Méthadone

pratiques cliniques

Dr Philippe Poulain

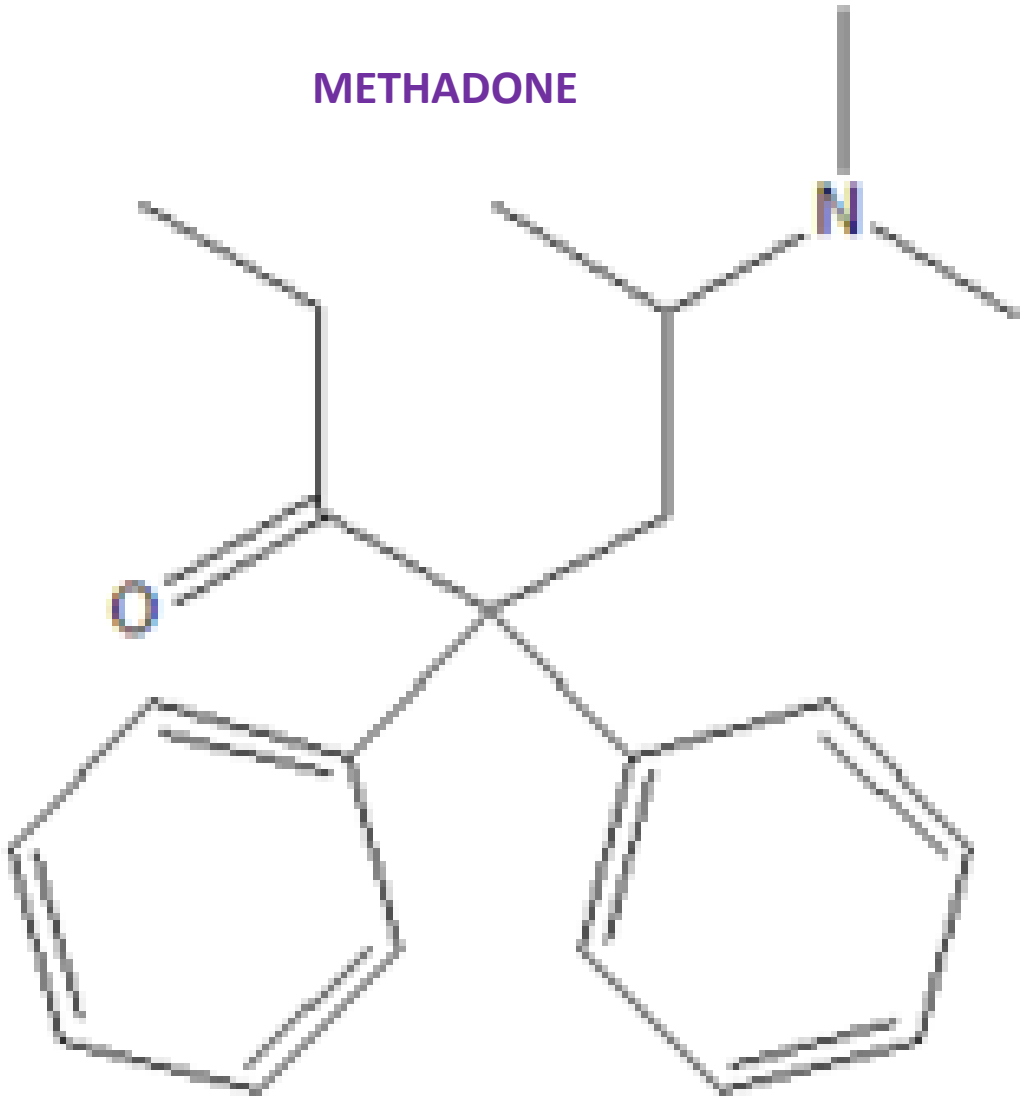
Chargé Recherche et Enseignement

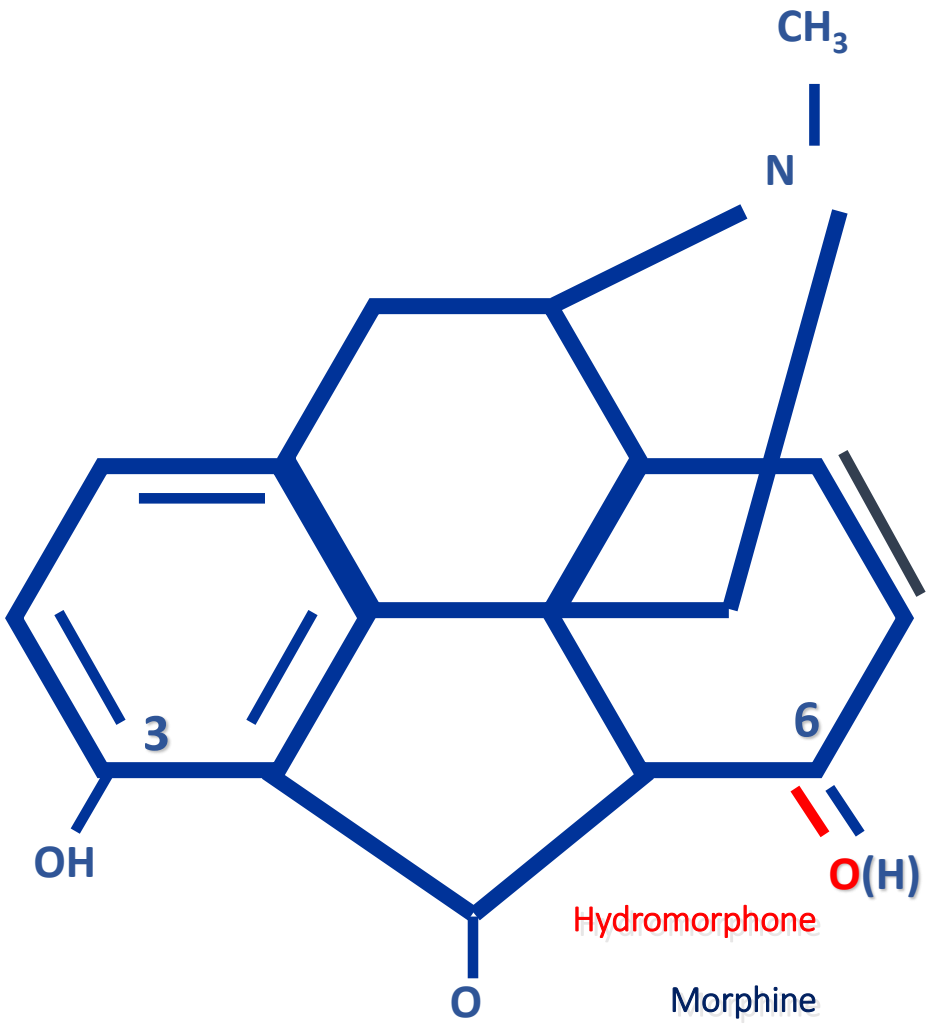
Polyclinique de l'Ormeau

65000 – Tarbes

phpoulain@wanadoo.fr

METHADONE





Hydromorphone

Morphine

Pharmacologie

La méthadone est un opioïde fort synthétique agoniste des récepteurs opioïdes mu (MOR) avec une faible affinité pour les récepteurs delta et kappa.

Une activité antagoniste des récepteurs NMDA et inhibitrice de la recapture de noradrénaline a été mise en évidence chez l'animal.

Intérêt dans la douleur du cancer: composante mixte fréquente.

Méthadone

- Par son action antagoniste sur les récepteurs NMDA,
  - elle diminue la sensibilisation centrale secondaire à la somation des stimuli nociceptifs lors de l'activité neuronale répétée ;
  - cela est en faveur d'une action ciblée supplémentaire sur les douleurs de mécanisme de type neuropathique.

Pharmacocinétique par voie orale

- Bien absorbée par le système gastro-intestinal, son action débute 10 à 15 minutes après la prise, avec un maximum d'efficacité dès 1 heure

- Excellente biodisponibilité de 80 à 95%.

- Longue demi vie d'élimination, variable (T1/2 de 15 à 60h, médiane 22h)

Métabolisme

Métabolisée par le CYP 450 (risque d’interactions médicamenteuses),

Métabolites inactifs et non toxiques (pas de contre indication en cas d’insuffisance rénale, de dialyse).

Il existe une accumulation dans les graisses (liposolubilité).

A l’instauration du traitement, il peut y avoir un relargage à partir du tissu adipeux, pouvant entraîner un surdosage à distance des premières prises (4-5 jours).

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 13/05/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZORYON 20 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthadone (chlorhydrate)..... 20 mg

Pour une gélule

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule constituée d'un corps de couleur blanche comportant l'inscription en couleur noire « 20 mg » en radial et d'une coiffe de couleur caramel.

4.1. Indications thérapeutiques

ZORYON est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et expérimentée dans l'utilisation de la méthadone.

Posologie

La posologie de chaque patient doit être déterminée individuellement, en fonction de la situation clinique (traitement antalgique antérieur, facteurs de risques d'addiction) et de l'objectif thérapeutique.

Plusieurs protocoles de conversion d'un traitement opioïde vers la méthadone ont été étudiés et sont actuellement utilisés lors de l'instauration d'un traitement par méthadone dans les douleurs d'origine cancéreuses. Les deux protocoles utilisés dans l'étude clinique ayant évalué ZORYON (EQUIMETH2) n'ont pas démontré une supériorité d'efficacité l'un par rapport à l'autre (voir rubrique 5.1).

Le choix du protocole à utiliser lors de l'instauration du traitement est laissé à l'appréciation de l'équipe hospitalière.

Mode d'administration

Ce médicament est administré par voie orale.

Surveillance particulière

L'instauration et la titration du traitement nécessitent l'hospitalisation du patient.

Une surveillance ECG doit être réalisée chez tous les patients avec un examen avant l'instauration de la méthadone et poursuivie si nécessaire tout au long du traitement (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Phase de titration

Le patient doit être hospitalisé lors de la phase de titration, du fait d'une surveillance attentive nécessaire afin de détecter tout signe de surdosage, en particulier afin de prévenir et prendre en charge tout risque de dépression respiratoire (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 4.9). Ce risque est maximal durant les premiers jours après l'introduction de ZORYON.

Une fois que la posologie optimale a été obtenue, le traitement peut être poursuivi à domicile. Le patient et son entourage doivent être avertis des signes de surdosage qui doivent les amener à consulter un médecin en urgence.

L'intérêt de la poursuite du traitement doit être régulièrement réévalué au regard des besoins antalgiques et des effets indésirables.

Associations contre-indiquées

+ Morphiniques agonistes-antagonistes : buprénorphine, nalbuphine

Diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs.

+ Morphiniques antagonistes partiels : nalméfène, naltrexone

Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage

Diminution de l'effet antalgique.

+ Citalopram, escitalopram

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Dompéridone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Hydroxyzine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Millepertuis

Diminution des concentrations de méthadone par le millepertuis, avec risque de syndrome de sevrage Diminution de l'effet antalgique.

+ Oxybate de sodium

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Pipéraquine

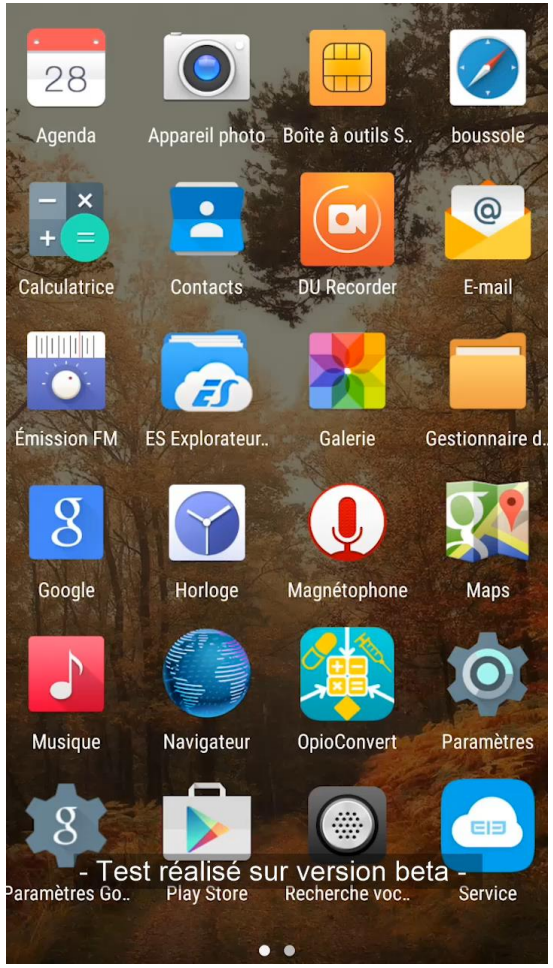
Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Caractéristiques

- Pas de ratio de conversion fiable entre opioïdes et méthadone
- Dans la littérature, les ratio morphine : méthadone varient de 10 :1 à 5 :1
- Nouvelle titration indispensable

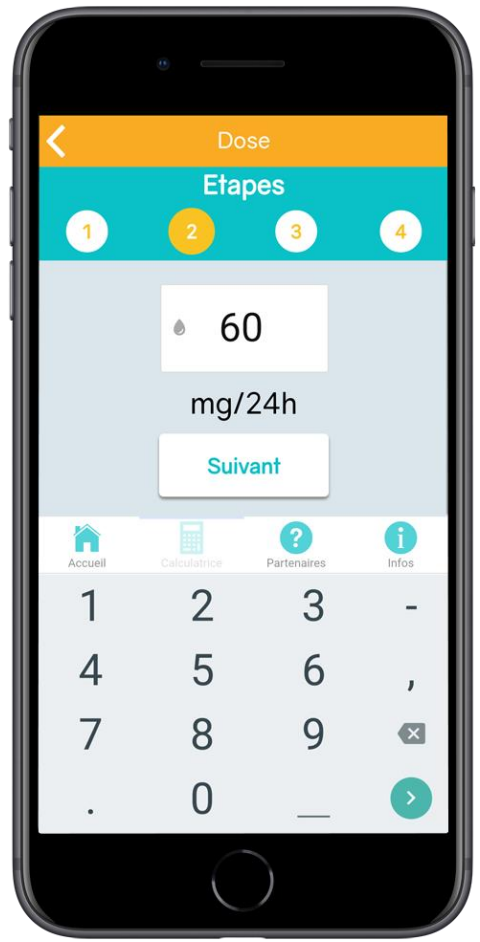
OPIOCONVERT: Site Web

https://opioconvert.fr



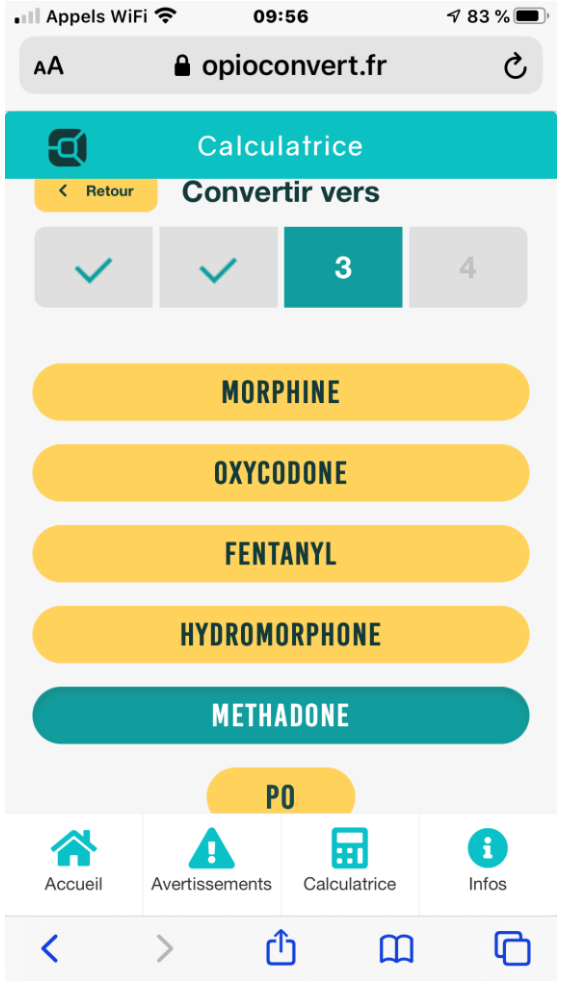
Accueil
OPIOCONVERT
Trois sociétés savantes, l'AFSOS, la SFAP et la SFETD, ont été à l'initiative de la création d'un groupe de travail dans le cadre de la réactualisation des Standards Options et Recommandations (SOR) pour la prise en charge de la Douleur due au Cancer . Ce groupe d'experts issus de ces sociétés, a établi des recommandations concernant les différents opioïdes disponibles et les ratios de changement d'opioïde à partir de la morphine . Le document présent concerne les généralités sur le changement d'opioïde ou de voie d'administration et des ratios de changement avec un tableau les synthétisant.
COMMENCER CONVERSION
Accueil
Calculatrice
Partenaires
Infos

Molécule + Voie d'administration
Etapes
1
2
3
4
FENTANYL
HYDROMORPHONE
METHADONE
MORPHINE
OXYCODONE
IV
PO
SC
Suivant
Accueil
Calculatrice
Partenaires
Infos


Dose
Etapes
1
2
3
4
60
mg/24h
Suivant
Accueil
Calculatrice
Partenaires
Infos
1 2 3 -
4 5 6 ,
7 8 9
. 0 _

Convertir vers
Etapes
1
2
3
4
FENTANYL
HYDROMORPHONE
METHADONE
MORPHINE
OXYCODONE
PATCH
Suivant
Accueil
Calculatrice
Partenaires
Infos

Resultat
Etapes
1
2
3
4
Molécule et dose d'entrée
OXYCODONE PO - 60 mg/24h
Molécule de sortie
FENTANYL PATCH
Resultat
37 ug/hr
Nouvelle Conversion
Accueil
Calculatrice
Partenaires
Infos


Appels WiFi
09:56
83 %
AA
opioconvert.fr
Calculatrice
Retour
Convertir vers
3
4
MORPHINE
OXYCODONE
FENTANYL
HYDROMORPHONE
METHADONE
PO
Accueil
Avertissements
Calculatrice
Infos

Appels WiFi
09:56
83 %
AA
opioconvert.fr
Calculatrice
Molécule d'entrée
MORPHINE PO 60 mg/24h
Molécules de sortie
METHADONE PO
Avertissement
L'équilibration se fait par une administration à la demande par le patient lui-même. Ne pas dépasser 30mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec un délai minimum de 1h entre les prises. L'équilibre survient en général entre le quatrième et le septième jour de traitement. Lorsque la dose par 24h est stable, elle peut être répartie en deux prises par jour, matin et soir. Puis adaptation avec des interdoses de 1/10ème à 1/6ème de la
Accueil
Avertissements
Calculatrice
Infos

Appels WiFi
09:57
83 %
AA
opioconvert.fr
Calculatrice
général entre le quatrième et le septième jour de traitement. Lorsque la dose par 24h est stable, elle peut être répartie en deux prises par jour, matin et soir. Puis adaptation avec des interdoses de 1/10ème à 1/6ème de la dose des 24h, et période réfractaire d'une heure.
Résultats
6mg/prise
Commencer une nouvelle conversion
Accueil
Avertissements
Calculatrice
Infos

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

ELSEVIER MASSON

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

RECOMMANDATIONS

Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie

Focusing on the practical use of methadone in the context of pain in oncology

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

Modalités d’un Relais

- « Stop and Go » ou « Chevauchement » ?

- « Autocontrôle par le patient » ou « Doses fixes » ?

Recommandations du groupe de travail sur les modalités du relais

Les experts du groupe de travail préconisent un relais immédiat sans chevauchement (relais le plus utilisé dans la littérature) avec une nouvelle phase de titration.

En effet, étant donné les imprécisions concernant les ratio de conversion « opioïde : méthadone », il apparaît préférable de procéder à une nouvelle équilibration pour éviter les sous et surdosages:

- Les sous dosages exposent à un retard au contrôle de la douleur, voire à un syndrome de manque.
- Une dose initiale excessive majore le risque de surdosage lors de la phase de relargage.

De plus, compte tenu des effets indésirables apparus dans l'étude de Moknes, l'administration à la demande est préférable lors d'un relais immédiat.

Etude Equimeth: Rationnel

Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain: The EQUIMETH2 trial (methadone for cancer-related pain)
P. Poulain; M-P. Berleur; S. Lefki; D. Lefebvre; G. Chvetzoff; E. Serra; F. Tremellat; A. Derniaux; M. Filbet and the EQUIMETH2 Study Group
J. of pain and symptom manage November 2016; 52, (5) : 626–636

- La prescription de méthadone comme opioïde de 2° ligne est admise dans la plupart des recommandations nationales et internationales

- Une publication en juin 2010 par l'AFSSAPS de recommandations sur son utilisation, mettait en lumière deux protocoles d'équilibration:

  - PCA, Analgésie autocontrolée par le patient avec arrêt immédiat de l'opioïde précédant

  - L'analgésie à dose fixe (3 fois par jour) avec poursuite dégressive de l'opioïde antérieur sur 48h.

OBJECTIFS

- **Primaire :**
  - Comparer les taux de succès et d'échec des deux méthodes d'équilibration

- **Secondaires : Evaluer**
  - La sécurité du traitement (recherche de symptomes de sevrage et d'effets indésirables)
  - Le soulagement de la douleur sur 3 mois
  - La qualité de vie
  - L'avis du prescripteur sur l'initiation du traitement

DESIGN

- Etude ouverte, randomisée, multicentrique, de phase III
- Randomisation (1:1) en deux groupes
  - Group A: Analgesie autocontrolée par le patient, sans chevauchement
  - Group B: Doses fixes avec chevauchement de 48 h

Gr A : Protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone par autocontrôle de la dose sans chevauchement avec le traitement opioïde antérieur :

Ce protocole repose sur deux principes pour éviter tout surdosage :

L'équilibration se fait par une administration à la demande par le patient lui-même (il n'y a pas de prise imposée par un horaire régulier et le patient ne prendra des doses que s'il a mal), arrêter l'opioïde précédent et faire le relais d'emblée avec la méthadone sans chevauchement.

Le délai d'action rapide de la méthadone (15-30 minutes) permet la réalisation de cette antalgie autocontrôlée et autorise l'arrêt de l'opioïde précédent avec un relais d'emblée par méthadone sans prise concomitante d'un autre opioïde.

Gr B : Doses fixes avec chevauchement

- Utiliser un ratio de conversion (MEO : méthadone) variable selon la posologie en MEO de l'ancien opioïde :

  4 : 1 pour les patients qui recevaient entre 30 et 90 mg de MEO par jour

  6 : 1 pour les patients qui recevaient entre 90 et 300 mg de MEO par jour

  8 : 1 pour les patients qui recevaient plus de 300 mg de MEO par jour

- Répartir la méthadone en 3 prises (dose de 24h/3) par voie orale sur 24heures sans dépasser 30 mg par prise

Gr B : Doses fixes avec chevauchement

- Diminuer de 50% la posologie de l’ancien opioïde au moment du changement puis à nouveau le lendemain puis stop.
- Il existe un chevauchement des deux opioïdes pendant deux jours (pour éviter un syndrome de sevrage du premier opioïde et laisser le temps à la méthadone pour saturer les graisses)
- Le patient peut prendre 3 doses supplémentaires de même posologie de méthadone que la titration, en cas de réapparition de la douleur de J1 à J3
- A J6 évaluer le risque de surdosage : somnolence surtout. Adapter la posologie de la méthadone en fonction de la qualité du soulagement et de la tolérance et maintenir 3 prises par jour

CANCER RELATED PAIN - ITT

		Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N = 144)
Time since diagnosis of first pain (days)	N	64	63	127
	Median [range]	368 [6-2282]	318 [31-8347]	334 [6-8347]
Type of pain [n (%)]	N	71	73	144
	Nociceptive - Somatic	6 (8.5%)	6 (8.2%)	12 (8.3%)
	Nociceptive - Somatic + Visceral	2 (2.8%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)
	Nociceptive - Visceral	5 (7.0%)	4 (5.5%)	9 (6.3%)
	Mixed	58 (81.7%)	63 (86.3%)	121 (84.0%)
Breakthrough pain episodes [n (%)]		59 (83.1%)	64 (87.7%)	123 (85.4%)
Number of episodes per day during the last week	Median [range]	4.5 [1-70]	5.0 [1-40]	5.0 [1-70]

2 mois

Douleur

Mixte++

5 Episodes/j

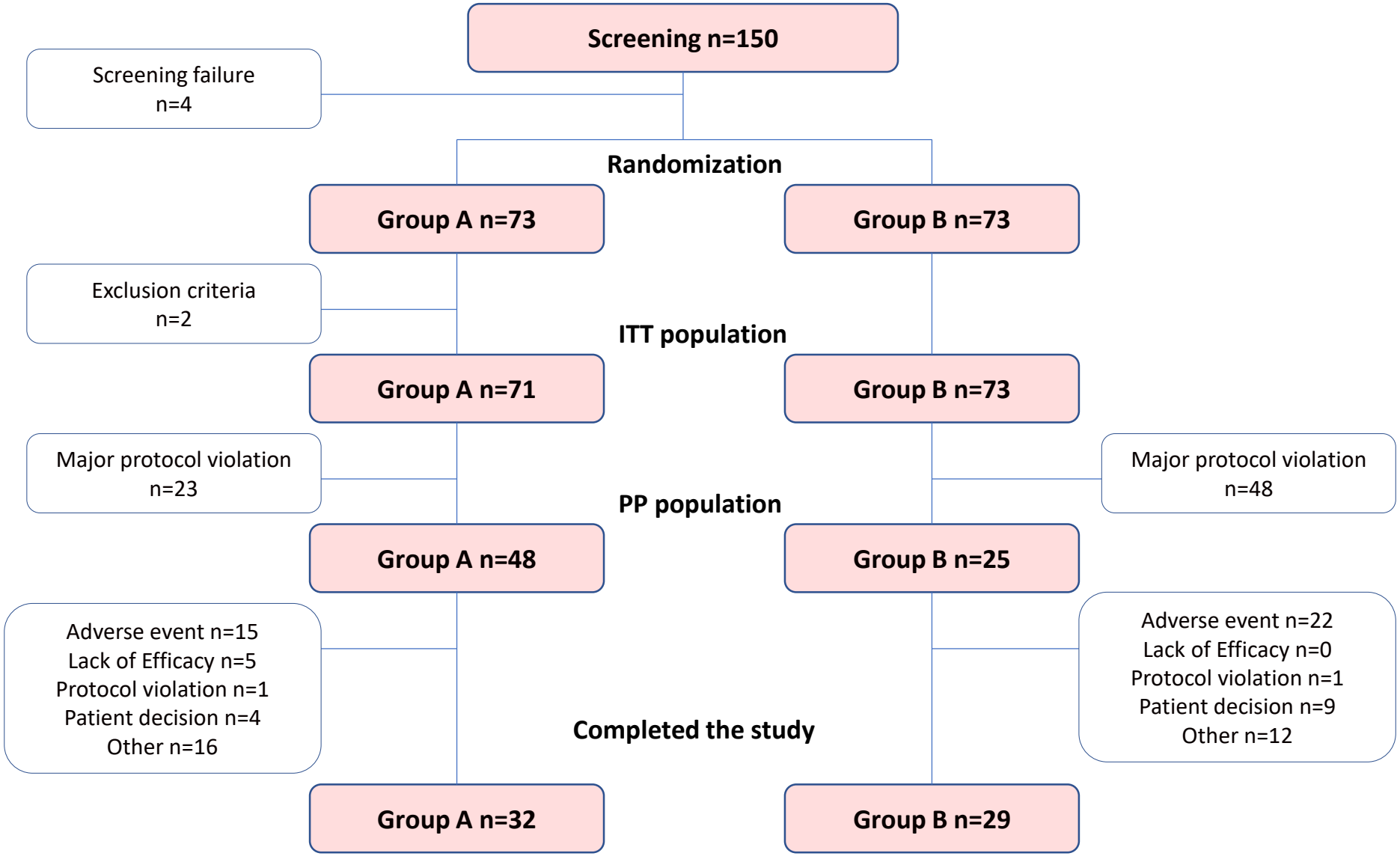
CURRENT LEVEL 3 OPIOID - ITT

		Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N = 144)
At least one current level 3 opioid treatment		71 (100.0%)	73 (100.0%)	144 (100.0%)
ANALGESICS		71 (100.0%)	71 (97.3%)	142 (98.6%)
	OXYCODONE	38 (53.5%)	36 (49.3%)	74 (51.4%)
	FENTANYL	10 (14.1%)	18 (24.7%)	28 (19.4%)
	MORPHINE	16 (22.5%)	11 (15.1%)	27 (18.8%)
	HYDROMORPHONE	7 (9.9%)	6 (8.2%)	13 (9.0%)
ANESTHETICS			2 (2.7%)	2 (1.4%)
	SUFENTANIL		2 (2.7%)	2 (1.4%)

REASON FOR SWITCHING TO METHADONE - ITT

		Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N = 144)
	Lack of efficacy	41 (57.7%)	40 (54.8%)	81 (56.3%)
	Side-effect	5 (7.0%)	4 (5.5%)	9 (6.3%)
	Both	25 (35.2%)	29 (39.7%)	54 (37.5%)

FLOW CHART


Screening n=150
Screening failure
n=4
Randomization
Group A n=73
Group B n=73
Exclusion criteria
n=2
ITT population
Group A n=71
Group B n=73
Major protocol violation
n=23
Major protocol violation
n=48
PP population
Group A n=48
Group B n=25
Adverse event n=15
Lack of Efficacy n=5
Protocol violation n=1
Patient decision n=4
Other n=16
Adverse event n=22
Lack of Efficacy n=0
Protocol violation n=1
Patient decision n=9
Other n=12
Completed the study
Group A n=32
Group B n=29

ADEQUATE PAIN RELIEF AND OVERDOSE EPISODE

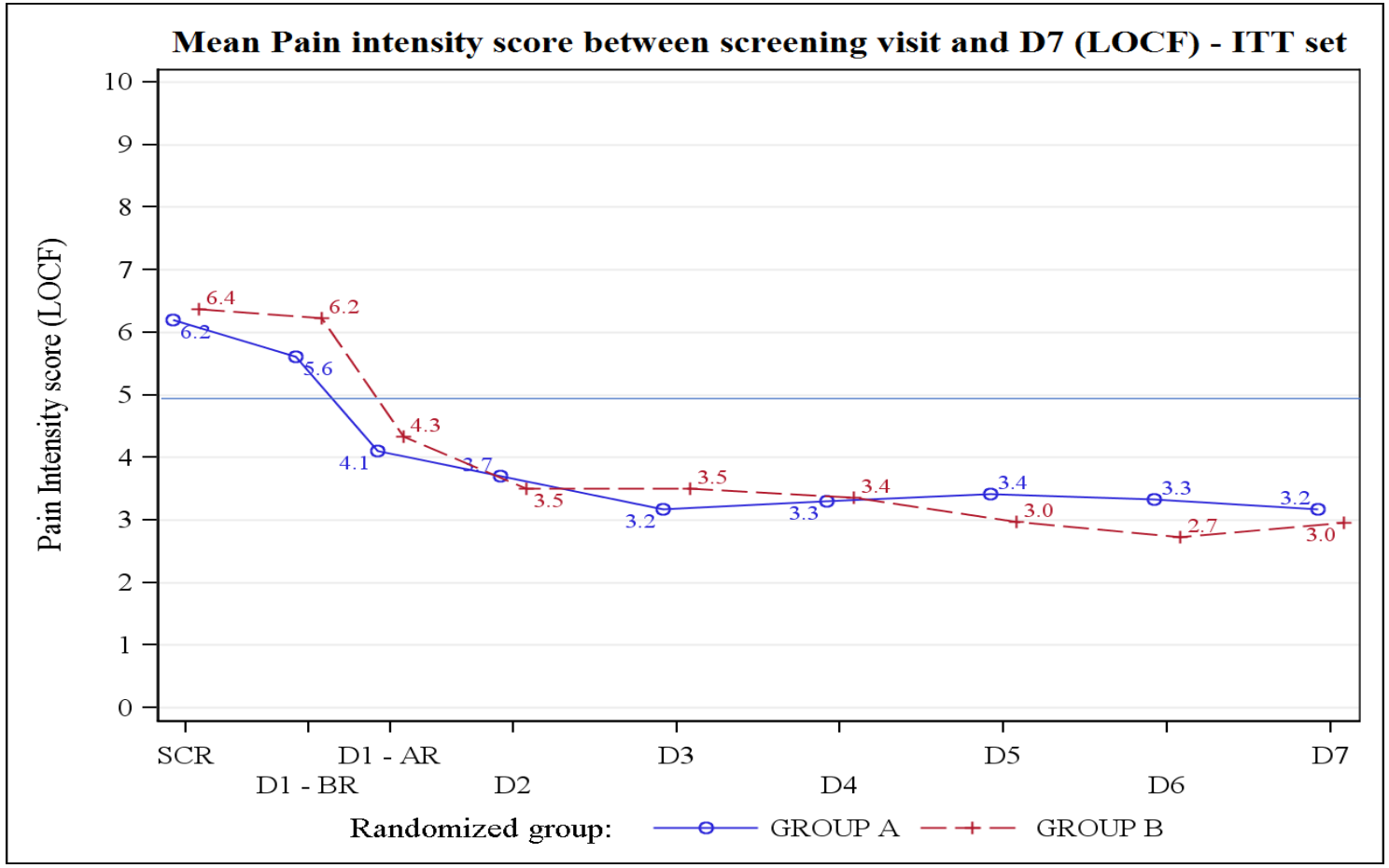
ITT

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

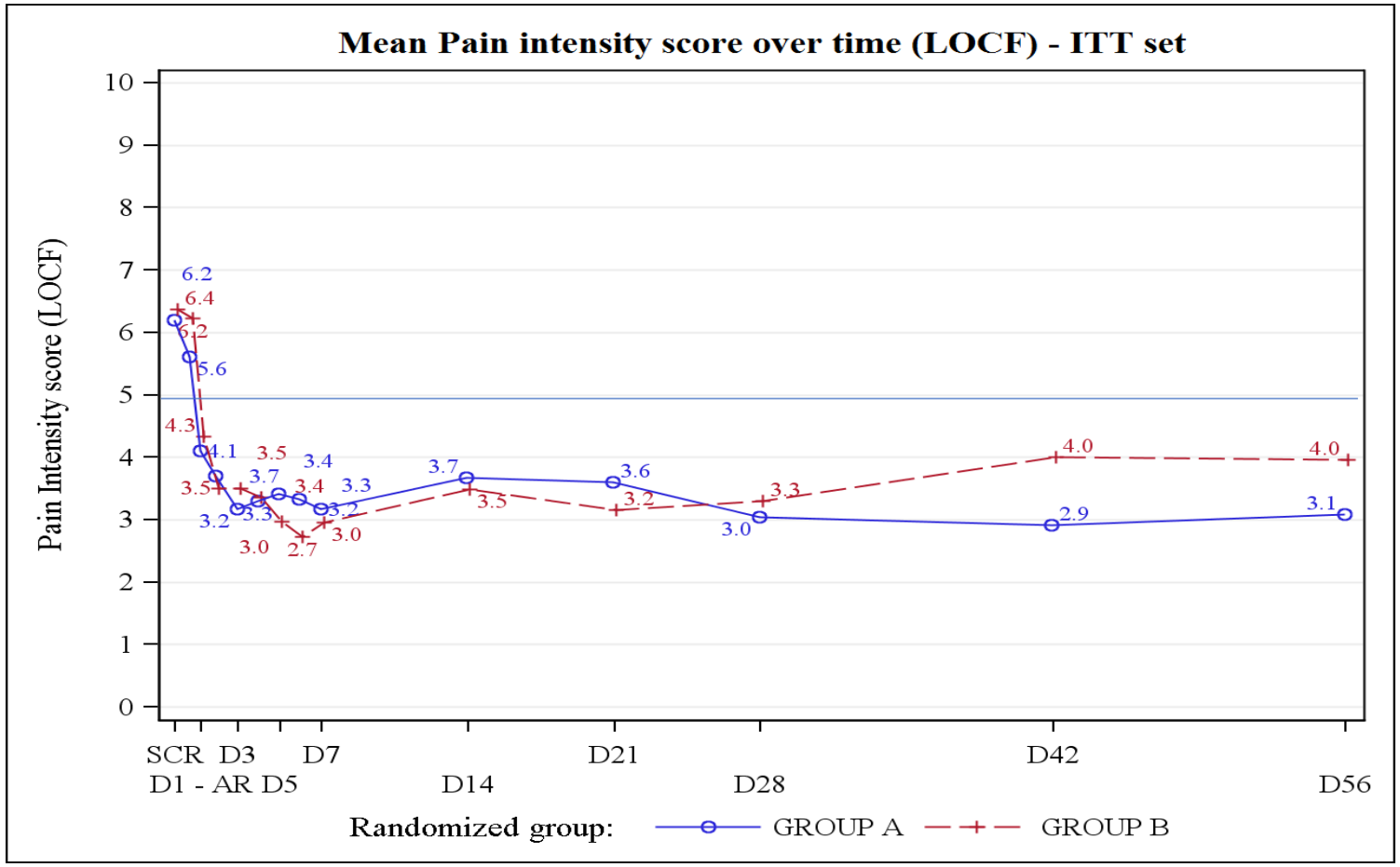
PP

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

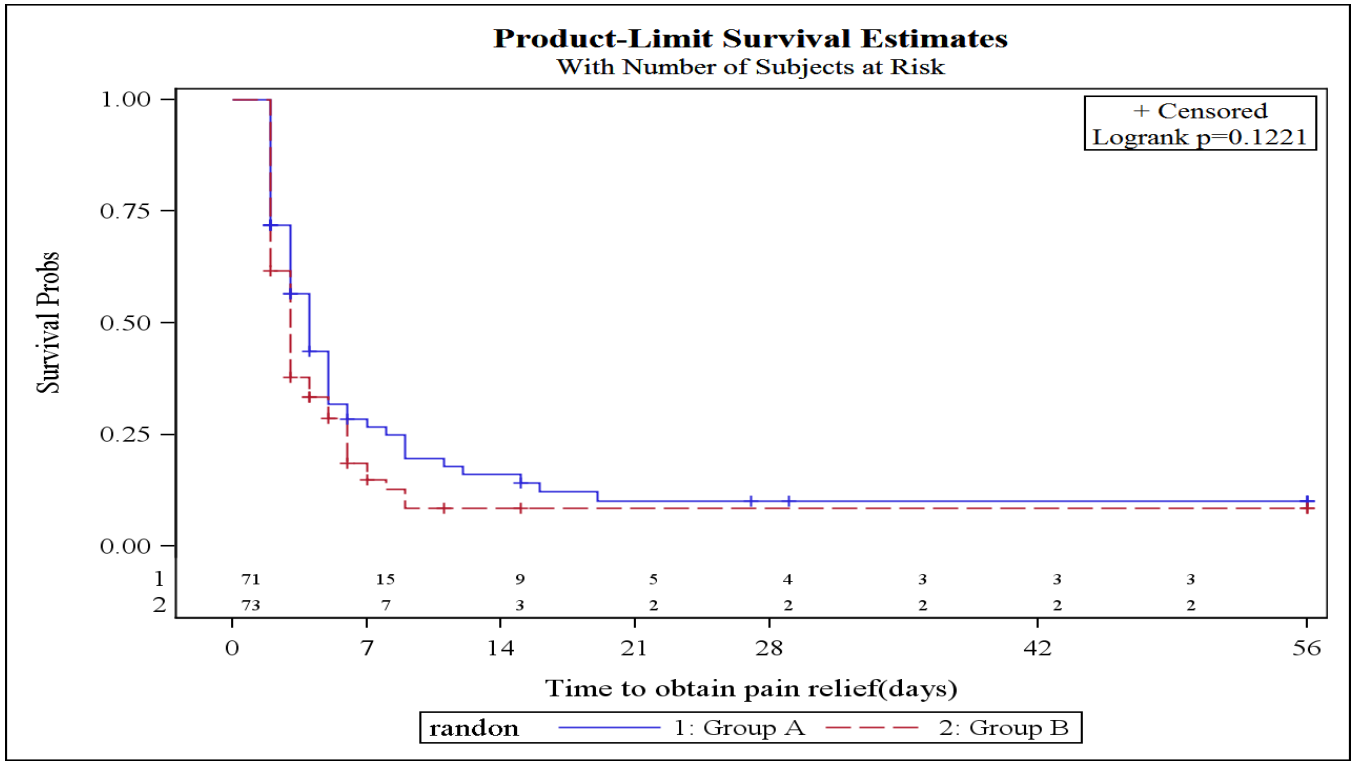
PAIN INTENSITY BETWEEN SCREENING VISIT AND D7- ITT



PAIN INTENSITY SCORE OVER TIME - ITT



TIME TO OBTAIN PAIN RELIEF- ITT



Pain relief	Group A N=71	Group B N=73	p-value
Pain relief during the study (n(%))	57 (80,3)	62 (84,9)	0.122
Time to obtain pain relief (day Median [95% CI])	4 [3 ; 5]	3 [2 ; 3]	

HANDLING OF METHADONE INITIATION ITT

		Group A (N = 71)	Group B (N = 73)	Total (N=144)
Prescriber's opinion [n (%)]	N	53	63	116
	Extremely easy	5 (9.4%)	6 (9.5%)	11 (9.5%)
	Easy	28 (52.8%)	31 (49.2%)	59 (50.9%)
	Moderately easy	9 (17.0%)	14 (22.2%)	23 (19.8%)
	Difficult	10 (18.9%)	11 (17.5%)	21 (18.1%)
	Extremely difficult	1 (1.9%)	1 (1.6%)	2 (1.7%)

TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS EXPERIENCED BY ≥ 5% OF PATIENTS

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

TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS EXPERIENCED BY ≥ 5% OF PATIENTS

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

Protocole de conversion: méthadone vers opioïdes

- En l'absence de ratio possible à déterminer, une nouvelle titration sera réalisée :
  - arrêt de la méthadone et nouvelle équilibration du traitement selon l'opioïde choisi,
- En cas de nécessité, le passage de la méthadone aux autres opioïdes est possible avec un ratio de conversion de 1/1 de la dose des 24 heures pour passer à la morphine IV ou SC *(recommandations ANSM 2010).*

- Indication de ketamine ? (0,5 à 1 mg/h)

- Méthadone injectable en ATU Nominative

Methadone Injectable : ATU Nominative

Spécialité(s) pharmaceutique(s)	**MEPHENON 10 mg/1 ml, solution injectable**
Substance active	Méthadone (chlorhydrate de)
Titulaire	Sterop
Critères d'octroi	· Douleurs cancéreuses · Chez les patients insuffisamment soulagés par les opioïdes de niveau 3 ou présentant des effets indésirables à ces opioïdes · **Et** lorsque les autres voies d'administration ne peuvent être envisagées

La méthadone en co-analgésie

- La méthadone a aussi été utilisée en association à un traitement opioïde de fond, à petites doses et horaires fixes, le rationnel étant de diminuer le développement de la tolérance opioïdo-induite ou les effets indésirables
- Il s’agit de données rétrospectives demandant des investigations prospectives.