LA MÉTHADONE EN PRATIQUE

Marie - louise GISSEROT, Médecin USP la SEYNE sur Mer

APSP, le 29 Mars 2021

Protocole de titration : stop and go

- convertir la posologie de l'opioïde précédent en EMO (Équivalent Morphine Orale)
- arrêter l'opioïde précédent et administration **à la demande** de méthadone (Zoryon) d'emblée jusqu'à équilibration du traitement
- la dose unitaire de méthadone représente **10% de la dose EMO** par 24h **sans dépasser 30 mg par prise**
- Après une 1ère dose , une 2ème dose peut être administrée au bout d'une heure en cas de douleur résiduelle sans dépasser 6 doses par 24 heures
- **Ajustement** de la posologie après les 24 premières heures **, avec augmentation** de **30 à 50%** si plus de 3 doses par jour

Protocole de titration : stop and go

- équilibre obtenu entre le 4ème et 6ème jour
- surveillance ++ **risque de relargage**
- en cas de mauvaise tolérance : diminution de la dose suivante
- **à partir du 6ème jour** possibilité de passer à 2 prises journalières si le nombre de prise stable depuis 48h
- calcul de la dose de fond ; dose des 48 h /4 administrée toutes les 12H
- interdose possible de 1/10 à 1/6 de la dose fixe journalière avec un max de 6/jour (1 heure mininum interprise)

Mr B , 77ans

Néoplasie pulmonaire métastatique osseuse et pleurale.

- Douleur (EN =4/10) thoracique postérieure gauche évoluant depuis plus d 'un an (masse pleurale avec lyse de l'arc postérieur de la 7ème côte gauche)
  pics douloureux à type décharge électrique à 8/10
  retentissement de la douleur sur l'état général , OMS 3

- Traitement :
  SKENAN 40 mg X2 avec effets indésirables

  relai par OXYCONTIN 20MGX2 et 6 interdoses/j de 5mg persistance des effets indésirables et pas d 'amélioration de l antalgie

  RELAI MÉTHADONE par analgésie auto controlée (stop and go)

Titration méthadone (analgésie autocontrôlée)

- accord du patient
- analyse du traitement médicamenteux
- ECG
- ionogramme
- CALCUL DE LA DOSE UNITAIRE ; EMO (Équivalent Morphine Oral) 80mg

J1 : 5 doses de 10mg

J2 : 4 doses de 15 mg (se plaint de somnolence)

J3 : 2 doses de 15 mg (amélioration de l antalgie)

J4 : 2 doses de 15 mg

J5 : 2 doses de 15 mg (somnolence transitoire)

J6 , passage à 2 doses par jour : 15 mg matin et soir

IPP:1806001866 FINESS:830100616

	rise n°1	Prise n°2	Prise n°3	Prise n°4	Prise n°5	Prise n°6	TOTAL/24H
J1 Date : le 18/3 Heure :	Eval dlr : EN 5/10 Heure : 16h15 Dose : 10mg. FR-13	Eval dlr : EN 4/10 Heure : 19h Dose : 10mg	Eval dlr : EN 3/10 Heure : 23h00 Dose : 10mg	Eval dlr : EVA 3/10 Heure : 8h30. Dose : 10mg	Eval dlr : EVA 3/10 Heure : 13h30 Dose : 10mg	Eval dlr : Heure : Dose :	5
J2 Date : le 19/03 Heure : 16h15	Eval dlr : EVA 3/10 Heure : 17h Dose : 15mg. FR_12	Eval dlr : 4/10 Heure : 20h45 Dose : 15mg	Eval dlr : EN 4/10. Heure : 23h55 Dose : 15mg	Eval dlr : EN 4/10 Heure : 12h Dose : 15mg	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	4
J3 Date : Heure : 20/3 16h15	Eval dlr : 5 Heure : 19h. Dose : 15mg 20/3 à 19h	Eval dlr : 5 Heure : 16h10 Dose : 15mg 21/03 16h10.	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	2
J4 Date : le 21/03/19 Heure : 16h15 Du 22/03 16h15	Eval dlr : EN 4 Heure : 10h30 Dose : 15mg. 22/03.	Eval dlr : EN 4 Heure : 16h10 Dose : 15mg 22/03	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	2
Date : le 22/03 Heure : 16h15 Du 23/3 16h15	Eval dlr : 4 Heure : 8h45 Dose : 15mg 23/03 118/116 T 98	Eval dlr : 4 Heure : 16h15 Dose : 15mg 139/84 T 83	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	2
J6 Date : 24/3 Heure :	Eval dlr : 4 Heure : 8h10 Dose : 15mg	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	Eval dlr : Heure : Dose :	
24/3 18h15	4 18h15 15mg						

→ du 20. à 16H (J3) au 21.03 16H00

du 21.03 à 16H00 (J4) 22.03 à 16H00.

relev le 25/03

J1 : Heure = heure de la première prise.

J2 commence à la même heure que J1 et idem pour les jours suivants

Surveillance Méthadone

	H 0	H + 4	H + 8	H + 16	H + 20	H + 24
J1	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II
J2	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II
J3	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II
J4	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II
J5	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II
J6	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II	FR CS Effets II

FR : fréquence respiratoire
CS : Etat de conscience
Effets II : vomissements, douleurs abdominales, sueurs, agitation.....

- lien avec le médecin traitant
- interdose de 5mg , max 6/jour en respectant 1heure entre les prises
- prescription sur ordonnance sécurisée (ZORYON)
- durée : limitée à 28 jours
- délivrance par période de 7 jours (sauf autre mention du prescripteur)
- suivi consultation pour évaluation régulière

Mme M , 47 ans

Cancer du sein avec localisations osseuses secondaires au niveau rachis lombaire

- Douleur rachis lombaire L2L3 de fond , d' intensité 5/10 irradiant dans le bassin avec pics douloureux à 7/10 déclenchés par la mobilisation
- Traitement de mars à août : équilibre antalgique sous skenan 120 mgX2 (+ solupred) ; majoration skenan à 200mgX2 + radiothérapie antalgique puis skenan 300X2
- septembre : hospitalisation USP pour équilibre antalgique relai per os oxycodone puis antalgie obtenue avec :

PCA OXYNORM à 16MG/H et PCA KETAMINE 50MG/J et LAROXYL

- octobre : survenue de complications septiques sur porth à cath

recrudescence des douleurs (majoration de la PCA à 20mg/h) avec apparition d'effets indésirables neuropsychiques
(hallucinations) et consommations de 4 à 6 bolus /j

- relai par méthadone accepté par la patiente .titration par la méthode STOP AND GO

→ indication de la rotation sur efficacité partielle de l'opoide , effets secondaire à l'augmentation , et problématique→ de la voie d abord .

titration méthadone

- accord de la patiente
- ionogramme (K+)
- ECG initial (analyse du QTc)
- analyses des traitement médicamenteux (allongeant le QT et interaction médicamenteuse)

EMO (Equivalent Morphine ORAL > sup à 300mg :
dose de méthadone à 30mg)

J1 6 doses de 30 mg
J2 6 doses de 40 mg
J3 6 doses de 50 mg
J4 4 doses de 60 mg
J5 4 doses de 60 mg
J6 2 doses de 120 mg matin et soir

Séjour:419133186 Entré(e): 28/11/201

	Horaire prise :	1 H	2 H	3 H	4 H	H	H	H	H	H	H	H
	mercredi 11/12	9h50	11h40	13h50	17h30	20h40	4h45	H	H	H	H	H
JOUR 1	Eval dl :	4,5/10	EN 5/10	EN 6/10	EN 5/10	EN 8/10	EN 6/10	6 doses				
	Dose	30mg	30mg	30mg	30mg	30mg	30mg					
	FR :	17	CS: OK	CS: OK	FR 16	FR 16	FR 15					
	Cs :	✓	TA 126/87	TA 122/75	TA 130/84	TA 119/82	TA 101/60					
	TA :		Tº 113	Tº 108	Tº 104	Tº 110	Tº 87					
	Pouls :											
	ECG :	Sort le 10/12										
12/12 JOUR 2	Eval dl :	EN 4/10	EN 6/10	EN 6/10	EN 6/10	EN 6/10	EN 6/10	EN 7/10	6 doses			
	Dose	40mg	40mg	40mg	40mg	40mg	40mg	40mg				
	FR :	21	10h45 17	11h30 20	14h45 16	FR. 17	102/65	FR 17				
	Cs :	ok	ok	ok	OK		Tº 95 FR 17	TA 118/77				
	TA :	119/73	114/75	142/77	113/82	113/75		Pouls 115				
	Pouls :	115	102	113	100	98						
13/12 JOUR 3	Eval dl :	EN 7/10	EN 6/10	EN 6/10	EN 6/10	EN : 5/10		6 doses				
	Dose	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg						
	FR :	17	13h FR 16	14h40 FR 16	16h45 FR 16	17h50 15						
	Cs :	OK	OK	OK	OK	OK						
	TA :	122/83	124/83	132/88	132/88	116/65						
	Poul	115	PB = 109	FC 110	FC 110	96						
	ECG :	OK				14h00 à 14h35						
14/12 JOUR 4	Eval dl :	7/10	10h40 EN 5-6/10	15h EN 6/10	17h50 EN : 6/10			4 doses				
	Dose	60mg	60mg	60mg	60mg							
	FR :	16/min	FR : 18/min	FR. 18/min	FR 15							
	Cs :	OK	CS: OK	CS: OK	CS OK							
	TA :	113/64	TA 132/72	TA : 102/65	TA 113/55							
	Pouls :	104	Tº 113	Tº : 108	Tº 102							
					14/12/19 22h40							
15/12 JOUR 5	Eval dl	6/10	10h 13h40	EN 4/10	18h TS EN 5			4 doses				
	Dose	60mg	EN 5/10	60mg	60mg							
	FR :	18	60mg	FR 14	15							
	Cs :	OK	CS: OK	12h FR 14	111/77							
	TA :	108/61	FR 18	CS OK								
	Pouls :	97	Tº 114	TA 125/79								
				15/12/19 22h43								
16/12 JOUR 6	Eval dl :	4/4	10h14 EN 6/10	15h30 EN 7/10	15h25 EN 7/10	100h45 EN 7/10						
	Dose	60mg	60mg	60mg	60mg	60mg						
	FR :	14	OK	CS OK	FR : 15							
	Cs :	OK	133/74	37°2	Tº 37°5							
	TA :	105/85	93	112/68 102	114/68							
	Pouls :	105										
	ECG	Sortie										

Fr : fréquence respiratoire CS : état de conscience Tº 100.

la ⊙ et 2 Sévendose / jour.

- arrêt de la kétamine à J4
- équilibre antalgique obtenu à 120mgX2 avec interdoses à 20 mg (0 à 2/j)
- allongement du QT c (416 ms au départ puis 476 ms) :

→arrêt du laroxyl

- infection à candida sur la voie centrale
  traitement par *triflucan :*
  inhibiteur enzymatique et risque d'allongement QT donc surveillance pendant le traitement avec risque de SURDOSAGE

→ retour à domicile

Protocole de titration avec chevauchement (1)

- convertir en EMO la posologie de l'opioïde à arrêter
- calcul de la dose quotidienne de méthadone ,utiliser un ratio de conversion ;

  - 4/1 pour les patients recevant de 30 à 90mg d'EMO par jour
  - 6/1 pour les patients recevant de 90 à 300 mg d'EMO par jour
  - 8/1 pour les patients recevant plus de 300mg par jour

  également calcul possible ; (EMO/15)+15

- répartir cette dose en 3 prises fixes (toutes les 8 heures) **sans dépasser 30 mg par prise** associée à la possibilité de :

- **3 interdoses du même dosage** avec respect de 2 heures entre les prises .

Protocole de titration avec chevauchement(2)

- **J1** ; réduction de 50% de l'opioïde précédent
  prise des 3 doses fixes avec possibilité d'interdoses du même dosage en respectant deux heures entre les prises

- **J2 :** réduction de 50% de la dose de l'opoide de J1 + 3 doses fixes de méthadone + 3 interdoses si besoin

- **J3** : arrêt de l'opioide , 3 doses fixes de méthadone et 3 doses si besoins

- J**3/J4 :** adaptation des doses de méthadone en fonction de la qualité du soulagement

- **J4/J6** : surveillance des risques de relargage

⇒ *une fois équilibre antalgique obtenu , **3 doses fixes** avec possibilités d' **interdose** de **1/10** de la dose journalière (max 3 par jour)*

Mme F , 74 ans ,

cancer pulmonaire métastatique au niveau hépatique et osseux (atteinte rachis lombaire et hémibassin gauche). radiothérapie sur rachis lombaire et hémibassin
présente quelques troubles cognitifs (OMS 2/3)

Douleur cuisse gauche à type de brûlure cotée à 6/10 majorée par les mobilisations

Traitement : PCA **oxynorm à 3mg/h** avec 5 bolus/24h en moyenne de 7 mg **sans efficacité** notable + solupred, lyrica 175mg/j , versatis , seroplex 10

EMO = 210 mg /6 =35 mg (210 /15)+15 = 29mg (à répartir en 3 doses/24h)

- **J1 :** ↘PCA oxycodone à **1.5 mg/h (arrêt des bolus) ,**

  ZORYON 10 mg (8h.15h,22h)

  ZORYON 10mg si douleurs (max 3/j) respecter 2 heures entre les prises

- **J2 ;** ↘PCA oxycodone :**0.7mg/h**

  ZORYON 10 mgX3

  ZORYON 10 mg si douleurs (max 3/j)

- **J3 ;** **stop PCA** + ZORYON 10mg X3

  ZORYON 10 mg si douleurs (max 3/j)

- **J4 J5** une interdose de 10mg dans la matinée
  pas de signes de surdosage

- **J6 :** doses de fond de 15 mg le matin , 10mg midi et 10mg le soir avec interdose de 1/10 soit de 5 mg si douleurs (max 3/24h)

diminution progressive du lyrica jusqu'à l'arrêt
retour à domicile après 10 jours d hospitalisation

-arrêt solupred et lyrica
-maintien escitalopram
introduction d un fentanyl transmuqueux car ADP

➢ Suivi en consultation : à 4 mois
dose stable de ZORYON

amélioration des troubles cognitifs

surveillance /effets secondaires

- effets secondaires : identiques aux autres opioïdes (somnolence, hypersudation)
- surveillance période de relargage (diminution de la dose de méthadone)
- surdosage antidote : NALOXONE information du patient et de l entourage des signes de surdosage et de la conduite à tenir
- association médicamenteuse à surveiller surtout lors de l'introduction d 'un nouveau médicament

ECG et risque d' allongement du QT

ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES (1)

INDUCTEURS ENZYMATIQUES

⇨ RISQUE DE SOUS DOSAGE

- Rifamycine
- antiepileptique: *phenobarbital* , *carbamazépine et phénytoine*
- *alcoolisme chronique*

INHIBITEURS ENZYMATIQUES

⇨ RISQUE DE SURDOSAGE

- Fluoroquinolone
- Macrolide
- ISRS ::*Fluoxetine* (PROZAC) *Paroxetine* DEROXAT) *Sertraline* et *Citalopram* sont inhibiteurs faibles
- Antidépresseur Tricyclique ; amytriptiline
- Antifungique

ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE (2)

risque d'allongement du QT et troubles du rythme

espace QTc de base J1 (corrigé à la fréquence cardiaque)

> 450ms chez l' homme

> 470ms chez la femme

Majoration des risques de troubles du rythme si association de :

- troubles ioniques (K+, CA+)
- médicaments bradycardisants
- médicaments allongeant le QT

⇨ Surveillance ECG , électrolytique

partage d ‘expérience

- mode de titration
- nécessité d‘une hospitalisation de 10 jours environ
- représentation de la méthadone par le patient et/ou la famille
- forme gélule et forme sirop
- douleurs des premiers jours (protocole stop and go)
- si plus de 6 doses...
- formation équipe soignante
- relai IV si prise per os impossible :

  MEPHENON sur demande ATU (IV =80% dose per os)