagement de la douleur cancéreuse. (5)

Elle préconise la montée en puissance des antalgiques avec le palier I comprenant le paracétamol, l'aspirine, les anti-inflammatoires, pour les douleurs légères et comme premier

recours En cas de non efficacité, le passage au palier II s'impose avec des morphiniques dit « faibles » c'est à dire la codéine, le dextropropoxyphène et plus récemment le tramadol. Le palier III est le dernier recours pour les douleurs résistantes aux paliers précédents ou particulièrement intenses, il est essentiellement composé des opioïdes. Le but de cette classification est de simplifier la prise en charge des patients douloureux.

## **II. Les Opioides**

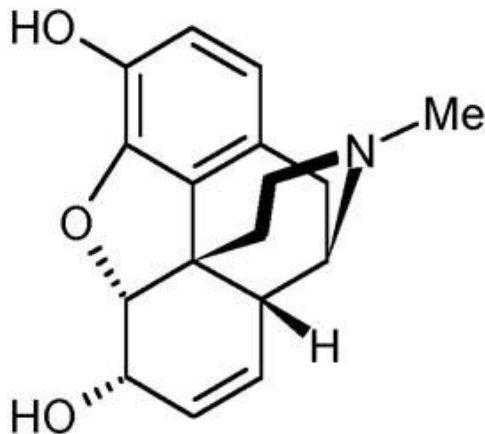
## II-1. Historique

Les opioïdes sont découverts avant la découverte de leurs récepteurs. En effet, la morphine est découverte en 1806. C'est un dérivé de l'opium des thébaines. Les autres opioïdes sont eux découverts au début du XXème siècle. Leur efficacité est découverte par des constatations cliniques empiriques.

Beaucoup plus tard les récepteurs sont mis en évidence : en 1971 Goldstein et al isole un récepteur opioïde chez l'animal (16). Par la suite, en 1973 la liaison ligand-récepteur spécifique est mise en évidence par 3 équipes indépendantes (Pert et Snyder, Simon et al., Terenius et al) (17-19). Puis les morphiniques endogènes sont découverts par Hughes et al. qui isolent la Met et la Leuénképhaline en 1975. (20) Des études fondamentales plus poussées identifient ensuite plusieurs classifications de récepteurs : Martin et al (1976), Lord et al (1976), Parternak et al (1980). (21-25)

## II-2. Les différentes molécules d'opioïdes

### II-2-1. La Morphine



Nom de spécialité: SkenanLP/MoscontinLP/ActiskenanLI/SevredolLI/oramorphLI®

La morphine ou 7.8 - Didéhydro-4-a-époxy-17-méthyl-3,6-mophinandiole,  $C_{17}H_{19}NO_3$

La morphine a une structure alcaloïde, elle a été isolée pour la première fois en 1806 par Friedrich William Sertuener à partir de l'opium du pavot.

Son usage thérapeutique a été dévié pour un usage récréatif, donnant ainsi une image de toxicomane aux patients nécessitant son usage, faisant ainsi le lit d'une fausse croyance de dépendance en cas d'instauration d'un tel traitement. Ces stigmates continuent à perdurer à travers le monde et freinent son usage destiné aux patients douloureux pour lesquels les opioïdes sont une solution simple et efficace.

C'est le traitement de référence en première intention du palier III de l'OMS pour les douleurs nociceptives dans la douleur cancéreuse. Bien qu'étant la plus ancienne des molécules opioïdes, elle n'a été recommandée par les spécialistes de la douleur pour les douleurs cancéreuses que depuis 1981. Ces conseils d'experts sont motivés par sa sûreté et son efficacité, son faible coût et son accès facile. (26, 27)

Elle est recommandée par la WHO en première intention depuis 1986 puis plus récemment en 1996 puis par les Standards Options et Recommandations en France en 2002. Une revue de la littérature en 2010 par le Cochrane data base confirme sa place prépondérante dans la douleur cancéreuse. (5, 28-30)

Les caractéristiques pharmacologiques de la morphine per os en LI sont maintenant bien connues.

Elle possède une biodisponibilité de 20-40% du fait d'un important 1<sup>er</sup> passage hépatique.

Elle est transformée en Morphine 3 Glucuronique et Morphine 6 Glucuronique, ainsi qu'en normorphine dans le foie. Mais seule le M6G a une activité pharmacologique antalgique.

La  $\frac{1}{2}$  vie est de 2h, sa durée d'action de 4h, et son délai d'action per os est de 45 à 60 minutes. L'insuffisance rénale est responsable de l'accumulation de M6G et de normorphine. Cette dernière étant source de myoclonies et entraîne une accumulation pouvant se compliquer d'effets indésirables de surdosage.

Elle est donc particulièrement adaptée à un traitement « d'urgence » et avec la commercialisation de forme à libération prolongée, permet la mise en route d'un traitement de fond quand il est nécessaire.

La prise du traitement de fond est bi-quotidienne avec des interdoses (ou entre doses) de fond possible en cas de douleur. Le traitement de fond LP a un délai d'action de 2 heures et une durée d'action de 12 heures.

Les formes d'administration sont multiples: orale sous forme de gélules, comprimés ou liquides ; intraveineuse avec des ampoules de chlorhydrate de morphine de concentrations et volumes variables. Ces formes injectables peuvent être administrées en intraveineux, sous-cutanées, intraventriculaires, péridurales ou intrathécales.

Coût d'un traitement per os :

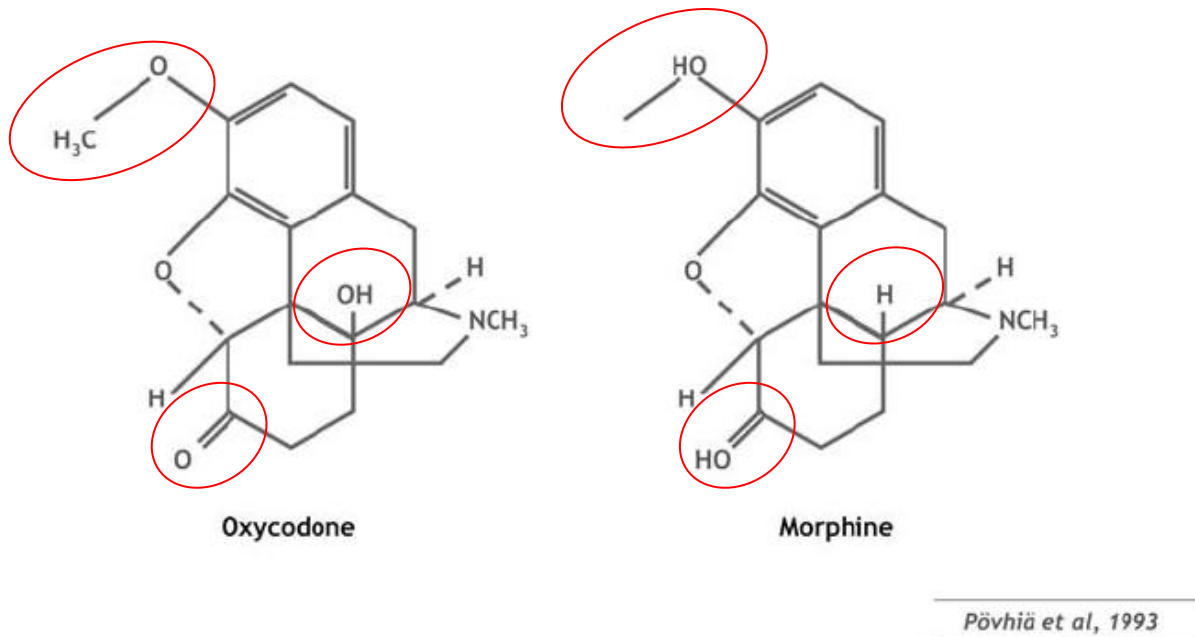
De 0.31 à 3.55 euros par gélule ou comprimé soit 0.62 à 7.1 euros par jour

Pour un traitement de 60mg

Coût journalier : 1.32 euros

(31)

## II-2-2. L'Oxycodone



Nom de spécialité: OxycontinLP/OxynormLI®

L'oxycodone est découverte en 1916 et introduite en pratique Clinique en Allemagne en 1917 (Falk 1917).

C'est un opioïde semi synthétique.

Son mode d'action est comparable à celui de la morphine (agoniste des récepteurs  $\mu$ ). Cependant elle a une liaison agoniste au récepteur  $\mu$ -opioïde plus forte et beaucoup plus faible pour les récepteurs  $\delta$ -opioïde et les récepteurs  $\kappa$ -opioïde. ( $K_i = 18 \pm 4 \text{ nM}$  pour le récepteur  $\mu$  pour  $958 \pm 499$  et  $677 \pm 326$  pour les récepteurs  $\delta$ -opioïde et  $\kappa$ -opioïde respectivement).

Sa biodisponibilité est meilleure comparée à celle de la morphine entre 60 et 87%. Cette particularité s'explique par un faible premier passage hépatique. (32-35)

Le métabolisme est hépatique via les cytochromes CYP2D6 et CYP3A4. Certains métabolites sont inactifs comme la noroxycodone, noroxymorphone et un autre comme l'oxymorphone est un métabolite actif possiblement responsable d'une grande part de l'effet antalgique. L'oxymorphone est produit en très faible concentration (1/30 de la molécule mère).

Le délai d'action per os est de 45 à 60 minutes avec un pic d'efficacité atteint entre la 2ème et la 4ème heure. (36)

Malgré une fixation protéique importante, ses propriétés physicochimiques rendent la molécule dialysable.

La durée d'action est de 12 heures pour la forme avec une concentration max Tmax.à 2, 6 heures; et une demi vie T1/2 de 8 heures pour la forme à libération prolongée. (37)

Le délai d'action de la forme à libération immédiate est de 1h, et sa durée d'efficacité est de 6-8h.

Lors des prises répétées d'oxycodone à libération prolongée, l'équilibre plasmatique est atteint en 24 heures permettant des ajustements de dose quotidiens si nécessaire. (38)

En cas d'insuffisance rénale il existe un risque d'accumulation de la molécule mère non métabolisée et de l'oxymorphone.

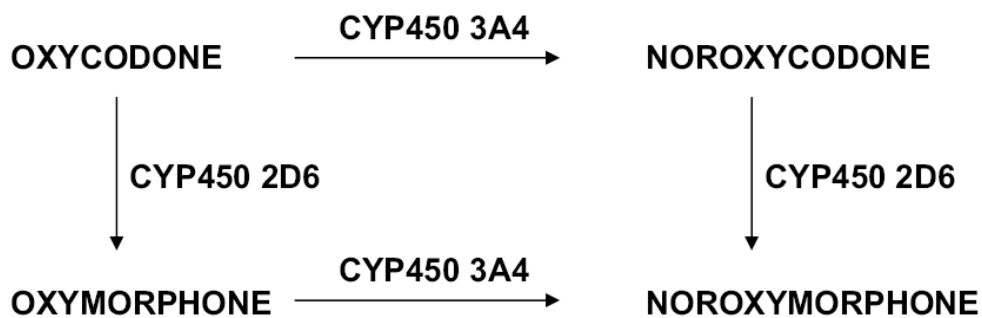


Figure 1 Oxycodone metabolic pathways (Kress 2005).

*Kress HG. 2005. International Forum on Pain medicine, May 2005, Sofia*

L'oxycodone a prouvé son efficacité et sa bonne tolérance dans la prise en charge de la douleur cancéreuse au travers de nombreuses études comme celle de Bancofiore de 2006. (39)

L'oxycodone dans les pays développés est devenu un pilier de la prise en charge de la douleur dans le cancer. Les prescriptions d'oxycodone étant égales voire parfois supérieures à la morphine. L'engouement ces dernières années pour cette molécule pour laquelle les données de la littérature scientifiques prouvent la confiance mise en elle par les professionnels, ne doit pas faire oublier les opioïdes plus simples, plus anciens et moins coûteux comme la morphine. Elle est disponible per os en gélule ou orodispersible, en forme libération immédiate et en comprimés pour la forme à libération prolongée. Elle existe aussi en forme injectable utilisable en intraveineux ou par voie sous-cutanée.

Coût du traitement per os:

De 0.54 à 3.14 par comprimé soit 1.08 à 6.28 euros par jour.

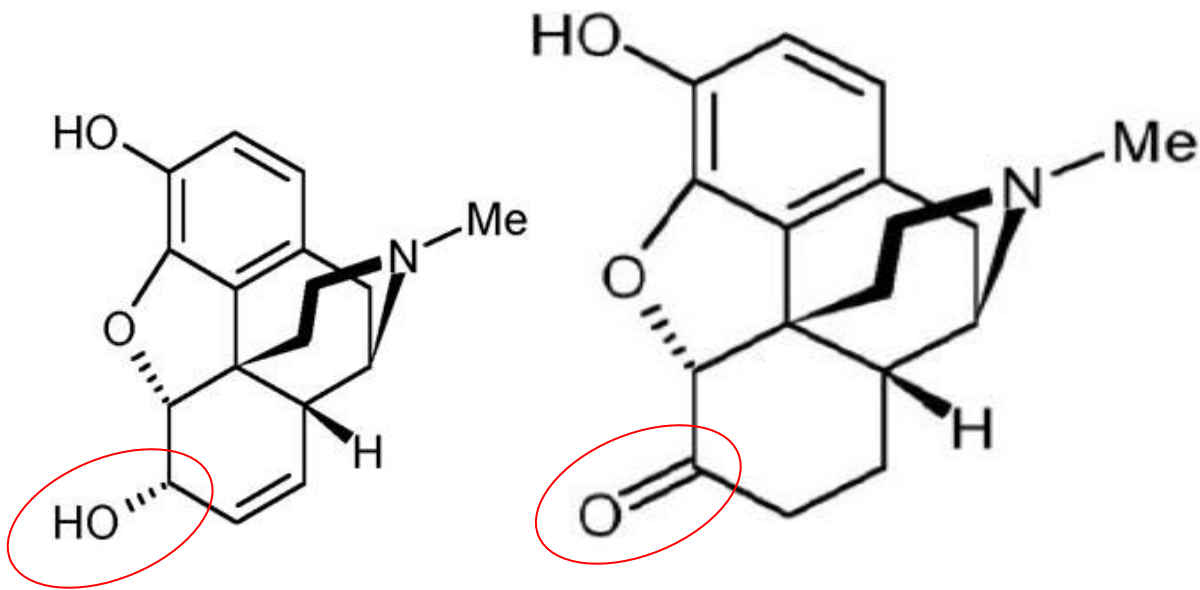
Coût journalier pour un traitement EMO 60mg de morphine (soit 40mg d'oxycodone)

2.14 euros

(31)



## II\_2\_3. L'Hydromorphone



morphine

hydromorphone

Nom de spécialité: SophidoneLP ®

L'Hydromorphone est un Agoniste  $\mu$  et  $\delta$ , également semi-synthétique. Elle a été découverte par Knoll dans les années 1920 en Allemagne et introduite en 1926 en clinique. (40)

Elle a été reconnue sûre et efficace depuis de nombreuses années. (41)

Sa Biodisponibilité orale est classiquement de 36 % (22-62%), avec un pic de concentration en 1h. Le métabolisme est hépatique avec une transformation en H3G, mais pas de H6G ce qui expliquerait en partie la meilleure tolérance de l'hydromorphone lors des rotations d'opioïdes. L'élimination rénale dont 40% sous forme non métabolisée entraîne des risques d'accumulation chez l'insuffisant rénal, de plus H3G aurait une certaine neurotoxicité.

La  $\frac{1}{2}$  vie est de 12h et le délai d'action est de 60min. (42, 43)

Elle est acceptée comme une alternative à la morphine par la WHO en 1990 en cas de résistance à la morphine ou d'effets secondaires. C'est un traitement de seconde ligne dans les douleurs cancéreuses. (44)

Elle est également recommandée en France en seconde intention en cas de résistance au traitement morphinique ou d'intolérance. (29, 45)

Elle tient une place intéressante dans l'arsenal thérapeutique, cependant sa disponibilité en France est réduite à la forme à libération prolongée. Elle n'est pas disponible sous forme injectable ni en forme à libération immédiate, rendant ainsi difficile une cohérence de traitement par hydromorphone surtout en cas d'effets secondaires. Cela oblige en effet à

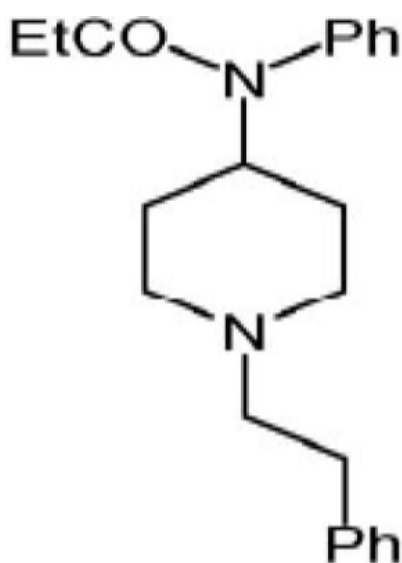
utiliser des formes à libération immédiate d'autres opioïdes (morphine ou oxycodone) pour les interdoses.

Coût : de 0.97euros à 4.39 euros par gélule soit 1.94 à 8.78 euros par jour

Coût pour une dose d'hydromorphone de 8mg/j : 1.94 euros

(46)

## II\_2\_4. Le Fentanyl



### II\_2\_4\_1. Transdermique

Nom de spécialité: Matrifen/Durogesic®.

Le fentanyl est découvert en 1956 avec une utilisation surtout anesthésique, puis il est mis sur le marché aux USA en 1992, en Allemagne 1995 et en France en 1997.

C'est un agoniste opioïde synthétique phenyl piperidine au pouvoir analgésique décrit comme très puissant.

Le fentanyl est une molécule de bas poids moléculaire, et avec un caractère liposoluble important. Elle a une excellente biodisponibilité (90%).

Sa forme transdermique a un délai d'efficacité de 6 à 12 heures après application, et a une stabilisation (steady state) à 1-6 jours. Lors de l'ablation du patch, l'élimination peut atteindre jusqu'à 24 heures. (47)

Le fentanyl a donc une AMM en France pour les douleurs cancéreuses stables (douleur contrôlée soit une douleur cotée à moins de 4 sur l'échelle numérique avec la prise de moins de 3 interdoses par jour). (29)

Le problème est l'absence de forme à Libération Immédiate à l'inverse de la morphine ou de l'oxycodone. En effet, les fentanyl transmuqueux ne sont pas à considérer comme des interdoses classiques de part leurs caractéristiques pharmacologiques. Ils n'ont en effet l'AMM que pour les accès paroxystiques douloureux.

Le fentanyl transdermique a été largement étudié au cours des années 1990, ce qui a étayé son intérêt dans le cadre des douleurs cancéreuses. Il est maintenant bien connu par les spécialistes et l'ensemble de la communauté médicale.

Il est particulièrement indiqué pour les patients insuffisants rénaux, par son métabolisme hépatique exclusif. (48-51)

Néanmoins, il existe quelques limites de l'usage à cette forme galénique pourtant très intéressante: son adhérence parfois incomplète en cas de sueur ou d'ablation fortuite par les patients, une diffusion plus rapide en cas de fièvre pouvant entraîner des surdosages ou encore la faible absorption à partir de 3 patchs limitant les traitements de patients avec des fortes doses.

Cout plus important comparativement aux autres opioïdes

De 6,24euros à 23,25 euros par patch de 72 heures soit un cout journalier de 2.08euros à 7.75 euros.

Coût journalier pour un patch de 25µg :2.83 euros

(52)

## **II-2-4-2. Transmuqueux**

Nom de spécialité : Instanyl®, Pecfent®, Effentora®, Abstral®, Actiq®.

L'utilisation des Fentanyl par voie transmuqueuse est également très récente, cette galénique tente de répondre à une entité sémiologique décrite par Portenoy en 1990. (53)

Le plus ancien d'entre eux a eu son Autorisation de Mise sur le Marché en 2006.

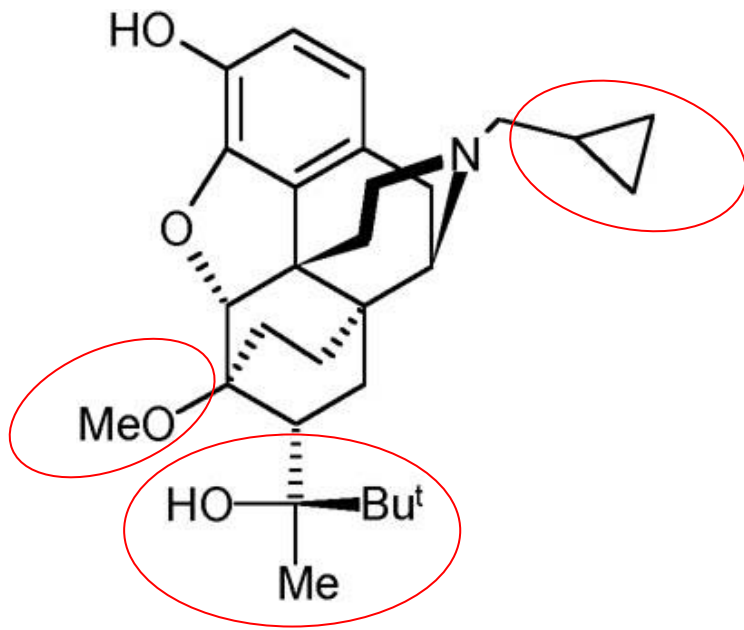
Le fentanyl transmuqueux est un traitement de crise exclusivement. Il permet de gérer les Accès Douloureux Paroxystiques (ADP) et son utilisation reste peu fréquente en douleur chronique cancéreuse comparativement aux autres formes de traitement opioïde. Ils ne sont en tout cas pas un traitement antalgique se suffisant à lui-même de par ses caractéristiques pharmacocinétiques. Ils ne doivent être instaurés que lorsqu'il existe déjà un traitement de fond bien conduit et dans des situations bien déterminées par la Haute Autorité de Santé (au

minimum l'équivalent de 60 mg de morphine per os et il ne doit pas être utilisé plus de 4 fois au cours d'une journée)

Son utilisation est freinée par une nécessité de titration pour chaque initiation sur plusieurs accès douloureux paroxystiques. Il existe un débat quand à la définition des ADP et donc de leur traitement.

Ces nouvelles formes de fentanyl présentent tout de même un réel intérêt pour les spécialistes par leurs voies d'utilisation (buccale, sub linguale, intra nasale, etc.). (54-56)

## II-2-5. La Buprénorphine



Nom de spécialité : Temgesic®, Subutex®.

La buprénorphine est un agoniste  $\mu$  partiel et antagoniste kappa. Elle est disponible par voie sublinguale ce qui évite le 1<sup>er</sup> passage hépatique (biodisponibilité orale 16%) et permet une pharmacocinétique proche des voies parentérales.

Cette molécule a une demi-vie plasmatique de 5h.

Son délai d'action est de 15-60 min, avec un pic (Tmax) à 2-3h, et une durée d'action de 8h.

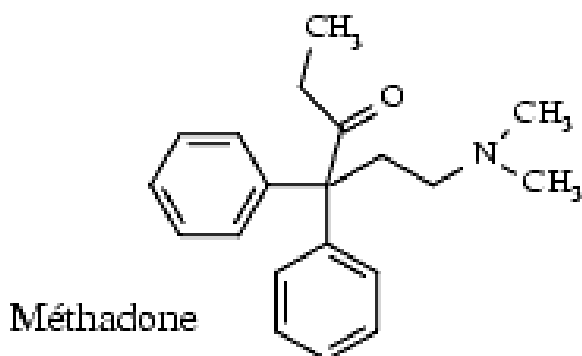
Son métabolisme se fait au niveau hépatique avec transformation en métabolites inactifs éliminés au 2/3 par voie digestive et pour 1/3 par les urines.

L'insuffisance rénale modifie peu la pharmacocinétique.

Elle existe en dosette de 0,2 mg soit 6 mg en équivalent morphine orale (ratio de 30 environ).

Elle est peu utilisée en douleur cancéreuse du fait de l'absence de forme LP rendant difficile le suivi d'un traitement de fond. Dans d'autres pays elle est disponible en forme transdermique pour une libération prolongée, et fait parti de l'arsenal d'antalgiques. De plus, ses caractéristiques agoniste-antagonistes rendent difficile le passage de la buprénorphine aux autres opioïdes. Enfin son utilisation en substitution a stigmatisé son image.

## II-2-6. La Méthadone (Cf III\_ METHADONE)



La méthadone ou CHLORHYDRATE DE METHADONE est disponible en France suite à une demande d'AMM initialement de l'AP-HP pour le traitement des toxicodépendants. Le laboratoire Bouchara a poursuivi sa commercialisation sous forme buvable et gélule.

Elle a donc une Autorisation de Mise sur le Marché pour la substitution de l'héroïne pour les adultes de plus de 15 ans.

(Cf. Annexe A)

Pourtant malgré l'absence d'AMM en douleur cancéreuse, son utilisation se développe dans cette indication. Elle fait même partie de recommandation par l'AFSSAPS en 2010.(57)

Au vue de la complexité d'utilisation, son instauration se fait par des équipes expérimentées en hospitalisation. Mais le renouvellement peut être réalisé par un médecin généraliste, ce d'autant qu'il est à réaliser tout les 14 jours.

Il existe deux formes :

### II-2-6-1. La forme buvable

La forme buvable, disponible en sirop. Elle est disponible avec différents dosage :

Sirop à 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5 ml, 20 mg/15 ml, 40 mg/15 ml et 60 mg/15 ml : récipients unidoses en Flacon unitaire.

Les Excipients contenus dans les flacons sont de l'Acide sorbique, du glycérol, du D-xylose, une solution de saccharose (2 g/unidose de 3,75 ml, 4 g/unidose de 7,5 ml, 9 g/unidose de 15 ml) et du concentré pour sirop d'orange amère, eau purifiée.

La solution buvable contient de l'alcool en faible quantité (Titre alcoolique : 1,8% v/v, correspondant à 14 mg d'alcool par ml de sirop).

Ce médicament contient donc 14 mg d'alcool par ml de sirop d'où son usage restreint aux patients de plus de 15 ans.

Et sa teneur en saccharose varie en fonction du dosage :

- Environ 2 g de saccharose par récipient unidose de 5 mg/3,75 ml.
- Environ 4 g de saccharose par récipient unidose de 10 mg/7,5 ml.
- Environ 9 g de saccharose par récipient unidose de 20 mg/15 ml, ou 40 mg/15 ml ou 60 mg/15 ml.

Prix:

1,14 euros (1 unidose 5 mg/3,75 ml).

1,24 euros (1 unidose 10 mg/7,5 ml).

1,43 euros (1 unidose 20 mg/15 ml).

1,52 euros (1 unidose 40 mg/15 ml).

1,61 euros (1 unidose 60 mg/15 ml).

Coût journalier (avec un ratio de 1:4 pour 60 mg d'équivalent morphine orale) :3.42 euros

## **II-2-6-2. La forme gélule**

Il existe également des formes en gélules disponible depuis le 14/04/2008 de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg.

Cette forme contient des excipients dont voici la liste :

Carmellose sodique, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté.

Enveloppe de la gélule : Gélatine, dioxyde de titane (E171), oxydes de fer (E172) rouge, noir ou jaune.

Prix :

gélule 1 mg: 3,17 €

gélule 5 mg: 5,14 €

gélule 10 mg: 5,89 €

gélule 20 mg: 7,39 €

gélule 40 mg: 8,03 €

Soit un coût journalier de 15.42 euros pour 15mg/j  
(pour un EMO à 60 mg en utilisant un ratio de 1 :4)

La pharmacopée en opioïdes est devenue fournie au cours des années. Les différents opioïdes aujourd'hui disponibles sont utilisés de manière courante par les médecins douleur. De plus, au delà de cette diversité de molécules, le clinicien a parallèlement à sa disposition plusieurs voies d'administrations disponibles pour s'adapter au mieux des diverses situations cliniques rencontrées.

## II-3. Les différentes voies d'administration

Le progrès de la pharmacologie permet d'utiliser différentes voies d'utilisations en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques des molécules, de l'état clinique du patient, et des préférences de celui-ci. Ces voies permettent également de se rapprocher des sites d'actions des opioïdes et donc d'être de la plus efficace possible avec le moins d'effets indésirables possible.

La voie IV/SC est disponible en France pour la morphine, l'oxycodone, le fentanyl. L'hydromorphone est disponible en IV dans certains pays (USA) mais pas en France.

La voie PO est utilisée de manière privilégiée, elle est disponible pour de nombreuses spécialités (Morphine, Hydromorphone, Oxycodone, Méthadone)

La voie transdermique est limitée au fentanyl.

Récemment la voie transmuqueuse pour les fentanyls d'action rapide a vu le jour avec des utilisations buccale, gingivale, sub-linguale, et intra-nasale.

Pour des indications plus spécifiques en cancérologie, il existe des voies spinales comme l'épidurale et l'intradurale notamment pour la morphine, l'hydromorphone et le fentanyl/sufentanyl. Plus récemment se sont développés des systèmes implantés qui sont maintenant remboursés (2008) qui permettent l'administration continue d'antalgiques en intrathécal (58)

La voie intrarectale pour la méthadone est également utilisée aux USA. (59, 60)

La multiplicité de ces voies permet de répondre à des problématiques cliniques de manière la plus adaptée au patient.

Malgré les différentes voies possibles, les effets indésirables sont une contrainte importante pour le patient en cas de traitement opioïde. Ils sont source de moindre observance et compliquent très souvent la prise en charge.



## **II-4. Les effets Indésirables des traitements opioïdes**

Une revue systématique sur les effets indésirables des opioïdes a été réalisée par Mc Nicols en 2003. Elle a inclue 67 études randomisées contrôlées, non randomisées et des case reports portant sur 3991 patients (61) pour analyser les effets secondaires sous opioïdes mis en place pour des douleurs cancéreuses ou non.

On peut lister les effets indésirables (qui peuvent parfois mettre en échec un traitement antalgique de palier III) comme suit, en sachant que cette liste analyse les plus fréquents d'entre eux.

### **II-4-1. La sédation, la somnolence**

Elle s'observe plus fréquemment à l'initiation ou lors d'une augmentation significative du traitement opioïde. Elle est souvent transitoire et peut se percevoir comme une « récupération » après soulagement d'une douleur aigue. On parle souvent de récupération de la dette de sommeil.

Il faut savoir éduquer le patient pour limiter les prises d'alcool et sa conduite automobile. Il est également important de rester vigilant quand aux autres médicaments induisant une sédation (antihistaminique, anxiolytique, anti dépresseur) ; ainsi qu'aux médicaments pouvant interférer avec le métabolisme des opioïdes.

## II-4-2. Les nausées et les vomissements

Ils sont estimés de 10 à 70% par Chernyl. Les mécanismes physiopathologiques sont souvent multiples : stimulation médullaire de la trigger zone, stase gastrique, sensibilité vestibulaire importante. (62, 63)

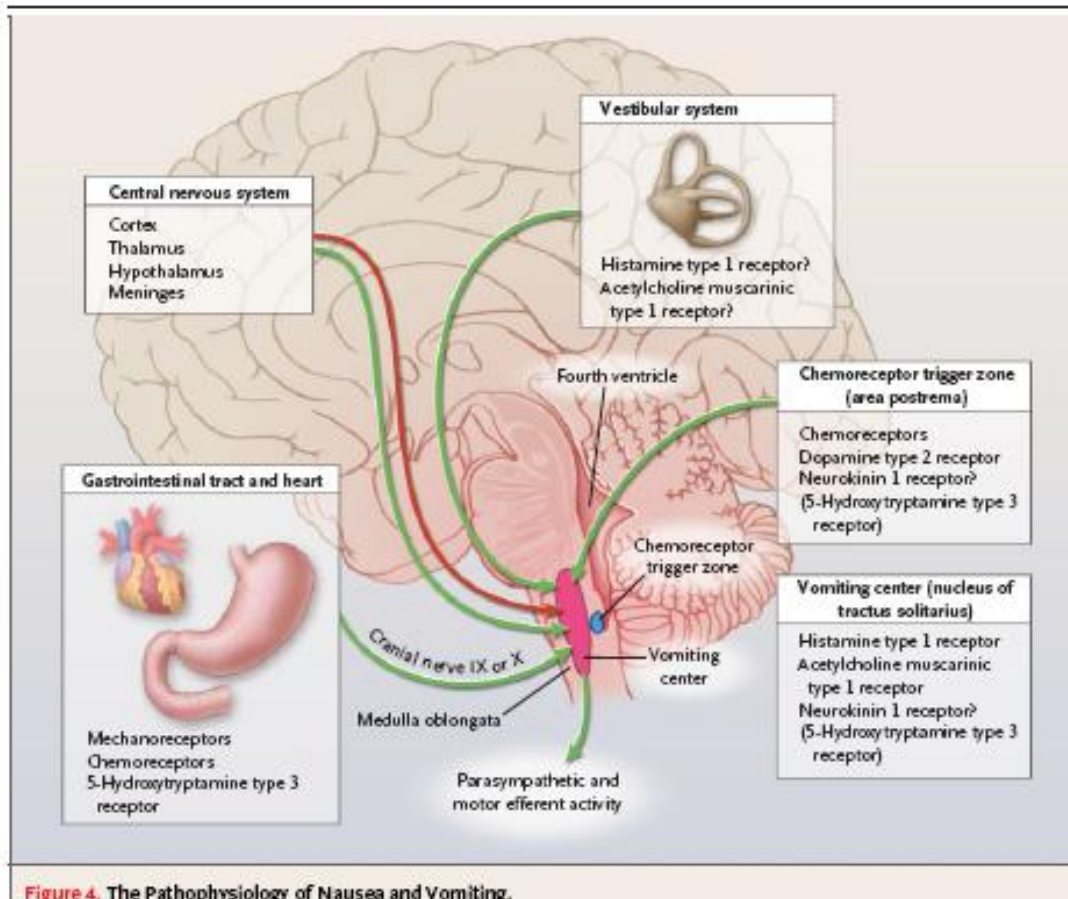


Figure 4. The Pathophysiology of Nausea and Vomiting.

*D'après Case A 58-Year-Old Man with Esophageal Cancer and Nausea, Vomiting, and Intractable Hiccups Eric L. Krakauer, Andrew X. Zhu, Brenna C. Bounds, Dushyant Sahani, Kevin R. McDonald, and Elena F. Brachtel N Engl J Med 2005; 352:817-25(63)*

Chez les patients cancéreux, il faut d'abord penser à éliminer une autre cause que la iatrogénie: cause organique (hyper calcémie, carcinose, occlusion...) ou identifier un effet indésirable du traitement oncologique spécifique. En effet, la plupart du temps les nausées et les vomissements induits par opioïdes sont temporaires et disparaissent en 24-48h.

### **II-4-3. La confusion et les hallucinations**

Elles surviennent à l'instauration ou en cas d'augmentation de traitement opioïde, une cause organique ou d'autre iatrogénie est à rechercher particulièrement chez le patient cancéreux. En effet, en fin de vie, les troubles cognitifs sont fréquents et ne sont pas liés à un traitement morphinique. En cas d'imputabilité des opioïdes, il faut savoir rechercher des insuffisances d'organe (rénale notamment). Les hallucinations et la confusion sont réversibles à la diminution voire à l'arrêt du traitement morphinique. (64)

### **II-4-4. Les myoclonies**

Elles sont peu fréquentes et leur mécanisme est mal connu. Toujours est-il que leur survenue est dose dépendante. Elles sont habituellement décrites comme des spasmes et des exacerbations de mouvements involontaires particulièrement lors de l'endormissement ou d'épisodes de somnolence. Le plus souvent elles sont décrites comme d'intensité moyenne et sont réversibles à la diminution du traitement. Pourtant dans de rares cas, elles peuvent être une cause importante d'altération de la qualité de vie, notamment lorsqu'elles entravent les gestes de la vie quotidienne.

Elles sont retrouvées dans la littérature exclusivement sous la forme de cas cliniques. Mc Nicols recommande l'instauration en cas de persistance de myorelaxant (benzodiazépine, dantrolène, baclofène). (65-67)

### **II-4-5. Le prurit**

Il est très occasionnel et se retrouve surtout en cas d'administration péridurale ou intrathécale. Le mécanisme est probablement dû à une libération histaminique lors des administrations. De récentes données relient le prurit chronique à des liaisons aux récepteurs opioïdes kappa. (67-69)

### **II-4-6. La dépression respiratoire**

Il s'agit de l'effet indésirable le plus redouté lors de l'instauration du traitement opioïde. Son mécanisme physiopathologique implique les centres respiratoires du cerveau par une action directe des morphiniques. Son intensité est donc dose dépendante, et se manifeste par une

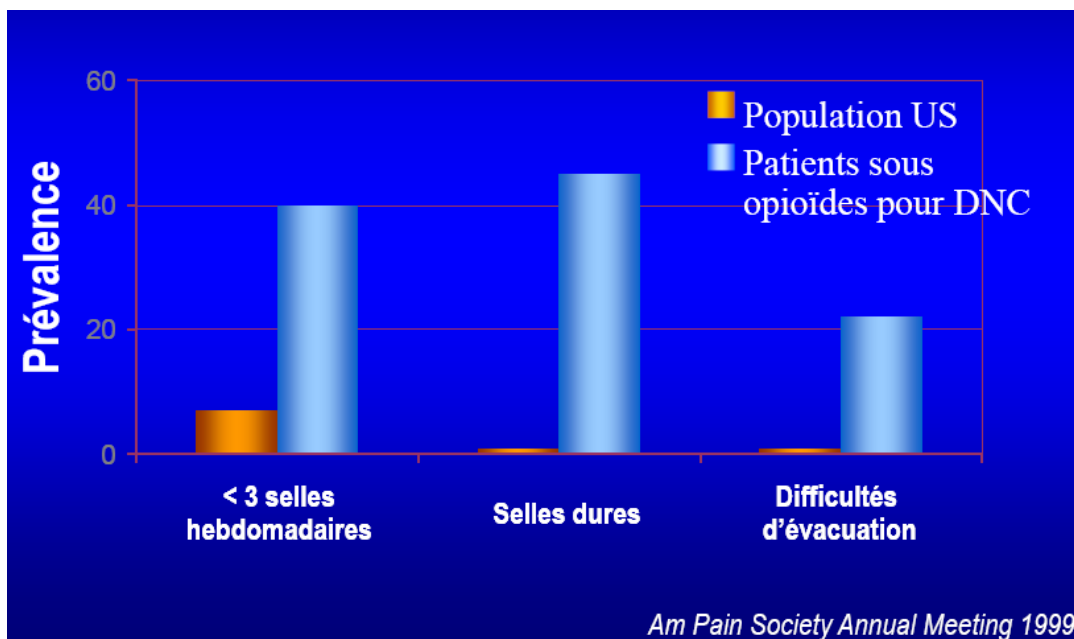
bradypnée allant parfois jusqu'à l'apnée. Cependant elle est rare chez les patients ayant un traitement au long cours avec des adaptations de dose progressive, de plus elle est toujours précédée de somnolence. L'augmentation de CO<sub>2</sub> par la bradypnée permet de maintenir une fréquence respiratoire par stimulation des centres respiratoires centraux pendant un certain temps. Ce qui explique l'aggravation paradoxale de la fonction respiratoire lors de l'instauration de l'oxygénothérapie. (70)

Il est comme pour tous les autres effets secondaires, primordial de vérifier l'absence de pathologie pouvant mimer la dépression respiratoire induite par les traitements opioïdes tel qu'une pneumonie, une embolie pulmonaire, une cardiopathie. (71)

Il est essentiel de vérifier l'absence d'implication éventuelle d'autres médicaments déprimeur respiratoire (benzodiazépine). (29, 72)

## II\_4\_7. La constipation

Elle est quasiment systématique chez les patients sous opioïdes et presque inévitable. C'est un symptôme très gênant pour les patients et qui atteint fortement leur qualité de vie car il n'y a pas de tolérance pour cet effet secondaire indésirable, à l'inverse de la plupart des autres. (61)



Elle est probablement pluri factorielle, vidange gastrique ralentie, diminution du péristaltisme abdominal, et un transit ralenti. Elle s'explique physiologiquement par l'action des molécules opioïdes sur les récepteurs mu intestinaux. (67)

De nombreux articles ont étudiés les différents traitements laxatifs. Il a même été étudié l'antagonisme des récepteurs  $\mu$  : la naloxone par voie orale et un traitement à base de

méthylaltréxone en sous-cutanée ont été développés. Le but de ces prises per os et sous-cutanée est de limiter la fixation des opioïdes sur les récepteurs intestinaux. (73-80)

La Méthylaltréxone (ou RELISTOR®) doit être réservée aux constipations réfractaires à un traitement laxatif bien conduit, après exclusion de syndrome occlusif dû à une extension péritonéale d'une néoplasie. Elle permet de bloquer les récepteurs  $\mu$  périphériques sans action centrale. De récentes études montrent son efficacité pour les constipations induites par les opioïdes. (78-81)

Pourtant malgré l'existence de tels traitements d'effets secondaires, la constipation reste souvent une gêne importante pour les patients.

En France, il existe des recommandations de prise en charge de la constipation induite par les opioïdes rédigés par la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs. Celle-ci prône la mise en route systématique d'un traitement laxatif en cas de traitement opioïde en plus des règles hygiéno-diététiques.

Cf. Annexe B

## **II\_4\_8. L'action sur les muscles lisses**

La rétention aigue d'urine

Elle est due à une augmentation du tonus des fibres circulaires du sphincter vésical et une diminution de la tonicité des fibres longitudinales, il existe un risque initial de rétention d'urine, notamment lors du début de traitement.

Le myosis

Il marque une imprégnation morphinique et n'est en aucun cas un signe de gravité.

### **Conclusion :**

Les opioïdes sont maintenant un traitement indispensable en douleur cancéreuse quelle que soit la voie d'administration ou l'opioïde. (14) Les effets secondaires sont bien décrits et des recommandations existent pour leur prise en charge.

Pourtant parfois les limites des traitements opioïdes apparaissent. Il n'est pas rare que l'utilisation d'un opioïde soit limitée par la survenue d'effets secondaires ou que malgré l'augmentation des doses, il reste insuffisamment efficace. Ces problèmes d'utilisation ont poussé les spécialistes à développer une technique permettant de pallier ce problème : la rotation d'opioïde.

# **III. La Rotation des opioïdes**

### **III-1. Introduction : définition et épidémiologie**

La définition de la rotation d'opioïde correspond à un changement de molécule ou à un changement de voie d'administration d'un opiacé. Le but de ce changement est une amélioration de la prise en charge de la douleur.

Parfois le traitement opioïde ne permet pas d'avoir une balance efficacité/effets secondaires acceptable. D'après Cherny jusqu'à 30% des patients sous opioïdes n'arrivent pas à atteindre une analgésie correcte ou avec des effets secondaires trop important ou les deux. (82, 83) Depuis environ 1990, grâce à la commercialisation de différents morphiniques, les médecins de la douleur réalisent des rotations d'opioïdes.

Le but de la rotation est de retrouver une efficacité en cas de tolérance ou d'inefficacité et/ou de faire disparaître (ou diminuer) des effets secondaires devenus intolérables dûs à l'opioïde initial.

Les douleurs rebelles et réfractaires ne sont plus rares en oncologie et elles se caractérisent par une balance bénéfices/effets secondaires médiocre et requièrent plus fréquemment ce type de pratique. Les indications parfois difficiles à identifier doivent être bien maîtrisées par le clinicien.

La raison de la rotation s'étend dans certains pays comme les Etats Unis au coût des antalgiques (84). C'est également une préoccupation majeure dans les pays en voies de développement.

C'est un outil thérapeutique dont les mécanismes d'action ne sont pas parfaitement connus mais dont l'efficacité et la sûreté n'est plus à démontrer. La base de cette pratique est le principe d'équianalgésie, c'est-à-dire l'équivalence d'effet antalgique sur une même douleur par des opioïdes différents. Cette équianalgésie se base sur des données pharmacologiques et cliniques, et les ratios d'équivalence entre les molécules sont toujours réactualisés en fonction des données de la littérature. (85-87)

Il est donc indispensable de connaître les indications, les bases théoriques, la réalisation et les limites de la rotation d'opioïdes.

## **III-2. Pourquoi faire une rotation**

Plusieurs éléments peuvent mener les praticiens à réaliser une rotation d'opioïdes. Cette pratique a été établie par Portenoy dans les années 1990 devant la multiplication de la pharmacopée antalgique opioïde. (88)

Elle est affirmée par la suite notamment par Bruera et son équipe en 1995 grâce à une étude rétrospective incluant 80 patients bénéficiant d'une rotation d'opioïdes pour des effets secondaires intolérables ou une douleur mal contrôlée dans son unité de soins palliatifs.

La rotation a été efficace dans 73% des cas et la dose en équivalent morphine orale a été significativement diminuée. (86)

Depuis plus de 15 ans cette technique s'est perfectionnée et l'efficacité de cette technique dépasse aujourd'hui les 80%. Mercadante l'a vérifié dans une étude rétrospective en 2009. (89)

Elle se base surtout sur des constatations cliniques (avant d'avoir eu des théories expliquant ces phénomènes) qui sont d'abord l'amélioration de la balance bénéfice/risque ou efficacité/effets indésirables des opioïdes, observée en clinique.

### **III-2-1. Tolérance**

Tout d'abord la tolérance est décrite comme une situation où une dose produit un effet diminué en intensité après répétitions des doses ou quand il y a besoin d'augmentation de la dose pour obtenir un effet observé à la dose initiale. (90, 91)

Il n'existe pas de dose limite pour l'usage des opioïdes, pourtant après avoir exclu une progression de la maladie (qui requiert une augmentation de dose) le praticien peut être pris dans un engrenage d'augmentation de dose avec une efficacité temporaire. Il n'existe pas de repère d'augmentation de dose, ce phénomène est donc à l'appréciation de chacun et les spécialistes doivent être vigilants à cette manifestation d'une perte d'efficacité de leur traitement. (29, 92, 93)

Mal expliquée au niveau neurophysiologique, des hypothèses se distinguent pour expliquer ce phénomène clinique.

La théorie de la tolérance croisée incomplète:

Elle se base sur une capacité de tolérance et d'effets indésirables possible entre les différents opioïdes mais sans reproductibilité sur un même individu. Elle pourrait avoir une caractéristique comportementale et pharmacologique. (29)



Elle est néanmoins une réalité clinique reconnue, malgré l'absence d'éléments francs dans la littérature scientifique. (14, 87, 92, 94-99)

La théorie des métabolites :

Les métabolites ont possiblement une place plus ou moins importante dans l'analgésie, via des voies de bio transformations individuelles pour chaque individu et pour chaque opioïde. Ils ont également une part importante dans la survenue d'effets indésirables. Ceci est notamment bien établi pour le M6G métabolite de la morphine ayant une activité antalgique. (100) et surtout responsable en cas d'accumulation de la survenue d'effets secondaires avec les métabolites tel que le M3P et la normorphine. (101, 102)

Un changement de molécule ou de voie permet de faire disparaître ou diminuer ces métabolites.

La théorie des récepteurs témoignant d'un mécanisme d'action différents en fonction des opioïdes :

Il semble que les opioïdes même s'ils interagissent tous avec les récepteurs morphiniques ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), la liaison aux récepteurs est différente en fonction de l'opioïde. Il existe des affinités différentes en fonction des opioïdes ce qui pourrait être d'autant plus vrai qu'il existe différents sous types de récepteur ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ..). (103)

De même, il pourrait y avoir une efficacité variable des récepteurs en fonction des différents sous types de récepteurs mise en jeu. (29)

### **III-2-2. Effets Indésirables**

La rotation (si la diminution de dose n'est pas une solution satisfaisante ou possible) permet de faire disparaître les effets indésirables devenus intolérables pour les patients.

Il est à noter que la constipation reste systématique avec tous les traitements morphiniques, avec une faible efficacité de la rotation sur ce symptôme.

La survenue d'insuffisance d'organe (insuffisance rénale ou hépatique) peut majorer ces effets secondaires. Un changement de molécule de métabolisme différent permet d'éviter l'accumulation de métabolites et donc la survenue d'effets secondaires. Par exemple, le passage de la morphine au Fentanyl est des plus pertinents en cas d'insuffisance rénale.

Le choix de la molécule implique donc une connaissance de ses caractéristiques pharmacologiques. (104, 105)

### **III-2-3. Impossibilité de voie**

L'impossibilité de certaines voies d'administration et donc un changement de voie d'administration est pour de nombreux auteurs une part intégrante de la rotation des opioïdes.

L'exemple le plus fréquent est l'impossibilité de prise per os qui requiert la mise en place d'une voie intra veineuse ou sous cutanée sans forcément changer de molécule. (106)  
 Ce type de pratique nécessite donc de connaître la puissance relative des formes parentérale ou per os même lorsqu'il s'agit d'une même molécule. L'équianalgésie est donc la base de ces différents changements de voie ou de molécules.

### III-3. Equianalgésie

Elle peut être définie comme une équivalence d'antalgie entre deux antalgiques de dose différentes ou pour une même molécule mais d'administration différentes. Cette équianalgésie est obtenue grâce à des ratios permettant de prévoir l'équivalence d'effets antalgiques pour un autre antalgique à une dose déterminable.

Les premières équianalgésies ont été décrites dans les années 60 pour des douleurs post opératoires notamment par EDDY, HOUDE et BEAVER (107)

*Table 1*  
**Values Included in the Original  
 Equianalgesic Dose Table**

Drug	Equianalgesic (mg) Doses
Morphine	10 IM/IV/SQ 60 PO
Hydromorphone	1.5 IM/IV/SQ 7.5 PO
Oxycodone	20-30 PO
Oxymorphone	1 IM/IV/SQ 10 PR 15 PO
Levorphanol	2 IM/IV/SQ 4 PO
Methadone	10 IM/IV/SQ 20 PO
Fentanyl	50-100 µg IV/SQ

Some early tables include other drugs, such as codeine and propoxyphene. The original studies were performed with IM dosing and were then extrapolated to IV and subcutaneous dosing. Most tables published subsequently include these values with some modifications: the morphine PO dose often is changed to 20-30 mg, recognizing subsequent work demonstrating that the original, single-dose data did not apply to chronic treatment; recent studies comparing oral doses of oxymorphone and oxycodone have led to modifications in dose-conversion recommendations; and methadone usually is footnoted to highlight that the original ratios do not apply to the clinical setting without large adjustment (see text).  
 IM = intramuscular; IV = intravenous; PO = by mouth (oral);  
 SQ = subcutaneous; PR = per rectum.

*D'après Limitations Opioid Rotation: The Science and the Limitations of the Equianalgesic Dose Table Helena Knotkova, Perry G. Fine, and Russell K. Portenoy, J Pain Symptom Manage. 2009 Sep;38(3):426-39.(99)*

Elle a été initialement établie sur une injection unique de deux molécules en évaluant la diminution de la douleur. Elle était essentiellement recherchée en post opératoire. L'évolution des populations traitées par morphinique a fait revoir ces ratios qui n'était plus adaptés aux

patients cancéreux. Les études cliniques sont souvent de méthodologie et de puissances insuffisantes pour pouvoir affirmer des ratios stables. Des réactualisations fréquentes des tables d'équianalgésie sont réalisées.

Pourtant des critiques sur ces tables (base de la pratique de la rotation) se retrouvent ces dernières années dans la littérature. (86, 96, 97, 99)

Une pratique internationale de plus en plus homogène nécessitera des études de bonne méthodologie pour établir de manière claire des recommandations internationales.

La rotation est de nos jours réalisée fréquemment par les médecins douleur des patients cancéreux. Elle est de mieux en mieux connue et est indispensable pour certaines problématiques de patients. Certaines réflexions voient le jour depuis quelques années quant à la fiabilité des ratios utilisés.

La rotation d'opioïdes est cependant limitée par le nombre d'opioïdes disponible pour les patients. La méthadone longtemps oubliée pourrait être une arme de plus pour prendre en charge de tels patients.

## **IV. LA METHADONE**

## IV-1. Historique

La méthadone est découverte dans les années 1930 par Bockmuhl et Ehrhart à J. G. Farbenindustrie. Son nom vient de 6-diméthylamino-4, 4-diphényl-3heptanone. (108)

L'intérêt porté à l'époque pour une telle molécule était de découvrir des alternatives à la morphine (il en est de même pour l'oxycodone, le fentanyl, et de nombreux opioïdes) et un grand intérêt lui a été porté durant la seconde guerre mondiale devant une pénurie de morphine dans le camp allemand (109). Suite à la défaite allemande, la molécule a été récupérée par les alliés et son utilisation s'est répandue outre atlantique. (110).

La première commercialisation a eu lieu aux USA, en 1947 comme traitement antalgique. (111)

Pourtant c'est en substitution que la méthadone sera commercialisée en France avec une AMM en 1995 (112) (Annexe C) suite à de nombreuses études dans cette indication. Elle a été utilisée pour la substitution à l'héroïne et autres dérivés de l'opium à usage toxicomane de par sa longue demi-vie et son effet euphorisant minime limitant l'« effet shoot ».

Peu à peu la méthadone est 'redécouverte' notamment par Portenoy dans les années 1980 pour les douleurs réfractaires. (113)

C'est seulement depuis 2010 en France que la méthadone est reconnue utile pour la prise en charge de la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte par l'AFSSAPS dans ses recommandations de bonne pratique. (112)

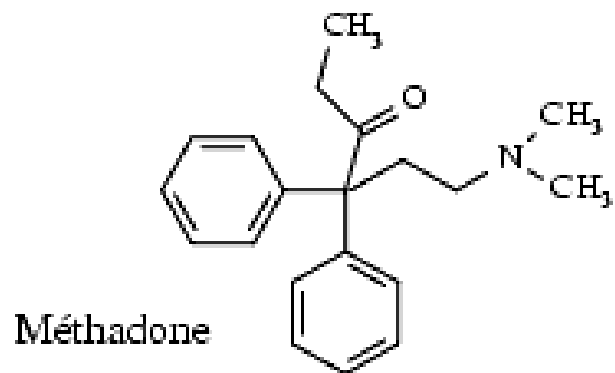
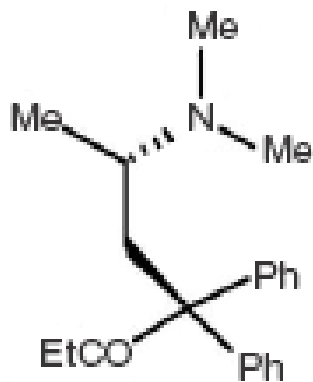
## IV-2. Pharmacologie

La méthadone est un opioïde de synthèse.

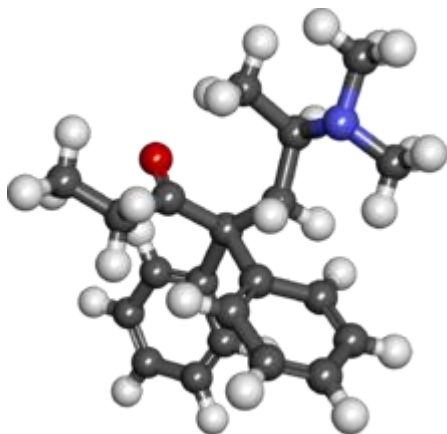
### Structure

Elle possède une structure phénylheptylamine à la différence des autres dérivés de l'opium ayant une structure alcaloïde, c'est une molécule lipophile. (109)

Elle est constituée dans la majorité des pays par une mixture racémique R- and S-méthadone ou levométhadone et dextrométhadone. La R-méthadone ou levo méthadone est 8 à 50x plus puissante et la forme non racémique de R-méthadone est commercialisée en Allemagne. (109, 114, 115)



Le nom chimique est le 6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanone, son pKa est de 9.2



## IV-2-1. Pharmacodynamie

### Action :

Mécanisme d'action :  $\mu$  , NMDA , ISRS

La méthadone a une particularité unique parmi les opioïdes « classiques », elle combine son effet antalgique sur trois sites différents. Son efficacité n'est pas seulement due aux récepteurs  $\mu$  opioïdes ou à une action couplée d'Inhibition Sélective de la Recapture de la Sérotonine, en effet elle a aussi une activité anti NMDA. Cette activité anti NMDA permet de moduler la douleur en intervenant dans les voies de contrôle de la douleur.

En effet si son affinité est identique à la morphine pour les récepteurs  $\mu$ , elle est plus grande pour le récepteur delta, elle se fixe également sur les récepteurs kappa, tous deux participants à l'analgésie.

Ainsi l'isomère R-méthadone (ou levo-méthadone) a une affinité beaucoup plus importante que la S-méthadone (ou dextro-méthadone) pour les  $\mu_1$  (3,0 nM pour R-méthadone contre 26.4 nM pour la S-méthadone) et  $\mu_2$  (6.9 nM contre 88 nM). L'affinité pour les récepteurs delta et kappa est plus faible que pour les récepteurs  $\mu$ . (116)

La forme racémique et possiblement l'énantiomère S méthadone ont également une affinité antagoniste pour le récepteur N méthyl D aspartate (NMDA). Celui-ci joue un rôle important dans la régulation descendante des voies de la douleur participant à la régulation de celle-ci et à l'effet de tolérance et l'hyperalgésie. (117-121)

La méthadone se lie de manière similaire à celle de la kétamine aux récepteur NMDA. (120, 122-125)

La méthadone diminue également la recapture des mono amines comme la sérotonine et la norépinéphrine dans la substance grise péri aqueducale expliquant un possible effet anti neuropathique. (126)

## IV-2-2. Pharmacocinétique

Il existe une variabilité interindividuelle importante des caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone, ceci tant au niveau de l'élimination que de l'absorption ou du métabolisme. Cela peut être dû à des facteurs génétiques encore imparfaitement connus. (127)

Ces variations peuvent s'avérer dangereuses car elles peuvent entraîner en cas d'accumulation une sédation, un surdosage ou des effets indésirables (121) et ce malgré l'absence de métabolites actifs connus. (122)

Il est donc important de connaître et maîtriser ces bases pharmacologiques. Leurs connaissances permettent une vigilance particulière et donc d'utiliser la méthadone de manière sûre et éclairée.

En pharmacologie, quelques données peuvent être utiles pour les médecins utilisant une telle molécule :

La méthadone est détectable dans le plasma en 15 à 30 min. (109)

Le pic plasmatique se situe entre 2,5 et 4h. (120, 126)

Au niveau clinique, cela se traduit par :

Un effet antalgique après ingestion à 30 à 60 min (120) avec un début effet antalgique 20 min, maximum à 30min (121) celui-ci dure 6–8 heures, avec la répétition de prise il passe de 3-6 heures à l'initiation à 8-12 heures après quelques jours. (120, 128)

Pour d'autres auteurs, l'effet antalgique est fixé à 10h. (129)

### **IV-2-2-1. Absorption**

En France, il n'existe que la voie orale (liquide ou gélule). L'absorption se fait dans l'estomac principalement. Il existe ensuite une faible absorption après le pylore. (120, 130)

L'absorption est réalisée grâce à la glycoprotéine P et varie en fonction du pH gastrique. Il est à noter que cette glycoprotéine P est également présente dans le foie, l'intestin et le cerveau. (131)

Cette glycoprotéine P agit comme une pompe à efflux. (132)

La biodisponibilité de la méthadone est élevée : variant de 44 à 99%. (133)

Il est admis par les spécialistes que sa biodisponibilité per os est excellente et considérée autour de 80%. (109, 114, 120-122, 134-136)

Cependant, après une même absorption de méthadone, la concentration plasmatique peut varier d'un individu à un autre. (120, 137). Néanmoins, cette variation serait moindre que celle de la morphine. (138)

### **IV-2-2-2. Distribution**

Le chlorhydrate de méthadone est très lipophile (98%) et se distribue surtout dans les tissus. Ainsi seulement 1 à 2 % de la méthadone absorbée se retrouve dans le plasma. La méthadone se stocke dans les adipocytes qui servent de réservoir pour une délivrance plasmatique en utilisation chronique. Ce stockage important dans les graisses explique aussi le relargage tardif et le risque de surdosage après plusieurs jours. (108, 122, 139)

Dans le plasma, la méthadone se lie aux protéines plasmatiques dont l'albumine, mais surtout se lie fortement à l'alpha 1 acide glycoprotéine (AAG) (86%)



La part de méthadone libre dans le plasma est donc de 11 à 13% selon les auteurs. (109, 120, 140-143), 60 à 90% de liaison à l'Alpha Acide Glycoprotéine (AAG) 13-17% sur gamma globuline (108.)

La méthadone par sa grande lipophilie a un grand volume de distribution qui varie de 4 L/kg (1,9 à 8) (111) à 3,6 L/kg (147) ou 4,1 +/- 0,65 L/kg (108, 145)

Le volume de distribution en litre par kilogramme (Vd) se définit comme le volume fictif (ou " apparent ") dans lequel se distribue une quantité de médicament (M) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique. Il se calcule par le rapport de la quantité de médicament administré et de la concentration plasmatique une fois l'équilibre atteint en supposant que sa concentration soit homogène, c'est-à-dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma..

Une caractéristique intéressante de la méthadone est la variabilité de ce volume de distribution en fonction de l'indication de son emploi :

Pour les patients substitués : 4,2 à 9,2L/kg

Pour les patients douloureux : 1,71 à 5,34L/kg  
(120, 146, 147)

En comparaison la morphine a un volume de distribution de 3 à 4 L/kg. (148)

Il est important de connaître cette particularité de redistribution suite à la saturation des tissus en méthadone car cela peut conduire à des surdosages sans changement de posologie vers le cinquième jour après initiation.

Pour les patients cancéreux l'AAG est plus importante que la population générale, entraînant une efficacité moindre et un besoin plus important car il y a une diminution de la fraction libre. (109, 149, 150). Le taux d'AAG peut également varier en fonction des prises médicamenteuses comme l'amitriptyline. (120, 128, 147)

Il faut dans la même idée rester attentif à une possible compétition d'autres médicaments sur l'AAG augmentant la fraction libre exposant aux risques de surdosage.

### **IV-2-2-3. Métabolisme**

A l'inverse de la morphine qui est glucuroconjugée, la méthadone est N-déméthylée 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, de manière moindre CYP1A2 et CYP2D6. Les CYP2C9, CYP2C8, CYP2D, 33,34 et CYP2C19 ont possiblement un rôle dans ce métabolisme. (109, 120, 128, 129, 151)

Le CYP 2D6 métabolise préférentiellement l'énantiomère R-méthadone. (102, 152)

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), entraînant des variations de réponse antalgique ou de sensibilité aux effets secondaires. (102, 153)

Le CYP3A4 est présent dans la paroi intestinale (limitant le premier passage hépatique) et dans le foie. (154-156)

Welschules en 2008, fait le point sur les études portant sur différentes populations : 7% des caucasiens sont métaboliseurs lents, 29% des éthiopiens sont ultra rapides, 1-2% des asiatiques sont métaboliseurs lents. (120, 157-161)

Les principaux métabolites issus de cette dégradation sont inactifs : 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine EDDP et 2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline (EMDP), mais deux métabolites ont pourtant une action qui reste mineure : methadole et normethadole. (109, 129, 151, 162-165)

#### **IV-2-2-4. Excrétion et élimination**

L'élimination est allongée et variable. Elle dépend de plusieurs facteurs : la prise unique ou multiple, le stock d'adipocyte, et la liaison aux protéines.

Demi-vie:

La demi-vie de cette molécule est longue entre 20 et 35 heures. (109, 126) et très variable d'un individu à un autre de 4,2 à 130 heures (122, 166) avec des variations interindividuelles jusqu'à 20 fois (144)

L'article du Cochrane admet une demi-vie de 24heures. (136)

Il semble pourtant qu'il existe en faite plusieurs demi-vies selon la phase de traitement :

Pour Douglas en 2008 il existe deux phases : la phase d' $\alpha$  –élimination à l'initiation du traitement où la demi-vie est de 8 à 12 heures et une phase de  $\beta$  –élimination de 30 à 60 heures. (129)

Leppert et al en 2009 distingue lui 3 phases:

Une phase de distribution rapide ou la demi- vie est de  $14 \pm 6$  h suivie par une phase d'élimination lente avec une demi-vie à  $55 \pm 27$  h puis une phase chronique ou la demi-vie est de  $22.5 \pm 7$  h.. (109, 167)

De même pour Davis et al 2001 :

Il y a une phase primaire (14,3h), une phase secondaire (54,8h) et une phase chronique (22,2h) (102, 168, 169 , 170)

Ce phénomène s'explique par une auto-induction du métabolisme de la méthadone par elle-même.

Mais les différents auteurs ne précisent pas la durée de ces phases objectivant ces changements dans le métabolisme...

L'excrétion est principalement intestinale et de manière moindre rénale. Cette élimination rénale est fonction du pH urinaire. En effet, la clairance est inversement proportionnelle au pH urinaire. Ainsi un pH inférieur à 6 augmente l'élimination rénale. (108, 171, 172)

Ainsi de 20 à 50% (30%) de la méthadone est éliminée dans les urines. (109)

Il semblerait que le sexe influe également sur cette élimination rénale, en effet les femmes ont un taux urinaire de métabolites plus élevé que les hommes, ceci étant corrélé à un taux plasmatique plus bas pour les femmes. (109, 173, 174)

#### **IV-2-2-5. Le “steady state”**

Il existe un steady state, c'est à dire une phase d'équilibration dans le métabolisme et l'élimination de la méthadone (auto induction enzymatique du CYP 450, distribution dans les tissus puis relargage à 5 jours)

Cet état d'équilibre est décrit par de nombreux auteurs, mais la durée pour l'atteindre varie :

Lugo en 2005 : 1jour à quelques semaines (109)

Freidheim en 2008 : 35 à 325 heures (environ 2 semaines)

Leppert en 2009 2 à 4 jours (108)

Gallagher en 2009 : pour les personnes âgées 4 à 5 demi-vies qui est de 20 à 35 heures soit 80 à 675 heures (ou 3 à 28 jours) (110).

#### **IV-2-2-6. En cas d'insuffisance rénale**

Malgré une part d'élimination rénale, l'insuffisance rénale ne nécessite pas d'ajustement des doses mais éventuellement un espacement des doses.

La dialyse ne permet d'éliminer que 1% de la dose quotidienne, de plus il n'y a pas de preuve d'une quelconque accumulation en cas d'insuffisance rénale de la méthadone ou des ses métabolites. (109, 171, 175, 176)

Ainsi l'AFSSAPS permet l'utilisation de la méthadone en cas d'insuffisance rénale : « La méthadone n'ayant pas de métabolites actifs, peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale et de dialyse chronique. »

#### **IV-2-2-7. La femme enceinte et l'allaitement**

Il n'existe pas de recommandation par les experts pour les femmes enceintes. Chaque situation doit être étudiée au cas par cas, il faut la prescrire en étant très vigilant dans ces situations où le risque de sevrage du nouveau né est directement proportionnel à la dose reçue par la mère. (109, 177)

La clairance est augmentée pendant la grossesse et la biodisponibilité augmente. (178, 179)

L'allaitement est sans danger selon l'American Academy of pediatrics pour des doses inférieures à 20mg. Pour des doses supérieures à 40 mg selon une étude, le passage dans le lait maternel serait de 2,8% .Cependant ces données sont disponibles pour les patientes substituées et non pour celle prenant un traitement antalgique. (180, 181)

## IV-2-3. Interactions médicamenteuses

Welschules en 2008 consacre une revue détaillée de la littérature sur les interactions médicamenteuses. Il définit l'interaction médicamenteuse comme la possibilité qu'une drogue puisse altérer l'intensité de l'effet pharmacologique d'une autre drogue administrée de façon concomitante. Elle peut également affecter la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la drogue. (120)

De nombreuses données pharmacologiques sont issues d'études in vitro, notamment pour les interactions et implications des cytochromes. Il est donc important de rappeler que ces données sont à pondérer par certaines limites d'extrapolation pour l'in vivo :

Les concentrations entraînant un effet in vitro ne sont pas toujours atteintes ou atteignables in vivo. Les interactions in vivo ne sont pas toujours observables in vitro du fait de métabolite actif. Les données chez l'animal ne sont pas nécessairement transposables à l'Homme.

Les molécules varient dans leur affinité pour le système enzymatique et dans leur puissance. L'index thérapeutique peut influencer la fréquence ou la sévérité de l'interaction.

Des mécanismes d'interactions sont retrouvés par les chercheurs avec des conséquences cliniques qui font tendre à penser que les mécanismes identifiés sont plausibles. La prudence doit rester le maître mot du prescripteur car la méthadone est métabolisée par le CYT P450 avec notamment la sous unité 3A4 qui est impliquée dans de nombreux métabolismes de thérapeutique et elle peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves.

Il existe une grande variabilité interindividuelle dans le métabolisme, la clairance et la concentration enzymatique. Par exemple pour le CYP 2D6 il existe un polymorphisme génétique qui une fois exprimé donne plusieurs populations de patients : les métaboliseurs lents, les métaboliseurs rapide et les ultra rapides.

Par ailleurs, l'âge fait varier certaines constantes de manière physiologique, ainsi quand l'âge augmente l'activité des cytochromes P450 diminue.

Des caractéristiques du CYP450 peuvent influencer les interactions médicamenteuses : certains médicaments ne sont pas métabolisés par un unique CYP450 mais plusieurs, de nombreux inducteurs enzymatiques et quelques inhibiteurs affectent plusieurs enzymes, les énantiomères peuvent être métabolisés par des CYP 450 différents. Des différences d'inhibition peuvent exister dans une même classe thérapeutique.

Dès l'absorption de la méthadone au niveau gastrique, il existe des interactions possibles. En effet la glycoprotéine G augmente l'absorption et donc la concentration de méthadone chez le rat particulièrement avec le verapamil. (182)

Lors de la distribution, des interactions sont également possibles : la liaison à l'AAG (Acide Alpha 1 Glycoprotéine ou orosmucoïde) très forte peut être influencée par le stress, le cancer, l'addiction aux substances opioïdes et l'amitriptyline

## **IV-2-3-1. L'effet des médicaments sur le métabolisme de la méthadone**

### **IV-2-3-1-1. Augmentation de l'effet de la méthadone (inhibiteur enzymatique) (120, 183-186)**

-le Vérapamil a un effet sur la glycoprotéine G en augmentant l'absorption de la méthadone.

-les Fluoroquinolones inhibent le CYP3A4 et donc augmentent la concentration de méthadone.

Il existe même un rapport de cas qui décrit une insuffisance respiratoire nécessitant de la naloxone.

- les Macrolides :

En général, ils inhibent le CYP3A4 notamment pour la trolandomycine, l'érythromycine, la clarithromycine, et la teithromycine.

- le Nelfinavir (inhibiteur de protéase) inhibe le 3A4 (et augmente glycoprotéine P intestinale)

- les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) inhibent les CYT et augmentent le QT.

Le Fluvoxamine inhibe les CYT 3A4, 1A2, 2C19, 2D6 de manière très puissante avec des vérifications in vivo notamment un cas de détresse respiratoire dans la littérature.

La Fluoxétine est un puissant inhibiteur des cytochromes 3A4, 2D6, 2C19 et il existe un risque de torsade de pointe.

La Paroxétine inhibe puissamment le 2 D6.

La Sertraline est un inhibiteur mineur de nombreux cytochrome : 2D6, 3A4, 1A2, 2C9, 2C19 mais la vérification in vivo par étude randomisée en double aveugle montre une discrète augmentation de la concentration de méthadone sans adaptation de dose nécessaire. Par contre il existe un risque de torsade de pointe.

Le Citalopram inhibe faiblement le 2D6 idem pour la duloxétine.

- les Antidépresseurs tricycliques augmentent l'espace QT et inhibent préférentiellement le CYP2D6

Une attention particulière est à apporter à l'amitriptiline qui augmente AAG et diminue la clairance de la méthadone. De plus il y a un risque de Torsade de Pointe.

L'équilibre est plutôt en faveur de l'augmentation de l'effet de la méthadone et de la diminution de sa clairance avec un risque de surdosage plutôt que de l'augmentation de l'AAG et un risque de diminution d'efficacité.

Il est donc conseillé de l'utiliser mais avec une surveillance rapprochée notamment lors de l'introduction de l'amitriptiline ou lors de changement des posologies de celle-ci.

- les Antifongiques :

Le Ketoconazol inhibe le métabolisme de la méthadone au niveau du CYP mais il n'y a pas d'études in vivo. Toutefois le risque étant non négligeable il est important d'apporter une précaution particulière lors de l'utilisation de ce produit et de la méthadone.

Le Fluconazol inhibe le CYP2D6 et/ou 2C en tout cas il existe une augmentation de la concentration de la méthadone avec un cas de dépression respiratoire.

- l'alcoolisme aigue inhibe le CYP 3A4.

- la Nicotine active le CYP 1A2.

#### **IV-2-3-1-2. Diminution de l'effet de la méthadone (inducteur enzymatique) (120, 183, 187, 188)**

- la Rifamycine est inductrice de P450 via PXR (gène codant le CYP 3A4) et diminue la concentration de méthadone de 33 à 68%.

- les Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase :

La Nevirapin induit le CYP3A4 et 2B3. Elle entraîne donc une diminution de la concentration de méthadone et il est nécessaire d'augmenter de 15 à 100% les doses.

L'Efavirenz induit le CYP 2B6 , l'augmentation des doses utiles est de 22 à 133%.

- les Antiépileptiques :

Le Phenobarbital est un inducteur enzymatique des CYP 1A2, 2B6, 2C, 3A4. Il active PXR et CAR (ce sont tous les deux des gènes modulant l'expression du CYP 3A4). Les vérifications ont été faites en clinique.

La Carbamazepine et le Phénytoin activent les CYP 3A4 et 2B6.

- l'alcoolisme chronique active le CYP 3A4.

#### **IV-2-3-1-3. Augmentation du QT (189)**

La levofloxacin, l'ofloxacin, la gatifloxacin, la gemifloxacin, la moxifloxacin, la sparfloxacin augmentent le QT .

Les Macrolides et les ISRS augmentent également le QT, avec un risque important de torsade de pointe pour les ISRS car ils sont également inhibiteurs enzymatiques.

Les antidépresseurs tricycliques augmentent le QT et l'effet méthadone.

#### **IV-2-3-1-4. Remarques sur les interactions médicamenteuses (120, 183, 190-193)**

- Pour les Macrolides, il n'existe pas d'étude pharmaco-clinique. Welschules conseille donc la prudence avec ces molécules.

- Il existe des Inhibiteurs de protéase qui n'influencent pas les concentrations de la méthadone : par exemple le Ritonavir et la saquinavir n'ont pas d'effet in vitro. Pourtant la saquinavir in vivo diminue de 30-40% la concentration de méthadone mais sans effet dans les études cliniques. De même le Lopinavir + ritonavir n'a pas d'effet en clinique mais diminue de 44% la Cmax de la méthadone.

Il faut être prudent pour L' Amprenavir qui induit le 3A4 in vitro.

- Les Inhibiteurs nucléosidiques de la Reverse Transcriptase : le Tenofovir n'a pas d'interaction avec le métabolisme de la méthadone.

- Les Antiépileptiques : l'Acide valproïque n'a pas d'interaction mais prudence car il existe un cas d'augmentation du QT (chez un patient avec une cirrhose évoluée)

- Les ISRS : pour la Venlafaxine, il n'y a pas d'étude clinique sur ses interactions.

- Les IMAO : Pas d'étude dans la littérature mais à éviter.

- Les Corticoïdes inhibent le CYP 3A4 et 2B6 mais sans conséquence clinique.

- Les AINS ont une synergie notamment pour l'ibuprofène et le diclofénac.

- Les Benzodiazépines, il faut rester prudent. Il n'existe pas d'interaction directe sur le métabolisme, mais le risque de détresse respiratoire est majoré.



- La Quinine inhibe le CYP 2D6 et diminue l'AAG in vitro mais il n'y a pas d'interaction in vivo et pas de torsade de pointe dans littérature. La prudence doit rester au premier plan pour cette molécule.

- Les Inhibiteurs des canaux calciques comme le Verapamil et le Diltiazem sont des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 mais il n'y a pas de données pharmaco-cliniques.

- Le Propanolol se lie sur AAG et remplace la méthadone notamment dans le cancer, et augmente l'effet de la méthadone.

- Les Chimiothérapies : il n'existe que très peu d'études. Elles permettent d'objectiver une diminution des protéines plasmatiques sans qu'il n'y ait d'autres conclusions. Il faut donc rester prudent.

- Les Neuroleptiques : les neuroleptiques les plus anciens n'interagissent avec la méthadone que par leur fixation importante à l'AAG en étant compétitif.

- pH Urinaire :

L'Acide ascorbique acidifie l'urine, l'acetazolamide et les thiazidiques augmentent le pH urinaire entraînant une augmentation de l'élimination urinaire de la méthadone.

- pH gastrique :

L'oméprazol chez le rat augmente la toxicité de méthadone.

#### **IV-2-3-2. De la méthadone sur elle-même (120, 122, 133, 137, 141, 147)**

En Général, l'induction métabolique est retardée de 1 à 2 semaines après une administration répétée de la drogue.

La méthadone induit son propre métabolisme via le CYT3A4 et sa clairance augmente avec le temps. Elle inhibe le CYT2D6 lui-même impliqué dans son métabolisme.

Il existe donc un équilibre entre inhibition et induction de la méthadone par elle-même.

Il est probable qu'initialement la méthadone induise son métabolisme ce qui peut correspondre à la une demi-vie courte, puis l'allongement de demi-vie serait dûe à sa propre inhibition enfin un équilibre entre induction et inhibition permettrait de trouver une stabilité de demi-vie.

Ces différents phénomènes pourraient donc correspondre aux différentes phases observées (notamment celles de Leppert(110)) cf. IV\_2\_2\_4\_Excrétion et élimination

### **IV-2-3-3. De la méthadone sur les autres traitements (194, 195)**

La méthadone peut influencer sur le métabolisme d'autres médicaments comme pour les Inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase. Ainsi l'effet de la Zidovudine est augmenté par la méthadone de 43%, mais la didanosine et la stavudine ont leur biodisponibilité diminuée par la méthadone.

Il existe plusieurs mécanismes d'interactions souvent intriqués et dont l'importance n'est pas toujours clairement établie. De plus, il n'y a pas d'étude pharmaco-clinique impliquant les différents sous-types enzymatiques de P450. De même les études cliniques sont souvent des reports de cas et souvent sur des populations de patients héroïnomanes traités par méthadone en substitution. Ces populations ont souvent des co-pathologies comme le VIH ou l'alcoolisme ou encore les abus médicamenteux.

Il n'y a par ailleurs pas d'études chez les personnes âgées.

Une fois les interactions possibles repérées, une surveillance régulière est nécessaire avec une vigilance pour les changements des posologies. Mais dans la plupart des études cliniques randomisées, les patients ont d'autres traitements et la survenue d'effets secondaires graves est exceptionnelle.

## **IV-3. Contre indications et données de RCP En France, avis d'experts**

### **« GROSSESSE et ALLAITEMENT »**

#### **Grossesse**

La méthadone traverse la barrière placentaire. La décision de l'utiliser chez la femme enceinte doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque pour la mère et pour l'enfant.

En cours de grossesse, des doses plus importantes de méthadone sont parfois nécessaires pour l'équilibre du traitement.

Des mesures sont à prendre après l'accouchement pour prévenir chez le nouveau-né les effets d'un sevrage brutal en méthadone.

#### **Allaitement**

La méthadone passe dans le lait maternel. La décision d'allaitement dépend de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour l'enfant. La méthadone pourrait prévenir chez le nouveau-né la survenue d'un syndrome de sevrage consécutif à une imprégnation opiacée "in utero".

### **CONTRE-INDICATIONS**

- Age inférieur à 15 ans.
- Insuffisance respiratoire grave.
- Hypersensibilité à la méthadone.
- Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine) ou par sultopride (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). » RCP AHP:

Cette RCP est toujours pour la méthadone dans le cadre de substitution.

La revue de la littérature d'algologie pondère ces contre indications d'insuffisance respiratoire, d'asthme ou de bronchite chronique obstructive et les décrit comme « relative » en cas de douleur chez un patient atteint d'une maladie terminale.

Les contre indications absolues sont l'allergie à la méthadone ou à un des ces excipients et l'utilisation concomitante d'inhibiteur de la mono amine oxydase. (136)

Par ces caractéristiques antalgiques uniques, la méthadone est un traitement de choix dans la douleur cancéreuse.

Faisinger dès 1993 (172) identifie plusieurs situations cliniques où la méthadone présente un intérêt pour la prise en charge de la douleur cancéreuse :

Douleur modérée du cancer

Douleur mixte nociceptive et neuropathique notamment en cas de réponse partielle aux opioïdes.

En cas de rotation d'opioïdes nécessaire devant la survenue d'effets secondaires intolérables

L'allergie à la morphine

L'insuffisance rénale

En cas de tolérance avec escalade de dose d'opioïdes rapides

En cas de douleur résistante aux agonistes opioïdes  $\mu$

En cas de situation socio-économique exigeant une thérapeutique peu chère, sûre et efficace.

Et même si les caractéristiques pharmacologiques ne sont pas usuelles et même très variables, Davis en 2001 (102) résume la pharmacologie de la méthadone par une phase de distribution initiale rapide et étendue qui survient dans les 2-3 heures, et une phase d'élimination s'étendant jusque 15-60 heures.

La biodisponibilité est admise à 80%, un début d'effet antalgique à 30 min et qui dure de 3-6 heures à 8-12 heures avec la répétition de prise après quelques jours.

La Demi-vie est variable de  $14 \pm 6$  h puis  $22.5 \pm 7$  h en cas de traitement répété mais pouvant aller jusqu'à 55h.

Les effets secondaires sont identiques aux autres opioïdes et il existe un risque d'augmentation du QT.

Les interactions médicamenteuses sont multiples et l'on peut résumer par le tableau suivant

## Interactions médicamenteuses

(à évaluer à toute introduction ou changement de posologie des médicaments)

### Augmentation de l'effet de la méthadone (inhibiteur enzymatique des cytochromes p450 ou CYP 450)

-**Vérapamil** : ↑ glycoprot G donc ↑ absorption.

-**Fluoroquinolone** : inhibiteur de CYP3A4

-**Macrolides** : inhibe CYP3A4

**trolandomycine, erythromycine, clarithromycine, teithromycine**

- **Nelfinavir** (inhibiteur de protéase) inhibe 3A4 (et augmente glycoprot P intestinale)

- **ISRS** Inhibent CYT et augmentent QT

**Fluvaxamine** inhibe 3A4, 1A2, 2C19, 2D6

**Fluoxetine** puissant inhibiteur de 3A4, 2D6, 2C19 et risque de torsade de pointe

**Paroxetine** inhibe 2D6 (puissant)

**Sertraline** inhibiteur mineur 2D6, 3A4, 1A2, 2C9, 2C19 (in vivo : discrète augmentation de la concentration de mtd et pas d'adaptation de la dose).

**Citalopram** inhibiteur faible de 2D6, idem pour duloxetine

- **Antidépresseurs tricycliques** : inhibent CYP2D6

Attention à **amitriptiline** qui se lie compétitivement à l'AAG et ↓ Cl méthadone (Equilibre plutôt en faveur de l'augmentation et diminution de la clearance que l'augmentation de l'AAG) Donc à utiliser mais avec surveillance rapprochée

- **Antifongique** :

Ketoconazol inhibe 3A4 mais pas d'étude in vivo donc précaution

Fluconazol inhibe 2D6 et/ou 2C, un cas de dépression respiratoire

- **alcool en Aigue** inhibe 3A4

- **Nicotine** active 1A2

### Diminution de l'effet de la méthadone (inducteur enzymatique):

- **Rifamycine** ↓ de la concentration de MTD de 33 à 68%

- **Inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase**

**Nevirapin** induit le 3A4 et le 2B3 donc diminution de concentration de méthadone et ↑ des doses à évaluer.

**Efavirenz** induit 2B6, ↑ des doses à évaluer

- **Antiépileptique** :

**Phenobarbital** inducteur enzymatique de 1A2, 2B6, 2C, 3A4

**Carbamazepine** et

**phenytoin** active 3A4 et 2B6

- **alcoolisme chronique** : active 3A4

### Augmentation du QT :

-**levofloxacin , ofloxacin gatifloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin** augmentent le QT

-**Macrolides** augmentent le QT

-**ISRS** augmentent le QT, risque important de torsade de pointe sertraline

-les antidépresseurs tricycliques avec une augmentation de l'effet méthadone notamment pour

l' **!amitriptiline !** car inhibiteurs enzymatiques

La méthadone est donc une molécule complexe avec des propriétés pharmacologiques unique parmi les opioïdes, avec une action triple :  $\mu$  / ISRS / anti NMDA. Cependant son utilisation doit rester prudente devant les effets secondaires potentiellement graves, ces interactions médicamenteuses multiples et sa grande variabilité interindividuelle.

La plupart des données recueillis est issue de la littérature d'addictologie.

Pourtant les spécialistes de la douleur n'ont pas hésité à utiliser cette molécule en clinique, en s'attachant à vérifier son utilité et son innocuité lorsqu'elle est administrée comme un antalgique.

# **V. Utilisation de la méthadone en clinique**

## V-1. Sûreté d'utilisation

En raison de son utilisation en maintenance de substitution des toxicomanes à l'héroïne et de ses caractéristiques pharmacologiques complexes, la méthadone a longtemps été mise à l'écart des traitements antalgiques opioïdes. Pourtant depuis la fin des années 1980, elle connaît un regain d'intérêt. La sûreté d'utilisation de la méthadone en douleur cancéreuse est maintenant prouvée par le biais de nombreuses études. Il faut tout de même souligner la méthodologie faible et la population souvent peu importante de ces différentes études. (196-198)

La plupart des cas de décès ou d'effets secondaires graves dus à la méthadone se retrouvent dans les publications d'addictologie. En douleur chronique cancéreuse, il existe surtout des cas de mauvaise tolérance à la méthadone avec quelques effets secondaires. L'effet le plus grave étant le trouble du rythme cardiaque notamment la torsade de pointe et la fibrillation ventriculaire qui reste exceptionnelle. (199)

Il a été observé dans les nombreuses études cliniques que pour n'importe quel type d'initiation et pour n'importe quel type de ratio utilisé la prise de méthadone est sûre, il n'existe que peu d'effets secondaires graves au décours.

Il n'existe pas d'étude clinique en France sur la sûreté d'utilisation de la méthadone, même si de nombreux pays ont déjà partagé leur expérience comme l'Allemagne, l'Espagne (Benitez), l'Italie (Mercadante, Ripamonti, Ventafridda, De conno), les pays scandinaves (Sawe), le Brésil (Daniel), la Pologne (Leppert), l'Australie (Gourlay), l'Angleterre (Matts), Israël (Shir) ou les Etats Unis d'Amérique (Bruera, Lugo, Foley, Fine, Moryl, Walker, ...).

Cependant comme la méthadone est utilisée en seconde intention dans les douleurs cancéreuses chroniques dans le cadre des rotations dans la plus part des situations, les populations de ces études sont faibles avec des sensibilités variables et la forme utilisée différente (racémique ou non).

Ainsi il serait légitime de faire une analyse des pratiques françaises quant à l'utilisation de la méthadone.

## V-2. Efficacité

La plupart des études cliniques sur la méthadone en douleur chronique cancéreuse conclut à une sûreté d'emploi. Mais au delà de cette observation clinique, la méthadone a également une efficacité indéniable dans la prise en charge des douleurs réfractaires aux précédents opioïdes. Il existe une amélioration nette des effets secondaires et/ou de la douleur, lors de rotation et pour les patients naïfs d'opioïdes les effets secondaires aux opioïdes sont moins importants.

La méthadone est aussi efficace que la morphine chez les patients n'ayant jamais eu de dérivés de l'opium. L'escalade de dose et le délai pour avoir une analgésie sont similaires, sans différence entre les groupes. (200)

Ceci est observé chez des patients en ambulatoire (soulignant une nouvelle fois l'innocuité de cette drogue).

C'est particulièrement en cas de rotation d'opioïdes que la méthadone trouve toute sa place grâce à son efficacité importante. La cause de la rotation peut être très variable : le plus souvent il s'agit d'effets indésirables de l'opioïde préalable, ou d'une douleur mal contrôlée, plus ou moins accompagnée de phénomène de tolérance. Dans certains pays le coût du traitement peut également être une cause de rotation, de même pour la préférence du traitement.

Ainsi en cas de d'introduction chez un patient naïf de tout traitement opioïde, il existe une escalade de dose moins importante

En cas de rotation d'un opioïde avec la méthadone, on observe une diminution de l'intensité de la douleur ou des effets indésirables après introduction de méthadone. (201)

Il est probable que cette efficacité soit en grande partie due à l'effet anti NMDA et inhibiteur de la recapture des mono amines. En effet, ces clefs de la régulation de la voie descendante modulatrice de la douleur sont particulièrement impliquées dans les phénomènes de tolérance ou de hautes doses de morphiniques entraînant des effets indésirables.

La durée pour atteindre une efficacité satisfaisante et un équilibre de traitement varie en fonction des études cliniques entre 2 et 5 jours (steady state).

La méthadone a également été utilisée pour les accès douloureux paroxystiques en transmuqueux en raison de sa liposolubilité importante. Toutefois le faible nombre de patients inclus ne permet pas de conclure quand à une efficacité de ce traitement dans cette indication, qui pourrait avoir une analgésie rapide et durable (la demi-vie étant bien plus longue que la plupart des traitements existants. (202)

Une étude pivot concernant l'efficacité de la méthadone est celle publiée dans Journal of clinical oncology en 1996 par De Conno et collaborateurs. Même s'il s'agit d'une étude



rétrospective, les auteurs ont pu observer 196 patients avec un cancer en stade avancé. Le suivi varie de 7 à 90 jours et ces patients naïfs ou non d'opioïdes ont reçu des doses systématiques après conversion en équianalgésie. La douleur était mesurée par plusieurs échelles validées et les effets secondaires recueillis également via des questionnaires validés (Integrated Pain Score, Therapy Impact Questionnaire). Les résultats montrent une diminution de la douleur sur tous les questionnaires d'antalgie. Seuls 11,6% des patients sortis de l'étude l'étaient pour une douleur mal contrôlée et 6,6% pour des symptômes liés à la prise de méthadone. Un des autres critères d'évaluation était l'escalade de dose qui restait réduite (14mg au 7<sup>ème</sup> jour et 23,65mg au 90<sup>ème</sup> jour). Les effets secondaires étaient décrits comme exacerbés par les patients, cependant les auteurs pondèrent ce résultat par l'évolution de la maladie. (203)

De même, Parsons en 2010 dans une étude rétrospective incluant 189 patients recevant de la méthadone en première ligne ou dans le cadre d'une rotation montre bien la sûreté d'utilisation : pas d'effets indésirables graves avec persistance dans le bras rotation chez 3 sur 89 patients des effets indésirables et 3 sur les 100 patients dans le groupe patients naïfs.

Il décrit également une diminution des effets secondaires au cours du suivi, excepté pour la sédation (notamment la constipation à J1 concerne 20% des patients et 12% à 3 à 4 semaines environ).

De plus l'efficacité de cette molécule est bien démontrée: 92% des patients sont soulagés par la rotation et 84% en cas d'initiation de palier 3 par la méthadone. (204)

La plupart des essais cliniques ont eu pour but de démontrer l'efficacité et la sûreté de cette drogue délaissée pendant de nombreuses années par la communauté scientifique spécialisée dans la douleur. Il est maintenant accepté que la méthadone est efficace et peut être utilisée par des spécialistes avec une innocuité du produit. De la même manière en France l'AFSSAPS en juin 2010 donne des recommandations de bonne pratique quant à la « Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte ». La méthadone est recommandée avec une utilisation hors AMM après échec d'autres opioïdes. En effet le développement des nouveaux traitements anti cancéreux, l'allongement de la durée de vie et donc l'augmentation des douleurs, les douleurs rebelles nécessitant un traitement par méthadone deviennent de moins en moins rares.

Il reste pourtant quelques problématiques indispensables à appréhender pour l'instauration du traitement de la méthadone : les ratios d'équivalence entre opioïdes et méthadone et le schéma d'instauration de la méthadone.

## V-3. Ratio : quelle dose délivrer?

Les ratios font partie de la problématique d'utilisation de la méthadone. Même si certains sont déjà connus, ils ont longtemps été débattus et il existe quelques divergences dans les avis d'experts de ce domaine.

### V-3-1. D'un opioïde à la méthadone

Il existe peu d'études cliniques prospectives dont le critère d'évaluation principal est la recherche du ratio d'équianalgésie. Cependant les études observant l'efficacité et la sureté d'utilisation, se basent sur un ratio d'équivalence qui est toujours débattu. Ainsi dans quelques études on peut trouver le ratio comme critère d'étude principal. (204, 205)

L'équivalence est basée sur l'Equivalent Morphine Orale et très peu de ratios directs ont été observés concernant les autres opioïdes.

Ainsi l'AFSSAPS préfère conclure qu': « Il n'existe pas de consensus concernant les protocoles de conversion d'un traitement opioïde vers la méthadone pour traiter la douleur due au cancer. »

Les ratios observés varient de 1 : 1 à 37,5 : 1 (206) et peuvent aller jusqu'à 44: 1. (207)

Nous verrons ici que cette grande hétérogénéité s'explique par une variation du ratio en fonction de la dose initiale d'opioïde prise avant la rotation.

Historiquement, les premières équianalgésies de la méthadone remontent à 1949 par le Dr EDDY pour l'animal. À l'époque la dose efficace moyenne retrouvée se situe à 1,62 mg/kg pour la méthadone et 3,05mg/kg pour la morphine. (208)

Il étudiera les équivalences pour l'homme seulement 7 ans plus tard avec un ratio de 1 pour 1 par rapport à la morphine mais sur une dose unique d'administration des produits. (209)

La réappropriation de la méthadone dans la pratique clinique, notamment en Italie où la méthadone est la seule forme d'opioïde buvable, a permis aux experts d'affiner ces résultats.

Lawlor en 1998 observe une possible puissance plus importante de la méthadone en fonction de la dose de morphinique avant la rotation. (210)

En 1998, Rippamonti publie 2 études dans Annal of Oncology et Journal of Clinical Oncology dont la dernière prospective, qui confirme l'hypothèse de Lawlor et montre la

variabilité du ratio en fonction de la dose initiale de l'opioïde reçu. En effet lorsque la méthadone est initiée pour réaliser une rotation d'opioïde, la méthadone a une puissance plus importante, dépendant de la dose d'opioïde initiale. Ceci est vraisemblablement dû à son effet anti NMDA et son activité sur les récepteurs opioïdiques.

Il est ainsi défini par Ripamonti des limites de dose pour attribuer un ratio d'équivalence de morphine à méthadone comme suit :

4:1 pour une dose de morphine orale comprise entre 60 et 90 mg par 24h

6:1 pour une dose de morphine orale comprise entre 90 et 300 mg par 24 h

8:1 pour ceux qui reçoivent une dose supérieure à 300 mg par 24 h

(205, 211)

Il existe une grande variation de ces ratios chez les différents auteurs à travers le monde. Même s'il est reconnu par les experts que l'équivalence de puissance varie en fonction de la dose initiale, les limites et les ratios fluctuent :

Pour Benitez rosario en 2004 (212)

Pour moins de 400mg d'équivalent morphine orale, ratio morphine méthadone 5 :1

Pour plus de 400mg d'équivalent morphine orale, ratio morphine méthadone 10 :1

Pour Mercadantes en 2001. (201)

Pour moins de 90mg d'équivalent morphine orale : ratio morphine méthadone 4:1

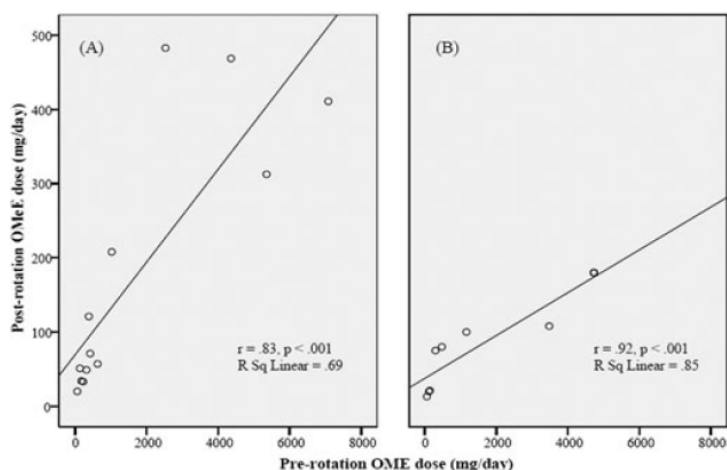
Pour une dose compris entre 90mg et 300mg d'équivalent morphine orale: ratio morphine méthadone 8 :1

Pour plus de 300mg d'équivalent morphine orale : ratio morphine méthadone 12 :1

Cette différence de pratique est mise à jour par Welchules en 2008 dans Pain Medicine (213) , où il effectue un travail de revue de la littérature concernant les différents ratios utilisés et étudiés. Il identifie 21 articles dont 19 concernant des patients ayant des douleurs en lien avec le cancer où une rotation d'un opioïde à la méthadone a été effectuée. La totalité des patients cancéreux se porte à 625 patients, les rotations les plus étudiées étant avec la morphine (41,7%), l'hydromorphone (37,7%) et le fentanyl (10,6%) ; l'oxycodone (3,1%) la codéine et la diamorphine ayant une part minime dans ces études.

Cependant la méthodologie étant très variable et souvent peu rigoureuse, aucune de ces études n'est de haute qualité sur le Jadad score.

Malgré cela Welchules a pu conclure qu'il existe une nette corrélation (coefficient de détermination de la droite de régression  $R^2=0.92$ ) entre la quantité d'opioïde prise et le ratio de conversion vers la méthadone.



**Figure 1** Correlation between pre-rotation OME dose and postrotation OMeE dose using mean (A) and median (B) dose. OME = oral morphine equivalent; OMeE = oral methadone equivalent.

Ces différents taux de conversion ont également été analysés par Benitez rosario en 2009 dans *Journal of Pain and Symptom Management* (214), de manière multi variée. L'analyse portait sur l'âge des patients, le sexe, l'évolution métastatique osseuse et hépatique, l'existence d'un traitement par corticoïdes ou non, les doses initiales du traitement opioïde et la raison de la rotation ; ceci chez 54 patients ayant bénéficié d'une rotation.

Les seules variables influençant le ratio étaient la dose d'opioïde initiale et la raison de la rotation c'est à dire effets secondaires intolérables et le soulagement insuffisant de la douleur principalement.

Pour homogénéiser les pratiques et éviter les erreurs d'approximation des limites, Plonk dans *Journal of Palliative Medicine* dès 2005 (215) a fait une proposition intéressante, afin de calculer les doses de méthadone à partir des doses de l'opioïde initial.

Il se base sur une droite de régression calculée grâce aux résultats de 5 publications : Lawlor Cancer 1998, Ripamonte *Journal of Clinical Oncology* 1998, Mercadante *JCO* 1999 et 2001 et Mercadante *Supportive Care Cancer* 2003. Les caractéristiques de cette droite est  $R^2=0.975$ ,  $p<.000$ .

Il en extrait la formule mathématique de cette droite (formule plus bas) ce qui permet de calculer de manière simple la dose de méthadone à utiliser grâce au calcul suivant :

Dose de méthadone par jour en mg =  $0.0757 \times$  dose d'équivalent morphine en mg + 15.82

Ou en approximation

Dose de méthadone par jour en mg = dose équivalent de morphine orale  $\div$  15 + 15

Cependant, il n'existe pas de validation de ces formules dans la littérature.

Même s'il est clair aujourd'hui que le ratio de conversion varie essentiellement en fonction de la dose initiale d'opioïde reçue, le choix du ratio le plus adapté reste une problématique pour le praticien qui se basera sur les données de la littérature scientifique les plus récentes et sur son expérience clinique.

### **V-3-2. De la méthadone à un autre opioïde**

Il n'existe que peu de données sur la conversion de la méthadone à un autre opioïde. En effet 5 références à ce jour se retrouvent dans la littérature scientifique étudiant cette rotation :

Lawlor en 1998 sur six patients observe un ratio méthadone à morphine orale de 1 :8,25 (4,37-11,3) avec un contrôle satisfaisant de la douleur. (210)

Moryl en 2002 (216) réalise 13 rotations à partir de la méthadone en intraveineux pour 10 patients et per os pour 3. La rotation n'a pas permis un contrôle satisfaisant de la douleur et les ratios n'ont pas été détaillés. Cependant Welschules en 2008 les a calculés en équivalent morphine orale et équivalent méthadone orale dans sa revue et conclut à un ratio de 1 :9 avec une grande variabilité de 0,8 à 75 mg.

Mercadante en 2005 (217), a réalisé sur 7 patients une rotation de la méthadone à du fentanyl transdermique inversement sur 24 patients. Le ratio est fixé à 1 :20 et 20 :1, ses auteurs observent que le ratio de 1 :20 permet un bon contrôle de la douleur en 2 jours environ.

Cependant ils ne prennent pas en compte la direction de la rotation, car il utilise le même ratio pour passer du Fentanyl à la méthadone ou de la méthadone au Fentanyl indifféremment..

Bhimji en 2005 (218), nous expose le cas clinique d'un jeune homme ayant nécessité une rotation de méthadone orale à du fentanyl intraveineux. Le ratio utilisé est de 1 :5 et welschules (2008 Pain Medicine) le recalcule après 2 jours de stabilisation il est alors à 1 :2,8.

En 2008 Walker dans journal of palliative medicine (219), présente une étude rétrospective de 29 patients sous méthadone initialement et passé à un autre opioïde. En 2,6 jours +/- 0,3 l'équilibre est atteint avec un ratio de 1 :4,7 (3-6,5) et pour l'intraveineux de 1 :13,5 (6,6-20,5) en équivalent morphine et méthadone. Mais il est important de nuancer les résultats de cette étude la plus importante, par l'existence d'un manque de données, notamment pour 12 des 29 patients.

Il est donc très difficile de conclure quant à un ratio clair de conversion de la méthadone vers un autre opioïde avec une méthodologie parfois approximative des études, des populations de patients très faibles et une efficacité inconstante de ces rotations pour maintenir une analgésie correcte.

### **V-3-3. De l'initiation de la méthadone en première ligne**

Quelques études présentent des résultats pour l'initiation de la méthadone en première ligne en la comparant au traitement de référence : la morphine. Le but de ces travaux est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette molécule dans cette indication. En effet, dans de nombreux pays et pas seulement des pays en développement, le coût du traitement peut être une difficulté. La méthadone est dans le domaine public depuis de nombreuses années et a un coût véritablement compétitif. Ainsi y avoir recours en première intention ou de façon précoce est une solution envisagée par certains spécialistes (217, 224). Le coût devient un enjeu important et dans une étude de Bruera et collaborateurs en 1995, le changement de traitement d'hydromorphone à la méthadone permet de diminuer par 15 le coût du traitement. (coût du traitement par hydromorphone=2135 dollars canadiens, et coût du traitement par la méthadone =148 dollars canadiens). (220)

Le ratio méthadone : morphine le plus fréquemment utilisé est de 1 :2. il se révèle dans les études comme sûr et efficace. Il n'est pas observé de survenue d'effets indésirables graves, mais il ne semble pas y avoir de supériorité importante d'une molécule sur l'autre dans les études en double aveugle. Certaines sont réalisées sur des patients à domicile, prouvant la confiance que les spécialistes attachent à la méthadone. Elles concluent que l'escalade de dose quand la méthadone est comparée à la morphine est moindre et les effets secondaires identiques. (221-223)

## **V-4. Utilisation de la méthadone en pratique**

### **V-4-1. Naïf ou rotation**

Il existe donc comme nous avons vu précédemment plusieurs types d'utilisations : en cas d'intolérance au traitement, de douleur mal contrôlée, de coût trop élevé ou du souhait du patient de changer de molécule.

La méthadone dans la rotation au vu des études précédentes a un rôle indéniable. Grâce à ses caractéristiques de contrôle sur la voie descendante de la douleur (IRS, anti NMDA), elle est un pivot dans le changement de molécule chez les patients devenus tolérants ou lorsque la dose des morphiniques est limitée par des effets secondaires intolérables. Elle est devenue pour de nombreuses équipes une arme thérapeutique de choix.

Mais pour des raisons économiques et devant sa sûreté d'utilisation, les spécialistes du domaine depuis une dizaine d'années tentent d'étendre son utilisation aux patients naïfs d'opioïdes. Les études menées ont plutôt une bonne méthodologie (randomisation, double aveugle parfois multi centriques) avec une population de patients satisfaisante (104 patients pour Bruera en 2004 (221), 40 patients pour Mercadante 1998 (200))

Ces initiations étaient hospitalières ou ambulatoires.

Les interdoses étaient parfois de la morphine (Mercadante) ou un tiers de la dose totale quotidienne de méthadone (Bruera).

Les résultats montrent que l'initiation de méthadone en première ligne est sûre mais ne produit pas une analgésie supérieure à la morphine. Il pourrait y avoir une escalade de dose moindre pour la méthadone selon Mercadante (pas statistiquement supérieure pour Bruera).

S'il existe plusieurs types d'initiation de traitement il existe également plusieurs possibilités d'administration notamment en cas de rotation d'opioïde.

### **V-4-2. Les différents modèles d'instauration proposés stop and go ou graduelle, systématique ou ab libitum, ratio fixe ou variable,...**

Le modèle d'Edmonton (Bruera 1996(207)) et le modèle de Milan (1998 (211)) s'opposent au modèle de Morley (225,226) et de Mercadante (1998 (224)).

Les deux premiers modèles d'administration prévoient une diminution progressive et graduelle de l'opioïde initial, afin de limiter le syndrome de sevrage. En effet, la dose de méthadone étant moindre et le ratio important, la crainte des spécialistes était une insuffisance

d'opioïdes sur les récepteurs opioïdes entraînant alors un syndrome de sevrage. La diminution progressive, s'effectue pour les 2 modèles sur 3 jours  
Les différences entre les deux tiennent dans les ratios utilisés.

Le modèle d'Edmonton (207)

La dose de morphine est diminuée de 30% tous les jours pendant 2 jours puis arrêtée au 3ème jour. Une dose de méthadone est délivrée toutes les 8 heures. Cette dose est calculée sur un ratio de 1 :10.

Les interdoses consistent les 2 premiers jours en de la morphine à libération immédiate et au 3<sup>ème</sup> jour à 10% de la dose totale quotidienne de la méthadone.

Le Modèle Milan (Ripamonti) (211)

Au Jour 1, il est effectué une réduction d'un tiers de la dose de morphine et la méthadone est répartie sur 3 prises systématique, la dose est calculée sur des ratios différents en fonction de la dose initiale de morphine.

1:4 pour une dose de morphine orale comprise entre 60 et 90 mg par 24h

1:6 pour une dose de morphine orale comprise entre 90 et 300 mg par 24 h

1:8 pour ceux qui reçoivent une dose supérieure à 300 mg par 24 h

L'administration est systématique toutes les 8 heures.

Les interdoses proposées sont de un dixième de la dose quotidienne de méthadone.

Au jour 2 la dose de morphine est de nouveau diminuée d'un tiers avec une augmentation proportionnelle de la méthadone suivant les mêmes ratios.

Au Jour 3 la morphine est arrêtée avec une prise de méthadone comme seul opioïde.

Ces 2 modèles de délivrance par la décroissance progressive de l'opioïde initial s'opposent au modèle de Morley et Mercadante, qui proposent un arrêt définitif de celui-ci le premier jour de la rotation. Le but de cet arrêt rapide est de limiter les effets secondaires de l'opioïde. Il est particulièrement intéressant en cas de rotation pour effets secondaires intolérables, la base pharmacologique étant une élimination plus rapide des métabolites responsables potentiels d'effets secondaires.

Mercadante et son « Stop and go » (224)

Il propose un arrêt définitif de la morphine avec un ratio de 1/5 réparti sur 3 prises quotidiennes fixes, avec possibilité d'une dose supplémentaire en cas de douleur persistante.



Dans ses résultats, le ratio est particulièrement bien adapté pour les patients avec une dose entre 30 et 180 mg de morphine. Pour les patients avec des doses plus importantes, il a été effectué une diminution des doses de méthadone avec une dose moyenne de 32mg de méthadone par jour.

Cette méthode a prouvée son efficacité dans une étude prospective avec une bonne efficacité et tolérance. (201)

Le modèle proposé par Morley (225,226)

Il consiste en un changement sans diminution progressive de l'opioïde initial avec une dose de méthadone correspondant à un dixième de la dose de morphine quotidienne répétée si nécessaire avec un intervalle d'au moins 3 heures. Si la dose de morphine est supérieure à 300mg la dose de méthadone délivrée est plafonnée à 30mg.

Au sixième jour, la dose totale des 48 dernières heures est divisée par 4 et délivrée deux fois par jour.

Le modèle allemand de Nauck (227)

Le modèle allemand de Nauck moins répandu, consiste en un arrêt de la morphine et une administration de méthadone toutes les 4 heures avec des doses de secours toutes les heures si besoin. Les doses sont de 5 à 10 mg de méthadone, peu importe la dose précédente de morphine le premier jour. En cas d'analgésie insuffisante, les doses peuvent être augmentées de 30% pour le 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jour en suivant le même schéma d'administration toutes les 4 heures avec dose de secours toutes les heures si besoin.

Le 4<sup>ème</sup> jour on administre la dose des dernières 24 h répartie en 3 prises toutes les 8 heures avec des doses de secours toutes les 3 heures.

Le modèle anglais de Scholes (228)

Il propose une instauration du traitement en donnant une dose de 10% de la dose équivalente de l'opioïde précédant toutes les 3 heures jusqu'à une dose stable en général moins de 3 jours pour 88% des patients (2-18j) puis une répartition de la dose en 2 prises quotidiennes.

L'avantage avancé par l'auteur est une simplification des ratios, et cette initiation nécessite une surveillance régulière en milieu hospitalier.

### **V-4-3. Initiation hospitalière ou ambulatoire**

L'instauration de la méthadone, est depuis quelques années faite au domicile par quelques équipes expérimentées. En effet après la démonstration de la sûreté d'utilisation de cette molécule, les praticiens souhaitant la démocratisation de la méthadone ont publié des études sur la sûreté d'utilisation lorsqu'elle est prescrit en ambulatoire.

(84, 200, 221)

Cette initiation ambulatoire est réalisée par des équipes estimant que la méthadone est aussi sûre que les autres opioïdes avec néanmoins une surveillance rapprochée via des contacts téléphoniques fréquents pour ces patients.

D'autres auteurs continuent cependant de recommander une initiation hospitalière devant le risque de relargage du 4<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> jour.

### **V-4-4. steady state**

Le steady state est le temps nécessaire à l'équilibration des traitements avec la meilleur balance efficacité/ effets indésirables. Il varie dans le cas de la méthadone de 2 à 5 jours en moyenne pouvant parfois aller jusqu'à 18 jours. (213, 228)

Le taux plasmatique est stable parfois dès le deuxième jour. Pour les patients ayant des hautes doses d'opioïdes l'équilibre peut parfois être un peu plus long : 3 à 6 jours (Bruera) (108, 122)

Il est de 2.3 (1.45–3.11) jours dans une étude prospective de Mercadante en 2008 (229); durée comparable à la morphine et au fentanyl : 2.6 (1.5–3.6) jours et 3.3 (2.07–4.71) jours respectivement.

## **V-5. Effets indésirables**

Les effets secondaires dus à la méthadone sont pour leur grande majorité communs à tous ceux des opioïdes. Ces effets bien connus sont fréquents mais souvent moins gênants, et doses dépendantes avec une grande variabilité interindividuelle. (230)

Les effets comme pour la morphine sont dus pour la plupart à la liaison de la méthadone aux récepteurs  $\mu$ . Cependant la méthadone à l'inverse de la morphine n'a pas de métabolite connu. (102)

### **V-5-1. Effets indésirables communs aux opioïdes et comparaison**

On peut décrire plusieurs types de symptômes fréquents:

#### **V-5-1-1. Troubles Digestifs**

Les symptômes digestifs sont communs à de nombreux opioïdes.

Les nausées et vomissements restent dans la majeure partie des cas transitoires pendant 24 à 48 heures, mais peuvent parfois perdurer dans le temps. Un traitement anti émétique permet de juguler ces symptômes.

La constipation quant à elle est quasi systématique pour les patients et cet effet secondaire peut entraîner un inconfort majeur. Il peut aussi s'accompagner d'anorexie, de nausées, de douleur abdominale.

Cependant il semble que comparativement à la morphine la méthadone engendre moins de constipation et notamment moins de prescription de traitement laxatif. L'hypothèse est l'utilisation de dose moins importante d'opioïdes avec la méthadone que pour la morphine donc moins de constipation. (102, 204, 231)

#### **V-5-1-2. Troubles Neuropsychiques : hallucination, myoclonie, agitation**

Parmi les troubles neuropsychiques, les hallucinations sont parfois angoissantes pour les patients. Ces manifestations sont parfois présentes à bas bruit avec la méthadone et peut-être sous évaluées. Mais les données de la littérature font penser que ces troubles sont moins fréquent avec la méthadone, probablement lié au fait que ces troubles sont plus fréquents lors d'augmentation rapide du taux plasmatique, ce qui est moins le cas avec la méthadone du fait de sa liposolubilité et de sa distribution atypique. (61)

Dans l'expérience des médecins de la douleur, on retrouve des rapports de cas avec une efficacité de la rotation vers la méthadone en cas d'hallucination ou troubles neuropsychiques. (232, 233)

Il existe également des myoclonies chez les patients sous opioïdes. Il semble que la méthadone induise moins de myoclonies que la morphine. Cependant il peut exister des myoclonies décrites notamment pour les patients avec de hautes doses de méthadone. (234, 235)

### **V-5-1-3. Altération de la vigilance avec une somnolence**

La somnolence est souvent transitoire avec un effet qui s'estompe en 48 à 78 heures. Cet état correspond à une récupération de la dette de sommeil. Elle est présente pour tous les opioïdes et semble comme de nombreux effets indésirables être améliorée en cas de rotation.

En France le Résumé des caractéristiques du Produit de l'AP-HP souligne :

« L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'utilisation de ce médicament, particulièrement en début de traitement. »

### **V-5-1-4. La dépression respiratoire**

C'est la complication grave liée aux opioïdes. Elle reste possible mais rare. Ces cas sont surtout rapportés dans des études anciennes ou les équivalences étaient moins bien connues avec des doses plus importantes de méthadone.

Les témoignages via des report de cas de dépression respiratoire induit par la méthadone se sont raréfiés avec la connaissance de cette molécule. (236-240)

Néanmoins, si la dépression respiratoire est un signe de gravité mettant en jeu le pronostic vital à court terme, elle a été réversible avec l'administration de l'antagoniste naloxone.

### **V-5-1-5. La Sudation**

Ce symptôme n'est pas systématiquement recherché dans les études, il n'existe pas de données précises sur ce sujet.

### V-5-1-6. Conclusion

On peut donc conclure que pour les effets secondaires communs aux différents opioïdes, la méthadone ne fait pas exception à la règle. Cependant quelques articles tendent à faire penser que celle-ci serait moins pourvoyeuse de symptômes induits par le traitement. (84)

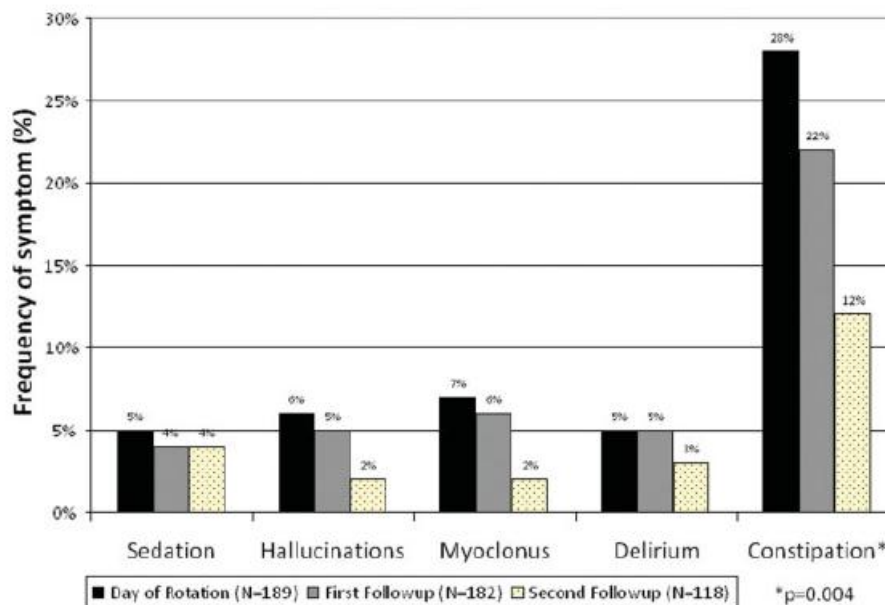


Figure 4. Frequencies of opioid toxicity-related symptoms in patients who underwent opioid initiation/rotation to methadone are shown.

*84-Methadone Initiation and Rotation in the Outpatient Setting for Patients With Cancer Pain*  
Henrique A. Parsons, Maxine de la Cruz, Badi El Osta, Zhijun Li, Bianca Calderon, J. Lynn Palmer, and Eduardo Bruera,  
*Cancer* 2010;116:520–8.

Dans une étude prospective, de Mercadantes en 2002 (201) , chez 52 patients bénéficiant d'une rotation pour la méthadone, les seuls effets indésirables statistiquement significativement diminués après la rotation sont la constipation puis les nausées, la somnolence et les myoclonies. Une diminution est observée pour la confusion, la sécheresse buccale et les sueurs mais sans différence significative.

On peut conclure que la méthadone a un intérêt pour la gestion des effets indésirables en cas de rotation d'opioïdes. Cependant lors d'une initiation de morphinique, la méthadone n'a pas de différence significative dans la survenue d'effets secondaires. Parfois même ils peuvent être plus importants que pour la morphine notamment pour la sédation.

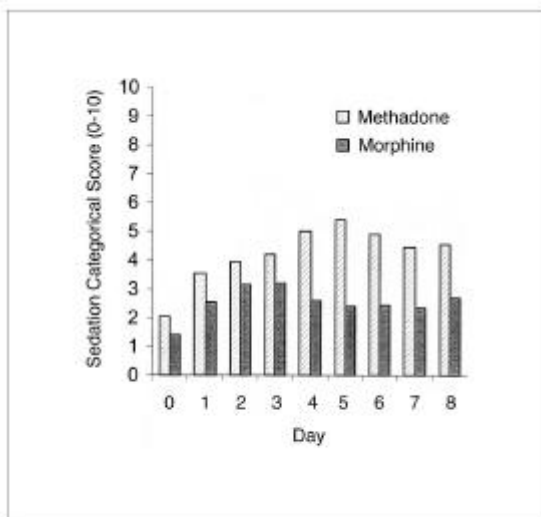


Fig 2. Mean sedation scores for patients receiving methadone and morphine for baseline through day 8.

Malgré cela ces graphiques sont à nuancer en raison d'un suivi court et d'une demi vie très variable notamment en fonction du temps, les modalités d'instauration de traitement discutées, et pouvant entrainer de légers surdosages s'exprimant par une somnolence. (221)

## V-5-2. Les effets secondaires particuliers à la méthadone

L'allongement du QT se compliquant de torsade de pointe ou de trouble du rythme ventriculaire est un risque lors de la prise de méthadone. Ces anomalies du rythme cardiaque sont induites par un blocage de canaux potassiques des cellules cardiaques par la méthadone. Ces phénomènes sont maintenant bien connus et largement décrits par les spécialistes. (186, 241-246)

Mais une étude prospective récente menée par Reddy en 2010 (199), avec 100 patients suivis 8 semaines prenant de la méthadone en traitement antalgique, décrit l'absence de trouble du rythme. Un seul patient a présenté un allongement du QT avec la méthadone mais 28% des patients avaient déjà un QT déjà augmenté avant l'introduction de la méthadone. Ces résultats sont à nuancer par la faible dose quotidienne de méthadone : de 15 à 28 mg de méthadone en médiane, avec des écarts de 10 à 38 mg.

On peut raisonnablement conclure que pour des doses peu élevées, le risque d'allongement du QT est peu faible et donc un risque de complication par torsade de pointe est encore plus faible.

Une attention particulière doit surtout être portée lors d'utilisation de doses importantes de méthadone. Particulièrement en intraveineux, cette situation étant impossible en France du fait de l'absence de commercialisation de la forme intraveineuse et celle-ci est d'ailleurs assez rare dans les autres pays.

Lors de ces situations, le cas par cas est appliqué par les spécialistes, comme le montre le témoignage de Moryl, où dans une situation palliative avancée, les médecins ont gardé la méthadone en intraveineux à haute dose (800 mg par 24h) malgré le risque cardiaque, car la méthadone était le seul antalgique efficace. (247)

En France : le Résumé des Caractéristiques du Produit expose les différents effets indésirables :

« **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, oedèmes.

- Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation.

- Chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés, la méthadone entraîne les mêmes effets que tous les morphiniques.

Les effets indésirables les plus sévères sont : dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.

Autres effets :

- Système nerveux central : euphorie, maux de tête, insomnie, agitation, altération de la perception visuelle ;

- Tube digestif : bouche sèche, anorexie, spasmes des voies biliaires ;

- Système cardiovasculaire : flush facial, bradycardie, palpitation, hypotension artérielle symptomatique ; rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe.

- Appareil génito-urinaire : rétention urinaire, diminution de la libido ; très rares cas de gynécomastie ;

- Allergie : prurit, urticaire, rashes cutanés, œdème. »

En France, sur 15000 patients suivis pour substitution par la méthadone, il y a eu 7 cas de "mort inexplicée" avec 3 cas de torsade de pointe en 11 ans de suivi. (248)

Il est important de souligner que malgré les 766 morts de patients où la méthadone pourrait être imputée aux USA de 1994 à 2002, aucune n'est dûe à la méthadone utilisée en analgésie. Ces décès surviennent surtout chez des patients toxicomanes avec utilisation d'autres

molécules potentialisant les effets secondaires de la méthadone, ou potentiellement dangereux par eux même. (249, 250)



## V-6. Coût

La méthadone a une caractéristique intéressante : son prix.

Disponible en France pour 2 à 5 euros par jour (pour un traitement de 40 mg à 180 mg par jour), son coût est également un argument d'utilisation pour les professionnels. Ce paramètre non médical fait pourtant partie de l'analyse de certains articles et est très souvent un argument d'utilisation et de médiatisation pour les auteurs. Il est souvent mis en avant dans les études cliniques et les revues de la littérature. (200, 220-222, 251)

Cet avantage ressort particulièrement dans l'étude prospective de Bruera et Watanabe qui observe 37 patients chez qui une rotation de l'hydromorphone en intraveineux à la méthadone a non seulement permis une amélioration du contrôle de la douleur ; mais aussi une diminution majeure du coût du traitement : 148 +/- 202 dollars (\$) canadiens pour la méthadone contre 2135 +/- 472 dollars (\$) canadiens pour l'hydromorphone. (220)

De même Mercadante en 2008 (229) étudie le coût de différents traitements opioïdes chez 100 patients lors de l'initiation d'antalgique de palier III.

Table 5  
Cost of opioids and other drugs in the three groups

	Morphine	Fentanyl	Methadone	
Opioids	7.8 (6.4-9.2) (\$10.15)	18.7 (16.3-21.1) (\$24.3)	0.8 (0.7-0.9) (\$1.04)	<i>p</i> = 0.0001
Supportive drugs and other analgesics	6.8 (3.5-10.2) (\$8.8)	7.7 (4.6-10.9) (\$10)	8.4 (3.9-12.9) (\$10.9)	<i>p</i> = 0.84
Total	14.6 (11.1-18.2) (\$18.9)	26.4 (23.2-29.7) (\$34.2)	9.2 (4.7-13.6) (\$11.96)	<i>p</i> = 0.0001

*Sustained-release oral morphine versus transdermal Fentanyl and oral methadone in cancer pain management Sebastiano Mercadante, and al European Journal of Pain 12 (2008) 1040-1046*

La méthadone est donc économiquement intéressante dans les pays outre atlantique.

En France : le coût est de 1.14 euros pour un flacon de 5mg/3,75ml puis 1,24 euros pour un flacon de 10mg/7,5ml, 1,43 euros pour un flacon de 20mg/15ml, 1,43 euros pour un flacon de 20mg/15ml, 1,52 euros pour un flacon de 40mg/15ml et 1,61 euros pour un flacon de 60mg/15ml.

Le Remboursement par la Sécurité Sociale est de 65 %.

En France, le coût ne semble à première vue pas très intéressant :

Pour EMO 60 mg	Morphine (60mg)	Oxycodone (30mg)	Hydromorphone (8 mg)	Fentanyl (patch 25µg/h)	Méthadone (15mg)
Prix quotidien en euros	1,32	2,14	1,94	2,83	3,42

Mais la méthadone permet de diminuer de beaucoup la dose d'opioïde et donc le coût.

Par exemple pour un patient prenant 400 mg EMO :

Le ratio de conversion est à peu près 1 :8 à 1 :12 (cf. V\_3\_1),  
 Soit 30 à 50 mg ou 40 mg en moyenne en 2 à 3 prises donc 2 prises de 20 mg par exemple.  
 Le traitement coûtera alors 2,86 euros par jour

Pour EMO 400 mg	Morphine (400mg)	Oxycodone (200mg)	Hydromorphone (24mg)	Fentanyl (patch 162µg/h)	Méthadone (40mg)
Prix quotidien en euros	7,10	8,42	8,78	14,53	2,86

Cette caractéristique est importante à souligner dans un contexte d'économies dans le domaine de la santé qui tendra sans doute à se développer. Au delà d'une efficacité et d'une bonne tolérance, la méthadone présente également un avantage par son moindre coût pour les patients recevant de fortes doses d'opioïdes. Pour la population des patients Outre Atlantique et dans de nombreux pays ne bénéficiant pas d'assurance maladie telle que la notre, le coût du traitement est déjà une problématique importante. Pourtant l'investissement financier dans un traitement antalgique ne doit pas être sacrifié à une thérapeutique curative. Ainsi les médecins ne s'y trompent pas et l'intérêt économique est souvent mis en avant dans les publications. Dans certaines études, il peut être une des causes de changement d'opioïdes même si le précédent était efficace. (84)

## V-7. Problématique d'utilisation

Malgré les études ayant prouvées l'utilisation sûre de ce médicament ainsi que l'intérêt économique, l'efficacité, les effets secondaires moindres que ceux des autres opioïdes et des caractéristiques pharmacologiques inédites, la méthadone reste peu prescrite par les algologues.

Plusieurs freins à ce phénomène peuvent être identifiés:

La pharmacocinétique est très variable d'un individu à un autre et dans le temps, et le phénomène de relargage est décalé par rapport à l'initiation.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses avec le risque de surdosage, et de potentiels effets indésirables graves.

L'incertitude du praticien est grande quant à l'instauration, la fréquence, la dose, le ratio, la décroissance graduelle et tous les aspects méconnus et/ou peu maîtrisés de la méthadone.

Son utilisation en substitution pendant de nombreuses années et a diffusé une image de toxicomane au malade bénéficiant de la méthadone.

Son utilisation surtout chez les patients avec un cancer très évolués et souvent en phase palliatives plus ou moins avancée, les patients et certains médecins associant parfois l'image de ce traitement à l'imminence du décès.

Le temps médical nécessaire a son initiation et à son suivi est important, ainsi que des contacts réguliers avec le patient, le médecin traitant et la pharmacie.

Comme la morphine pendant de nombreuses années, la méthadone a une image négative, mais qui ne correspond pas à sa valeur en tant que l'un des traitements de choix dans le défi de la prise en charge de la douleur cancéreuse. Associée à la toxicomanie de part son utilisation en addictologie avant sa réappropriation par les médecins de la douleur, à la fin de vie pour son utilisation en centre de soins palliatifs, la méthadone change petit à petit d'image notamment grâce à des études de bonne qualité montrant son efficacité, ainsi que son utilisation possible en première ligne. Les effets secondaires graves retrouvés dans la littérature, sont souvent dans le cadre de la prise en substitution, avec des patients sujets à des abus médicamenteux, à des poly médications, et fragiles.

Avec la redécouverte de ce médicament en algologie et une meilleure connaissance des données pharmacologiques, les mentalités changent au fur et à mesure.

Pour mieux connaître ces freins à la prescription Shah en 2010 (252) a publié une analyse de la pratique des médecins douleurs aux USA. 124 questionnaires ont été remplis retrouvant 111 prescripteurs de méthadone. Les données de cette étude permettent d'objectiver les idées développées ci-dessus.

Le premier argument pour ne pas utiliser la méthadone, aussi bien chez les patients que chez les professionnels est le « social stigma » ou stigmatisation sociale (toxicomanie, fin de vie). Puis vient pour les professionnels le manque d'expérience ou de connaissance, plus rarement le manque d'efficacité ou les effets secondaires sont évoqués. Pour les patients, l'autre cause majeure de refus est le risque de survenue d'effets indésirables. (252)

Cette étude a été menée avec des praticiens spécialisés dans la douleur, ne reflétant que partiellement le monde médical dans son ensemble.

De plus, les pratiques d'utilisation de la méthadone sont aussi variables que sa pharmacologie, elles sont influencées par le lieu d'exercice, l'expérience acquise et les différentes spécialités antalgiques disponibles.

## **V-8. Comparaison des différents types d'utilisation de la méthadone à travers le monde**

La méthadone est maintenant bien répandue dans les pays industrialisés. Les spécialistes les plus prolifiques par le nombre et la qualité des publications proposées sont ceux provenant des Etats Unis d'Amérique avec l'équipe de Mr Bruera surtout mais aussi Mr Manfredi, Mr Shah, Mme Moryl, Mr James C. Crews, Mme Nancy J. Sweeney, Mr Mellar P. Davis, Mr Paul W. Walker, Mr E. Inturrisi, Mr Douglas J. Weschules, Mme Andrea, M. Trescot, Mr Ralph, A. Lugo et leurs nombreux collaborateurs.

Les équipes canadiennes partagent aussi largement leur expérience avec la communauté scientifique (Camilla Zimmermann, Khadija Bhimji, Neil A. Hagen, Romaine Gallagher.)

On trouve aussi des équipes en Israël (Yoram Shir), au Brésil (Daniels à Sao Paulo).

En Europe, l'Espagne avec Miguel Angel Beni'tez-Rosario, la Pologne (Wojciech Leppert), la Norvège (O. M. S. Fredheim), l'Allemagne (Nauck) et la Grande Bretagne (Scholes) publient quelques articles. Pourtant c'est Mr Mercadante et ces collaborateurs italiens (Carla

Rippamonti, Patrizia Ferrera, ...) qui semblent avoir le plus d'expérience de l'utilisation de la méthadone en Europe.

Les différents lieux peuvent avoir une expérience différente en fonction des disponibilités des produits. Par exemple en Allemagne, il n'existe que la forme S-Méthadone, en Italie la méthadone est le seul opioïde utilisable en cas de gastrostomie ou sonde naso-gastrique (hors voie intra veineuse).

Cependant on pourra regretter que l'Afrique, ce continent en demande de thérapeutiques peu coûteuses ne semble pas utiliser cette molécule. Et que l'acheminement même de la simple morphine est parfois très complexe alors que la population en tirerait sans doute un grand bénéfice. (253)

En France, peu de communications internationales sont effectués. Pourtant de nombreuses équipes l'utilisent.

La méthadone est donc un produit sûr et efficace en tant qu'antalgique et ayant un rôle majeur à jouer dans les années futures pour la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse. Son initiation nécessite une bonne connaissance du produit, de ces interactions et des effets indésirables possibles, au même titre que toutes les autres drogues pharmaceutiques de l'arsenal thérapeutique des médecins.

Certains auteurs sont presque déçus de la sous utilisation de cet opioïde qui a des intérêts nombreux et indéniables, et qui une fois la pratique initiée devient indispensable aux cliniciens. (135)

Toutes les études présentées ont pourtant des lacunes méthodologiques, celles ci s'amenuisant pourtant au fil du temps. Pour l'instant il reste difficile de conclure de manière définitive sur les différents domaines explorés.

# **VI. Critique des données de la littérature**

## VI-1. Manque de données des études

On peut souvent déplorer dans les études cliniques disponibles leur manque de qualité méthodologique. Comme le constate Nicholson dans le Cochrane (139) il existe une grande variété d'utilisation de la méthadone, du mode d'introduction, des ratios, de la description des populations et des douleurs.

Il est donc impossible de réaliser une méta analyse.

La revue de la littérature identifie 9 études ayant comme objectif principal le soulagement de la douleur évaluée par des outils validés, l'évaluation de l'intensité des effets secondaires, dans une population de patients avec une douleur due à un cancer et qui soient réalisées avec une randomisation, une analyse prospective et une comparaison avec un groupe contrôle. (136, 138, 200, 221, 254-259)

35 études ont été exclues en raison de leur méthodologie insuffisante : manque de précisions ou de randomisation.

Un autre biais dans les études possible pour la méthadone en douleur cancéreuse est la population souvent en phase très avancée de leur maladie et limitant le suivi de l'étude. Or le temps est un élément essentiel dans l'analyse de l'efficacité de la méthadone. En effet la demi-vie s'allonge avec le temps, la nécessité de prise est donc moins importante et les ratios avec les autres opioïdes diminuent.

L'analyse des co-antalgiques maintenant bien répandue dans la douleur cancéreuse est souvent très négligée dans les articles voire non décrite. Pourtant ces co antalgiques permettent une épargne morphinique et sont indispensables dans l'analyse des traitements opioïdes.

Il manque également souvent la description de l'existence ou non de médicaments pouvant influencer sur le métabolisme hépatique. Il faut toujours être attentif à ces thérapeutiques car lorsque la posologie ne varie pas, la modification de l'index thérapeutique peut être raisonnablement considérée comme stable, mais lors de variations des doses, l'effet d'induction ou d'inhibition enzymatique pour la méthadone peut engendrer des situations graves comme une dépression respiratoire. (240)

## **VI-2. Du caractère peu formel et de la variabilité des pratiques des études en algologie et leurs limites**

La variabilité des pratiques de chacun est retrouvée au travers des études. Que ce soit pour l'initiation de la méthadone, pour les ratios de la méthadone ou bien les ratios d'équianalgésie en général, pour les formes disponibles et les techniques utilisées, l'analyse des thérapeutiques ne peut être transposée rigoureusement à sa propre activité. Une identification des différences est indispensable et une extension à son quotidien est nécessaire.

Par exemple appliquer les conseils bruts de Nauck (227) serait une erreur en raison de la différence de forme de méthadone utilisée en France et en Allemagne. Il en est de même pour appréhender une situation difficile aux Etats Unis et en France où le raisonnement est différent. Il existe un arsenal thérapeutique antalgique plus fourni aux USA : méthadone intraveineuse, hydromorphone intraveineuse, expérience plus longue de l'oxycodone intraveineuse, des Fentanyl transmuqueux, etc. alors que l'aspect économique du traitement n'engage en France que la conscience du praticien face à des problématiques nationales et non individuelles. Jusqu'à maintenant le prix du traitement n'est pas un facteur de rotation d'opioïde en France mais il est une limite de l'exercice médical outre atlantique. Ceci étant, il est bon de savoir analyser la pratique et l'expérience de chacun pour la transposer intelligemment à sa propre situation.

L'étude de certains paramètres médicaux en douleur peut être limitée par certains aspects. Par exemple la base de l'étude de ratio est l'injection unique de 2 doses d'un même opioïde avec une posologie différente ou de deux opioïdes différents avec comparaison de leurs effets antalgiques. (99)

Pourtant ce type d'analyse ne peut être appliqué à la méthadone du fait de sa lipophilie, de son stockage dans les tissus périphérique, de sa demi-vie variable avec le temps, etc.

De même l'utilisation de l'équivalent morphine orale pour l'approximation des ratios laisse un doute quand à l'applicabilité de ce raisonnement. Par exemple l'application des ratios de l'oxycodone intraveineuse et per os à la Morphine intraveineuse et per os conduit à un non sens et à une approximation qui peut être dangereuse en fonction des doses d'opioïdes mise en jeu.

De nombreux facteurs de variabilité rendent l'interprétation de ratios difficile et ne peuvent pas être complètement pris en compte dans l'analyse des douleurs. En effet le sexe, l'ethnie, la pathologie, l'histoire médicale et/ou douloureuse, le contexte psychologique, le fait d'être naïf ou non en opioïde, la variabilité pharmacocinétique et dynamique inter et intra individuelle, les interactions médicamenteuses, les facteurs génétiques... semblent influencer la perception de la douleur. (83, 97-99, 127, 260-264)



Les patients sont souvent à un stade très avancé, ce qui expose à des problématiques d'interprétation et d'imputabilité de la méthadone lors de la survenue d'effets secondaires. Ces effets pourraient être simplement rattachés à l'évolution de la maladie. Il en va de même pour la recrudescence des douleurs ou de douleur mal contrôlée : s'agit-il d'un manque d'efficacité de la méthadone ou d'une progression locorégionale ?

Malgré la difficulté de faire une étude clinique en algologie, les experts partagent leurs expériences cliniques. Pour la méthadone, l'ensemble des résultats semblent tendre vers des conclusions identiques : la méthadone malgré sa pharmacodynamie singulière, est une molécule efficace, sûre, présentant un réel intérêt pour la prise en charge de la douleur du cancer. Ses particularités pharmaceutiques sont un atout vis-à-vis des autres opioïdes : la demi vie est longue donc moins de prises médicamenteuses, l'effet antalgique est rapide, les effets secondaires semblent moindres, l'activité anti NMDA et inhibiteur de la recapture des monoamines permet de mieux gérer les douleurs réfractaires par effet de tolérance.

Toutefois malgré son utilisation en France par de nombreuses équipes, il n'existe pas de partage d'expérience sur l'utilisation en douleur cancéreuse de la méthadone dans la littérature scientifique.

## **VII. Etude**

## VII-1. Introduction

La méthadone est donc une drogue utilisée comme antalgique depuis plusieurs dizaines d'années, cependant les études menées sont peu nombreuses et il n'existe pas d'article sur l'utilisation en France de cette molécule. Pourtant la méthadone est une des armes utilisée fréquemment par les algologues de l'Institut Gustave Roussy (centre de lutte contre le cancer) et ce depuis de nombreuses années.

Ce travail rétrospectif a pour but de montrer l'efficacité et la bonne tolérance de la méthadone lors de son utilisation par l'Equipe Mobile d'Analgésie et de Soins Palliatifs au cours de l'année 2010-2011.

## VII-2. Méthode

Une analyse rétrospective des dossiers cliniques concernant les patients hospitalisés à l'IGR entre 2010 et février 2011 ayant reçu du chlorhydrate de méthadone en solution buvable par voie orale pour le traitement de douleurs cancéreuses a été réalisée sur la base des supports de délivrance de la pharmacie. Certains patients ayant reçu de la méthadone après une consultation ne sont pas donc pas analysés, ainsi que les patients prenant de la méthadone initiée avant janvier 2010. L'hospitalisation a pu avoir lieu en hôpital de jour de soins palliatifs ou en hospitalisation traditionnelle.

Les patients pour lesquels l'indication de la méthadone était la substitution pour une toxicodépendance ont été également exclus de l'analyse.

Tous ces patients ont été vus en consultation avant la mise sous méthadone au Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD) de l'IGR. Le type de douleur retenu (nociceptive, neuropathique ou mixte) est donc celui décrit par le médecin algologue dans son compte-rendu de consultation, sur la base des éléments suivants : description qualitative de la douleur selon le Questionnaire Douleur Saint Antoine, localisation de la douleur, description de son mode d'apparition, de son rythme, de son profil évolutif, de ses facteurs déclenchant, des facteurs l'aggravant et la soulageant, et données de l'examen clinique. Tous ces éléments sont tracés dans le dossier médical du patient.

Des données générales concernant le patient et sa pathologie cancéreuse sont recueillies, notamment l'âge, le sexe, la pathologie tumorale et son caractère évolutif ou non.

Les données ont été recueillies sur le dossier médical papier et informatisé du patient, le dossier papier du CETD ainsi que sur le dossier infirmier d'hospitalisation.

Pour le traitement antalgique du patient sont notés :

-les opioïdes :

Les différents traitements opioïdes reçus au cours des trois derniers mois, avec leurs efficacités et leurs tolérances, la durée de traitements opioïdes (plus d'un an, entre 3 mois et 1 an, moins de 3 mois), la dose quotidienne totale du dernier opioïde que recevait le patient avant la rotation, ainsi que la voie d'administration. Il est également relevé une éventuelle administration d'opioïdes intraveineux au cours des 3 derniers mois.

-les co antalgiques :

Par ailleurs, l'utilisation de co antalgiques actifs sur la composante neuropathique des douleurs notamment antidépresseurs et anti épileptiques a été relevée, ainsi que l'utilisation de Kétamine au cours du trimestre précédent la rotation.

Les antalgiques de palier I de l'échelle OMS pouvant être considérés comme des co antalgiques n'ont pas été relevés. De même les bisphosphonates qui sont des co antalgiques pour les douleurs osseuses ne sont pas spécifiquement analysés du fait de la grande hétérogénéité des cancers chez nos patients.

Les indications de la rotation sont également recherchées, regroupées en trois catégories : en raison d'effets secondaires, en raison d'une douleur insuffisamment contrôlée, ou les deux.

Les doses totales journalières de méthadone utilisées, l'efficacité du traitement et sa tolérance sont relevées respectivement au 7ème et 28ème jour de la rotation.

La rotation a été réalisée selon le protocole suivant :

Dans un premier temps la dose totale d'opioïde reçue dans les dernières 24 heures a été convertie en Equivalent Morphine Orale - EMO - selon les ratios suivants :

Dernier opioïde avant rotation	Coefficient pour convertir en EMO	Dernier opioïde avant rotation	Coefficient pour convertir en EMO
Oxycodone orale	2	Hydromorphone orale	7.5
Morphine intraveineuse	2	Fentanyl transdermique ou intraveineux	100
Oxycodone intraveineuse	3	Sufentanyl intraveineux	1000

Ensuite cette dose EMO était divisée par un ratio entre 4 et 8 selon le tableau suivant pour obtenir la dose fixe quotidienne de méthadone prescrite à J1 :

Dose en EMO le jour précédent la rotation vers la méthadone	Coefficient de rotation utilisé pour calculer la dose de méthadone à J+1
Moins de 90mg	1 : 4
90 mg ≤ EMO ≤ 300 mg	1 : 6
Plus de 300 mg	1 : 8

Cette dose quotidienne est ensuite divisée en trois prises systématiques sans que chaque prise ne puisse dépasser 30mg, ce qui signifie que le taux de conversion est finalement plus important que 1 :8 pour des doses d'opioïdes en EMO supérieures à 720 mg.

Outre ces doses fixes, le patient était autorisé à prendre 3 interdoses supplémentaires équivalentes aux doses fixes, en respectant un intervalle d'au moins deux heures entre les prises.

Dans l'esprit des recommandations de l'AFSSAPS (57), l'équipe du CETD a également effectué les rotations en permettant 8 prises quotidiennes si besoin, à dose fixe variant de 10, 20 ou 30mg en fonction de la dose préalable d'opioïde.

La quantité de méthadone totale reçue quotidiennement est ensuite réévaluée, jusqu'à obtention d'un équilibre antalgique, en général obtenu entre J5 et J7.

Concernant l'arrêt de l'opioïde précédant, deux méthodes sont appliquées :

Parfois en fonction des situations, il a été réalisé une décroissance progressive sur 2 jours de l'opioïde initial ou bien un arrêt définitif dès la première dose de méthadone.

Les effets secondaires classiques des opioïdes ont été recherchés à J7 et à J28, et listés à J7.

Le lieu où la rotation a été réalisée ainsi que l'implication de l'équipe du CETD durant cette phase ont été relevés.

Lorsqu'il y a eu arrêt prématuré de la méthadone, les raisons de cet arrêt sont recherchées.

Par ailleurs pour chaque patient a été vérifiée avant l'instauration du traitement l'absence d'interactions médicamenteuses. Un électrocardiogramme pour la recherche d'un allongement du QT et un dosage de la kaliémie ont été effectués.

## **Analyse statistique:**

Les deux méthodes statistiques ont été utilisées pour l'analyse des données avec la collaboration d'une statisticienne de l'IGR.

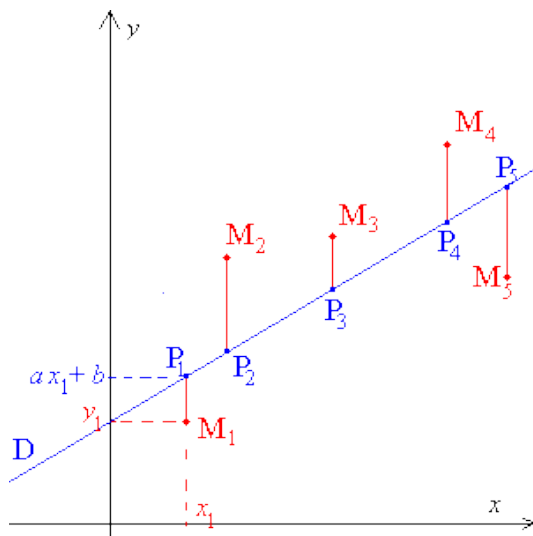
### **Droite de régression linéaire :**

Une droite de régression basée sur un nuage de point a été utilisée pour comparer deux données quantitatives entre elles pour un même patient.

Un nuage de points représentant une série statistique double (x, y) a été réalisé sous Excel. Ce nuage de point est tel que ses points sont proche d'une certaine droite D ou droite de régression également élaborée sous Excel.

Cette droite est caractérisée par un coefficient de détermination permettant de juger la valeur de cette droite. En fonction de la dispersion des points autour de la droite, l'ajustement peut être de plus ou moins bonne qualité.

Il est mesuré par les coefficients de corrélation (r) et de détermination ( $R^2$ ) avec  $R^2$  qui est le carré de r le coefficient de corrélation. Plus  $R^2$  est proche de 1 plus les points sont proches de la droite et donc plus il existe une corrélation entre x et y.



(Google image : droite de régression  
<http://homeomath.immingo.net/regression.htm>)

### Test de Mann Whitney :

Pour la recherche de corrélation d'une donnée par une seule variable ou d'une variable pouvant avoir une influence sur une autre, le test de Mann Whitney a été retenu.

Ce test est un test des rangs, il classe les données par ordre croissant de deux échantillons et les compare. Il est plus adapté au cas des échantillons indépendants peu importants.

Mr Ramousse en donne l'explication suivante : (265)

« La réalisation de ce test est basée sur le classement de l'ensemble des observations par ordre croissant, la détermination du rang de chacune d'elles, et le calcul de la somme des rangs relative à l'échantillon qui comporte le plus petit nombre d'observations.

Soit  $n_1$  le nombre d'observations du plus petit échantillon et  $n_2$  le nombre d'observations du plus grand échantillon. Les observations des deux échantillons sont rangées en ordre croissant. Dans ce cas, le rangement prend en compte les valeurs algébriques, c'est-à-dire que

le rang le plus faible est assigné à l'observation dont la valeur est la plus négative. On recherche alors la valeur statistique U du test qui est donné par le nombre de fois qu'un score du groupe n2 précède un score du groupe n1 lors du rangement.

Le principe du test consiste à rejeter l'hypothèse d'identité des deux distributions lorsque la valeur observée U, s'écarte trop de la valeur attendue correspondante. Pour des échantillons très petits ( $3 < n_2 < 8$ ), on dispose de tables qui donnent la probabilité exacte d'obtenir tout U aussi extrême que celui observé.

Il suffit alors de connaître n1 (la taille du plus petit échantillon), n2 et U et de se reporter à la table 6 pour la valeur de l'échantillon n2. Les probabilités données dans ces tables sont unilatérales. Pour un test bilatéral, il faut doubler la valeur de la table.

Quand la taille de n1 et de n2 augmente, la distribution de U s'approche de la distribution normale. L'approximation normale se calcule de la façon suivante :

$$z = \frac{U - \frac{n_1 n_2}{2}}{\sqrt{\frac{(n_1)(n_2)(n_1 + n_2 + 1)}{12}}}$$

Le z est la statistique d'une loi normale centrée réduite (moyenne=0 et écart-type=1).

**Donc, après classement des rangs des deux échantillons et leur comparaison statistique quand p est inférieur à 0.05, la probabilité que les deux échantillons soient identiques est rejetée.**

Devant la faible population de patient ne permettant pas la réalisation de test de Ki 2, il a été préféré le test Mann Whitney permettant d'étudier ces échantillons.

Plus le p est proche de 0, plus les échantillons sont différents et donc la variable permettant ce choix d'échantillon influe sur l'autre.

La significativité est acceptée pour un  $p < 0,05$ .

**Par exemple :**

Si on classe les ratios (dose méthadone/dose EMO) de J7 en fonction de la durée de traitement opioïde de plus ou moins de 3 mois :

$n_1 = 11,3 \ 11,9 \ 12 \ 4,3 \ 7,0 \ 6,4 \ 20,3 \ 6,0 \ 11,3 \ 11,9 \ 12 \ 4,3 \ 18,2 \ 26 \ 8,5 \ 5,4 \ 12,5 \ 12,0 \ 10,9 \ 16,3$

$n_2 = 4,3$  et  $5,5$

$n_1$	$N_2$	U	p (two-tailed)	p (one-tailed)
18	2	33.5	0.0421052	0.0210526
normal approx z = 1.95282			0.0508414*	0.0254207*

Donc  $p=0.05$  donc très proche de la significativité pour dire que les deux échantillons plus de 3 mois de traitement opioïde / moins de 3 mois de traitement opioïde sont différents par leur ratios à J7.

« Two tailed » représente une recherche de différence entre les deux échantillons dans les deux sens (de  $n_1$  vers  $n_2$  et inversement) alors que « one tailed » dans le sens  $n_1$  vers  $n_2$  uniquement. Seul « Two tailed » sera utilisé pour conclure à une significativité.

Il nous a semblé intéressant de vérifier et comparer ces influences sur notre population de patients, mais aussi d'évaluer d'autres variables pouvant influencer les ratios, mais aussi la dose de méthadone ou la survenue d'effets secondaires.

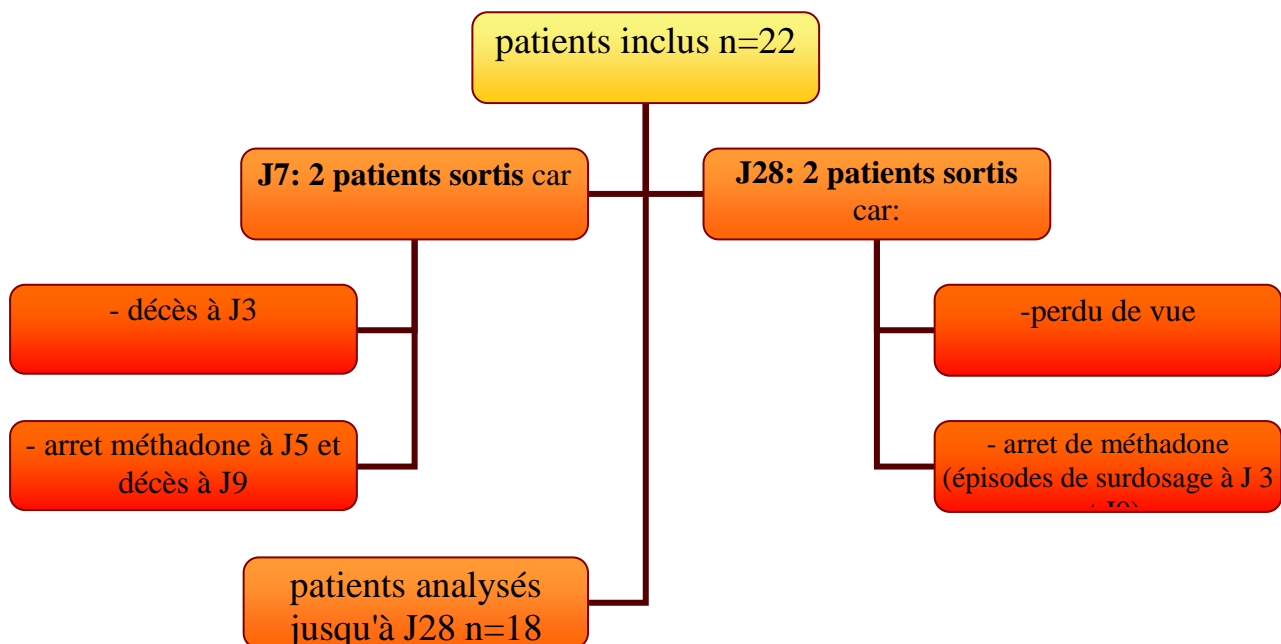


## VII-3. Résultats

### VII-3-1. Description de la population

#### VII-3-1-1. Recrutement

22 dossiers ont été recensés, dont 20 sont exploités à J7 et 18 à J28.

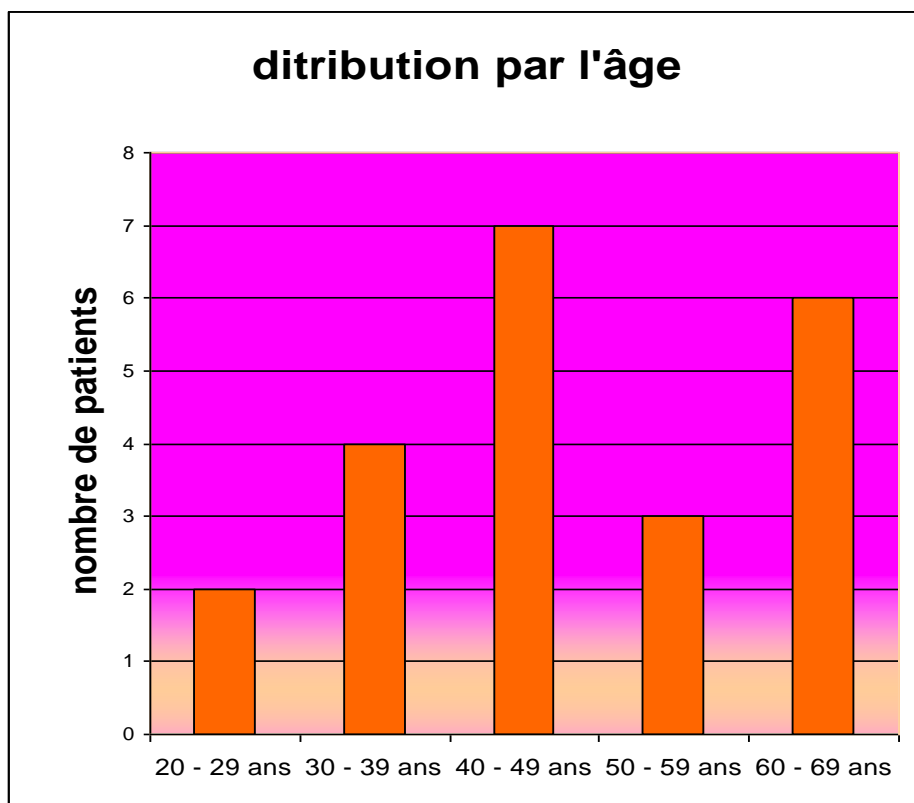


Entre J0 et J7, un patient est décédé à cause de l'évolution de sa pathologie néoplasique, un second est rapidement entré en phase agonique rendant impossible la prise per os à J5, le décès est survenue à J9. Entre J7 et J28, 2 dossiers de patients n'ont pu être analysés car un patient a été transféré dans un autre établissement et la méthadone a été arrêtée pour le dernier car il a eu 2 épisodes de surdosage à J3 et J9. Ce patient particulièrement complexe n'a pu avoir une analgésie correcte que par la mise en place d'une analgésie spinale avec implantation d'une pompe intrathécale d'opioïde associés à d'autres co analgiques.

## VII-3-1-2. Description des patients

La population est homogène avec 11 femmes et 11 hommes soit 50% d'hommes et 50% de femmes.

L'âge moyen est de 48 ans (min : 26 ans ; max : 69 ans), le poids est de 64,9 kg en moyenne avec des écarts important : de 86 kg au maximum à 35 kg au minimum. La médiane est comparable à la moyenne (65kg).



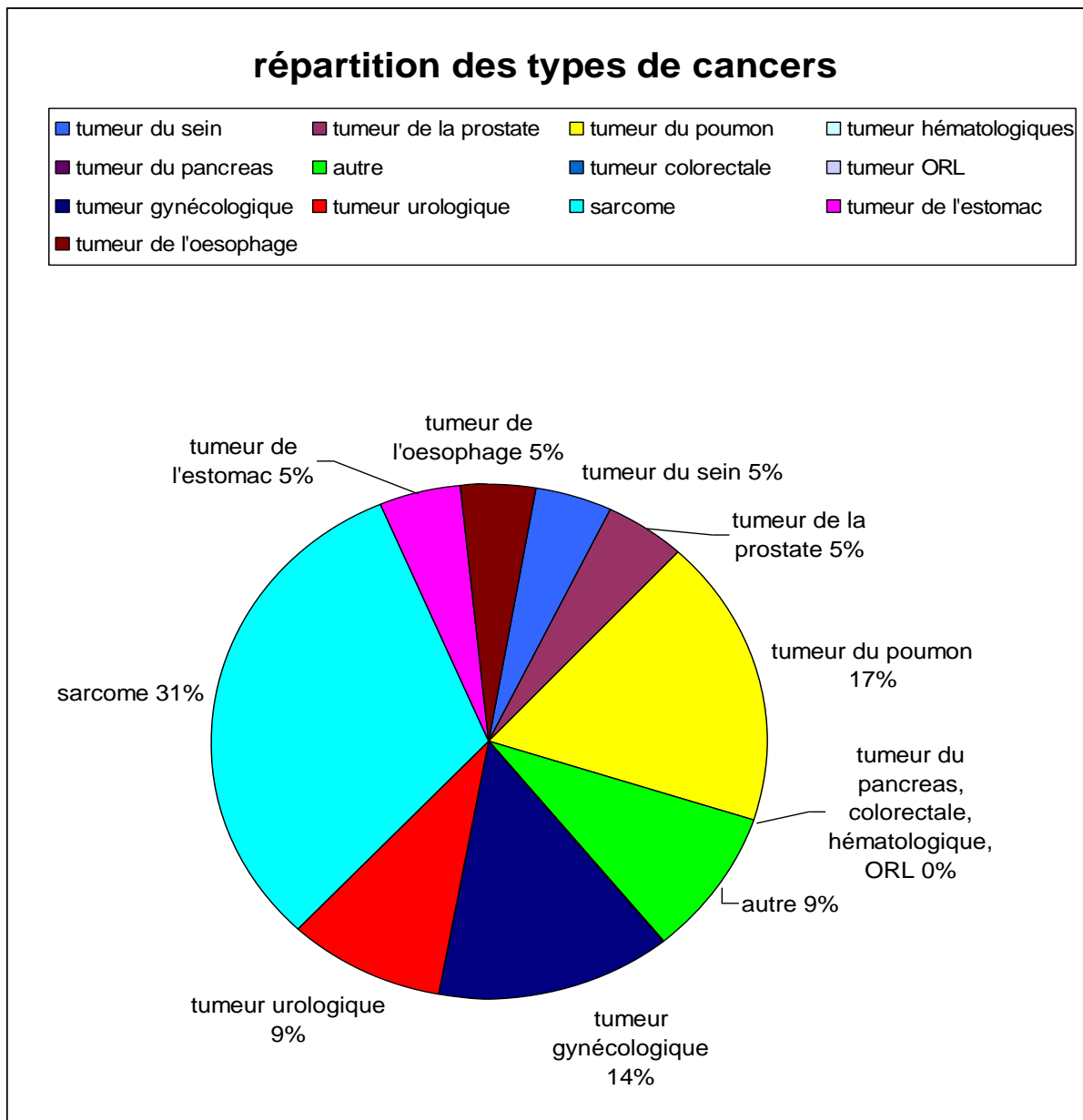
	<b>Age (année)</b>	<b>Poids (kg)</b>
<b>moyenne</b>	48	64,9
écart- type	12,96	14,38
maxi	69	86
mini	26	35
médiane	45,5	65

	<b>Femmes</b>
nombre	11
pourcentage	50%

### VII-3-1-3. Les types de cancers

La répartition des cancers dans la population de patients étudiée est assez diverse. Les cancers dermatologiques, colorectaux, ORL, hématologiques et du pancréas ne sont pas représentés dans cette série de patients. Une patiente a un cancer du sein soit 5% de la série ; de même pour le cancer de la prostate ainsi que tumeur de l'estomac et de l'œsophage. Puis les cancers urologiques avec 2 patients soit 9%, les cancers gynécologiques en dehors des tumeurs du sein sont encore un peu plus représentés avec 4 patients soit 14%. Ensuite, les cancers du poumon représentent 17% soit 4 patients, mais le type de cancers le plus représenté est le sarcome avec 7 patients soit 31 % de la population.

D'autres cancers constitués d'un cylindrôme, et un cancer indifférencié sans primitif retrouvé représentent 9% des cancers avec 2 patients au total.



Pour 95% des patients soit 21 patients le cancer est en évolution et 15 patients soit 68% d'entre eux il est en phase métastatique.

	<b>cancer métastaté</b>	<b>cancer en évolution</b>
Nombres	15	21
pourcentage	68%	95%

La majorité des patients reçoivent ou ont reçu une chimiothérapie au cours du mois précédant la rotation. Quelques patients ont bénéficiés également de radiothérapie, mais aucun de chirurgie.

	<b>traitement dans le mois</b>		
	<b>chimiothérapie</b>	<b>radiothérapie</b>	<b>chirurgie</b>
Nombre	17	4	0
Pourcentage	77%	18%	0%

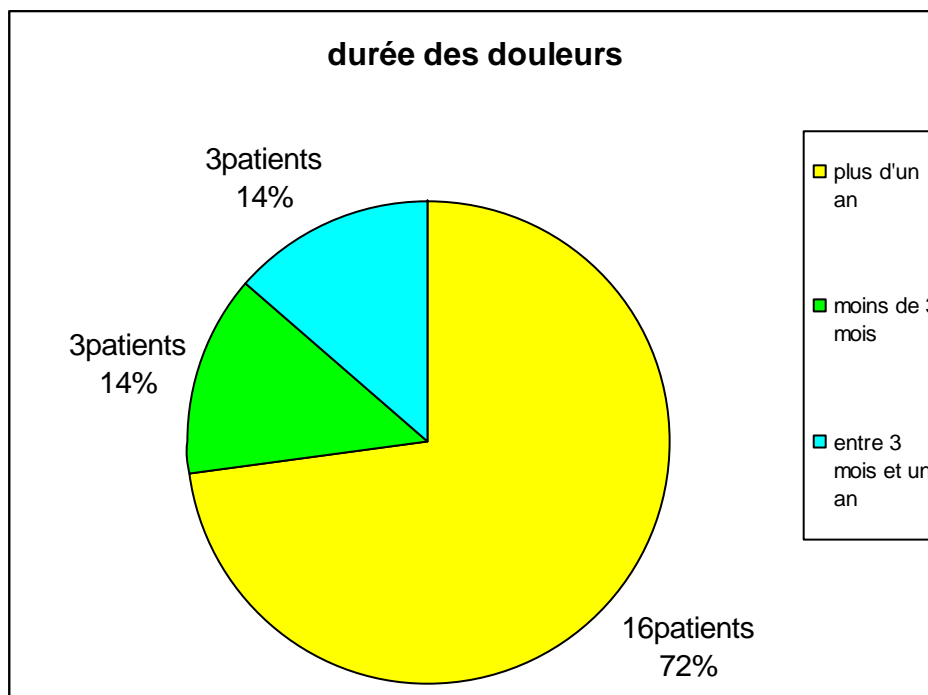
### VII-3-1-4. La douleur

Les caractéristiques des douleurs sont le plus souvent des douleurs de localisations multiples (68%).

La totalité des patients décrit des douleurs mixtes : nociceptives et neuropathiques.

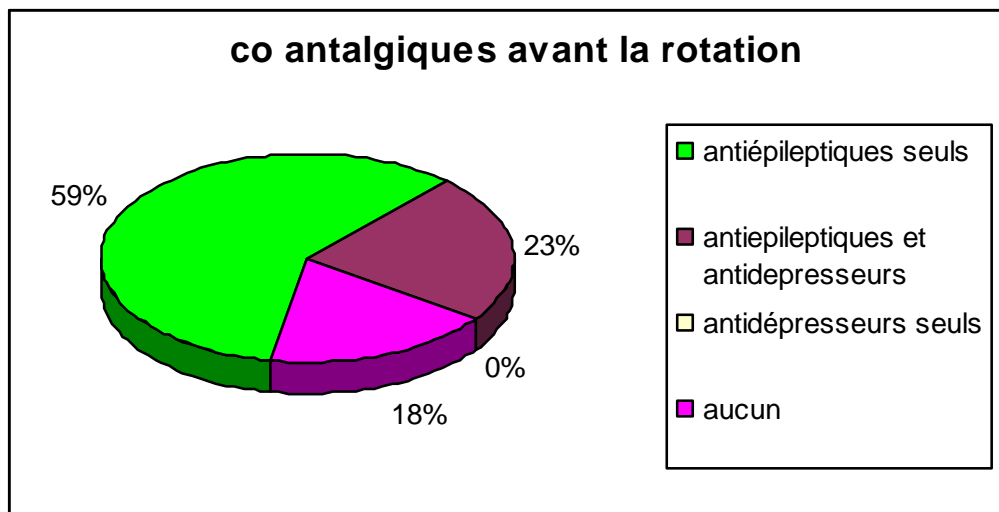
	type de douleur		
	localisation unique	localisations multiples	neuropathique ou mixte
Nombre	7	15	22
Pourcentage	32%	68%	100%

Les douleurs de ces patients durent en général depuis au moins un an pour 70% des patients (n=15), 17% (n=4) d'entre eux sont douloureux depuis moins d'un an mais plus de 3 mois et seul 13% (n=3) ont ces douleurs depuis moins de 3 mois.



## VII-3-1-5. Les traitements antalgiques avant la rotation

### VII-3-1-5-1. Les co antalgiques

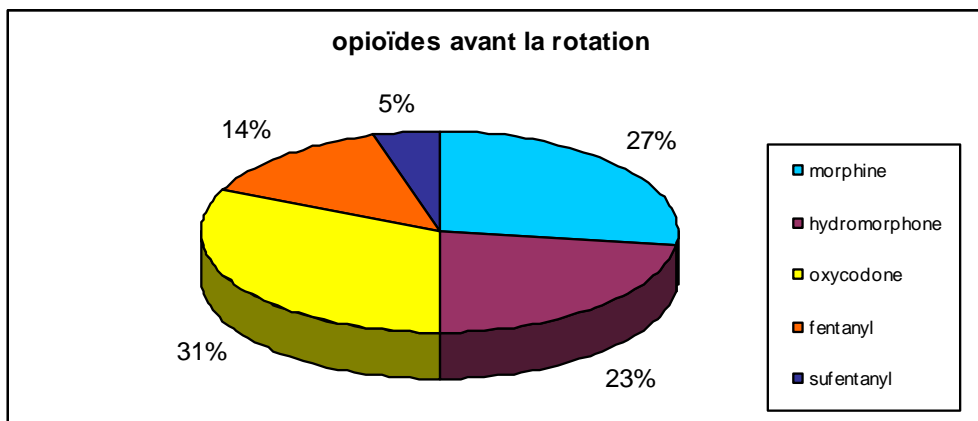


Les co antalgiques répertoriés pour cette série de patients sont essentiellement des co antalgiques à visée anti neuropathique.

L'analyse descriptive montre que 82% des patients (n=18) reçoivent des co antalgiques « classiques » de douleurs neuropathiques (anti épileptiques ou anti dépresseurs). 23% (n=5) ont une association des deux, 59%(n=13) des patients reçoivent des anti épileptiques seuls, mais aucun ne reçoit des anti dépresseurs seuls.

18% des patients ne reçoivent aucun co antalgique à visée anti neuropathique.

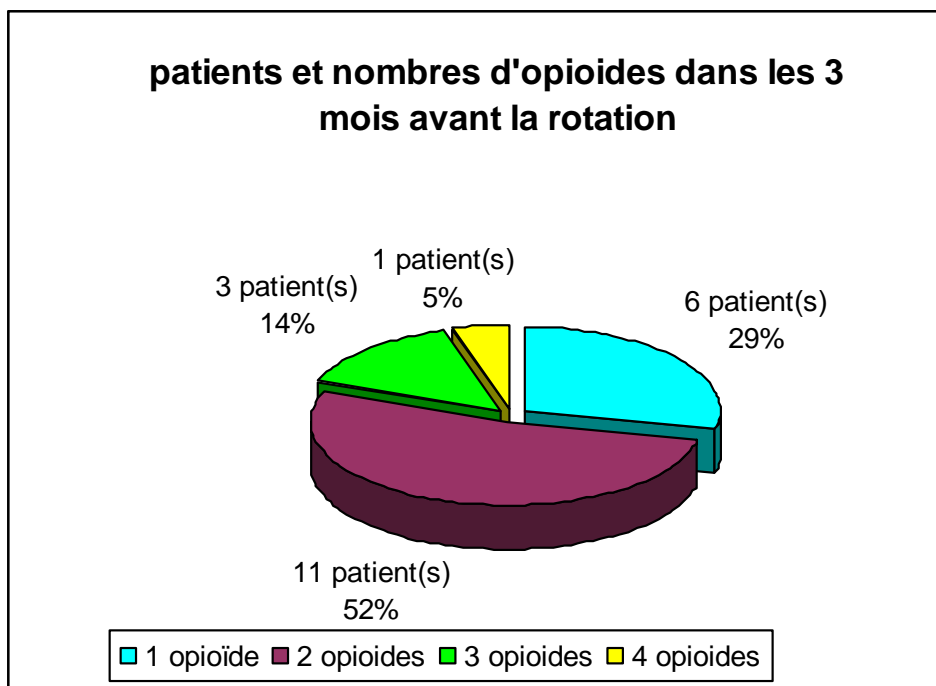
### VII-3-1-5-2. Les opioïdes



Les opioïdes avant la rotation pour la méthadone sont très divers : le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine, l'oxycodone et le sufentanil sont les opioïdes utilisés dans cette série.

L'opioïde le plus fréquemment retrouvé est l'oxycodone avec 31% puis la morphine 27%. Ensuite l'hydromorphone et le fentanyl représente 23% et 14%.

Les deux tiers des patients dans les 3 mois précédents la rotation ont bénéficié d'au moins deux traitements opioïdes, soit au moins une rotation avant le changement pour la méthadone.



Par ailleurs, l'utilisation de la voie intra veineuse est fréquente dans les 3 mois précédant la rotation à la méthadone : 68% des patients en ont bénéficié dans notre population.

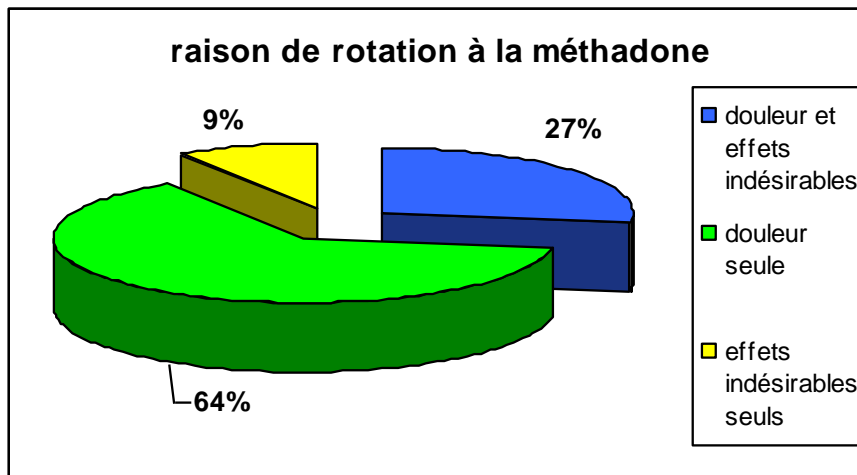
La kétamine est utilisée comme co antalgique dans 27% des cas (n=6).

		Voie parentérale	Utilisation de kétamine
Nombres de patients	de	15	6
Pourcentage de patients	de	68%	27%

## VII-3-1-6. La rotation

### VII-3-1-6-1. Les raisons de la rotation

Dans cette série, la raison la plus fréquente de rotation est la douleur non contrôlée seule (64% des patients – n=14), puis la douleur non contrôlée associée à des effets indésirables intolérables pour 27% (n=6) et les effets indésirables intolérables seuls pour 9% (n=2).



### VII-3-1-6-2. Le lieu de réalisation de la rotation

Dans notre analyse, 92% des rotations ont été initiées dans les services d'hospitalisations de l'Institut Gustave Roussy soit pour 20 patients. Les 8% restants soit 2 patients ont débuté la méthadone dans le cadre d'hôpitaux de jour de soins palliatifs, avec un suivi téléphonique régulier et après vérification d'une bonne observance du patient et une implication des proches.



Patient	Age en 2010	Sexe (2=F 1=H)	Facteur anxio-depressif (1=oui 0=non)	Poids (kg)	tumeur sein=1 prostate=2 poumon=3 hématologique=4 pancréas=5 autre=6 colorectal=7 ORL=8 gynécologique=9 urologique=10 sarcome=11 12=estomac 13=œsophage	Métastases (1=oui 0=non)	Cancer évolutif (1=oui 0=non)	Chimiothérapie en cours (1=oui 0=non)	Radiothérapie dans le mois précédent	Chirurgie dans le mois précédent	Douleur de localisation unique	Douleur de localisations multiples	Douleur neuropathique ou mixte (1=oui 0=non)	co antalgiques	
														Anti-épileptiques	Anti-dépresseurs
1	54	2	1	82,5	9	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0
2	63	2	1	56	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0
3	36	2	0	60	11	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0
4	62	1	1	71	2	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0
5	28	2	1	83	11	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0
6	43	2	0	58	12	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
7	60	2	0	44	6	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0
9	69	2	1	59	3	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0
11	41	1	0	66	3	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0
12	47	2	1	47	9	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1
13	44	2	1	49	6	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0
14	66	1	1	74	11	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0
15	66	1	0	72	10	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1
16	26	1	0	86	10	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0
18	43	1	1	64	11	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1
19	40	2	1	53	9	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1
21	33	2	1	57	11	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0
22	57	1	1	80	3	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0
Patient exclus à J7															
17	37	1	0	35	11	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0
10	37	1	1	83	13	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0
Patients exclus à J28															
8	57	1	0	80	3	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1
20	48	1	0	68	11	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0

**Données 1 : description de la population de patients**

Patient Numéro	raison de début de la méthadone			traitement de fond opioïde antérieur dans les trois mois					deux ou plus morphiniques dans les trois mois	Utilisa- tion d'une voie parentérale	utilisa- tion de kétamine	Opioïde avant rotation	voie d'admini- stration
	effets secondaires indésirables	douleur insuffisam- ment contrôlée	les deux	fentanyl	oxynorm	morphine	sufentanyl	Hydro- morphone					
1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	hydro- morphone	per os
2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	fentanyl	trans- dermique
3	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	morphine	IV
4	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	morphine	IV
5	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	oxycodone	per os
6	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	morphine	IV
7	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	morphine	IV
9	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	hydro- morphone	per os
11	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	fentanyl	trans- dermique
12	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	morphine	IV
13	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	hydro- morphone	per os
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	oxycodone	IV
15	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	oxycodone	per os
16	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	oxycodone	IV
18	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	fentanyl	trans- dermique
19	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	hydro- morphone	per os
21	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	oxycodone	IV
22	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	oxycodone	per os
Patient exclus à J7													
17	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	morphine	IV
10	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	oxycodone	IV
Patients exclus à J28													
8	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	hydro- morphone	per os
20	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	sufentanyl	IV

**Données 2 : description de la rotation vers la méthadone et traitement précédent**

## VII-3-2. Efficacité

### VII-3-2-1. Douleur

A J7, le contrôle de la douleur est effectif pour 16 patients soit 72% des patients évalués, avec une dose moyenne de méthadone de 80mg (15-180).

A J28, 11 patients soit 50% des patients évalués sont soulagés avec une dose médiane de 60mg (14-430).

Les ratios sont de 11 (4,25-26) et 11.9 (2,45-37.67) à J7 et J28 respectivement en moyenne.

<b>Méthadone à J7</b>	
79.8 mg	Moyenne
77.5 mg	Médiane
38.7	Ecart-type
180 mg	Max
15 mg	Min

<b>Douleur contrôlée à J7</b>
<b>72%</b>
16 patients sur 22 en intention de traiter

<b>Méthadone à J28</b>	
88 mg	Moyenne
60 mg	Médiane
430 mg	Max
14 mg	Min

<b>Douleur contrôlée à J28</b>
<b>50%</b>
11 patients sur 22 en intention de traiter

<b>Ratio</b>	<b>J7</b>	<b>J28</b>
Moyenne	11,1	11,9
Médiane	11,33	8,25
Ecart-type	5,7	9,9
Maximum	26	34,67
Minimum	4,25	2,45

### **VII-3-2-2. Co antalgiques**

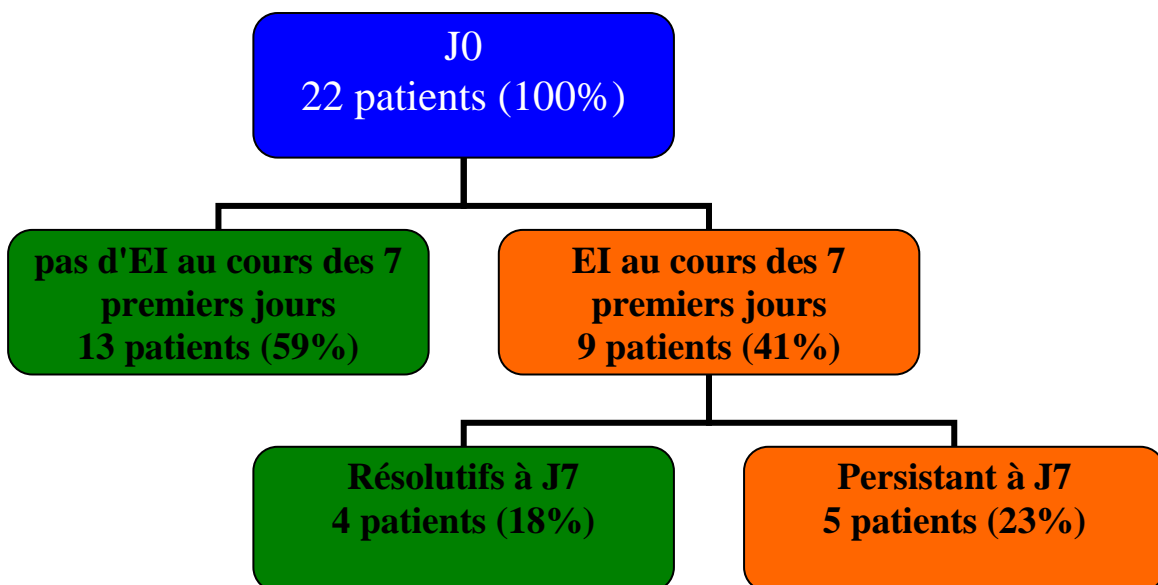
Dans 41% des cas (9 patients) les antiépileptiques et/ou anti dépresseurs ont été réduit à J28. La diminution a été due pour 7 patients à une efficacité de la méthadone et donc un bon contrôle de la douleur. Dans 2 cas les co antalgiques ont été diminués en raison d'effets secondaires de ces Co antalgiques.

### VII-3-3. Sûreté d'utilisation

#### VII-3-3-1. Effet Indésirables

En tout premier lieu, il n'est apparu aucun effet secondaire spécifique à la méthadone comme des allongements de QT et ses complications (torsade de pointe, tachycardie ventriculaire). Les effets secondaires classiques des opioïdes ont été recherchés à J7 et à J28, et listés à J7.

Chez 9 patients, il y a eu l'apparition d'effets secondaires dûs à la méthadone au cours des 7 premiers jours de son instauration soit 41 % des patients. Mais seul 5 patients (23%) présentent toujours des effets indésirables à J7 car 4 patients (18%) ont vu les effets secondaires disparaître.



Les effets survenant dans les premiers jours sont : une somnolence (3 patients soit 33,3%), une confusion (2 patients 22,2%), des myoclonies (2 patients, 22,2%), une somnolence associé à une constipation (2 patients, 22,2%).

1 patient a présenté à J3 et J11 un épisode de bradypnée résolutif après diminution des doses de méthadone. Secondairement la méthadone a été arrêtée et une PCA intraveineuse a été instaurée en relai.

A J28 de l'instauration de la méthadone, seuls 3 patients présentent des effets secondaires soit 14%.

## **VII\_3\_3\_2 Autres données de la sûreté de la méthadone**

### **VII-3-3-2-1. Retour à domicile**

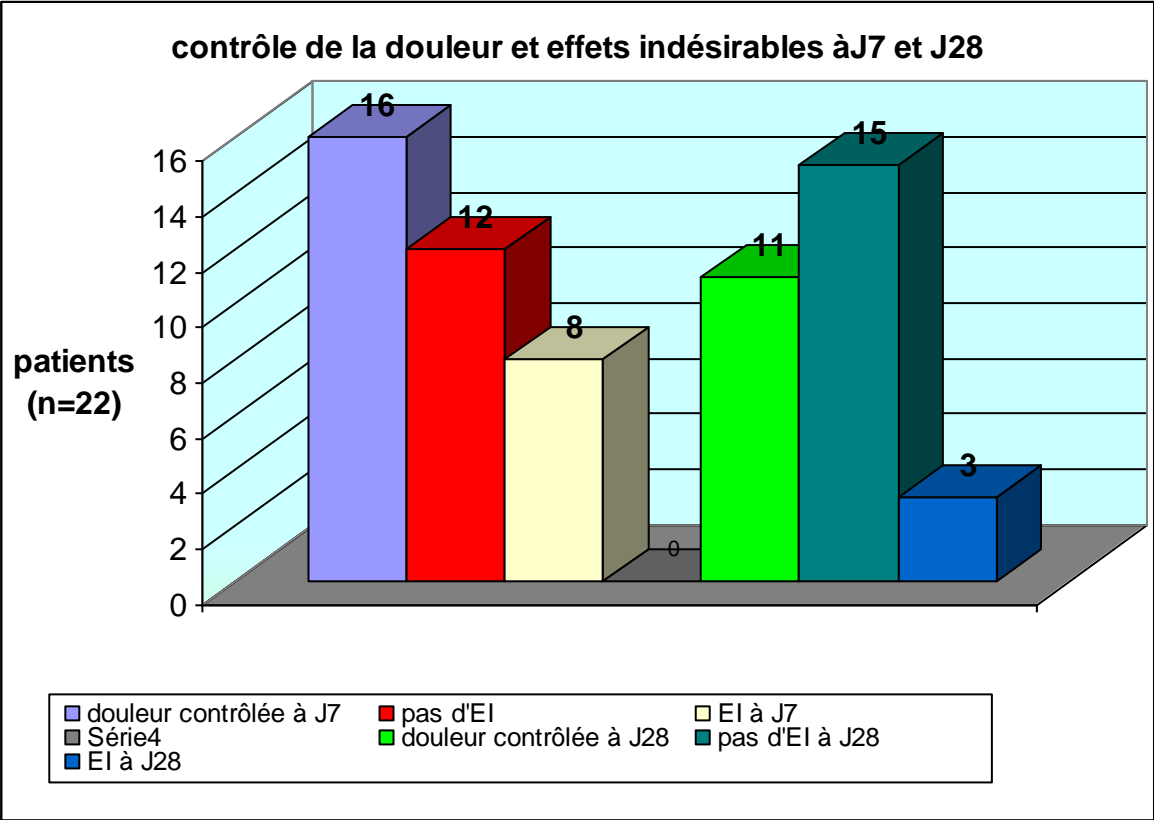
17 patients ont pu retourner à domicile suite à l'initiation de la méthadone. Ils représentent 77% du total des patients.

### **VII-3-3-2-2. Délai entre l'introduction de méthadone et la sortie de l'hôpital**

Le délai moyen entre la mise en route de la méthadone et la sortie d'hospitalisation du patient est de 9,6 jours.

<b>Délai de sortie en jour</b>	
9,6	Moyenne
4,67	Ecart-type
9,0	Médiane
3,0	Min
20,0	Max

On peut conclure que la méthadone, dans cette analyse rétrospective, est efficace pour les douleurs rebelles et complexes en situation d'impasse thérapeutique des opioïdes classiques. Elle présente également une sûreté d'utilisation et des effets secondaires peu importants, un délai de sortie de l'hôpital de 9 jours et un retour à domicile possible dans la majorité des cas.



## VII-3-4. Analyses des différentes variables pouvant influencer sur les caractéristiques d'utilisation de la méthadone

Au travers de la littérature, les doses de méthadone et les ratios de conversion en équianalgésie varient entre autre en fonction de la dose initiale d'opioïdes.

Il nous a semblé intéressant d'analyser les facteurs pouvant modifier le ratio de conversion de la méthadone ou la dose de méthadone sur notre population de patients, également de rechercher des facteurs influençant la survenue d'effets secondaires.

Afin de pouvoir se comparer aux analyses existant dans la littérature, la recherche de corrélation s'est faite sur les ratios et sur la dose de méthadone en mg pour tous les facteurs étudiés.

Patient	Dose EMO avant la rotation (mg)	Dose de la méthadone à J7	Ratio à J 7	Dose de la méthadone à J28	Ratio à J28
1	1080	90	12,0	45	24,0
2	1360	120	11,3	150	9,1
3	288	41	7,0	45	6,4
4	384	60	6,4	60	6,4
5	1620	80	20,3	140	11,6
6	180	30	6,0	36	5,0
7	600	110	5,5	120	5,0
9	300	70	4,3	60	5,0
11	1360	120	11,3	90	15,1
12	534	45	11,9	60	8,9
13	180	15	12,0	14	12,9
14	255	60	4,3	40	6,4
15	820	45	18,2	35	23,4
16	1560	60	26,0	45	34,7
18	640	75	8,5	60	10,7
19	980	180	5,4	400	2,3
21	1128	90	12,5	90	12,5
22	960	80	12,0	65	14,8
Exclus à J7					
10	1743				
17	1170				
Exclus à J28					
8	1140	105	10,9		
20	1950	120	16,3		

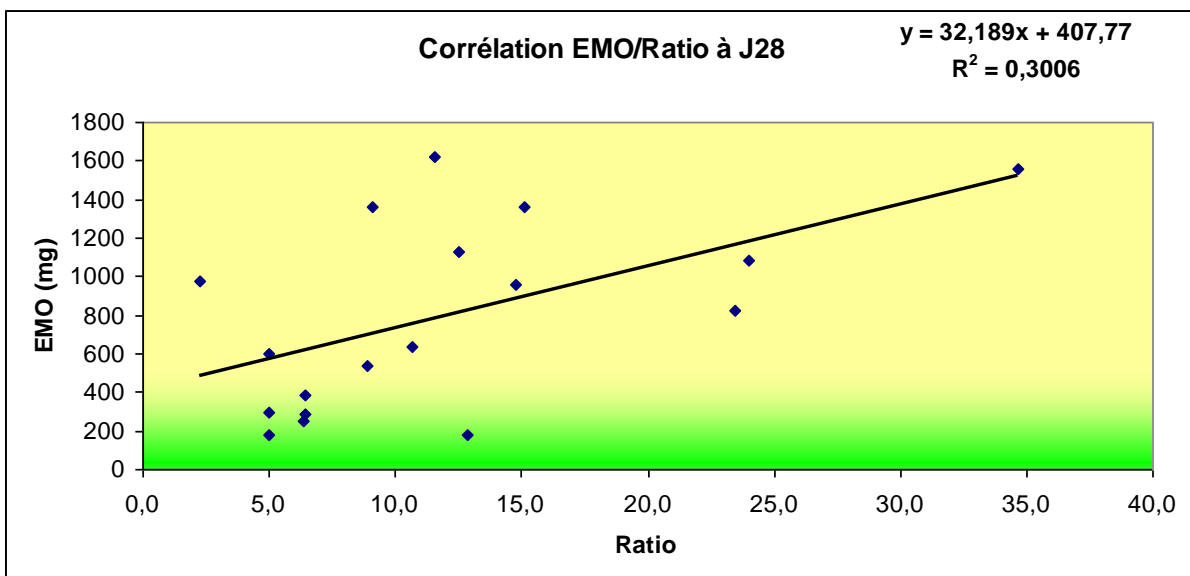
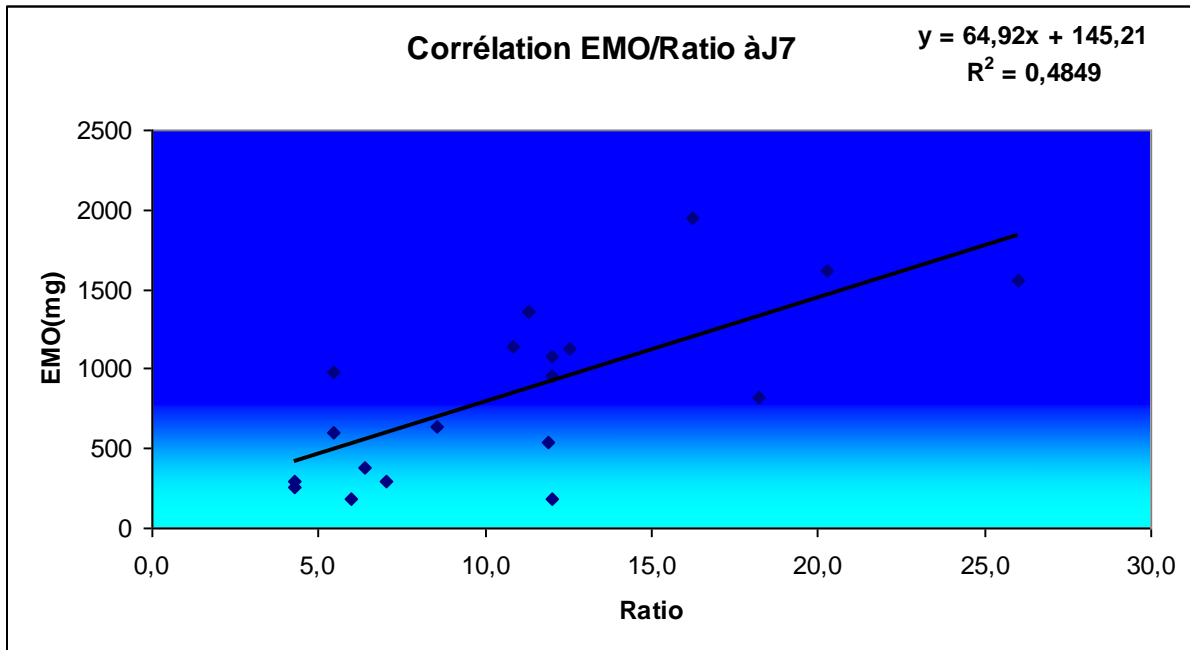
Données 3 : doses d'opioïdes et ratios de conversion

Les ratios ont été obtenus en divisant la dose quotidienne d'opioïde en EMO donnée le jour précédent la rotation par la dose quotidienne de méthadone à J7 et J28.

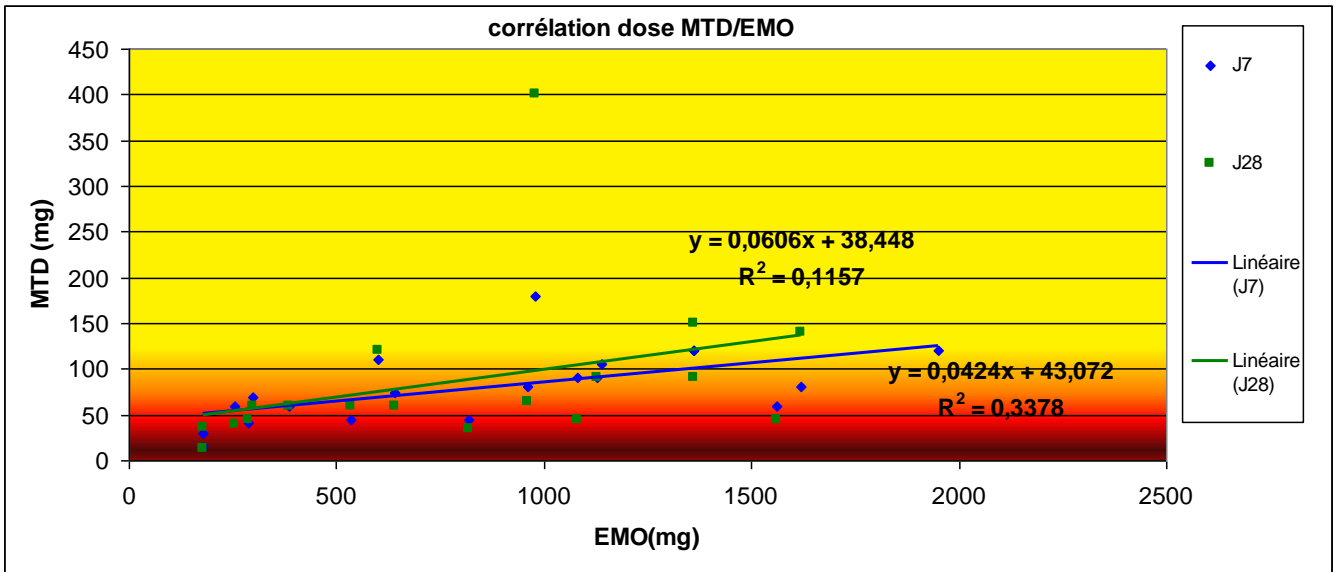


### VII-3-4-1. Corrélation entre la méthadone à J7 et J28 et la dose d'opioïde précédent en Equivalent Morphine Orale (EMO)

Le coefficient de détermination entre dose préalable d'opioïde en EMO et ratio retrouvé est de  $R^2=0,4849$  à J7 et  $R^2=0,3$  à J28.



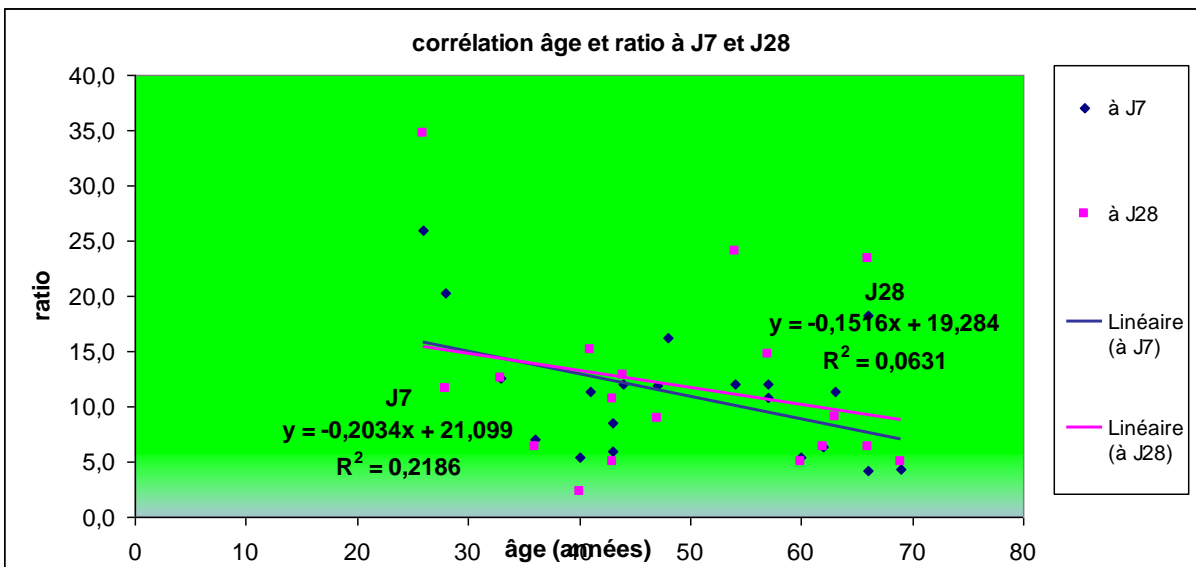
SI l'on considère la dose de méthadone, ces coefficients de détermination sont de  $R^2=0.337$  à J7 et  $R^2=0.115$  à J28.

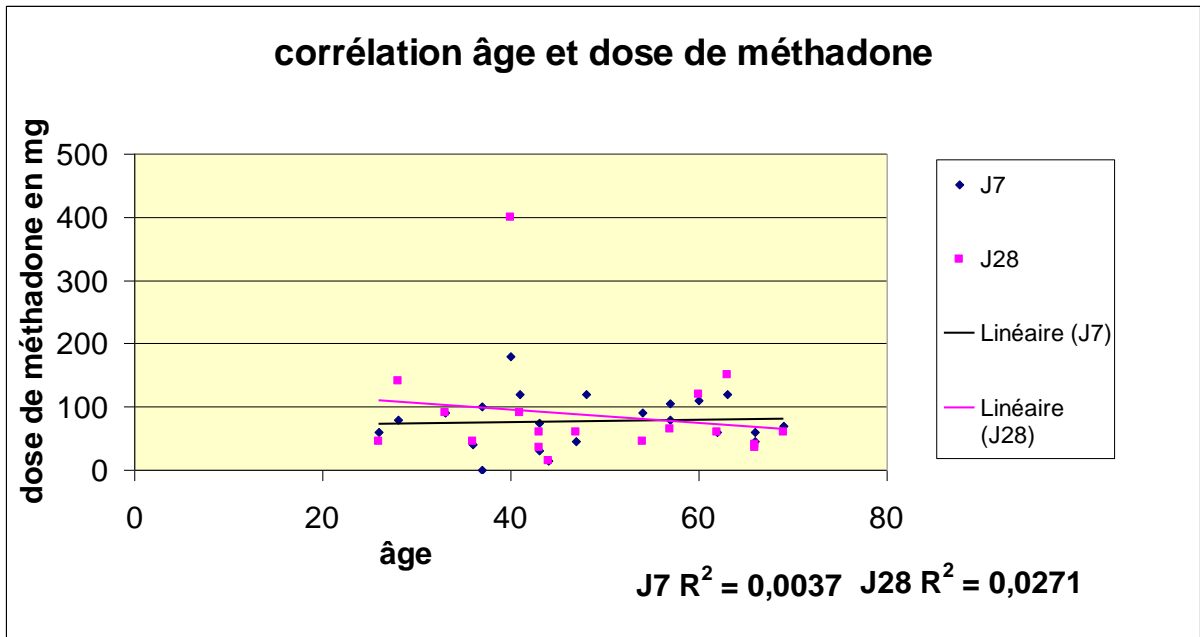


Qu'il s'agisse de ratio ou dose de méthadone, ils ne sont, dans cette série, que faiblement corrélés à la quantité préalable d'opioïde prise en EMO.

### VII-3-4-2. Corrélation entre la méthadone à J7 et J28 et l'âge

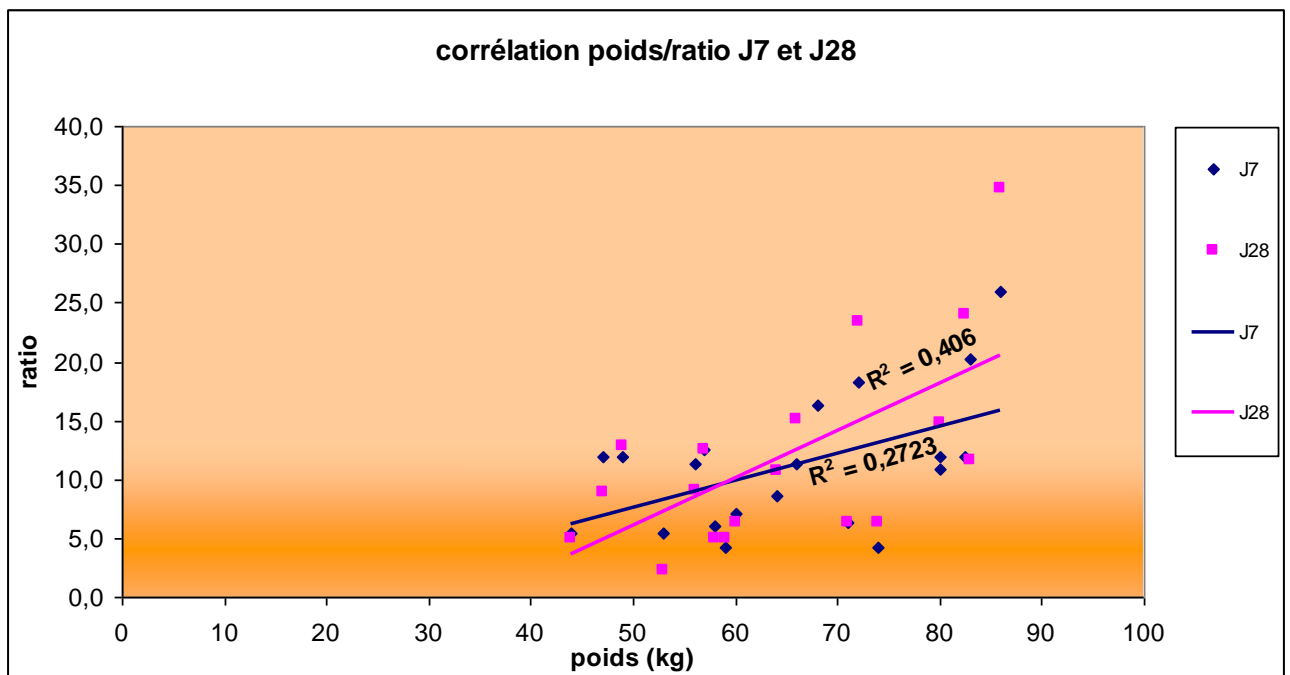
Le coefficient de détermination est de 0.22 à J7 et 0.06 à J28 pour les ratios et de 0.0037 à J7 et 0.0271 à J28 pour la dose de méthadone. Il n'y a donc pas de corrélation entre ces deux facteurs : âge et dose de méthadone.

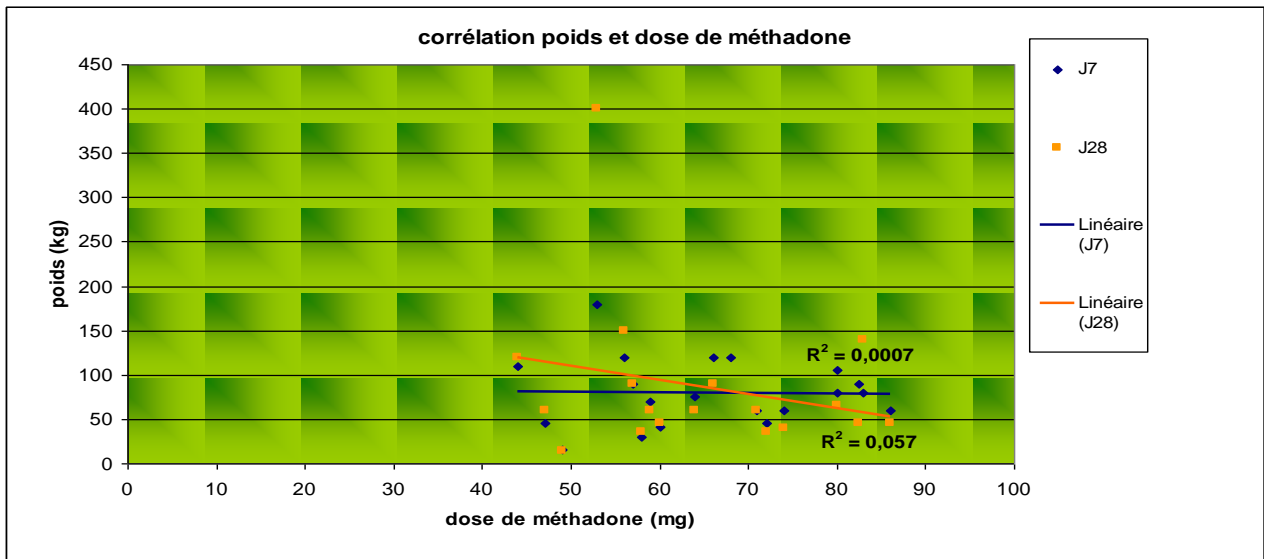




### VII-3-4-3. Corrélation entre la méthadone à J7 et J28 et le poids

Le coefficient de détermination est de 0.27 à J7 et 0.40 à J28 pour les ratios et de 0.0007 à J7 et 0.057 à J28 pour la dose de méthadone. Il n'y a donc pas de corrélation entre ces deux facteurs : poids et méthadone à J7 et J28.





#### VII-3-4-4. recherche d'une significativité entre la méthadone à J7 et J28 et la durée d'exposition préalable aux opioïdes

La durée de traitement préalable par opioïdes a été relevée en trois catégories : moins de trois mois, 3 mois à un an, plus d'un an.

L'analyse statistique s'est donc faite sur le test de Mann-Whitney.

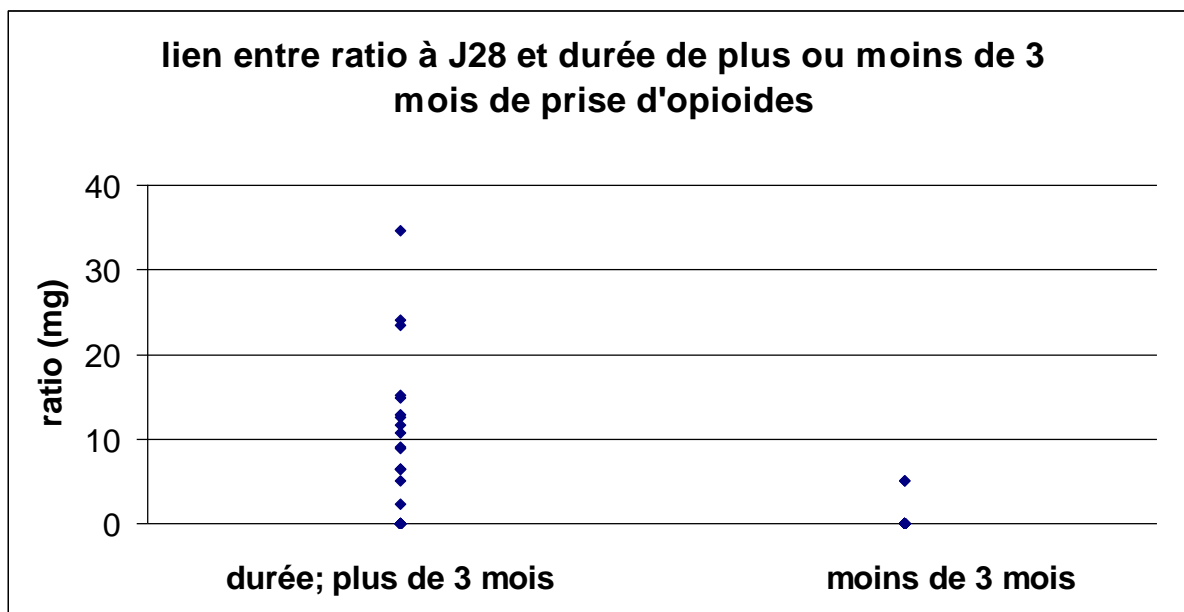
Afin de rechercher une significativité, le test a été fait en deux temps : plus ou moins trois mois de traitement préalable, ou plus ou moins un an.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Résultats statistiques Test de Mann-Whitney, significatif pour $p < 0,05$		Dose de méthadone		Ratio de méthadone																	
		J7	J28	J7	J28																
Durée de traitement opioïde	+/- d'1 an	$p = 0.32$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>11</td><td>9</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	11	9	$p = 0.82$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>9</td><td>9</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	9	9	$p = 0.54$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>11</td><td>9</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	11	9	$p = 0.96$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>9</td><td>9</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	9	9
	$n_1$	$n_2$																			
11	9																				
$n_1$	$n_2$																				
9	9																				
$n_1$	$n_2$																				
11	9																				
$n_1$	$n_2$																				
9	9																				
	+/- de 3 mois	$p = 0.61$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>18</td><td>2</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	18	2	$p = 0.44$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>16</td><td>2</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	16	2	<b><math>p = 0.05</math></b> <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>18</td><td>2</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	18	2	<b><math>p = 0.06</math></b> <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>16</td><td>2</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	16	2
$n_1$	$n_2$																				
18	2																				
$n_1$	$n_2$																				
16	2																				
$n_1$	$n_2$																				
18	2																				
$n_1$	$n_2$																				
16	2																				

Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre la durée d'exposition aux opioïdes et la méthadone à J7 et J28.

Ces résultats sont à la limite de la significativité entre le ratio de méthadone observé à J7 et J28 et l'exposition de plus ou moins trois mois à un opioïde.



*Description du classement des ratios par le test de Mann-Whitney*

Deux patients ont été exposés moins de trois mois à un opioïde avant la rotation à la méthadone. Les coefficients de rotation observés à J28 pour ces deux patients sont respectivement de 3 et 5.

Dans l'échantillon « opioïde depuis moins de trois mois » les ratios sont donc plus bas que dans l'échantillon « opioïde depuis plus de trois mois ».

### **VII-3-4-5. Recherche d'une significativité entre la méthadone à J7 et J28 et le contrôle de la douleur**

Nous avons recherché l'existence ou non d'un lien significatif entre la dose de méthadone à J7 et J28 et les ratios de conversion utilisés à J7 et J28 et l'efficacité ou non du traitement antalgique.

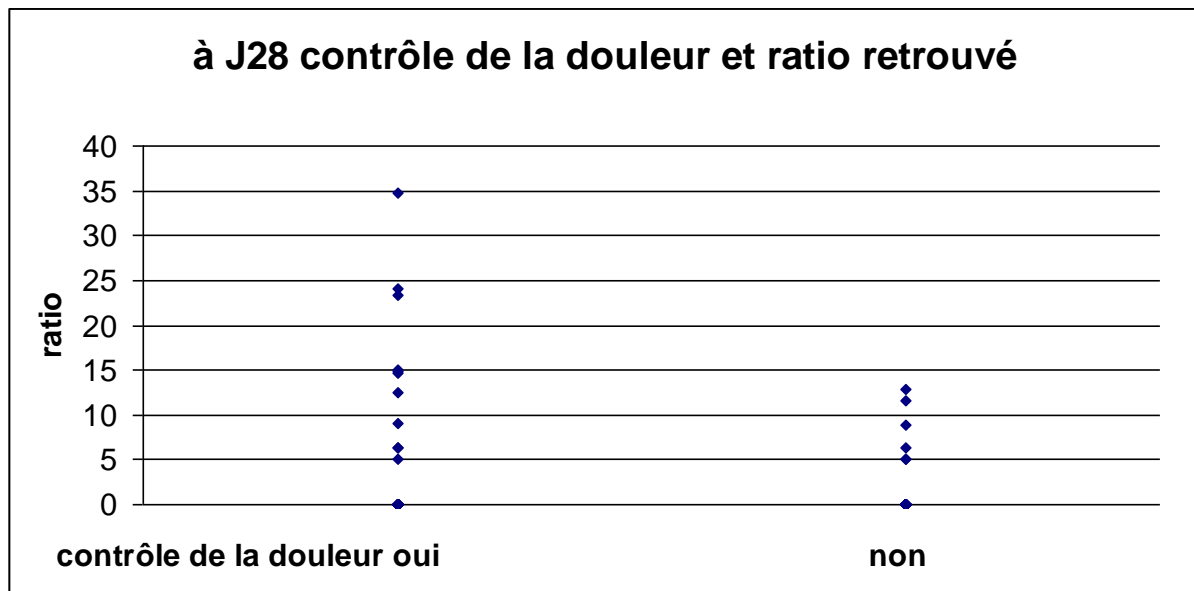
Le soulagement de la douleur est défini par une intensité de douleur cotée par une EVA (Echelle Visuelle analogique) inférieure à 30/100, ou une EN (Echelle Numérique) inférieure à 3/10, ou une EVS (Echelle Verbale Simple) inférieure à 2/4.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Résultats statistiques Test de Mann-Whitney, significatif pour $p < 0,05$	Dose de méthadone		Ratio de méthadone	
	J7	J28	J7	J28
Contrôle de la douleur	$p = 0.13$		$p = 0.75$	
	$n_1$	$n_2$	$n_1$	$n_2$
	16	4	11	7
	$p = 0.47$		$p = \mathbf{0.05}$	
	$n_1$	$n_2$	$n_1$	$n_2$
	16	4	11	7

Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre l'obtention ou non d'un soulagement de la douleur et la méthadone à J7 et J28.

Ces résultats sont à la limite de la significativité entre le ratio de méthadone observé à J28 et l'existence d'un contrôle de la douleur.



Description du classement des ratios par le test de Mann-Whitney

La tendance paraît sur le tableau ci-dessus être d'un ratio plus important pour les patients dont la douleur est contrôlée à J28.

### VII-3-4-6. Recherche d'une significativité entre la méthadone à J7 et J28 et les différentes causes de rotation

La cause de la rotation vers la méthadone a été relevée dans les dossiers :

Il peut s'agir d'une douleur insuffisamment soulagée par les opioïdes précédents, ou d'effets secondaires limitant l'utilisation de l'opioïde, ou des deux raisons associées.

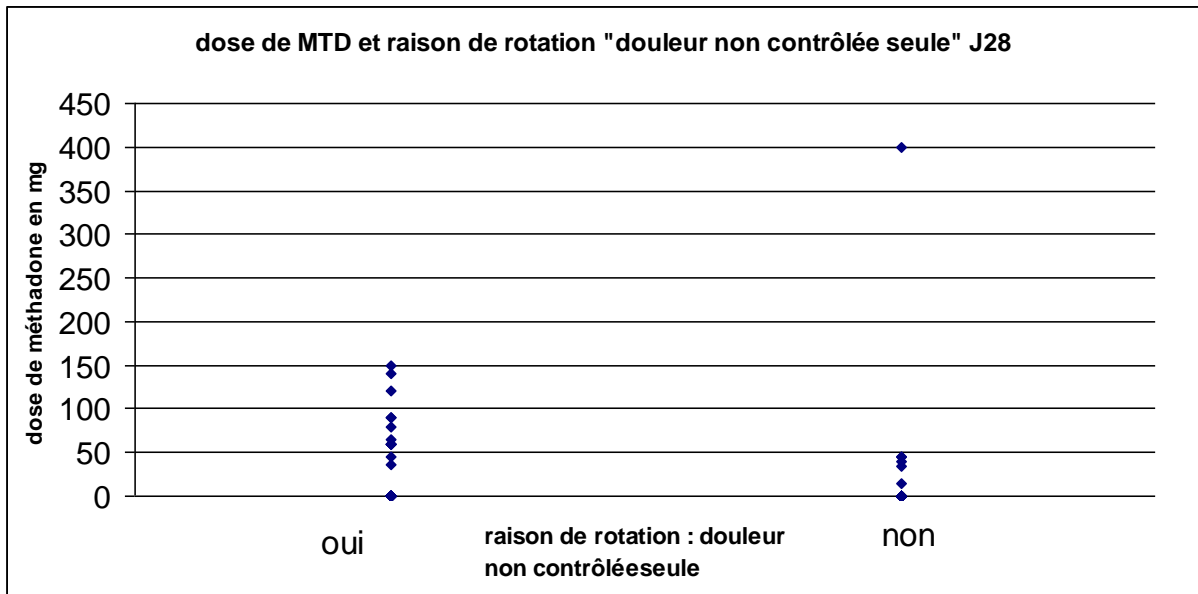
Nous avons recherché l'existence ou non d'un lien significatif entre la dose de méthadone à J7 et J28 et les ratios de conversion utilisés à J7 et J28 et les causes de la rotation d'opioïde vers la méthadone.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Résultats statistiques Test de Mann-Whitney, significatif pour $p < 0,05$		Dose de méthadone		Ratio de méthadone																	
		J7	J28	J7	J28																
Raison de la rotation	Douleur non contrôlée	$p = 0.51$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>12</td><td>8</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	12	8	$p = 0.06$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>12</td><td>6</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	12	6	$p = 0.67$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>12</td><td>8</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	12	8	$p = 0.77$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>12</td><td>6</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	12	6
	$n_1$	$n_2$																			
	12	8																			
$n_1$	$n_2$																				
12	6																				
$n_1$	$n_2$																				
12	8																				
$n_1$	$n_2$																				
12	6																				
Effets indésirables majeurs	$p = 0.09$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>18</td><td>2</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	18	2	$p = 0.12$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>16</td><td>2</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	16	2	$p = 0.61$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>18</td><td>2</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	18	2	$p = 0.67$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>16</td><td>2</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	16	2	
$n_1$	$n_2$																				
18	2																				
$n_1$	$n_2$																				
16	2																				
$n_1$	$n_2$																				
18	2																				
$n_1$	$n_2$																				
16	2																				
Association des deux causes de rotation	$p = 0.68$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>14</td><td>6</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	14	6	$p = 0.33$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>14</td><td>4</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	14	4	$p = 0.9$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>14</td><td>6</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	14	6	$p = 1$ <table border="1"><tr><td><math>n_1</math></td><td><math>n_2</math></td></tr><tr><td>14</td><td>4</td></tr></table>	$n_1$	$n_2$	14	4	
$n_1$	$n_2$																				
14	6																				
$n_1$	$n_2$																				
14	4																				
$n_1$	$n_2$																				
14	6																				
$n_1$	$n_2$																				
14	4																				

Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre la raison de rotation des opioïdes vers la méthadone et la méthadone à J7 et J28, que la rotation soit justifiée par une douleur insuffisamment contrôlée seulement, des effets secondaires des opioïdes précédents seulement, ou l'association des deux causes.

Ces résultats sont à la limite de la significativité entre la dose de méthadone observée à J28 et la réalisation d'une rotation en raison d'une douleur insuffisamment contrôlée.



Description du classement des doses de méthadone par le test de Mann-Whitney

La tendance paraît sur le tableau ci-dessus être d'une dose de méthadone d'autant plus importante que la raison de la rotation est une douleur mal soulagée.

### VII-3-4-7. Recherche d'une significativité entre la méthadone à J7 et J28 et la survenue d'effets secondaires

Les effets secondaires pouvant être liés à la prise de méthadone ont été systématiquement recherchés dans les dossiers, de J1 à J28.

Nous avons recherché l'existence ou non d'un lien significatif entre la dose de méthadone à J7 et J28 et la survenue d'effets secondaires.

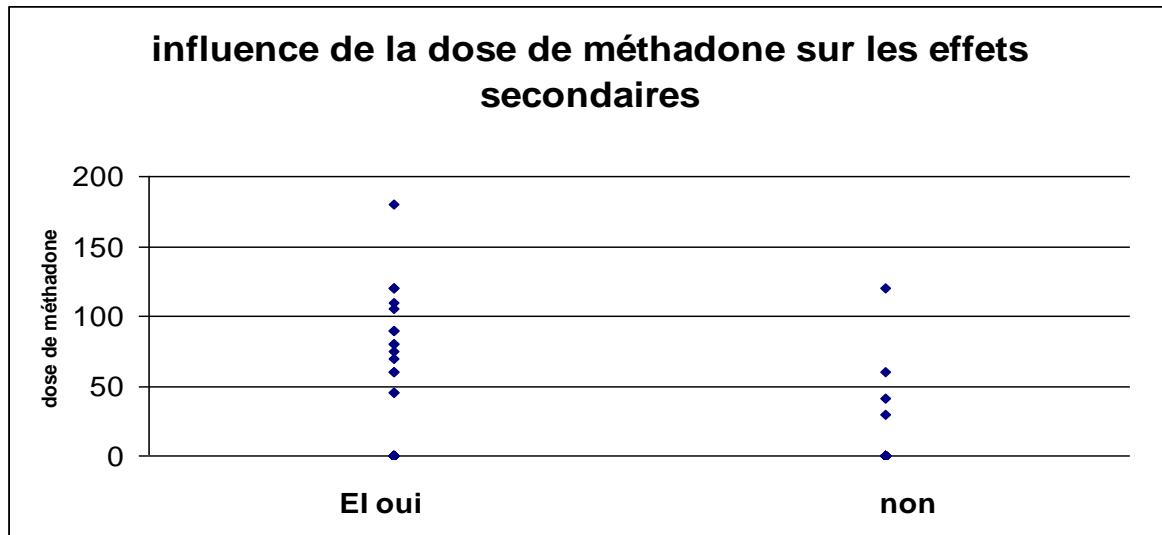
Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Résultats statistiques Test de Mann-Whitney, significatif pour $p < 0,05$	Dose de méthadone		Ratio de méthadone																	
	J7	J28	J7	J28																
Survenue d'effets secondaires	$p = 0.06$	$p = 0.37$	$p = 0.38$	$p = 0.68$																
	<table border="1"> <tr><th>n<sub>1</sub></th><th>n<sub>2</sub></th></tr> <tr><td>15</td><td>5</td></tr> </table>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	15	5	<table border="1"> <tr><th>n<sub>1</sub></th><th>n<sub>2</sub></th></tr> <tr><td>15</td><td>3</td></tr> </table>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	15	3	<table border="1"> <tr><th>n<sub>1</sub></th><th>n<sub>2</sub></th></tr> <tr><td>15</td><td>5</td></tr> </table>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	15	5	<table border="1"> <tr><th>n<sub>1</sub></th><th>n<sub>2</sub></th></tr> <tr><td>15</td><td>3</td></tr> </table>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	15	3
n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>																			
15	5																			
n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>																			
15	3																			
n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>																			
15	5																			
n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>																			
15	3																			



Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre la méthadone utilisée à J7 et J28 et la survenue d'effets secondaires.

Le résultat est cependant à la limite de la significativité à J7 pour la dose de méthadone, la tendance étant d'un lien entre dose plus élevée de méthadone et existence d'effets secondaires.



Description du classement des doses de méthadone à J7 par le test de Mann-Whitney

### VII-3-4-8. Recherche d'une significativité entre évolution du cancer et dose de méthadone

Nous avons recherché l'existence ou non d'un lien significatif entre évolution du cancer et dose de méthadone.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Résultats statistiques	Dose de méthadone			
	J7		J28	
Test de Mann-Whitney, significatif pour $p < 0,05$				
Evolutivité du cancer	$p = 0.86$		$p = 0.69$	
	<b>n<sub>1</sub></b>	<b>n<sub>2</sub></b>	<b>n<sub>1</sub></b>	<b>n<sub>2</sub></b>
	19	1	19	1

Il n'y a pas de différence entre les deux groupes cancer en évolution ou non et la dose de méthadone.

## VII-3-5. Analyses des différentes variables pouvant influencer sur la fréquence de survenue des effets secondaires

### VII-3-5-1. Recherche d'une significativité entre les effets secondaires à J7 et J28 et l'âge

Nous avons recherché l'existence ou non d'un lien significatif entre la survenue d'effets secondaires à J7 et J28 et l'âge.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Résultats statistiques Test de Mann-Whitney, significatif pour $p < 0,05$	Effets secondaires			
	J7		J28	
Age	p = 0.93		p = 0.72	
	<b>n<sub>1</sub></b>	<b>n<sub>2</sub></b>	<b>n<sub>1</sub></b>	<b>n<sub>2</sub></b>
	15	5	15	3

Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre la survenue d'effets secondaires à J7 et J28 et l'âge.

### VII-3-5-2. Recherche d'une significativité entre les effets secondaires à J7 et J28 et le poids

Nous avons recherché l'existence ou non d'un lien significatif entre la survenue d'effets secondaires à J7 et J28 et le poids.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Résultats statistiques Test de Mann-Whitney, significatif pour $p < 0,05$	Effets secondaires			
	J7		J28	
âge	p = 0.18		p = 0.11	
	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>
	15	5	15	3

Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre la survenue d'effets secondaires à J7 et J28 et le poids.

### VII-3-6. Analyse de la variation des doses de méthadone entre J7 et J28

La médiane de dose à J7 est de 77,5mg et 60 mg à J28. La médiane pour cette interprétation est préférée à la moyenne car dans le groupe J28 une patiente a reçu 400mg alors que la dose des autres patients se situe entre 14 mg et 150 mg.

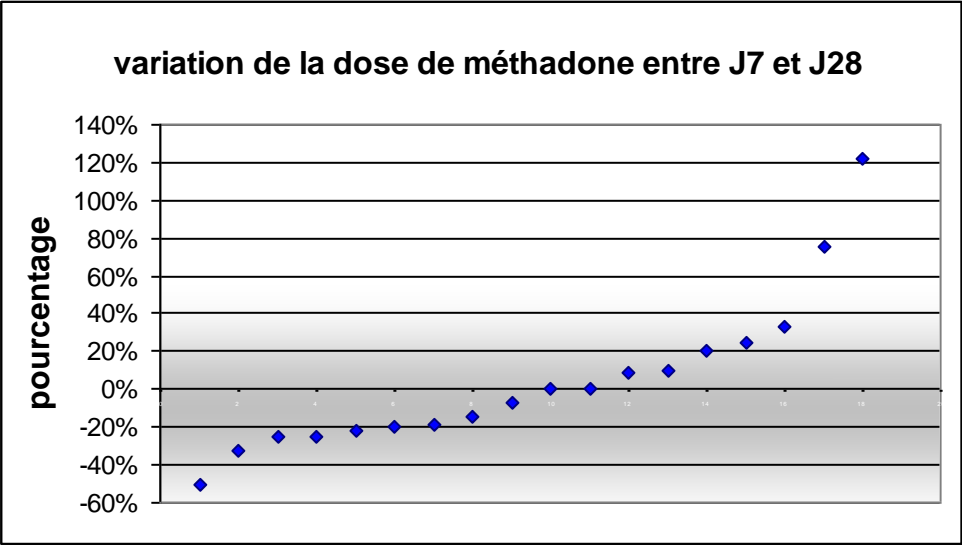
Si l'on calcule l'augmentation des doses en réalisant la différence entre la dose de méthadone à J28 et J7 puis en la divisant par la dose reçue à J7, on observe une moyenne de variation de doses se situant à 4% pour une médiane à -3% (maximum :+122%, minimum :-50%)

Ainsi 9 patients (50% des patients évalués à J28) diminuent leur dose de méthadone entre J7 et J28, 7 nécessitent une augmentation soit 40% et 2 ont une dose stable (10%).

La moyenne d'augmentation de dose est de 42% (en moyenne +49mg de méthadone), et la moyenne de diminution de dose est de 24%(en moyenne -18mg de méthadone).

Il n'y a donc pas eu d'escalade de dose mais une grande variabilité individuelle.

variation des doses	Pourcentage
moyenne	4%
médiane	-3%
minimum	-50%
maximum	+122%



## VII-4. Discussion

### **Description de la population :**

L'âge moyen des patients suivis à l'IGR est de 56ans. Notre population (âge moyen 48 ans) est donc plus jeune que la population habituelle de l'Institut.

Le type de cancer le plus représenté dans notre série est le sarcome alors qu'il s'agit d'un cancer peu fréquent. En effet ce cancer est très douloureux du fait de sa localisation dans des tissus souvent mis en jeu lors des mobilisations (articulation, muscles, etc.). Il entraîne ainsi des douleurs complexes et souvent rebelles aux traitements antalgiques classiques. Les études de physiopathologie montrent que, parmi les modèles de douleur osseuse cancéreuse, le sarcome est le plus grand pourvoyeur de douleur (266). Leur surreprésentation est ainsi prévisible dans notre étude. De même, l'absence de cancers dermatologiques, la plupart du temps peu douloureux n'est pas surprenante. La faible présence de cancer ORL et digestifs s'explique par la difficulté des prises per os pour ces patients.

En conséquence, les cancers les plus représentés sont les sarcomes, ainsi que les cancers du poumon et de la prostate souvent métastatiques.

La plupart des ces patients ont un cancer en évolution et/ou métastatique, phase où les douleurs sont plus fréquentes (7). Il est donc normal de retrouver une grande représentation de ceux ci pour l'utilisation de méthadone.

Une grande majorité des patients observés sont encore en cours de traitement oncologique parfois à visée curative, surtout par chimiothérapie (77%) ce qui est logique dans cette situation métastatique. Ce type de traitement peut interférer dans l'analyse des effets secondaires et de leur prévalence, ainsi que sur l'évaluation de la douleur lorsque la chimiothérapie ou la radiothérapie produit un effet antalgique.

Il s'agit donc pour 19 patients de douleur évoluant depuis plus de trois mois et donc de douleur chronique cancéreuse.

La méthadone a été utilisée pour des patients douloureux depuis plus de 3 mois sauf dans le cas de patients présentant un cancer rapidement évolutif avec une douleur sévère d'aggravation rapide :

Il s'agit de trois patients : un patient ayant un cancer du poumon métastatique osseux, hépatique et cérébral, un patient atteint de cancer du poumon métastatique osseux, et un autre patient ayant un cylindrôme. Ces pathologies en évolution rapide et pourvoyeuses de douleur intense ont justifié le recours à la méthadone moins de trois mois après le début des douleurs mais après au moins deux opioïdes soit en troisième intention pour les trois.

18 patients ont des co-antalgiques à visée anti-neuropathique. Les anti épileptiques sont les plus utilisés (59%). En effet ils sont recommandés en cas de douleurs neuropathiques ou

mixte en première intention au même titre que les anti dépresseurs (267). Cependant les antidépresseurs sont utilisés avec plus de précaution en raison de leurs interactions médicamenteuses nombreuses et des contre-indications et effets secondaires pour ces patients fragiles. Même si les douleurs sont toutes mixtes, 18% (n=4) des patients n'ont pas de co-antalgique à visée anti neuropathique. Cependant tous les patients ont des opioïdes, qui sont le pilier de la prise en charge de la douleur en oncologie. Dans cette indication, le maintien des opioïdes seuls est logique au vu des NNT publiés, parfois inférieur à ceux des antiépileptiques: NNT pour les anti épileptiques :gabapentine/ pregabaline de 8.0 (5.9-32)/ 3.8 (2.6-7.3) et pour les opioïdes de 2.1 (1.5-3.3). (268)

Tous les opioïdes disponibles sur le marché ayant l'AMM dans le traitement des douleurs cancéreuses ont été utilisés dans notre série, dans des proportions assez comparables. Le sufentanil n'a pas été étudié en particulier dans ce travail de recherche. En effet il représente un part moindre des opioïdes avant la rotation soit 1 patient (5%) ce qui est logique puisqu'il s'agit là aussi d'une prescription hors AMM, même si cette molécule fait partie des recommandations de prise en charge des douleurs rebelles pour les patients atteints de cancer en situation palliative (57).

Les deux tiers des patients dans les 3 mois précédents la rotation ont bénéficié d'au moins deux molécules opioïdes, soit au moins une rotation avant le changement pour la méthadone. Ce fait souligne une nouvelle fois la complexité des douleurs en pratique clinique et la difficulté de leur prise en charge. La méthadone devient dans ces situations une alliée de choix pour les patients « résistants » aux traitements opioïdes classiques. En cas de rotation pour la méthadone en première intention (6 patients soit 29%), la douleur était particulièrement marquée par son aspect neuropathique. Le but du changement pour la méthadone était donc souvent de mieux soulager les patients en se basant sur ses caractéristiques d'inhibition de la recapture de la sérotonine et sur son activité anti NMDA. (269)

La voie parentérale a été souvent utilisée avant rotation à la méthadone (68%, n=15), le but étant d'atteindre le plus rapidement possible l'analgésie. La kétamine a été également utilisé pour 6 patients en raison de sa propriété anti NMDA et donc pour limiter l'hyperalgésie et renforcer l'efficacité des opioïdes, ce qui est conforme aux recommandations précitées (57).

La fréquence du recours à ces médications intraveineuses souligne une nouvelle fois le caractère rebelle et de contrôle difficile des douleurs.

Un élargissement des indications de la méthadone pourrait peut être permettre de limiter ces recours et interventions multiples, qui ont du se faire en hospitalisation.

Comme dans de nombreuses études, les indications de la rotation pour la méthadone sont des douleurs rebelles aux traitements précédents, des effets indésirables intolérables des opioïdes précédant, ou les deux associés. L'absence de contrôle de la douleur est une raison de rotation pour 20 patients sur 22.

La rotation de la méthadone est surtout réalisée en hospitalisation traditionnelle (92%, n=20). Il est usuel de faire cette instauration de traitement dans un cadre médical renforcé car les patients ont des douleurs complexes rebelles, l'utilisation de cette molécule est rendu difficile par ses caractéristiques pharmacologiques uniques et variables, et les ratios de conversion ne font pas l'objet d'un consensus.

Cependant, il est décrit dans la littérature des rotations réalisées en ambulatoire de manière sûre (84, 200, 221).

Dans notre série, pour les 2 patients ayant réalisés la rotation au domicile, la douleur a été contrôlée à J7 et J28 sans plus d'effets secondaires que dans le reste de la population étudiée (un patient ayant une somnolence à J7 et l'autre des myoclonies, et aucun des deux n'ayant d'effets secondaires à J28).

### **Efficacité et sureté de la méthadone :**

L'objectif principal de la rotation est un meilleur contrôle de la douleur chez des patients dont la douleur persiste malgré le recours aux opioïdes de palier III, et/ou à la rotation de molécule, et/ou à la rotation de voie, et/ou et à l'adjonction de co-antalgiques.

A J7, la douleur est contrôlée (c'est-à-dire inférieure à 3/10 à l'échelle numérique ou 30/100 à l'échelle visuelle analogique, ou modéré à l'échelle verbale simple et ce quelques soit l'évaluation de départ) pour 72% des patients (n=16) pour une dose moyenne de 81mg de méthadone par jour. Le ratio est de 11 en moyenne, mais il existe une grande variation des ratios de 4,25 à 26 comme décrits précédemment (cf. V\_3\_ Ratio : quelle dose délivrer?).

A J28, le contrôle de la douleur est effectif pour 11 patients soit 50% des patients en intention de traiter. La dose moyenne de méthadone utilisée est 88mg par jour et la médiane est de 60mg. Pour le ratio en moyenne à 11,9, la diversité persiste et se majore car il varie de 2,45 à 37.67.

Le fait que 2 patients à J7 et 4 patients à J28 ont été perdus de vue rend les résultats d'efficacité moins nets, et prouve la fragilité de la population étudiée ici. Une perte de patients en cours d'étude est reportée également par E. Bruera (221), entraînant dans son étude l'impossibilité de démontrer l'efficacité de la méthadone.

Les ratios comme retrouvés dans la littérature sont très variables dans notre série.

Cependant le fait que l'on passe de 20 patients sur 22 douloureux à 11 sur 22 soulagés à J28 est un résultat à considérer dans ce contexte.

La méthadone permettrait donc de se sortir de 50% des impasses thérapeutiques des opioïdes classiques, et plus si l'on considère uniquement les patients survivants.

La mise en route du traitement par méthadone, a entraîné une diminution de posologie des traitements co antalgiques à visée anti neuropathique pour 9 patients (41%), cette réduction a été rendue possible pour 7 patients grâce à l'efficacité de la méthadone. Ceci étaye

l'hypothèse de l'efficacité de la méthadone sur la douleur neuropathique par son activité anti-NMDA propre. (269, 270)

Un seul patient a présenté un effet secondaire important (bradypnée) à deux reprises obligeant à l'arrêt ultérieur de la méthadone.

Les effets secondaires au cours des premiers jours de traitement sont retrouvés chez 9 patients soit 41%. Mais pour 4 patients sur les 9 (44%) les symptômes sont transitoires et absents à J7. Il subsiste ces effets secondaires pour 5 patients soit 23% de notre série de patients. Ces résultats sont en adéquation avec le caractère transitoire des effets secondaires des opioïdes lors de leur instauration.

Le symptôme le plus fréquemment retrouvé est la somnolence puis la confusion et la constipation. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature où la somnolence est décrite comme l'effet secondaire le plus fréquent de la méthadone.

Comme prévu dans la littérature, aucun patient n'a eu de complication rythmique cardiaque (199) au vu des doses peu importantes de méthadone (77,5 et 60 mg en médiane à J7 et J28). Les effets secondaires peuvent être considérés comme tolérables pour les patients car mis à part le patient précité, aucun autre patient n'a nécessité de nouvelle rotation au long de notre suivi.

Il est important également de noter que les effets indésirables de la méthadone sont moins fréquents à J28 qu'à J7. Cela laisse supposer qu'un traitement au long cours se révélerait être le moins pourvoyeur de tels effets.

On peut également souligner que la prévalence des effets secondaires les premiers jours de traitement est souvent difficilement interprétable devant la persistance de métabolites actifs ou non du précédent opioïde, d'autant que ces effets secondaires sont communs à tous les opioïdes.

La durée d'hospitalisation n'était pas déterminée par le temps nécessaire à l'équilibration de la douleur, même si ceci est un des facteurs permettant la sortie.

Cette durée reste raisonnable au vu de l'intensité et de l'ancienneté des douleurs de ces patients : 9 jours en moyenne.

Une grande majorité de patients a pu rentrer au domicile.

Pour les patients qui n'ont pas pu rentrer à leur domicile, un a été transféré en Unité de Soins Palliatifs, un autre est décédé à J2 et le dernier est décédé à J9, tous deux au sein de l'Institut Gustave Roussy soulignant une nouvelle fois la gravité et l'évolutivité de leur pathologie.

Ainsi la méthadone se révèle sûre et efficace dans son utilisation, avec néanmoins une vigilance nécessaire du risque de surdosage.



## Analyse des variables pouvant influencer sur les caractéristiques d'utilisation de la méthadone :

Il n'existe dans notre analyse aucun facteur influençant dans un sens ou un autre de manière statistiquement significative les doses de méthadone ou les ratios de conversion utilisés, qu'il s'agisse des doses préalables de morphine, de la durée préalable d'exposition aux morphiniques, de l'âge, du poids, des raisons de rotation, des effets secondaires, du caractère évolutif ou non de la maladie, du contrôle de la douleur. Cependant plusieurs tendances se dégagent, avec parfois des liens très proches de la significativité.

### *Dose préalable d'opioïde en EMO*

Il est maintenant reconnu que la dose de méthadone est influencée par la dose d'opioïde avant l'initiation (215).

Dans notre série de cas, la droite de régression a le même infléchissement que ceux déjà trouvé (cf chapitre V\_3\_1, ref 213) : La corrélation de l'EMO avant la rotation, même si nos résultats ne sont pas significatifs ( $R^2=0,4849$  à J7 et  $0,3$  à J28 pour les ratios et  $R^2=0,337$  à J7 et  $R^2=0,115$  à J28 pour la dose de méthadone), est comparable aux résultats retrouvés dans des études antérieures (201, 210, 211, 213, 215).

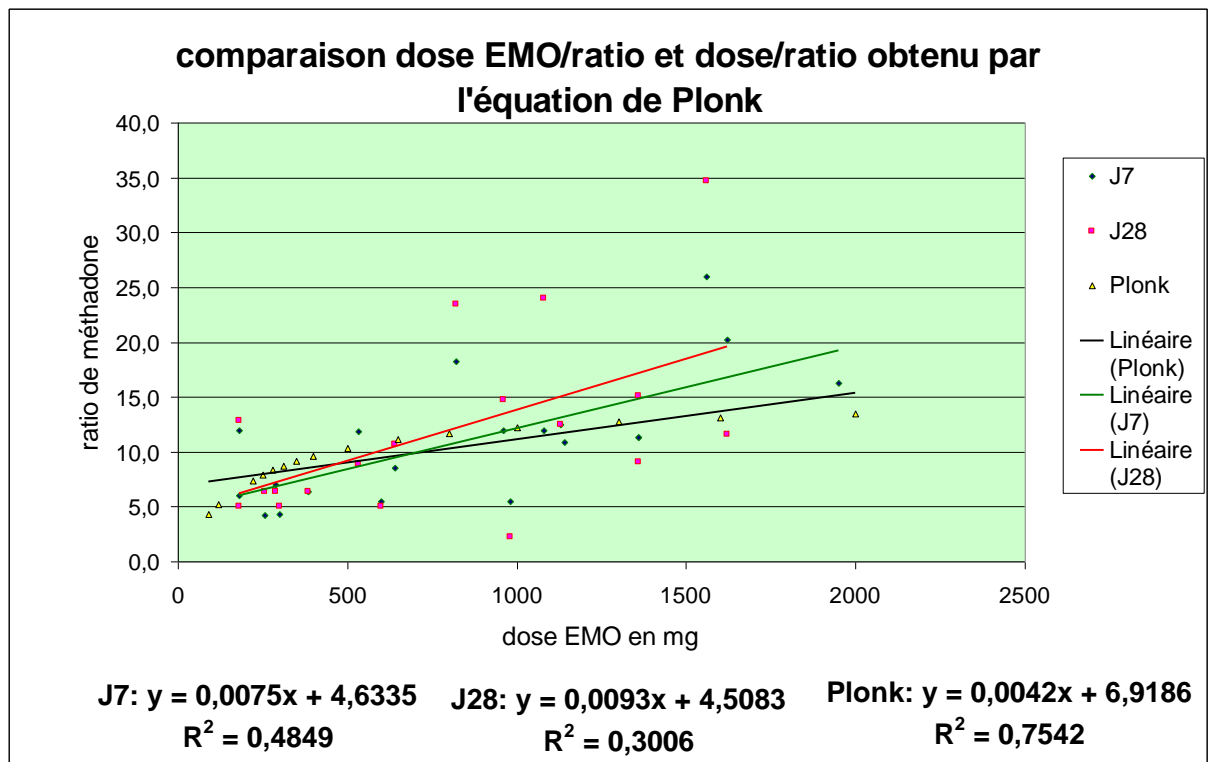
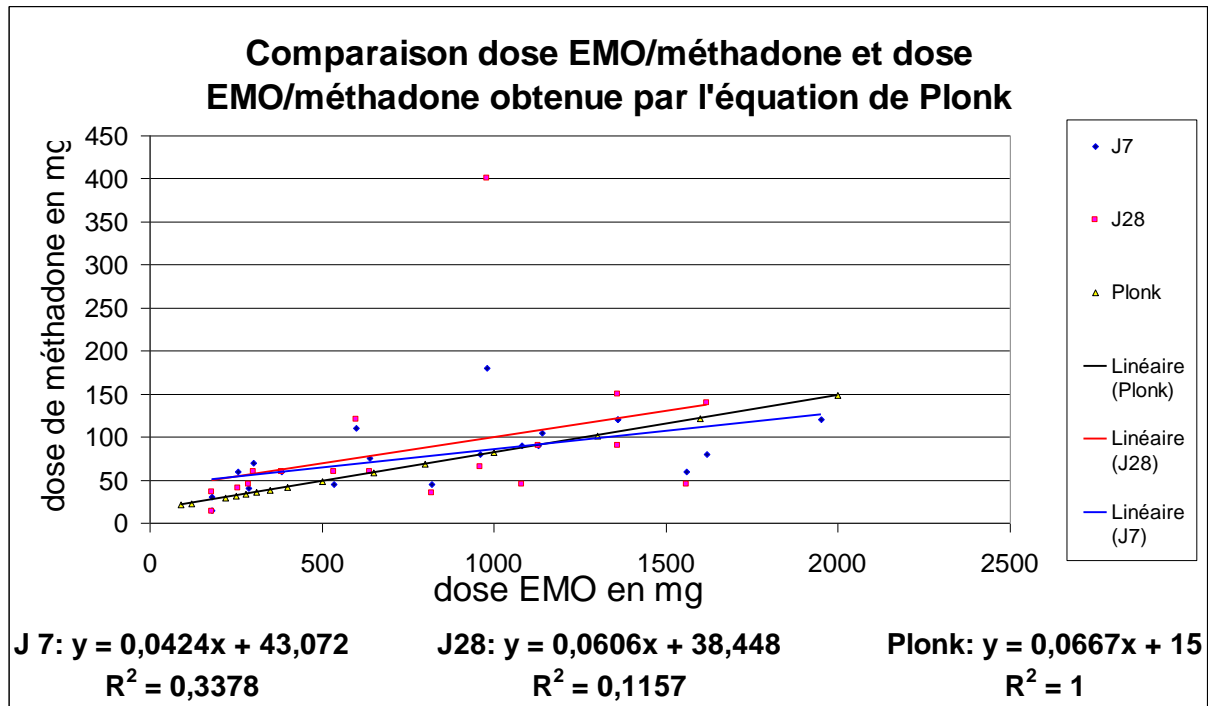
Ce résultat est probablement dû à la petite population de patients qui ne permet donc pas de conclure.

Plonk (215) a réalisé une méta analyse des ratios retrouvés dans la littérature et a proposé une formule permettant de calculer plus rapidement la dose de méthadone nécessaire en fonction de la dose EMO initiale.

Si l'on applique la formule de Plonk sur des EMO fictives de doses croissantes, on obtient :

<b>EMO</b>	<b>dose de méthadone</b>	<b>ratio</b>
90	21	4,29
120	23	5,22
220	29,67	7,42
250	31,67	7,89
280	33,67	8,32
310	35,67	8,69
350	38,33	9,13
400	41,67	9,60
500	48,33	10,34
650	58,33	11,14
800	68,33	11,71
1000	81,67	12,24
1300	101,67	12,79
1600	121,67	13,15
2000	148,33	13,48
Dose de méthadone par jour en mg = dose équivalent de morphine orale ÷ 15 + 15		

Ainsi on peut comparer la droite de régression de notre étude à celle attendue si l'on applique la formule de Plonk :



La tendance de ces courbes est semblable, ce qui tendrait à valider la formule de Plonk en pratique.

### *Age des patients*

Dans l'analyse de ces données, nous avons essayé de voir l'influence que pouvait avoir l'âge sur la prise en charge des douleurs cancéreuses traitées par méthadone. L'âge ne semble pas influencer la dose de méthadone ou les ratios utilisés ( $R^2 = 0,2$  à J7 et  $R^2 = 0,063$  à J28 pour les ratios), ce qui peut être expliqué par l'âge relativement jeune de notre population, âgée de moins de 70 ans, et donc avant qu'il y ait des modifications majeures de la pharmacocinétique des médicaments.

### *Poids des patients*

Le poids n'est pas non plus corrélé au ratio de rotation ou à la dose de méthadone utilisée. Cette analyse aurait été plus intéressante en considérant les doses utilisées dans les premiers jours de la rotation car elle aurait pu ainsi mettre en évidence la nécessité de doses plus importantes initialement pour les patients ayant une masse graisseuse plus importante.

### *Durée d'exposition préalable aux opioïdes*

Une augmentation progressive des doses d'opioïde pour obtenir le même effet antalgique est décrite dans la littérature.

On attend donc un ratio de conversion vers la méthadone d'autant plus important que la durée d'imprégnation préalable aux opioïdes est plus longue et vice versa.

Dans notre série, il n'y a pas de relation statistiquement significative entre la durée d'exposition aux opioïdes et la méthadone à J7 et J28.

Néanmoins, ces résultats sont à la limite de la significativité entre le ratio de méthadone observé à J7 et J28 et l'exposition de plus ou moins trois mois à un opioïde.

Il faudra vérifier ces résultats sur une série plus importante de patients et sur des durées d'exposition plus courtes. Ces données en effet pourraient étayer le fait que pour des patients naïfs le ratio de morphine : méthadone soit plutôt de 2:1 (221)

Cette tendance est à pondérer : le nombre de patient prenant des opioïdes depuis moins de 3 mois est très faible : 2 patients soit 10% de la population totale ce qui limite l'interprétation.

Enfin une analyse du temps pendant lequel le patient a été exposé au dernier opioïde pourrait également être intéressante plutôt que l'analyse du temps global qui peut reposer sur l'usage d'un seul opioïde ou de plusieurs.

### *Soulagement de la douleur*

On attendrait un soulagement d'autant plus efficace que la dose de méthadone est importante, de même on attendrait un soulagement d'autant plus efficace que le ratio de conversion est faible.

Les résultats de notre série ne montrent pas de lien statistiquement significatif entre la méthadone à J7 et J28 et le soulagement de la douleur.

Ceci est probablement du à la taille de l'échantillon observé et l'index thérapeutique étroit chez ces patients fragiles.

Le soulagement de la douleur est ici relevé sur un mode binaire : Le soulagement de la douleur est défini par une intensité de douleur coté par une EVA (Echelle Visuelle analogique) inférieure à 30/100, ou une EN (Echelle Numérique) inférieure à 3/10, ou une EVS (Echelle Verbale Simple) inférieure à 2/4.

On ne peut donc chercher une différence significative de variation d'intensité de la douleur en fonction de la dose de méthadone ou du ratio utilisé. En effet dans les études, le critère le plus fréquemment retenu est la diminution de l'EVA ou EN de 30% (271) et non la variable soulagement ou non de la douleur décrite ci-dessus.

Cependant il existe un résultat proche de la significativité à J28 pour le ratio de méthadone, alors qu'il n'existe pas pour la dose de méthadone. La tendance paraît être d'un lien entre contrôle de la douleur effectif et ratio élevé à J28. Ceci pourrait être en faveur d'une efficacité plus nette de la méthadone par comparaison aux opioïdes précédents pour certains patients.

#### *Raison de rotation*

La raison de la rotation pourrait également jouer un rôle non négligeable dans le ratio et les doses de méthadone. En effet une analyse par régression multi variée des facteurs pouvant influencer le taux de rotation (214) a montré que les patients dont la rotation était due à des effets indésirables avaient des taux de conversion plus élevés que les patients pour lesquels la rotation était due à une douleur mal soulagée.

Dans notre série, il n'y a pas de relation statistiquement significative entre la raison de rotation des opioïdes vers la méthadone et la méthadone à J7 et J28, que la rotation soit justifiée par une douleur insuffisamment contrôlée seulement, des effets secondaires des opioïdes précédents seulement, ou l'association des deux causes.

Pourtant, ces résultats sont à la limite de la significativité entre la dose de méthadone observée à J28 et la réalisation d'une rotation en raison d'une douleur insuffisamment contrôlée, avec des doses de méthadone qui paraissent plus importantes lorsque la raison de la rotation est la douleur mal contrôlée seule. Ce résultat est concordant avec les résultats de l'analyse multi variée suscitée (214).

#### *Effets secondaires*

Le lien statistique entre méthadone et la survenue d'effets secondaires n'existe pas. Cependant, pour la dose de méthadone à J7, il est proche de l'être ( $p=0.06$ ). De manière assez attendu, plus la dose de méthadone est importante et plus les effets secondaires sont présents à J7. Pourtant, on peut rappeler une nouvelle fois que le nombre de patients ayant des effets secondaires est assez peu élevé (5 à J7 soit 23% et 3 à J28 soit 14%).

Il semble donc important d'être vigilant dans la marge thérapeutique de maniement de la méthadone notamment sur la survenue d'effets secondaires qui semble liée à la dose de méthadone.

#### *Evolutivité du cancer*

Il serait licite de penser que l'évolutivité du cancer pourrait nécessiter des doses plus importantes de méthadone, les douleurs étant réputées plus intenses en phase avancée de la maladie (7).

L'absence de lien entre évolutivité du cancer et dose de méthadone dans notre série pourrait être confrontée avec des résultats d'une plus grande série. En effet, seul un patient n'était pas en évolution oncologique.

### **Analyses des différentes variables pouvant influencer la fréquence de survenue des effets secondaires**

#### *Âge*

Il n'existe pas dans notre série de patients de relation entre l'âge et la survenue d'effets indésirables. Cependant notre population de patient ne comprend pas de patient de plus de 70 ans, donc probablement moins d'altération physiologique rendant plus sensible aux effets indésirables des différentes thérapeutiques.

#### *Poids*

Le poids, reflet de l'état général, de l'état de nutrition et donc de concentration des protéines plasmatiques peut être un facteur influençant la survenue d'effets secondaires en faisant varier la pharmacodynamie. Dans nos résultats, le poids et la survenue d'effets secondaires n'ont cependant pas de lien statistique.

### **Analyse de la variation des doses de méthadone entre J7 et J28**

La nécessité régulière d'augmentation des doses d'opioïdes est un élément important dans les caractéristiques de ce traitement. Ainsi, il peut apparaître dans les critères principaux de certaines études de douleur en oncologie et opioïdes. Elle a particulièrement été étudiée lors d'instauration de la méthadone chez les patients naïfs en comparaison avec la morphine (200). Dans notre série, il n'y a pas d'escalade de dose (+4% en moyenne et -3+ en médiane) entre J7 et J28. Les doses de méthadone sont donc stables sur une durée de 21 jours. Pourtant on observe une grande variabilité de -50% à +122%. Le suivi de 21 jours ne permet pas de conclure à une augmentation des besoins en opioïde. Cette donnée serait à compléter par une observation plus longue, rendue cependant difficile au vu de la fragilité clinique de ces patients.

### **Faiblesse méthodologique**

Plusieurs éléments limitent l'interprétation de ce travail :

Le recueil des données, rétrospectif et sur dossier, s'est basé sur les registres de délivrance de méthadone par la pharmacie en 2010. Ceci exclue les éventuels patients pour lesquels l'instauration de méthadone s'est faite au domicile ou en consultation externe, y compris avec le soutien des équipes de l'Institut.

Le recueil pour chaque patient des informations dans le dossier médical est biaisé par la non uniformisation des observations médicales et du recueil de données. Il a nécessité pour de

nombreux patients un entretien avec l'équipe médicale et paramédicale qui les ont suivis pour préciser certains éléments en raison de la traçabilité insuffisante des items recherchés.

Egalement certains dossiers archivés n'ont pu être totalement accessibles.

Les limites tiennent également au choix des indicateurs analysés : ainsi le critère soulagement de la douleur est discutable, car basé sur une EVA inférieure à 30/100, il ne tient pas compte de l'impression globale de changement décrite souvent par les patients, ou ne tient pas compte des patients pour qui l'EN a pu passer de 9 à 5/10, ce qu'ils ont pu traduire comme un résultat satisfaisant.

Enfin les limites de cette étude sont également liées à la multiplicité des cofacteurs modifiant l'état clinique des patients : effets secondaires des chimiothérapies, survenue de complications en lien avec l'évolution de leur maladie, difficulté de l'organisation de la prise en charge multidisciplinaire au domicile, tous facteurs difficiles à standardiser sur un recueil de données.

## VII-5. Conclusion

La méthadone dans cette série de patients en majorité atteints de pathologies évolutives et présentant des douleurs complexes et/ou réfractaires aux traitements opioïdes et co-antalgiques institués a montré une efficacité pour 72% des patients à J7 et 50% des patients à J28 avec une bonne sécurité d'emploi.

Il n'existe dans notre analyse aucun lien statistiquement significatif d'influence des différents facteurs envisagés sur la dose de méthadone utilisée à J7 ou J28 ou sur les ratios de conversion.

Il n'y a pas non plus de facteurs nets prédictifs de la survenue d'effets secondaires.

Nous n'avons pas constaté non plus d'escalade de doses sur notre durée de suivi.

Il s'agit d'un échantillon limité de patients ce qui explique le peu de résultats statistiquement significatifs.

Il s'agit de patients cliniquement poly symptomatiques et nécessitant des traitements parfois invasifs.

Il est intéressant dans ce contexte de noter que 77% des patients ont pu rentrer au domicile avec ce traitement, adapté à une prise en charge ambulatoire.

## **VIII. En Médecine Générale**



En France selon l'AMM en substitution les règles de prescription sont très strictes :

## RCP APHP

### **Conditions de prescription et de délivrance de la méthadone**

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents volontaires. Les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone sont les suivantes :

1) Stupéfiant : prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999.

Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours.

Dans le cadre de la prescription et de la délivrance de la méthadone en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier.

Dans le cadre d'une prise en charge en centres spécialisés de soins aux toxicomanes, le médecin pourra en fonction de la situation du patient, et notamment au regard de sa stabilisation, confier au patient jusqu'à sept jours maximum de traitement.

Dans le cadre de la prescription en établissement de santé pour un patient suivi en externe, la délivrance aura lieu en pharmacie de ville.

Dans le cadre d'une délivrance en pharmacie de ville, la prescription pourra, en cas de nécessité, préciser que la dispensation par le pharmacien d'officine doit se faire quotidiennement.

2) - Médicament soumis à prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé dans les cas prévus par la circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 Janvier 2002, dont le renouvellement ne peut être effectué par un médecin exerçant en CSST ou un médecin de ville que selon les modalités de relais prévues par la circulaire précitée.

- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

#### *Mise en place du traitement :*

Les patients sont volontaires et doivent accepter les contraintes de la prise en charge :

- venir régulièrement au centre de traitement,
- se soumettre à des analyses urinaires périodiques de contrôle.

Une première analyse urinaire vérifiera la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone comportant un traceur spécifique et faisant l'objet de la présente autorisation de mise sur le marché. Ce contrôle urinaire permet de s'assurer qu'un même patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone.

#### *Suivi du traitement :*

Les analyses urinaires sont ensuite pratiquées une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois de prescription, puis deux fois par mois à l'issue de cette première phase. Les contrôles portent sur : la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, l'alcool, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis, le LSD. La recherche et le dosage des produits listés ne sont pas systématiques mais sont effectués sur demande du prescripteur.

Le relais à l'issue de la prise en charge en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, à l'issue de la détention, soit vers un médecin de ville, soit vers un centre spécialisé doit être envisagé avec le patient dès le début du traitement.

Le médecin du centre spécialisé de soins aux toxicomanes déterminera, en collaboration avec l'équipe de soins, l'opportunité de l'orientation du patient vers un médecin de ville pour la poursuite du traitement. Ce médecin de ville sera choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial, le cas échéant, sur proposition de ce dernier.

Au moment du relais, l'ordonnance du prescripteur initial devra mentionner le nom du médecin de ville choisi.

La décision d'une telle orientation s'appuiera sur les recommandations de la Commission des traitements de substitution, en particulier :

- la capacité du malade à gérer de façon autonome son traitement,
- une posologie de méthadone stabilisée,
- des dosages urinaires négatifs aux opiacés.

La nécessité des contrôles urinaires ultérieurs devra être déterminée par le médecin de ville.

Lors de la prescription par un médecin de ville, celui-ci devra déterminer, en accord avec le patient, le pharmacien qui réalisera la dispensation du traitement. Le pharmacien choisi doit être contacté par le médecin de ville. Le nom du pharmacien qui assurera la dispensation sera inscrit sur l'ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999 établie par le médecin.

On se rend compte au vu de cette RCP que ces règles sont très éloignées de la réalité quotidienne des patients que nous prenons en charge. Il ressort de cette RCP que même si l'instauration reste hospitalière, le renouvellement de ce traitement peut être effectué par le médecin traitant.

Ce traitement efficace dans les douleurs cancéreuses risque d'être à l'avenir plus souvent prescrit hors AMM ce qui est déjà le cas au Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur de l'Institut Gustave Roussy. La prescription de ce traitement est passée de 14 patients en 2008 à 11 en 2009 puis 20 en 2010 dans ce centre.

La recommandation de l'AFSSAPS en 2010 va dans le même sens : « Dans le cadre de douleurs rebelles, la méthadone peut être envisagée après une évaluation effectuée par une équipe spécialisée (soins palliatifs ou douleur). La méthadone ne doit être prescrite qu'en dernier recours après rotation des opioïdes et traitement adjuvant bien conduits ».

Egalement la population de patients traitée par cette molécule va augmenter en raison de l'augmentation de la prévalence du cancer et de la durée de survie des patients.

Il est donc important de travailler en collaboration médecine hospitalière – médecine libérale pour appréhender au mieux ces patients douloureux complexes et fragiles.

Les caractéristiques légales de prescription de ce produit utilisé hors AMM sont très contraignantes, il oblige à un renouvellement tous les 14 jours.

Les médecins ne sont pas toujours au courant de l'utilisation de la méthadone en douleur chronique cancéreuse, et s'ils n'ont pas l'habitude de le prescrire, ils peuvent manquer d'information sur ce produit.

Dans ce contexte, une fiche pourrait leur être remise qui résume les caractéristiques du produit, les risques d'interactions médicamenteuses notamment lors de l'instauration ou de l'arrêt de certains médicaments, les modalités d'adaptation de traitement, les risques et les effets indésirables ainsi que la manière de les gérer.

Nous proposons une fiche résumée d'information sur la méthadone prescrite en douleur cancéreuse, permettant un lien entre équipe hospitalière et médecin traitant.

Nous proposons que cette « fiche ambulatoire » soit envoyée avec le compte rendu d'hospitalisation ou de consultation pour toute initiation de méthadone prescrite pour des douleurs cancéreuses.

# METHADONE

## Caractéristiques pharmacologiques :

- **lipophile** avec stockage dans la graisse et les tissus
- la  **demi-vie variable** entre les individus et avec le temps pour un même individu : phase initiale=14h, phase médiane= 55h et **phase chronique= 22h**
- **effet antalgique en 30 à 60 min**
- **durée** de l'effet antalgique : de 3-6 heures à l'initiation et **8-12 heures** lors de doses répétées
- pas de métabolites actifs**, métabolisée par le CYT P450 (cf. interactions médicamenteuses)
- élimination fécale et de manière moindre par le rein
- **pas d'adaptation des traitements en cas d'insuffisance rénale**

## Règle de prescription :

- prise quotidienne en 2 ou 3 fois par jour
- interdoses de 10% de la dose quotidienne à utiliser en cas de douleur persistante ou d'exacerbations douloureuses

## Adaptation des doses (rechercher une évolution de la pathologie cancéreuse)

- si douleur et/ou prise de plus de 2 interdoses par jour : augmenter de 20 à 40% le traitement de fond en fonction de la tolérance
- ne jamais interrompre brutalement le traitement, privilégier une décroissance progressive.

## Effets secondaires :

### Communs aux opioïdes :

Dépression respiratoire, somnolence, constipation, nausée/vomissement, rarement à distance de l'instauration : rétention d'urine,

### Spécifique :

Allongement du QT avec risque de torsade de pointe pour des doses élevées (plus de 120mg/j)

## SURDOSAGE :

Dépression respiratoire (FR<9/min), Sédation importante (difficilement réveillable à la stimulation tactile légère)

Rq : le myosis n'est pas un signe de surdosage

<b>Interactions médicamenteuses</b> (à évaluer à toute introduction ou changement de posologie des médicaments)	
<p><b>Augmentation de l'effet de la méthadone (inhibiteur enzymatique des cytochromes p450 ou CYP 450)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Vérapamil</b> : ↑ glycoprot G donc ↑ absorption.</li> <li>- <b>Fluoroquinolone</b> : inhibiteur de CYP3A4</li> <li>- <b>Macrolides</b> : inhibe CYP3A4</li> </ul> <p><b>troandomycine, erythromycine, clarithromycine, teithromycine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Nelfinavir</b> (inhibiteur de protéase) inhibe 3A4 (et augmente glycoprot P intestinale)</li> <li>- <b>ISRS</b> Inhibent CYT et augmentent QT <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fluvaxamine</b> inhibe 3A4, 1A2, 2C19, 2D6</li> <li><b>Fluoxetine</b> puissant inhibiteur de 3A4, 2D6, 2C19 et risque de torsade de pointe</li> <li><b>Paroxetine</b> inhibe 2D6 (puissant)</li> <li><b>Sertraline</b> inhibiteur mineur 2D6, 3A4, 1A2, 2C9, 2C19 la vérification in vivo : discrète augmentation de la concentration de mtd et pas d'adaptation de la dose.</li> </ul> </li> <li>- <b>Citalopram</b> inhibiteur faible de 2D6 , idem pour duloxetine</li> <li>- <b>Antidépresseurs tricycliques</b> : inhibent CYP2D6</li> </ul> <p>Attention à <b>amitriptiline</b> qui se lie compétitivement à l'AAG et ↓ Cl méthadone (Equilibre plutôt en faveur de l'augmentation et diminution de la clearance que l'augmentation de l'AAG) Donc à utiliser mais avec surveillance rapprochée</p> <p>- <b>Antifongique</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ketoconazol inhibe 3A4 mais pas d'étude in vivo donc précaution</li> <li>Fluconazol inhibe 2D6 et/ou 2C un cas de dépression respiratoire</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>alcool en Aigue</b> inhibe 3A4</li> <li>- <b>Nicotine</b> active 1A2</li> </ul>	<p><b>Diminution de l'effet de la méthadone (inducteur enzymatique):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Rifamycine</b> ↓ de la concentration de MTd de 33 à 68%</li> <li>- <b>Inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase</b></li> </ul> <p><b>Nevirapin</b> induit le 3A4 et le 2B3 donc diminution de concentration de méthadone et ↑ des doses à évaluer.</p> <p><b>Efavirenz</b> induit 2B6, ↑ des doses à évaluer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Antiépileptique</b> :</li> </ul> <p><b>Phenobarbital</b> inducteur enzymatique de 1A2, 2B6, 2C, 3A4</p> <p><b>Carbamazepine</b> et <b>phenytoin</b> active 3A4 et 2B6</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>alcoolisme chronique</b> : active 3A4</li> </ul>
<p><b>Augmentation du QT :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>levofloxacin, ofloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin</b> augmentent le QT (33)</li> <li>- <b>Macrolides</b> augmentent le QT</li> <li>- <b>ISRS</b> augmente le QT, risque important de torsade de pointe</li> <li>- les antidépresseurs tricycliques avec une augmentation de l'effet méthadone notamment pour l' <b>!amitriptiline !</b> car inhibiteurs enzymatiques</li> </ul> <p>Sertraline</p>	

# Conclusion

La douleur chez les patients atteints d'un cancer est donc une problématique en soit. Problématique complexe recoupant plusieurs aspects : pharmacologique, expérimentale, sociale, psychologique et un véritable enjeu pour le professionnel. Le développement de la prise en charge de la douleur en tant que spécialité à part entière est une preuve de la complexité de ces situations. Parfois le spécialiste se trouve dans une impasse thérapeutique. La méthadone, connue depuis un demi-siècle est une molécule de choix pour ce type de douleurs réfractaires. Son utilisation peu répandue, ne doit plus être limitée au champ de la substitution aux opiacés.

Ses caractéristiques pharmacologiques, son influence sur diverses voies de la douleur, son prix et sa grande efficacité dans des situations inextirpables font de la méthadone l'opioïde oublié par la médecine. Son image de traitement substitutif lui donne une image de traitement pour toxicomanes, dont la morphine à longterm joui et qui perdure encore. Sa demi-vie variable, son caractère lipophile avec un relargage différé, ses ratios non définitifs font de la méthadone un outil complexe mais adapté aux situations complexes.

Il semble indispensable de développer la recherche sur les imprécisions qui l'entoure, pour pouvoir l'utiliser le plus sereinement possible, et ainsi proposer aux patients un nouveau recours thérapeutique.

Au vue de l'évolution des prises en charge médicales, notamment pour les patients atteints de cancer avec l' « après cancer », et pour les patients en général où la prise en charge se doit d'être « globale », il paraît indispensable de redonner une place primordiale aux médecins généralistes parfois mis à l'écart des prises en charge hospitalières. Ainsi lui donner les dernières connaissances scientifiques sur un sujet où il devra intervenir, fait partie de cette vision globale, humaniste et confraternelle.

Ces liens confraternels doivent être particulièrement solide pour les patients douloureux atteints de cancer grâce à un échange fourni entre les médecins douleur et les généralistes. L'idéal fixé étant d'optimiser cette période de la vie, difficile pour les être humains souffrant de cancer.

Hippocrate ne déclarait-il pas « tout pour soulager les souffrances » ?

# Références



1-Inserm-CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès).

Principales causes de décès en 2008 Inserm

[http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref\\_id=natfps06205](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=natfps06205)

2- Taxonomy of cancer pain.

Eidelman A, Carr DB

In: de Leon-Casasola OA, ed. *Cancer Pain: Pharmacologic, Interventional, and Palliative Approaches*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:3–12.

3- Inflammatory mediators and modulators of pain.

McMahon et al., 2008 S.B. McMahon, D.L.H. Bennett and S. Bevan,

In: S.B. McMahon and M. Koltzenburg, Editors, *Wall and Melzack's textbook of Pain*, Elsevier, Philadelphia (2008), pp. 49–72.

4- Pathophysiology of pain in cancer and other terminal diseases.

Payne R, Gonzales GR.

In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N

editor(s). *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1998:299–310

5- world health organization . cancer pain relief . Geneva: WHO;1986

6- Pain syndromes in patients with cancer.

Foley K.M.

*Advances in pain research and therapy*. New York : Raven Pres, 1979, 59-75.

7- The prevalence and severity of pain in cancer.

Daut RL, Cleeland CS.

*Cancer*. 1982 Nov 1;50(9):1913-8.

8- The prevalence of pain in four cancers

Greenwald HP, Bonica JJ, Bergner M.

*Cancer* 1987; 60: 2563–2569.

9- Validation of world health organization guidelines for cancer relief : a 10-year prospective study

Detlev F.J. Zech, Stefan Grond, John Lynch, Dagnar Hertel and Klaus A. Lehmann

*Pain* 63(1995) 65-76)

10-Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer

cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, Pandya KJ.

*the news england journal of médecine* 1994 ;330 :592-596

- 11- Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years.  
van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J.  
Ann Oncol. 2007 Sep;18(9):1437-49.
- 12- The treatment of cancer pain.  
Foley KM.  
N Engl J Med. 1985 Jul 11;313(2):84-95.
- 13- Pharmacological treatment of cancer pain.  
Levy MH. 1996.  
N Engl J Med, 335:1124-32.
- 14-Current Developments in Opioid Therapy for Management of Cancer Pain  
Oscar A. de Leon-Casasola,  
Clin J Pain 2008;24:S3–S7
- 15- Symptom cluster: Depression and pain.  
Torta RG, Munari J.  
Surg Oncol. 2010 Sep;19(3):155-9. Epub 2010 Jan 27.
- 16- Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain.  
Goldstein A, Lowney LI, Pal BK.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 1971 Aug;68(8):1742-7.  
Pert et Snyder 1973,
- 17- Properties of opiate-receptor binding in rat brain.  
Pert CB, Snyder SH.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 1973 Aug;70(8):2243-7.
- 18- Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate.  
Simon EJ, Hiller JM, Edelman I.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 1973 Jul;70(7):1947-9.
- 19- Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex.  
Terenius L.  
Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1973;32(3):317-20.

20- Purification and properties of enkephalin - the possible endogenous ligand for the morphine receptor.

Hughes J, Smith T, Morgan B, Fothergill L.

Life Sci. 1975 Jun 15;16(12):1753-8.

21- Isolation of an endogenous compound from the brain with properties similar to morphine.

Hughes,

J. Brain Research 1975), 88: 295-308.

22- Search for the endogenous ligand of the opiate receptors.

Hughes,

J Neuroscience Research Program Bulletin 1975 , 13: 55-58.

23- The effects of morphine-and nalorphine-like drugs in the non-dependent chronic spinal dog

Martin W. R., Eades C. G, Thompson J M., Huppler R E, and Gilbert P. E.

J. Pharmacol. Exp Ther. 1976 197, 517–532.

24- Opioid activities of fragments of beta-endorphin and of its leucine<sup>65</sup>-analogue. Comparison of the binding properties of methionine- and leucine-enkephalin.

Waterfield AA, Leslie FM, Lord JA, Ling N, Kosterlitz HW.

Eur J Pharmacol. 1979 Sep 1;58(1):11-8.

25- Multiple opiate receptors. [3H]-Ethylketocyclazotine receptor binding and ketocyclazocine analgesia.

Pasternak G. W.

1980 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 3691–3694.

26- Oral morphine for relief of chronic pain from cancer

Walsh TD, Saunders CM.

NEJM 1981 ; 305 :1417-1418,

27- morphine kinetics in cancer patients

J. Sawe,B. Dahlstrom, Paalzow L

clinical pharmacology and therapeutics 1981 Nov ; 30(5) :629-35

28- World Health Organisation. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability.

2nd ed. Geneva: World Health Organisation; 1996.

29- Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte

Bulletin du Cancer. Volume 90, Numéro 8, 795-806, Août 2003, Standards, Options et Recommandations

30- Oral morphine for cancer pain

Wiffen PJ, Mc QUAY HJ

Cochrane data database systematic review 2010 Oct 17 ;(4)

31-Guide de thérapeutique 5<sup>ème</sup> édition

Léon PERLEMUTER, Gabriel PERLEMUTER

MASSON

pp 1816

32- The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects

Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, Kalso E..

Br J Clin Pharmacol 1992; 33: 617-21. .

33- . Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer

Leow KP, Smith MT, Williams B, Cramond T.

Clin Pharmacol Ther 1992; 52: 487-95

34- Oxycodone: a pharmacologiccal and clinical review

Ordonez

clin transl oncol (2007) 9:298-307

35-Oxycodone controlled release in cancer pain management

Giuseppe Biancofiore

Therapeutics and Clinical Risk Management 2006:2(3) 229–234

36- Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain

Sunshine A, Olson NZ, Colon A, Rivera J, Kaiko RF, Fitzmartin RD, et al.

J Clin Pharmacol 1996 ; 36 : 595-603.

37- Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone

Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, Reder RF, Stanski DR..

Br J Clin Pharmacol 1996 ; 42 : 747-56).

38- . Steady-state bioavailability of controlled-release oxycodone in normal subjects

Reder RF, Oshlack B, Miotto JB, Benziger DD, Kaiko RF.

Clin Ther 1996 ; 18 : 95-105.

39-Oxycodone controlled release in cancer pain management

Giuseppe Biancofiore

Therapeutics and Clinical Risk Management 2006;2(3) 229–234)

40- Hydromorphon—pharmakologische Eigenschaften und therapeutische Wirksamkeit

Lindena G, Arnau H, Liefhold J..

Schmerz 1998;12:195– 204.

41- Clinical analgesic studies of hydromorphone

in: K.M Foley and C.E Inturrisi (Eds.),

opioid analgésics in the management of clinical pain. Advances in Pain Research and Therapy, vol8, New York: academic Press, 1986, pp. 129-136.

42- Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients

Nabeel Sarhill Declan Walsh Kristine A. Nelson

Support Care Cancer (2001) 9 :84–96

43- RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT METHADONE Mis à jour :  
29/09/2009 AFSSAPS

44-World Health Organisation Expert Committee Report 1990,

Cancer pain relief and palliative care. Technical Series 804, Geneva, Switzerland: World Health Organization

45- Expérience clinique avec l'hydromorphone

MC Douard communication de symposium

Douleur 2005, 5, 5, cahier 2 2S7-2S8

46- Guide de thérapeutique 5<sup>ème</sup> édition

Léon PERLEMUTER, Gabriel PERLEMUTER

MASSON

pp 1819

47- Opioid Pharmacology

Andrea M. Tresco, Sukdeb Datta, Marion Lee and Hans Hansen,

Pain Physician 2008: Opioid Special Issue: 11:S133-S153

48-Transdermal Fentanyl versus Sustained-Release Oral Morphine in Cancer Pain: Preference, Efficacy, and Quality of Life

Sam Ahmedzai, David Brooks,

J Pain Symptom Manage 1997; 13:254-261.

49-Fentanyl by Continuous Subcutaneous Infusion for the Management of Cancer Pain:  
A Retrospective Study  
Sharon Watanabe, Jose Pereira, John Hanson, and Eduardo Bruera,  
J Pain Symptom Manage 1998;16:323–326.

50-A Comparison of Subcutaneous Morphine and Fentanyl in Hospice Cancer Patients  
Roger Hunt, Belinda Fazekas, David Thorne, Mary Brooksbank,  
J Pain Symptom Manage 1999;18:111–119

51-Clinical Experience with Transdermal and Orally Administered Opioids in Palliative Care  
Patients—A Retrospective Study  
Katri Elina, Clemens, Eberhard, Klaschik  
Jpn J Clin Oncol 2007;37(4)302–309

52-Guide de thérapeutique 5<sup>ème</sup> édition  
Léon PERLEMUTER, Gabriel PERLEMUTER  
MASSON  
pp 1818

53-Portenoy RK, Hagen NA  
Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics,  
Pain 1990 41(3):273-281

54-Managing Breakthrough Pain  
Sebastiano Mercadante  
Curr Pain Headache Rep DOI 10.1007/s11916-011-0191-5

55-Douleurs chroniques, accès douloureux paroxystiques(ADP) : les challenges  
Laurent Labreze, Thierry Delorme, Philippe Poulain  
Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement (2009) 10, 185—191

56-HAS mars 2010 Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer

(116)57- Recommandations de bonne pratique : douleur rebelle en phase palliative avancée  
chez l'adulte. Methadone.  
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé –  
AFSSAPS. 2010, chapitre 7 :59-67

58- Douleur chronique cancéreuse et analgésie intrathécale : expérience de trois centres de  
lutte contre le cancer

Denis Dupouiron, Danièle Lefebvre-kuntz, Olivier Brenet, Sabine de Bourmont, Fabien Grelon, Florence Dixmeria, Nadine Buisset, Nathalie Lebrech, François Bore, Dominique Monnin

Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement

Vol 12 - N°3 - juin 2011 pages 140-146

59- Intrathecal Drug Delivery

Howard S. Smith, Timothy R. Deer, Peter S. Staats, Vijay Singh, Nalini Sehgal, and Harold Cordner.

Pain Physician 2008; Opioid Special Issue: 11:S89-S104 • ISSN 1533-3159

60-Pharmacology of methadone and its isomers

C. E. INTURRISI

MINERVA ANESTESIOLOGIA 2005;71:435-7

61-Management of Opioid Side Effects in Cancer-Related and Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review

Ewan McNicol, Nathalie Horowicz-Mehler, Ruth A. Fisk, Kyle Bennett, Maria Gialeli-Goudas, Priscilla W. Chew, Joseph Lau, and Daniel Carr

The Journal of Pain, Vol 4, No 5 (June), 2003: pp 231-256

62-Opioid analgesics: Comparative features and prescribing guidelines.

Cherny NI

Drugs 51:713-737, 1996

63- Case A 58-Year-Old Man with Esophageal Cancer and Nausea, Vomiting, and Intractable Hiccups

Eric L. Krakauer, Andrew X. Zhu, Brenna C. Bounds, Dushyant Sahani, Kevin R. McDonald, and Elena F. Brachtel

N Engl J Med 2005; 352:817-25

64- European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus?

Stone P, Minton O.

Palliat Med. 2011 Jul;25(5):431-41.

65- A myoclonic reaction with low-dose hydromorphone.

Patel S, Roshan VR, Lee KC, Cheung RJ.

Ann Pharmacother. 2006 Nov; 40(11):2068-70.

66- Myoclonic spasms during treatment with high doses of intravenous morphine in renal failure.

Sjøgren P, Dragsted L, Christensen CB.

Acta Anaesthesiol Scand. 1993 Nov; 37(8):780-2.

67-Opioid analgesics

Mc Nicols, Pasero C, Portenoy RK, McCaffery

Pain, 2nd edition St Louis, MO, Mosby, Inc, 1999, 165-299

68- Efficacy of intramuscular nalbuphine versus diphenhydramine for the prevention of epidural morphine-induced pruritus after cesarean delivery.

Liao CC, Chang CS, Tseng CH, Sheen MJ, Tsai SC, Chang YL, Wong SY.

Chang Gung Med J. 2011 Mar-Apr; 34(2):172-8.

69-Pathogenesis of pruritus.

Ständer S, Raap U, Weisshaar E, Schmelz M, Mettang T, Handwerker H, Luger TA.

J Dtsch Dermatol Ges. 2011 Jun; 9(6):456-463.

70- The concentration-effect relationship of the respiratory depressant effects of alfentanil and fentanyl.

Mildh et al. Anesth

Analg 2001;93:939-46

71- Strategies for limiting side effects of cancer pain therapy.

Lyss AP, Portenoy RK

Semin Oncol 24(Suppl 6):S16-34, 1997)

72- Current management of opioid-related side effects

O'Mahony S, Coyle N, Payne R

Oncology 15:61-77, 2000.)

73- Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids

Agra Y, Sacristan A, Gonzalez M, Ferrari M, Portugues A, Calvo MJ:.

J Pain Symptom Manage 15:1-7, 1998

74- Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/electrolyte solution

versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-blinded placebo-controlled trial.

Freedman Schwartz HJ, Roby R, Fleisher S:

J Clin Pharmacol 37:904-907, 1997

75-: Treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: A pilot study



Culpepper-Morgan JA, Inturrisi CE, Portenoy RK, Foley K, Houde RW, Marsh F, Kreek M  
J. Clin Pharmacol Ther 52:90-95, 1992

76- Oral naloxone reverses opioid-associated constipation  
Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, Kath R, Reinhart K:  
Pain 84:105-109, 2000

77- Treatment of morphine-induced constipation with oral naloxone.  
Latasch L, Zimmermann M, Eberhardt B, Jurna I  
Anaesthetist 46:191-194, 1997 (in German))

78-Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness.  
Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N,  
Kremer AB, Israel RJ.  
N Engl J Med. 2008 May 29; 358(22):2332-43.

79-Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a 3-  
month open-label treatment extension study.  
Lipman AG, Karver S, Austin Cooney G, Stambler N, Israel RJ.  
J Pain Palliat Care Pharmacother. 2011;25(2):136-45.

80-Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized  
controlled trial.  
Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J, Roizen MF.  
JAMA. 2000 Jan 19;283(3):367-72.

81-Pharmacology of peripheral opioid receptors.  
Rachinger-Adam B, Conzen P, Azad SC.  
Curr Opin Anaesthesiol. 2011 Jun 8.

82- Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report.  
Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, Mercadante S, Pasternak  
G, Ventafridda V (2001)  
J Clin Oncol 9:2542–2554

83-Contribution to variability in response to opioids  
Geoffrey W. Hanks, Colette Reid  
Support Care Cancer (2005) 13: 145–152

84-Methadone Initiation and Rotation in the Outpatient Setting for Patients With Cancer Pain

Henrique A. Parsons, Maxine de la Cruz, Badi El Osta, Zhijun Li, Bianca Calderon, J. Lynn Palmer, and Eduardo Bruera,  
Cancer 2010;116:520–8.

85-PHARMACOLOGIC TREATMENT OF CANCER PAIN

MICHAEL H. LEVY,

October 10, 1996 Volume 335 Number 15 pp 1124-1132 The New England Journal of Medicine

86-Opioid Rotation for Toxicity Reduction In Terminal Cancer Patients

Noémi D. de Stoutz, Eduardo Bruera, and Maria Suarez-Almazor,

J Pain Symptom Manage 1995;10:378-384.

87-Opioid Rotation for Cancer Pain Rationale and Clinical Aspects

Sebastiano Mercadante

Cancer 1999;86: 1856–66.

88-Controversies in the long-term management of analgesic therapy in patients with advanced cancer.

Portenoy RK, Coyle N.

J Pain Symptom Manage. 1990 Oct;5(5):307-19.

89-Frequency, Indications, Outcomes, and Predictive Factors of Opioid Switching in an Acute Palliative Care Unit

Sebastiano Mercadante, Patrizia Ferrera, Patrizia Villari, Alessandra Casuccio, Giuseppe Intraivaia, and Salvatore Mangione,

J Pain Symptom Manage 2009;37:632-641

90-Clinical Efficacy of Methadone in Patients Refractory to Other p-Opioid Receptor

Agonist Analgesics for Management of Terminal Cancer Pain

James C. Crews, Nancy J. Sweeney, and Donald D. Denson,

Cancer 1993; 72:2266-72.

91-Clinical pharmacology of opioids for pain

Charles Inturrisi

The Clinical Journal of Pain 2002 No 4 supplement 18:S3-S13

92-Opioid switching: A systematic and critical review

Sebastiano Mercadante Eduardo Bruera

CANCER TREATMENT REVIEWS (2006) 32, 304–315

93- Opioid hyperexcitability: the application of alternate opioid therapy

Mac Donald, N., Der, L, Allan, S. et al,  
Pain, 53 (1993) 353-355.

94- Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability.  
Quigley C.  
Cochrane Database Syst Rev 2004; 3: CD004847

95- Differential cross-tolerance between intrathecal morphine and sufentanil in the rat  
Sosnowski M, Yaksh TL..  
Anesthesiology 1990;73:1141-7

96-Establishing “Best Practices” for Opioid Rotation: Conclusions of an Expert Panel  
Perry G. Fine, and Russell K. Portenoy,  
J Pain Symptom Manage. 2009 Sep;38(3):418-25.

97-Accuracy in Equianalgesic Dosing: Conversion Dilemmas  
Robert Anderson, Joseph H. Saiers, Stephen Abram, and Christian Schlicht,  
J Pain Symptom Manage 2001;21:397-406

98-Opioid Rotation for Cancer Pain Rationale and Clinical Aspects  
Sebastiano Mercadante  
CANCER November 1, 1999 / Volume 86 / Number 9 pp 1856-1866

99-Limitations Opioid Rotation: The Science and the Limitations of the Equianalgesic Dose  
Table  
Helena Knotkova, Perry G. Fine, and Russell K. Portenoy,  
J Pain Symptom Manage. 2009 Sep;38(3):426-39.

100-The metabolite morphine-6-glucuronide contributes to the analgesia produced by  
morphine infusion in patients with pain and normal renal function.  
Portenoy RK, Thaler HT, Inturrisi CE, Friedlander-Klar H, Foley KM.  
Clin Pharmacol Ther. 1992 Apr;51(4):422-31.

101-. Difficult pain problems  
Hanks G, Portenoy R, MacDonald N, Foley K.  
In: Doyle D, Hanks G, McDonald N (eds) Oxford textbook of palliative medicine, 2nd edn.  
Oxford University Press, Oxford, pp 454-477

102- Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics,  
drug interactions and protocols of administration.  
Davis M.P., Walsh D.,  
support care cancer (2001) 9:73-83

103- Classification of opioid receptors

Dhawan BN, Cesselin F, Raghupir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghese PS et al. International Union of Pharmacology. XII..

Pharmacol Rev 1996;48(4):567-592. .

104-European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review.

Dale O, Moksnes K, Kaasa S.

J Palliat Med. 2011 Jul; 25(5):494-503.

105- Pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration and opiate rotation,

Bruera, E., Franco J.J., Maltoni,M., et al., Cahnging

J.Pain Symptom Manag., 10(4)(1995) 287-291)

106-Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project.

Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A.

Palliat Med. 2011 Jul; 25(5):578-96.

107- Synthetic substances with morphine-like effect

Relationship between Analgesic Action and Addiction Liability, with a Discussion of the Chemical Structure of Addiction-Producing Substances

NATHAN B. EDDY, M.D. Bull. Org. mond. Sante 1956, 14, 353-402

Bull. Wld flth Org.

108-The role of methadone in cancer pain treatment – a review

W. Leppert

Int J Clin Pract, July 2009, 63, 7, 1095–1109

109-Pharmacokinetics of Methadone

Ralph A. Lugo

Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy, Vol. 19(4) 2005

Pp13-24.

110- Methadone: An Effective, Safe Drug of First Choice for Pain Management in Frail Older Adults

Romayne Gallagher, Gouldin W, Kennedy D, Small R.

Methadone: History and recommendations for use in Analgesia. APS Bull 2000.

111- Oral methadone dosing for chronic pain: a practitioner's guide

Toombs JD..

Pain treatment topics. (Pain-Topics.org), 2008

112-HAS – commission de la transparence. Avis du 31 janvier 2007 et du 19 décembre 2007 concernant respectivement le chlorhydrate de méthadone en sirop et la méthadone en gélules)

113- Chronic s use of opioid analgesics in non-malignant pain: Report of 38 case

Portenoy RK, Foley KM.

Pain 1986;25:171–86)

114- Methadone

Shalini Chhabra, and Janet Bull,

American Journal of Hospice & Palliative Medicine Volume 25 Number 2 April/May 2008  
146-150

115- Opioid analgesics and antagonists

Reisine T, Pasternak G.. In: Limbird LE, Hardman JG,

eds. Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996:521-55.)

116-The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine

Kim Kristensen, Christian Broen Christensen and Lona L. Christrup

Life Sciences Volume 56, Issue 2, 2 December 1994, Pages 45-50

117- 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.

Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE.

Neurosci Lett 1997; 223: 5–8.

118- Ketobemidone, methadone and pethidine are noncompetitive N-methyl-d aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord

Ebert B, Anderson S, Krosgaard- Larsen P

Biochem Pharmacol. 1998 Sep 1;56(5):553-9.

119- d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate induced hyperalgesia.

Davis A, Inturrisi C

J Pharmacol Exp Ther 1999 289:1048–1053

120-Actual and Potential Drug Interactions Associated with Methadone

Douglas J. Weschules, Kevin T. Bain, and Steven Richeimer,  
PAIN MEDICINE Volume 9 Number 3 2008 pp315–344

121-Clinical pharmacology of methadone for pain

O. M. S. Fredheim , K. Moksnes, C. Borchgrevink, S. Kaasa and O. Dale  
Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 879–889

122-. Methadone use in cancer patients with pain: A review.

Bruera E, Sweeney C  
J Palliat Med 2002;5(1):127–38.

123-. Expression of the genetic variants of human alpha-1-acid glycoprotein in cancer.

Duche JC, Urien S, Simon N, et al  
Clin Biochem 2000;33(3):197–202.

124-. Methadone maintenance and tuberculosis treatment.

Raistrick D, Hay A, Wolff K  
BMJ 1996;313(7062):925–6.

125-. Rifampin-induced methadone withdrawal in AIDS.

Holmes VF  
J Clin Psychopharmacol 1990;10(6):443–4.

126- Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone.

Eap CB, Buclin T, Baumann P,  
Clin Pharmacokinet. 2002;41(14):1153-1193

127-Variations in Opioid Responsiveness

Howard S.  
Pain Physician 2008; 11:237-248

128- Review article: Perioperative pain management of patients on methadone therapy.

Peng PW, Tumber PS, Gourlay D.  
Can J Anaesth 2005; 52(5):513–23.

129- Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects.

Dale O, Sheffels P, Kharasch ED.  
Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 156–62.

130-Methadone treatment for pain states

Toombs JD, Kral LA.  
Am Fam Physician 2005;71(7):1353–8.)

131- The conduct of in vitro and in vivo drug–drug interaction studies: A Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective

Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, et al..

Drug Metab Dispos 2003; 31(7):815–32.)

132- The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins

Schinkel AH..

Semin Cancer Biol 1997; 8: 161–70.

133-. Methadone reincarnated: Novel clinical applications with related concerns.

Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P

Pain Med 2002; 3(4):339–48.

134-Methadone in treatment of tenesmus not responding to morphine escalation.

Mercadante S, Fulfaro F, Dabbene M.

Support Care Cancer. 2001 Mar;9(2):129-30.

135-The use of methadone for cancer pain

Carla Ripamonti, Mauro Bianchi,

Hematol Oncol Clin N Am 16 (2002) 543– 555

136-Methadone for cancer pain (Review)

Nicholson AB

Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD003971. Review.

137-Methadone—Metabolism, pharmacokinetics and interactions

Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E.

Pharmacol Res 2004;50(6):551–9.

138- A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer.

Gourlay GK. Cherry DA. Cousins MJ

Pain, 1986; 25(3):297-312)

139-Chronic Pain: Levorphanol, Methadone, and the N-Methyl-d-Aspartate Receptor  
Chronic Pain: Levorphanol, Methadone, and the N-Methyl-d-Aspartate Receptor.

Jack P. McNulty .

Journal of Palliative Medicine 2009.12:9, 765-766.

140-Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration

Mellar P. Davis Declan Walsh  
Support Care Cancer (2001) 9 :73–83

141- Alpha 1-acid glycoprotein (AAG) and serum protein binding of methadone in heroin addicts with abstinence syndrome.

Garrido MJ, Aguirre C, Troconiz JF, Marot M, Valle N, Zamacona MK, Calvo R  
(2000) Int J Clin Pharmacol Ther 38 :35–40

142- Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: role of the variants of alpha 1-acid glycoprotein

Eap CB, Cuendet C, Baumann P..

Clin Pharmacol Ther 1990; 47(3):338-46.

143- Ultrafiltration using the Amicon MPS-1 for assessing methadone plasma protein binding.

Wilkins JN, Ashofteh A, Setoda D, Wheatley WS, Huigen H, Ling W.

Ther Drug Monit 1997;19(1):83-7

144- Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain

Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF et al..

Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 392–401.

145-. High-dose morphine and methadone in cancer patients, clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment.

Säwe J

Clin Pharmacokin 1986; 11: 87–106.

146- Methadone reincarnated: Novel clinical applications with related concerns.

Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P.

Pain Med 2002; 3(4):339–48.

147- Methadone: A review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties.

Garrido MJ, Troconiz IF.

J Pharmacol Toxicol Methods 1999; 42(2):61–6.

148-Douleurs aiguës Par Dominique Fletcher, Marcel Chauvin

Edition Arnette 2006

149-Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein.

Abramson FP.

Clin Pharmacol Ther 1982;32(5): 652-8.



150-Methadone binding to orosomucoid (alpha 1-acid glycoprotein): determinant of free fraction in plasma.

Romach MK, Piafsky KM, Abel JG, Khouw V, Sellers EM.  
Clin Pharmacol Ther 1981;29(2):211-7.

151- Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes.

Iribarne C, Berthou F, Baird S, et al.  
Chem Res Toxicol 1996;9(2):365-73.

152- High interindividual variability of methadone enantiomer blood levels to dose ratios

Eap CB, Bertschy G, Baumann P, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N.  
Arch Gen Psychiatry. 1998 Jan;55(1):89-90

153-Cytochromes: a primer for child and adolescent psychiatrists.

Oesterheld JR, Shader RI  
Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998 37:447-450.

154- Interpatient heterogeneity in expression of CYP3A4 and CYP3A5 bowel. Lack of prediction by the erythromycin breath test.

Lown KS, Kolars JC, Thummel KE, Barnett JL, Kunze KL, Wrighton SA  
Drug Metab Dispos 1994 22 :947-955

155- CYP3A gene expression in human gut epithelium

Kolars JC, Lown KS, Schmiedlin-Ren P, Ghosh M, Fang C, Wrighton SA, Watkins PB  
Pharmacogenetics 1994 4:247-259

156- Sequences of intestinal and hepatic cytochrome P450 3A4 cDNA identical

Lown KS, Ghosh M, Watkins PB  
Drug Metab Dispos 1998 26:185-187

157-Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and S-mephenytoin.

Bertilsson L, Lou YQ, Du YL, Liu Y, Kuang TY, Liao XM, Wang KY, Reviriego J, Iselius L, Sjöqvist F.  
Clin Pharmacol Ther. 1992 Apr;51(4):388-97.

158- Evidence for polymorphic oxidation of sparteine in Japanese subjects.

Ishizaki T, Eichelbaum M, Horai Y, Hashimoto K, Chiba K, Dengler HJ.  
Br J Clin Pharmacol. 1987 Apr;23(4):482-5.

159- Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives.

Lötsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G.  
Clin Pharmacokinet. 2004;43(14):983-1013. Review.

160- Low frequency of slow debrisoquine hydroxylation in a native Chinese population.

Lou YC, Ying L, Bertilsson L, Sjöqvist F.  
Lancet. 1987 Oct 10;2(8563):852-3.

161- Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations.

Nakamura K, Goto F, Ray WA, McAllister CB, Jacqz E, Wilkinson GR, Branch RA.  
Clin Pharmacol Ther. 1985 Oct;38(4):402-8.

162- The biotransformation of methadone in man: synthesis and identification of a major metabolite.

Beckett AH, Taylor JF, Casy AF, Hassan MM.  
J Pharm Pharmacol 1968;20(10):754-62.

163-Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment.

Verebely K, Volavka J, Mule S, Resnick R.  
Clin Pharmacol Ther 1975;18(2):180-90.

164- Disposition of methadone in methadone maintenance.

Anggard E, Gunne LM, Homstrand J, McMahon RE, Sandberg CG, Sullivan HR.  
Clin Pharmacol Ther 1975;17(3):258-66.

165- The involvement of cytochrome P450 3A4 in the N-demethylation of L-alpha-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone

Moody DE, Alburges ME, Parker RJ, Collins JM, Strong JM..  
Drug Metab Dispos 1997;25(12):1347-53.

166-Estimation of methadone clearance: application in the management of cancer pain.

Plummer JL, Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ  
Pain 1988;33:313-322.

167- A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer.

Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ.  
Pain 1986; 25: 297-312.

168-Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment  
Verebely K, Volavka J, Mule S, Resnick R  
.Clin Pharmacol Ther 1975 18:180–190

169- Clinical pharmacokinetics of methadone  
Nilsson M, Meresaar V, Anggard E  
Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1982 74:66–69

170-Oral and intravenous methadone use: some clinical and pharmacokinetic aspects.  
Felder C, Vehlinger C, Baumann P, Powell K, Eap C  
Drug Alcohol Depend 1999 55:137–143

171- Opioids in renal failure and dialysis patient.  
Dean M.  
J Pain Symptom Manage 2004; 28: 497–504.

172- Methadone in the management of cancer pain: a review.  
Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E.  
Pain 1993; 52: 137–47.

173- The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone.  
Berkowitz BA.  
Clin Pharmacokinet 1976;1(3): 219-30.

174-Urinary excretion of methadone in man  
Baselt RC, Casarett LJ.  
Clin Pharmacol Ther 1972;13(1):64-70.

175-Methadone use in patients with chronic renal disease.  
Kreek MJ, Schechter AJ, Gutjahr CL, Hecht M.  
Drug and Alcohol Dependence 1980;5(3):197

176-Clinical use of drugs in patients with kidney and liver disease.  
Anderson RJ, Schrier RW.  
Philadelphia:WB Saunders Co.; 1981.

177-. Maternal methadone dosage and neonatal withdrawal.  
Malpas TJ, Darlow BA, Lennox R, Horwood LJAust N Z  
J Obstet Gynaecol 1995;35(2):175-7.

178- Alterations in methadone metabolism during late pregnancy.  
Jarvis MA, Wu-Pong S, Kniseley JS, Schnoll SH  
J Addict Med 1999 18 :51–61

179-Methadone treatment during pregnancy  
Wang EC  
J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 1999 28 :615–622

180-Neonatal drug withdrawal.  
American Academy of Pediatrics committee on drugs  
Pediatrics 1983;72: 895-902.

181-Methadone levels in human milk  
McCarthy JJ, Posey BL..  
J Hum Lact 2000;16(2):115-20.

182-The roles of P-glycoprotein and intracellular metabolism in the intestinal absorption of methadone: In vitro studies using the rat everted intestinal sac.  
Bouer R, Barthe L, Philibert C, et al.  
Fundam Clin Pharmacol 1999;13(4):494–500.

183- Cytochromes P450—Their impact on drug treatment.  
Tredger JM, Stoll S.  
Hosp Pharm 2002;9:167–73.

184- Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions.  
Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, Kalso E.  
Lancet 2000;356(9247):2069–70.

185- Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone  
Krantz MJ, Lewkowiec L, Hays H, et al.  
Ann Intern Med 2002;137(6):501–4.

186- High dose methadone and ventricular arrhythmias: A report of three cases.  
Walker PW, Klein D, Kasza L.  
Pain 2003;103(3):321–4.

187- Rifampin-induced methadone withdrawal.  
Kreek MJ, Garfield JW, Gutjahr CL, Giusti LM.  
N Engl J Med 1976;294(20):1104–6.

188-Interaction of methadone and ethanol metabolism

Borowsky SA, Lieber CS..

J Pharmacol Exp Ther 1978;207(1):123–9.

189-Drugs that prolong the QT interval and/or induce Torsades de Pointes ventricular arrhythmia.

ArizonaCERT.

Disponible sur: <http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm>

190-Effect of corticosteroids on the expression of cytochromes P450 and on cyclosporin A oxidase activity in primary cultures of human hepatocytes.

Pichard L, Fabre I, Daujat M, et al.

Mol Pharmacol 1992;41(6):1047–55.

191- Induction of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A by HIV protease inhibitors.

Huang L, Wring SA, Woolley JL, et al.

Drug Metab Dispos 2001;29(5):754–60.

192- QT interval prolongation in patients on methadone with concomitant drugs

Piguet V, Desmeules J, Ehret G, Stoller R, Dayer P.

J Clin Psychopharmacol 2004;24(4):446–8.

193- Methadone plasma protein binding: Alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein.

Abramson FP.

Clin Pharmacol Ther 1982;32(5):652–8.

194- Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection.

Schwartz EL, Brechbuhl AB, Kahl P, et al.

J Acquir Immune Defic Syndr

1992;5(6):619–26.

195-. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262)

McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G. J Acquir

Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998;18(5):435–43.

196-Methadone for Chronic Pain in Older Adults: Blast from the Past But Are We Ready for It to Return to Prime Time?

Hanlon and Weiner

197-Cancer Pain

Eduardo Bruera; Hak Nam Kim

JAMA. 2003;290(18):2476-2479

198-Intravenous high-dose methadone administered by patient controlled analgesia and continuous infusion for the treatment of cancer pain refractory to high-dose morphine

Dermot R. Fitzgibbon, L. Brian Ready

Pain 73 (1997) 259–261

199-The Effect of Oral Methadone on the QTc Interval in Advanced Cancer Patients: A Prospective Pilot Study

Suresh Reddy, David Hui, Badi El Osta, Maxine de la Cruz, Paul Walker, J. Lynn Palmer, and Eduardo Bruera.

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE Volume 13, Number 1, 2010, pp 33-38

200-Morphine Versus Methadone in the Pain Treatment of Advanced-Cancer Patients Followed Up at Home.

Sebastiano Mercadante, Alessandra Casuccio, Antonio Agnello, Roberto Serretta, Luciano Calderone, and Luca Barresi

J Clin Oncol 1998 16:3656-3661.

201-Switching From Morphine to Methadone to Improve Analgesia and Tolerability in Cancer Patients: A Prospective Study

Sebastiano Mercadante, Alessandra Casuccio, Fabio Fulfaro, Liliana Groff, Roberto Boffi, Patrizia Villari, Vittorio Gebbia, and Carla Ripamonti

J Clin Oncol 2001 19:2898-2904.

202-A formal feasibility study of sublingual methadone for breakthrough cancer pain.

Hagen NA, Moulin DE, Brasher PM, Biondo PD, Eliasziw M, Watanabe SM, Stiles CR. Palliat Med. 2010 Oct;24(7):696-706.

203-Clinical Experience With Oral Methadone Administration in the Treatment of Pain in 196 Advanced Cancer Patients

Franco De Conno, Liliana Groff, Cinzia Brunelli, Ernesto Zecca, Vittorio Ventafridda, and Carla Ripamonti

J Clin Oncol 1996 14:2836-2842.

204-Methadone Initiation and Rotation in the Outpatient Setting for Patients With Cancer Pain

Henrique A. Parsons, Maxine de la Cruz, Badi El Osta, Zhijun Li, Bianca Calderon, J. Lynn Palmer, and Eduardo Bruera.

Cancer January 15, 2010 p520-528

205-Equianalgesic dose/ratio between methadone and other opioid agonists in cancer pain: Comparison of two clinical experiences

C. Ripamonti, F. De Conno, L. Groff, M. Belzile, J. Pereira, J. Hanson, E. Bruera

Annals of Oncology 9: 79-83, 1998.

206- Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain: Safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl.

Santiago-Palma J, Khojainova N, Kornick C, et al.

Cancer 2001;92(7):1919–25.

207- Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine.

Bruera E, Pereira J, Watanabe S, et al.

Cancer 1996;78(4):852–7.

208- Synthetic analgesics: I. Methadone isomers and derivatives.

Eddy NB, Touchberry CF, Lieberman JE.

J Pharmacol Exp Ther 1950;98:121e137.

209- Synthetic substances with morphine-like effect; relationship between analgesic action and addiction liability, with a discussion of the chemical structure of addiction-producing substances

Eddy NB, Halbach H, Braenden OJ.

Bull World Health Organ 1956;14:353-402.

210-. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain.

Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED

Cancer 1998;82(6):1167–73.

211-Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio?

Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F.

J Clin Oncol. 1998 Oct;16(10):3216-21.

212- Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain

Benítez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP, Martín-Ortega JJ.  
Cancer 2004; 101(12):2866–73.

213-A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain.

Weschules DJ, Bain KT.

Pain Med. 2008 Jul-Aug;9(5):595-612.

214-Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors.

Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, Pérez-Méndez L, Feria M.

J Pain Symptom Manage. 2009 Jun;37(6):1061-8.

215-Simplified methadone conversion.

Plonk WM.

J Palliat Med. 2005 Jun;8(3):478-9.

216- Pitfalls of opioid rotation: Substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain.

Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al.

Pain 2002;96(3):325–8.

217- A. Rapid switching between transdermal Fentanyl and methadone in cancer patients.

Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio

J Clin Oncol 2005;23(22):5229–34.

218- Opioid rotation from methadone: Fraught with difficulties

Bhimji K..

J Pain Symptom Manage 2005;29(4):334–5.

219-Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio?

Walker PW, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, Munsell M, Bruera E.

J Palliat Med. 2008 Oct;11(8):1103-8.

220-Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain

Eduardo Bruera, Sharon Watanabe, Robin L. Fainsinger, Kathy Spachynski,

Maria Suarez-Almazor and Charles Inturrisi

Pain, 62 (1995) 141-146



221-Methadone Versus Morphine As a First-Line Strong Opioid for Cancer Pain: A Randomized, Double-Blind Study

Eduardo Bruera, J. Lynn Palmer, Snezana Bosnjak, Maria Antonietta Rico, Jairo Moyano, Catherine Sweeney, Florian Strasser, Jie Willey, Mariela Bertolino, Clarissa Mathias, Odette Spruyt, and Michael J. Fisch  
J Clin Oncol 2004 22:185-192.

222-Patient-controlled analgesia with oral methadone in cancer pain: Preliminary report

S. Mercadante, M. Sapio, R. Serretta & M. Caligara  
Annals of Oncology 7: 613-617, 1996

223-Methadone Response in Advanced Cancer Patients with Pain Followed at Home

Sebastiano Mercadante, Alessandra Casuccio, Antonio Agnello, and Luca Barresi  
Journal of Pain and Symptom Management Vol. 18 No. 3 September 1999 pp188-192

224-Rapid Switching From Morphine to Methadone in Cancer Patients With Poor Response to Morphine .

Sebastiano Mercadante, Alessandra Casuccio, Luciano Calderone.  
Journal of Clinical Oncology, Vol 17, Issue 10 (October),1999: 3307-3312.

225- Comments on Ripamonti et al.,

Morley JS, Makin MK.  
Pain, 70 (1997) 109115. Pain. 1997 Oct;73(1):1145.

226-The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids.

Morley JS, Makin MK.  
Pain Reviews 1998; 5:51-58

227- A Geriman model of methadone conversion

Nauck F, Ostgathe C, Klaschik E, et al.  
International Symposium. Copenhagen; 2001. p. 304. [abstract 90]. In: Abstracts of the 13th MASCC/ISOO

228- Methadone titration in opioid resistant cancer pain.

Scholes CF, Gonty N, Trotman IF.  
European Journal of Cancer Care 1999;8(1):26-9.

229-Sustained-release oral morphine versus transdermal Fentanyl and oral methadone in cancer pain management

Sebastiano Mercadante, Giampiero Porzio, Patrizia Ferrera, Fabio Fulfaro, Federica Aielli, Lucilla Verna, Patrizia Villari, Corrado Ficorella, Vittorio Gebbia, Salvatore Riina, Alessandra Casuccio, Salvatore Mangione

European Journal of Pain 12 (2008) 1040–1046

230- Side-effects of opioids in chronic pain management. Current Opinion

Lawlor PG, Bruera E.

Anaesthesiology, 1998; 11(5):539-545

231- Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases.

Daeninck P, Bruera E

J Pain Symptom Manage 1999 18:303–309

232-Reduction in Constipation and Laxative Requirements Following Opioid Rotation to Methadone: A Report of Four Cases

Paul J. Daeninck, MD, MSc, FRCPC, and Eduardo Bruera, MD

Vol. 18 No. 4 October 1999 Journal of Pain and Symptom Management pp 303-309

233-Rotation to Methadone After Opioid Dose Escalation: How Should Individualization of Dosing Occur?

Camilla Zimmermann, Dori Seccareccia, Christopher M. Booth, Wayne Cottrell

Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy, Vol. 19(2) 2005 pp 25-31

234-Myoclonus associated with high-dose parenteral methadone.

Ito S, Liao S.

J Palliat Med. 2008 Jul;11(6):838-41.

235-Myoclonus.

Caviness JN.

Mayo Clin Proc. 1996 Jul;71(7):679-88.

236- Respiratory depression in a patient receiving oral methadone for cancer pain.

Hunt G, Bruera E.

J Pain Symptom Manage 1995;10:401– 4.

237-Important clinical pharmacologic considerations in the use of methadone in cancer patients.

Ettinger DS, Vitale PJ, Trump DL: Cancer Treat Rep 1979;63: 457–459.

238- Respiratory depression during methadone rotation in a patient with advanced cancer.

Oneschuk D, Bruera E

J Palliat Care 2000;16:50–54

239-Methadone-Induced Respiratory Depression in a Patient with a History of Alcoholism

Ahmed ELSAYEM, Eduardo BRUERA,  
JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE Volume 8, Number 5, 2005 pp1062-1066

240-Methadone and Fluconazole: Respiratory Depression By Drug Interaction  
Yoko Tarumi, MD, Jose Pereira, MD, and Sharon Watanabe, MD  
Journal of Pain and Symptom Management Vol. 23 No. 2 February 2002 pp 148-153

241- The successful use of a parenteral methadone in a patient with a prolonged QTc Interval  
Sekine R, Obbens E, Coyle N, Inturrisi CE..  
J Pain Symptom Manage. 2007 ;34(5) :566-569.

242-Comparative evaluation of HERG currents and QT intervals following challenge with  
suspected torsadogenic and nontorsadogenic drugs.  
Katchman AN, Koerner J, Tosaka T, Woosley RL, Ebert SN.  
J Pharmacol Exp Ther. 2006 ;316(3) :1098-1106.

243-QTc interval prolongation associated with intravenous methadone.  
Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, et al.  
Pain. 2003 ;105(3) :499-506.

244-Methadone-associated long QT syndrome : improving pharmacotherapy for dependence  
on illegal opioids and lessons learned for pharmacology  
Ehret GB, Desmeules JA, Broers B.  
Expert Opin Drug Saf. 2007 ;6(3) :289-303.

245-What clinicians should know about the QT interval.  
Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM.  
JAMA. 2003 ;289(16) :2120-2127.

246-Retrospective analysis of low-dose methadone and QTc prolongation in chronic pain  
patients  
Billy Huh, Chan-Hong Park  
Korean J Anesthesiol 2010 Apr; 58(4): 338-343

247-Managing an acute pain crisis in a patient with advanced cancer: "this is as much of a  
crisis as a code".  
Moryl N, Coyle N, Foley KM.  
JAMA. 2008 Mar 26;299(12):1457-67

248- QT interval prolongation: prevalence, risk factors and pharmacovigilance data among methadone-treated patients in France.

Perrin-Terrin A, Pathak A, Lapeyre-Mestre M.  
Fundam Clin Pharmacol. 2011 Aug;25(4):503-10.

249-Deaths of clients in methadone treatment in Texas: 1994-2002

Maxwell JC, Pullum TW, Tannert K  
Drug Alcohol Depend 78:73-81, 2005

250-Letters to the Editor Methadone for Pain: Limited Evidence, Tenuous Guidelines

Robert G. Newman,  
The Journal of Pain, Vol 10, No 7 (July), 2009: pp 774-775

251-Capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain: clinical and economic considerations.

Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J, Bruera E.  
Cancer Treat Rev. 1996 Jan;22 Suppl A:131-6.

252-Methadone: Does Stigma Play a Role as a Barrier to Treatment of Chronic Pain? Shalini Shah, MD and Sudhir Diwan, MD

Pain Physician 2010; 13:289-293

253-SFAP 17<sup>ème</sup> congrès juin 2011 communication Dr Baa Atelier C1

254- A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone.

Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A.  
Clinical Pharmacology and Therapeutics  
1967;8(3):415-26.

255- Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain

Ferrer-Brechner T, Ganz P.  
American Journal of Medicine 1984;77(1A):78-83.

256- Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomised, double blind study.

Grochow L, Sheidler V, Grossman S, Green L, Enterline J.  
Pain 1989;38:151-7.

257- Double blind trial of dextromoramide, methadone and pethidine in the treatment of severe pain.

Matts SGF, Swan CHF, Wharton BA.

Postgraduate Medical Journal 1964;40:103–5.

258- A comparison of diamorphine-with-cocaine and methadone.

Twycross RG.

British Journal of Clinical Pharmacology 1977; 61(4):691–3.

259- A randomised study on oral morphine and methadone in the treatment of cancer pain

Ventafriidda V, Ripamonti C, Bianchi M, Sbanotto A, De Conno F.

Journal of Pain and Symptom Management 1986;1:203–7.

260- Disparities between black and white patients with cancer pain: the effect of perception of control over pain.

Vallerand AH, Hasenau S, Templin T, Collins-Bohler D.

Pain Med 2005;6: 242-50

261- A multidimensional model for understanding cancer pain.

Wool MS, Mor V.

Cancer Invest 2005;23:727-34.

262-Evidence for a biopsychosocial model of cancer treatment-related pain.

Syrjala, K.L.; Chapko, M. E.

Pain 1995, 61 (1), 69–79

263-Psychological approaches to understanding and treating disease related pain.

Keefe, F.J.; Abernethy, A.P.; Campbell, C.L.

Annual Review of Psychology 2005, 56 (22), 1–22.

264-Opioid switching and rotation in primary care: implementation and clinical utility

Slatkin NE.

Curr Med Res Opin. 2009 Sep;25(9):2133-50.

265-Introduction aux statistiques - © 1996, Ramousse R., Le Berre M. & Le Guelte L.

266-Different tumors in bone each give rise to a distinct pattern of skeletal destruction, bone cancer-related pain behaviors and neurochemical changes in the central nervous system.

Sabino M.A.C. and all. Int J Cancer. 2003(104):550-558

267-Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation, traitement en médecine ambulatoire.

Recommandation pour la pratique clinique de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur

Douleur analg. (2010) 23:1-16

268- Management of neuropathic pain

Troels S Jensen, Nanna Brix Finnerup

In Pain 2010 an updated review, refresher course syllabus, IASP press, page 283-290

269-QUELLE PLACE POUR LA MÉTHADONE DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES ? Année 2006

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Guillemet Ghislain

né le 15 Mars 1973 à Paris

270- Low dose of methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double blind randomized controlled crossover trial.

Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK.

Palliat Med. 2003 Oct;17(7):57687.

271-Topical Review and Recommendations Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations

Robert H. Dworkina, Dennis C. Turkb, John T. Farrarc, and al.

Pain 113 (2005) 9–19

# **Annexes**

## Annexe A:

Résumé Caractéristique de Produit Chlorhydrate de Méthadone AP-HP avril 2006 mise à jour le 25/01/2007 par l'AFSSAPS

### CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP

#### FORMES et PRÉSENTATIONS

*Sirop à 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5 ml, 20 mg/15 ml, 40 mg/15 ml et 60 mg/15 ml : récipients unidoses, boîtes unitaires.*

#### COMPOSITION

Chlorhydrate de méthadone (DCI)	p. unidose 5 mg ou 10 mg ou 20 mg ou 40 mg ou 60 mg
---------------------------------	--

*Excipients : Acide sorbique, glycérol, D-xylose, solution de saccharose (2 g/unidose de 3,75 ml, 4 g/unidose de 7,5 ml, 9 g/unidose de 15 ml), concentré pour sirop d'orange amère, eau purifiée.  
Titre alcoolique : 1,8% v/v, correspondant à 14 mg d'alcool par ml de sirop.*

#### INDICATIONS

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

#### POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

**Mise en place du traitement** : la première dose quotidienne est habituellement de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique et doit être administrée au moins dix heures après la dernière prise d'opiacés.

**Adaptation posologique** : la posologie est adaptée progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en une à deux semaines en fonction de la réponse clinique pour prévenir les signes de sevrage ou un possible surdosage.

**Dose d'entretien** : elle est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour. Des doses supérieures peuvent être nécessaires. Les modifications de posologies sont alors déterminées après réévaluation clinique et des prises en charge associées.

Le traitement est administré en une prise unique quotidienne (cf. conditions de prescription et de dispensation).

**Conditions d'arrêt du traitement** : l'arrêt du traitement doit se faire par diminution progressive de la posologie, par paliers, au moins hebdomadaires, de 5 à 10 mg. Pendant cette période de diminution progressive des doses, il est nécessaire d'être vigilant à toute reprise de l'intoxication, qui nécessiterait un retour à la posologie antérieure.

- Le flacon est équipé d'un bouchon sécurité.

- Ne pas conserver de flacon unidose ouvert ou à demi consommé.



### Conditions de prescription et de délivrance de la méthadone

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents volontaires. Les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone sont les suivantes :

1) Stupéfiant : prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999.

Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours.

Dans le cadre de la prescription et de la délivrance de la méthadone en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier.

Dans le cadre d'une prise en charge en centres spécialisés de soins aux toxicomanes, le médecin pourra en fonction de la situation du patient, et notamment au regard de sa stabilisation, confier au patient jusqu'à sept jours maximum de traitement.

Dans le cadre de la prescription en établissement de santé pour un patient suivi en externe, la délivrance aura lieu en pharmacie de ville.

Dans le cadre d'une délivrance en pharmacie de ville, la prescription pourra, en cas de nécessité, préciser que la dispensation par le pharmacien d'officine doit se faire quotidiennement.

2) - Médicament soumis à prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé dans les cas prévus par la circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 Janvier 2002, dont le renouvellement ne peut être effectué par un médecin exerçant en CSST ou un médecin de ville que selon les modalités de relais prévues par la circulaire précitée.

- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

#### *Mise en place du traitement :*

Les patients sont volontaires et doivent accepter les contraintes de la prise en charge :

- venir régulièrement au centre de traitement,
- se soumettre à des analyses urinaires périodiques de contrôle.

Une première analyse urinaire vérifiera la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone comportant un traceur spécifique et faisant l'objet de la présente autorisation de mise sur le marché. Ce contrôle urinaire permet de s'assurer qu'un même patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone.

#### *Suivi du traitement :*

Les analyses urinaires sont ensuite pratiquées une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois de prescription, puis deux fois par mois à l'issue de cette première phase. Les contrôles portent sur : la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, l'alcool, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis, le LSD. La recherche et le dosage des produits listés ne sont pas systématiques mais sont effectués sur demande du prescripteur.

Le relais à l'issue de la prise en charge en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, à l'issue de la détention, soit vers un médecin de ville, soit vers un centre spécialisé doit être envisagé avec le patient dès le début du traitement.

Le médecin du centre spécialisé de soins aux toxicomanes déterminera, en collaboration avec l'équipe de soins, l'opportunité de l'orientation du patient vers un médecin de ville pour la poursuite du traitement. Ce médecin de ville sera choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial, le cas échéant, sur proposition de ce dernier.

Au moment du relais, l'ordonnance du prescripteur initial devra mentionner le nom du médecin de ville choisi.

La décision d'une telle orientation s'appuiera sur les recommandations de la Commission des traitements de substitution, en particulier :

- la capacité du malade à gérer de façon autonome son traitement,
- une posologie de méthadone stabilisée,
- des dosages urinaires négatifs aux opiacés.

La nécessité des contrôles urinaires ultérieurs devra être déterminée par le médecin de ville.

Lors de la prescription par un médecin de ville, celui-ci devra déterminer, en accord avec le patient, le pharmacien qui réalisera la dispensation du traitement. Le pharmacien choisi doit être contacté par le médecin de ville. Le nom du pharmacien qui assurera la dispensation sera inscrit sur l'ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999 établie par le médecin.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Age inférieur à 15 ans.
- Insuffisance respiratoire grave.
- Hypersensibilité à la méthadone.
- Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine) ou par sultopride (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

## **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI**

### **Mises en garde**

- Le chlorhydrate de méthadone est un dérivé morphinique, dont l'usage est exclusivement réservé au traitement des pharmacodépendances opiacées.
- Le succès du traitement est fortement corrélé à la posologie et aux mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées.
- Le traitement peut révéler des troubles psychiatriques nécessitant une prise en charge spécialisée, adaptée à chaque patient.
- L'arrêt brutal du traitement entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage opiacé et une diminution de la tolérance acquise. En cas de reprise du traitement, les mêmes précautions que lors de la mise en place du traitement doivent être prises.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe ont été rapportés au cours de traitements par la méthadone, principalement pour des posologies élevées (> 120 mg/j). La méthadone doit être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG, aux patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, c'est à dire en cas de :

- 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 concomitants avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (antiarythmiques de classe Ia, antiarythmiques de classe III, certains neuroleptiques), certains antiparasitaires, le bépridil, le cisapride, le diphémanil, l'érythromycine IV, la luméfántrine, la mizolastine, la moxifloxacine, la spiramycine IV, la vincamine IV), avec les médicaments connus pour provoquer une hypokaliémie, ou pour entraîner une bradycardie, ou pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

La prise concomitante de méthadone avec de la naltrexone, des boissons alcoolisées ou d'autres médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

### **Précautions particulières d'emploi**

Teneur en saccharose en fonction du dosage :

- Environ 2 g de saccharose par récipient unidose de 5 mg/3,75 ml.
- Environ 4 g de saccharose par récipient unidose de 10 mg/7,5 ml.
- Environ 9 g de saccharose par récipient unidose de 20 mg/15 ml, ou 40 mg/15 ml ou 60 mg/15 ml.

En tenir compte, si nécessaire dans la ration journalière.

Ce médicament contient 14 mg d'alcool par ml de sirop.

La méthadone est également à utiliser avec précaution chez les patients âgés, les femmes enceintes ou malades présentant une pathologie telle que : asthme, insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave, insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie, hypertrophie prostatique, épilepsie, diabète.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe**

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie ou un allongement préexistant de l'intervalle QT congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

En ce qui concerne l'érythromycine, la spiramycine, la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cet effet.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale. Toutefois, certaines sous-classes, ainsi que la méthadone, font exception à cette règle.

### **Associations contre-indiquées (cf. Contre-indications)**

#### **+ Morphiniques agonistes-antagonistes : nalbuphine, buprénorphine, pentazocine**

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

#### **+ Sultopride**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

### **Associations déconseillées (cf. Mises en garde)**

**+ Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, droperidol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, sulpiride, thioridazine, tiapride, véralipride) sauf sultopride (cf. associations contre-indiquées), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, moxifloxacine, spiramycine IV, vincamine IV :**

Risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.

#### **+ Consommation d'alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

#### **+ Naltrexone**

Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

#### **+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque : bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.

#### **+ Cimétidine (utilisée à des doses $\geq 800$ mg/j)**

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique renforcée : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

#### **+ Fluvoxamine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique renforcée : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par l'antidépresseur et après son arrêt.

#### **+ Médicaments bradycardisants : antiarythmiques de classe Ia, certains antiarythmiques de classe III, antagonistes du calcium bradycardisants (diltiazem, vérapamil), anticholinestérasiques, bêta-bloquants, antihypertenseurs d'action centrale, digitaliques**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.

#### **+ Médicaments hypokaliémiants : amphotéricine B voie IV, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, tétracosactide**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer la méthadone et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

#### **+ Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, oxcarbazépine, primidone, phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne), rifabutine, rifampicine, griséofulvine**

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.

#### **+ Efavirenz, névirapine**

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiviral.

Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.

#### **+ Amprénavir (et par extrapolation, fosamprénavir), nelfinavir, ritonavir**

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiprotéase.

Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.

#### **Associations à prendre en compte**

#### **+ Autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)**

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

#### **+ Autres médicaments sédatifs**

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines, (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitryptiline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

## **GROSSESSE et ALLAITEMENT**

### **Grossesse**

La méthadone traverse la barrière placentaire. La décision de l'utiliser chez la femme enceinte doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque pour la mère et pour l'enfant. En cours de grossesse, des doses plus importantes de méthadone sont parfois nécessaires pour l'équilibre du traitement.

Des mesures sont à prendre après l'accouchement pour prévenir chez le nouveau-né les effets d'un sevrage brutal en méthadone.

### **Allaitement**

La méthadone passe dans le lait maternel. La décision d'allaitement dépend de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour l'enfant. La méthadone pourrait prévenir chez le nouveau-né la survenue d'un syndrome de sevrage consécutif à une imprégnation opiacée "in utero".

## **CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES**

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'utilisation de ce médicament, particulièrement en début de traitement.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes.
- Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation.
- Chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés, la méthadone entraîne les mêmes effets que tous les morphiniques.

Les effets indésirables les plus sévères sont : dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.

Autres effets :

- Système nerveux central : euphorie, maux de tête, insomnie, agitation, altération de la perception visuelle ;
- Tube digestif : bouche sèche, anorexie, spasmes des voies biliaires ;
- Système cardiovasculaire : flush facial, bradycardie, palpitation, hypotension artérielle symptomatique ; rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe.
- Appareil génito-urinaire : rétention urinaire, diminution de la libido ; très rares cas de gynécomastie ;
- Allergie : prurit, urticaire, rashes cutanés, œdème.

En raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhées (pour une quantité de glycérol > 1 g/prise ou 3 g/24 heures).

## **SURDOSAGE**

Signes : myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, somnolence, coma avec hypotension artérielle, bradycardie, apnée.

Le traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles.

En cas de risque vital, l'administration par voie IV ou IM d'opiacés antagonistes (naloxone) doit tenir compte de la longue durée d'action de la méthadone (36 à 48 heures).

## **PHARMACODYNAMIE**

MEDICAMENTS UTILISES DANS LA DEPENDANCE AUX OPIOIDES (N : système nerveux central).  
Code ATC : N07BC02.

La méthadone est un agoniste des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs  $\mu$ . Comme les autres opiacés, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles.

## **PHARMACOCINETIQUE**

### **Absorption :**

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif. Elle subit un effet de premier passage hépatique.

### **Distribution :**

La méthadone se lie à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination (son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60 à 90%). Les concentrations tissulaires en méthadone (poumon, foie, rein) sont supérieures à la concentration plasmatique. Elle diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait. Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 18 heures (moyenne 15 heures) après une administration orale unique.

Des variations de concentrations plasmatiques inter-individuelles sont observées chez les sujets toxicomanes. Pour des patients recevant 100 ou 120 mg/jour de méthadone, la demi-vie plasmatique du produit est de 13 à 47 heures (moyenne 25 heures). Le suivi des taux plasmatiques pour la conduite du traitement est d'utilité discutée dans la littérature.

### **Métabolisme et élimination :**

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Les métabolites sont inactifs. La méthadone est excrétée par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption rénale. Sa clairance rénale diminue avec l'augmentation du pH urinaire.

L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée. 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile. La méthadone peut être trouvée dans la sueur et la salive.

## **SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

La DL<sub>50</sub> chez le rat est de 95 mg/kg (voie orale). La DL<sub>50</sub> chez la souris par voie IV est de 20 mg/kg.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

1) Stupéfiant : prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999. Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours.

Dans le cadre de la prescription et de la délivrance de la méthadone en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier.

Dans le cadre d'une prise en charge en centres spécialisés de soins aux toxicomanes, le médecin pourra en fonction de la situation du patient et notamment au regard de sa stabilisation, confier au patient jusqu'à sept jours maximum de prescription.

Dans le cadre de la prescription en établissement de santé pour un patient suivi en externe, la délivrance aura lieu en pharmacie de ville.

Dans le cadre d'une délivrance en pharmacie de ville, la prescription pourra en cas de nécessité préciser que la dispensation par le pharmacien d'officine doit se faire quotidiennement.

2) - Médicament soumis à prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé dans les cas prévus par la circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 Janvier 2002, dont le renouvellement ne peut être effectué par un médecin exerçant en CSST ou un médecin de ville que selon les modalités de relais prévues par la circulaire précitée.

- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

### **Précautions particulières de conservation :**

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C.

### **Médicaments autorisés n° :**

338 945.8 (1995) 1 unidose 5 mg/3,75 ml.

338 943.5 (1995) 1 unidose 10 mg/7,5 ml.

338 944.1 (1995) 1 unidose 20 mg/15 ml.

340 041.5 (1995) 1 unidose 40 mg/15 ml.

340 042.1 (1995) 1 unidose 60 mg/15 ml.

**PRIX :** 1,14 euros (1 unidose 5 mg/3,75 ml).

1,24 euros (1 unidose 10 mg/7,5 ml).

1,43 euros (1 unidose 20 mg/15 ml).

1,52 euros (1 unidose 40 mg/15 ml).

1,61 euros (1 unidose 60 mg/15 ml).

Remb Séc Soc à 65 % - Collect.

Avril 2006.

**Titulaire de l'AMM : ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE PARIS**

**Exploitant : Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI  
68, rue Marjolin. 92300 Levallois-Perret  
Tél : 01 45 19 10 00**

## Annexe B: Constipation sous opioïde recommandation par la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs

Société Française d'Accompagnement  
et de Soins Palliatifs



Certains traitements contre la douleur dont les médicaments de la famille de la morphine risquent de vous constiper (ralentissement de la fréquence, difficultés pour excréter, modification de la consistance des selles...).

Afin de prévenir cette constipation, nous vous proposons quelques règles hygiéno-diététiques de base à adapter à vos habitudes et à la tolérance que vous en aurez. Leurs effets sont très variables d'une personne à l'autre.

N'hésitez pas à en parler à votre médecin qui adaptera si besoin ces recommandations de même que votre traitement laxatif habituel.

### Quelle définition pour la constipation ?

Plusieurs définitions de la constipation sont données, toutes faisant référence à la fréquence, à la forme et à la consistance des selles ainsi qu'aux difficultés à l'exonération.

Nous considérons qu'une personne est constipée lorsqu'elle présente moins de 3 selles spontanées par semaine associé à un ou plusieurs autres symptômes relatifs aux selles :

- la sensation d'une impression d'exonération incomplète,
- les difficultés d'évacuation des selles (efforts de défécation),
- des selles grumeleuses ou sous formes de petites billes.

### Quelques moyens simples, hormis les laxatifs et les lavements pour améliorer votre transit intestinal

- Respecter votre intimité, vos habitudes et vos horaires : le plus propice serait après un repas.
- Parfois l'utilisation d'un marchepied, en augmentant la pression abdominale, peut favoriser la progression des selles.
- Dans la journée, le fauteuil, quelques pas ou un peu de marche.
- Des massages abdominaux avec le kinésithérapeute peuvent aussi vous aider.

N'hésitez pas à en parler à l'infirmier/ère ou au médecin.

## LA CONSTIPATION SOUS OPIOÏDES

### Conseils hygiéno-diététiques

Plaquette à destination des patients et de leurs familles

N'hésitez pas à contacter si besoin :

- le/la diététicien/ne, tél :
- l'infirmier/ère, tél :
- le médecin, tél :
- le réseau, le pharmacien ou le prestataire, tél :

Extrait des recommandations d'octobre 2008 du groupe de travail «Pôle Qualité» de la SFAP pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs.

Recommandations de la SFAP pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. Med. Pall. 2005; suppl. 1 : 31-32

Edité avec le soutien Institutionnel de Wyeth.

106 avenue Emile Zola - 75015 PARIS  
[www.sfap.org](http://www.sfap.org)





Annexe C :

Commission de la transparence de la méthadone HAS 2007

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 janvier 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 21 janvier 2002 (JO du 12/01/02)

**CHLORHYDRATE DE METHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS  
40 mg/15 ml, sirop en récipient unidose**

**B/1 flacon de 15 ml (CIP : 3400415)**

**CHLORHYDRATE DE METHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS  
60 mg/15 ml, sirop en récipient unidose**

**B/1 flacon de 15 ml (CIP : 3400421)**

**CHLORHYDRATE DE METHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE- HOPITAUX DE PARIS 10  
mg/7,5 ml, sirop en récipient unidose**

**B/1 flacon de 7,5 ml (CIP: 3389435)**

**CHLORHYDRATE DE METHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE- HOPITAUX DE PARIS 20  
mg/15 ml, sirop en récipient unidose**

**B/1 flacon de 15 ml (CIP: 3389441)**

**CHLORHYDRATE DE METHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE- HOPITAUX DE PARIS 5  
mg/3,75 ml, sirop en récipient unidose**

**B/1 flacon de 3,75 ml (CIP : 3389458)**

**laboratoire BOUCHARA RECORDATI**

chlorhydrate de méthadone

Stupéfiant – Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours.

Médicament soumis à prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé dans les cas prévus par la circulaire DGS/DHOS 2002/57 du 30/01/02 et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date des AMM :

CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 60 mg/15 ml et 40 mg/15ml : 18/12/1995

CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP 20 mg/15 ml, 10 mg/7,5 ml et 5 mg/3,75 ml:  
21/03/1995

Rectificatif du 06 avril 2006 : Modifications du RCP suite à la mise en évidence d'un risque d'allongement de l'espace QT et de torsades de pointe (modifications des rubriques contreindications,

mise en garde et précautions particulières d'emploi, interactions médicamenteuses, effets indésirables).

Code ATC : N07BC02

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Indications :

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une

prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Posologie Cf RCP

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée clinique depuis les précédents avis de la Commission de la Transparence (06/12/2000 et 05/09/2001).

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

<b>Remerciements .....</b>	<b>page 2</b>
<b>Sommaire .....</b>	<b>page 4</b>
<b>Abréviations .....</b>	<b>page 5</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>page 6</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>page 7</b>
<b>I. La douleur cancéreuse .....</b>	<b>page 9</b>
<b>I-1. Différents types de douleurs .....</b>	<b>page 10</b>
<b>I-1-1. Généralité .....</b>	<b>page 10</b>
<b>I-1-2. Les différentes nosologies des douleurs.....</b>	<b>page 10</b>
<b>I-1-3. Description par temporalité.....</b>	<b>page 11</b>
<b>I-2. La douleur cancéreuse.....</b>	<b>page 12</b>
<b>I-2-1. Les caractéristiques de la douleur du cancer.....</b>	<b>page 12</b>
<b>I-2-2. Epidémiologie : l'enjeu de la douleur dans le cancer.....</b>	<b>page 12</b>
I-2-2-1. Avant 1986 .....	page 13
I-2-2-2. Après 1986 .....	page 13
<b>I-2-3. Les opioïdes .....</b>	<b>page 15</b>
<b>II. Les opioïdes .....</b>	<b>page 17</b>
<b>II-1. Historique.....</b>	<b>page 18</b>
<b>II-2. Les différentes molécules d'opioïdes.....</b>	<b>page 18</b>
II-2-1. La Morphine.....	page 18
II-2-2. L'Oxycodone.....	page 20
II-2-3. L'Hydromorphone.....	page 22
II-2-4. Le Fentanyl .....	page 23
II-2-4-1. Transdermique.....	page 23
II-2-4-2. Transmuqueux .....	page 24
II-2-5. La Buprénorphine .....	page 26
II-2-6. La Méthadone .....	page 27
II-2-6-1. Forme buvable.....	page 27
II-2-6-2. Forme gélule.....	page 28
<b>II-3. Différentes voies d'administration .....</b>	<b>page 29</b>
<b>II-4. Les effets Indésirables des traitements opioïdes .....</b>	<b>page 30</b>
II-4-1. La sédation, la somnolence .....	page 30
II-4-2. Les nausées et les vomissements .....	page 31

II-4-3. La confusion et les hallucinations.....	page 32
II-4-4. Les myoclonies .....	page 32
II-4-5. Le prurit .....	page 32
II-4-6. La dépression respiratoire .....	page 32
II-4-7. La constipation .....	page 33
II-4-8. L'action sur les muscles lisses.....	page 34
<b>III. La Rotation des opioïdes.....</b>	<b>page 35</b>
<b>III-1. Introduction : définition et épidémiologie .....</b>	<b>page 36</b>
<b>III-2. Pourquoi faire une rotation .....</b>	<b>page 37</b>
III-2-1. Tolérance .....	page 37
III-2-2. Effets Indésirables.....	page 38
III-2-3. Impossibilité de voie .....	page 38
<b>III-3 Equianalgésie.....</b>	<b>page 39</b>
<b>IV. La méthadone.....</b>	<b>page 41</b>
<b>IV-1. Historique.....</b>	<b>page 42</b>
<b>IV-2. Pharmacologie.....</b>	<b>page 43</b>
IV-2-1. Pharmacodynamie.....	page 44
IV-2-2. Pharmacocinétique.....	page 44
IV-2-2-1. Absorption.....	page 45
IV-2-2-2. Distribution.....	page 45
IV-2-2-3. Métabolisme.....	page 46
IV-2-2-4. Excrétion et élimination .....	page 47
IV-2-2-5. Le “steady state” .....	page 48
IV-2-2-6. En cas d'insuffisance rénale .....	page 48
IV-2-2-7. La femme enceinte et l'allaitement.....	page 49
IV-2-3. Interactions médicamenteuses.....	page 50
IV-2-3-1. L'effet des médicaments sur le métabolisme de la Méthadone.....	page 51
IV-2-3-1-1. Augmentation de l'effet de la méthadone (inhibiteur enzymatique).....	page 51
IV-2-3-1-2. Diminution de l'effet de la méthadone (inducteur enzymatique).....	page 52
IV-2-3-1-3. Augmentation du QT .....	page 53
IV-2-3-1-4. Remarques sur les interactions médicamenteuses .....	page 53
IV-2-3-2. De la méthadone sur elle-même.....	page 54
IV-2-3-3. De la méthadone sur les autres traitements.....	page 55
<b>IV-3. Contre indications et données de RCP en France, avis d'experts.....</b>	<b>page 56</b>

<b>V. utilisation de la méthadone en clinique.....</b>	<b>page 59</b>
<b>V-1. Sûreté d'utilisation.....</b>	<b>page 60</b>
<b>V-2. Efficacité.....</b>	<b>page 61</b>
<b>V-3. Ratio : quelle dose délivrer? .....</b>	<b>page 63</b>
V-3-1. D'un opioïde à la méthadone .....	page 63
V-3-2. De la méthadone à un autre opioïde.....	page 66
V-3-3. De l'initiation de la méthadone en première ligne.....	page 67
<b>V-4. Utilisation de la méthadone en pratique.....</b>	<b>page 68</b>
V-4-1. Naïf ou rotation.....	page 68
V-4-2. Les différents modèles d'instauration proposés : stop and go ou graduelle, systématique ou ab libitum, ratio fixe ou variable, ... ..	page 68
V-4-3. Initiation hospitalière ou ambulatoire .....	page 71
V-4-4. Steady state.....	page 71
<b>V-5. Effets indésirables.....</b>	<b>page 72</b>
V-5-1. Effets indésirables communs aux opioïdes et comparaison.....	page 72
V-5-1-1. Les troubles digestifs.....	page 72
V-5-1-2. Les troubles Neuropsychiques : hallucination, myoclonie, agitation.....	page 72
V-5-1-3. L'altération de la vigilance avec une somnolence.....	page 73
V-5-1-4. La dépression respiratoire.....	page 73
V-5-1-5. La Sudation .....	page 73
V-5-1-6. Conclusion.....	page 74
V-5-2. Les effets secondaires particuliers à la méthadone .....	page 75
<b>V-6. Coût .....</b>	<b>page 78</b>
<b>V-7. Problématique d'utilisation .....</b>	<b>page 80</b>
<b>V-8. Comparaison des différents types d'utilisation de la méthadone à travers le monde .....</b>	<b>page 81</b>
 <b>VI. Critique des données de la littérature .....</b>	<b>page 83</b>
<b>VI-1. Manque de données des études .....</b>	<b>page 84</b>
<b>VI-2. Du caractère peu formel et de la variabilité des pratiques des études en algologie et leurs limites.....</b>	<b>page 85</b>
 <b>VII. Etude .....</b>	<b>page 87</b>
<b>VII-1. Introduction .....</b>	<b>page 88</b>
<b>VII-2. Méthode.....</b>	<b>page 88</b>
<b>VII-3. Résultats.....</b>	<b>page 94</b>
V-3-1. Description de la population .....	page 94
V-3-1-1. Recrutement.....	page 94
V-3-1-2. Description des patients.....	page 95
V-3-1-3. Les types de cancers.....	page 96

VII-3-1-4. La douleur.....	page 98
VII-3-1-5. Les traitements antalgiques avant la rotation.....	page 99
VII-3-1-5-1. Les co antalgiques.....	page 99
VII-3-1-5-2. Les opioïdes.....	page 99
VII-3-1-6. La rotation.....	page 101
VII-3-1-6-1. Les raisons de la rotation.....	page 101
VII-3-1-6-2. Le lieu de réalisation de la rotation.....	page 101
VII-3-2 Efficacité.....	page 104
VII-3-2-1. Douleur.....	page 104
VII-3-2-2. Co antalgiques.....	page 105
VII-3-3. Sûreté d'utilisation.....	page 106
VII-3-3-1. Effets Indésirables.....	page 106
VII-3-3-2. Autres données de la sûreté de la méthadone.....	page 107
VII-3-3-2-1. Retour à domicile .....	page 107
VII-3-3-2-2. Délai entre l'introduction de méthadone et la sortie de l'hôpital.....	page 107
VII-3-4. Analyses des différentes variables pouvant influencer sur les caractéristiques d'utilisation de la méthadone.....	page 109
VII-3-4-1. Corrélation entre la méthadone à J7 et J28 et la dose d'opioïde précédent en Equivalent Morphine Orale (EMO).....	page 110
VII-3-4-2. Corrélation entre la méthadone à J7 et J28 et l'âge .....	page 111
VII-3-4-3. Corrélation entre la méthadone à J7 et J28 et le poids.....	page 112
VII-3-4-4. Recherche d'une significativité entre la méthadone à J7 et J28 et la durée d'exposition préalable aux opioïdes.....	page 113
VII-3-4-5. Recherche d'une significativité entre la méthadone à J7 et J28 et le contrôle de la douleur.....	page 114
VII-3-4-6. Recherche d'une significativité entre la méthadone à J7 et J28 et les différentes causes de rotation.....	page 115
VII-3-4-7. Recherche d'une significativité entre la méthadone à J7 et J28 et la survenue d'effets secondaires.....	page 117
VII-3-4-8. Recherche d'une significativité entre évolution du cancer et dose de méthadone.....	page 118
VII-3-5. Analyses des différentes variables pouvant influencer sur la fréquence de survenue des effets secondaires .....	page 119
VII-3-5-1. Recherche d'une significativité entre les effets secondaires à J7 et J28 et l'âge.....	page 119
VII-3-5-2. Recherche d'une significativité entre les effets secondaires à J7 et J28 et le poids.....	page 119
VII-3-6. Analyse de la variation des doses de méthadone entre J7 et J28.....	page 120
<b>VII-4. Discussion.....</b>	<b>page 122</b>
<b>VII-5. Conclusion.....</b>	<b>page 132</b>

<b>VIII. Application en médecine générale.....</b>	<b>page 133</b>
<b>Fiche ambulatoire.....</b>	<b>page 137</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>page 139</b>
<b>Référence .....</b>	<b>page 141</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>page 172</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>page 185</b>