



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



VOTRE PRATIQUE

Indications, efficacité et tolérance de la méthadone sur les douleurs cancéreuses : expérience de l'équipe du CETD de l'IGR en 2008

Clinical use, efficacy and side effects of methadone in cancer pain: IGR's pain unit experience in 2008



Sophie Laurent^{a,*}, Marion Brugirard^b,
Sabine Voisin-Saltiel^c, Sarah Dauchy^d

^a Centre d'évaluation et de traitement de la douleur de l'adulte et de l'enfant, institut Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

^b Service d'oncologie médicale, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^c Équipe mobile d'accompagnement et de soins palliatifs, institut Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

^d Département interdisciplinaire de soins de support aux patients en onco-hématologie, institut Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

Disponible sur Internet le 15 août 2011

MOTS CLÉS

Douleur ;
Cancer ;
Méthadone ;
Neuropathique ;
Rotation d'opioïdes

Résumé En France la méthadone a l'AMM pour le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés, mais de nombreuses études montrent son intérêt en douleur cancéreuse. Son action sur la composante neuropathique est peu étudiée. L'objectif de cette étude est d'analyser les circonstances, indications et résultats de l'instauration d'un traitement par méthadone chez des patients cancéreux atteints de douleurs rebelles. On procède à l'analyse rétrospective des dossiers de 19 patients hospitalisés à l'IGR en 2008 qui ont reçu de la méthadone. L'âge moyen des patients est 53 ans. Il s'agit de 13 femmes pour six hommes, 16 ont un cancer évolutif, et tous ont des douleurs décrites comme mixtes ou neuropathiques. Dix-huit patients sur 19 avaient un co-antalgique au moment de la rotation, 13 sur 19 avaient eu au moins deux opioïdes différents dans le dernier trimestre. L'indication de la mise sous méthadone est surtout une douleur insuffisamment contrôlée par le traitement en cours. La dose quotidienne EMO avant rotation était en moyenne de 357 mg (40–1008). La dose titrée de méthadone était en moyenne de 57 mg (15–120) à 7 jours ($n=19$). Dix-sept patients à J7 ($n=19$) et 15 à j28 ($n=16$) ont eu une douleur contrôlée (EVA < 3). Les causes d'arrêt ultérieur de la méthadone ont été l'impossibilité de voie orale ($n=5$), la non disponibilité

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sophielaurent31@yahoo.fr (S. Laurent).

de la molécule ($n = 2$), l'inefficacité ($n = 1$). La méthadone apparaît être une bonne alternative pour les douleurs cancéreuses rebelles mixtes ou neuropathiques lorsque la rotation est réalisée et indiquée par une équipe expérimentée.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Pain;
Cancer;
Methadone;
Neuropathic;
Opioid rotation

Summary In France the use of methadone is merely authorized for addicted patients, despite its efficacy proven in clinical studies on cancer pain. More studies are needed to base its efficacy on neuropathic component of pain. We retrospectively study indications, efficacy, and tolerance of methadone in patients suffering from refractory cancer pain in our clinical practice. Mean age is 53 years old, 13 are women and six men, 16 had progressive disease, and all referred pain as mixed or neuropathic. Eighteen out of 19 had antidepressant or antiepileptic drugs associated with opioids, 13 out of 19 had at least two opioids in the last three months. Methadone was proposed mainly because of unrelieved pain by current therapies. The average dose of oral daily morphine prior to rotation was 357 mg (40–1008). The titrated dose of methadone on day 7 ($n = 19$) was 57 mg (15–120). Seventeen patients on day 7 ($n = 19$) and 15 on day 28 ($n = 16$) had an average pain < 3 on VAS. Reasons for withdrawal of methadone were impossibility of oral intake ($n = 5$), unavailability of methadone at home ($n = 2$), or inefficiency ($n = 1$). Methadone seems a good option for refractory neuropathic cancer pain, when done by an experienced team.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Bien qu'étant initialement un antalgique, la méthadone est surtout utilisée depuis les années 1970 dans le traitement substitutif de la dépendance majeure aux opiacés. C'est dans cette indication qu'elle a en France une AMM. Même s'il existe aujourd'hui de nombreuses molécules plus récentes pouvant servir d'alternatives à la morphine, telles que l'oxycodone, l'hydromorphone, le fentanyl, la méthadone garde un intérêt dans le traitement de douleurs réfractaires aux autres opioïdes, chez l'adulte comme chez l'enfant [1–3]. Les caractéristiques pharmacologiques de la méthadone en font tout l'intérêt mais également la difficulté d'emploi [4]. Son mode d'action est multiple : elle est à la fois agoniste mu, inhibitrice des récepteurs NMDA, et inhibitrice de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ces caractéristiques la rendent particulièrement intéressante en cas de douleurs neuropathiques [5]. Sa pharmacocinétique particulière lui permet d'être simultanément un opioïde de fond et de secours. L'absence de métabolites actifs explique le peu d'effets secondaires constatés. Cependant la longueur de sa demi-vie et sa grande variabilité interindividuelle, ainsi que les spécificités de son métabolisme hépatique, rendent difficile l'instauration du traitement et la gestion des interactions médicamenteuses au décours [6].

Aujourd'hui, il n'y a pas de consensus concernant les modalités d'instauration de ce traitement, ni les indications de la méthadone en analgésie. La complexité de rotation pour la méthadone réside notamment dans le choix du ratio de conversion [7–10]. C'est pourquoi nous avons souhaité analyser plus particulièrement notre expérience avec cette molécule, en particulier concernant les indications, l'efficacité et la tolérance de la méthadone. Nous avons donc réalisé une analyse rétrospective des dossiers des patients hospitalisés à l'IGR en 2008 qui ont reçu de la méthadone.

Méthodes

Une analyse rétrospective des dossiers cliniques concernant les patients hospitalisés à l'IGR en 2008 ayant reçu de la méthadone a été réalisée. Il s'agit de patients pour lesquels la pharmacie de l'hôpital a délivré de la méthadone par voie orale pour le traitement de douleurs cancéreuses. Les patients pour lesquels l'indication de la méthadone était la substitution pour une toxicodépendance ont été écartés. Vingt dossiers ont été recensés, dont 19 sont exploités, pour le dernier cas les données sont insuffisantes.

Tous ces patients ont été vus en consultation avant la mise sous méthadone dans le Centre d'Évaluation 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. Pour le traitement antalgique du patient sont notés les différents traitements opioïdes reçus au cours des trois derniers mois, avec leur efficacité et leur tolérance, et la dose quotidienne totale du dernier opioïde que recevait le patient avant la rotation. 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 indications de la rotation sont également recherchées,

Tableau 1 Taux de conversion utilisés pour le calcul de la dose équivalente en morphine orale (EMO).

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

Tableau 2 Taux de conversion utilisés pour calculer la dose initiale de méthadone prescrite.

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 90 mg	1 : 4
90 mg ≤ EMO ≤ 300 mg	1 : 6
Plus de 300 mg	1 : 8

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 septième et 28^e jour de la rotation.

La rotation a été réalisée selon le protocole décrit ci-dessous. Dans un premier temps la dose totale d'opioïde reçue dans les dernières 24 heures a été convertie en Equivalent Morphine Orale – EMO – suivant les ratios contenus dans le **Tableau 1**. Ensuite, cette dose EMO était divisée par un ratio entre quatre et huit (**Tableau 2**) pour obtenir la dose fixe quotidienne de méthadone prescrite à j1. Cette dose quotidienne est ensuite divisée en trois prises systématiques sans que chaque prise ne puisse dépasser 30 mg, 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 trois interdoses supplémentaires équivalentes aux doses fixes, en respectant un intervalle d'au moins deux heures entre les prises. Les doses fixes sont ensuite réévaluées quotidiennement, jusqu'à obtention d'un équilibre antalgique, en général obtenu entre j5 et j7. Parallèlement la dose d'opioïde est stoppée progressivement sur 48 heures en la diminuant de 50 % les premières 24 heures (j1), et encore de 50 % (soit 25 % de la dose initiale) au deuxième jour de la rotation (j2), cela afin d'éviter un syndrome de sevrage au décours de la rotation. Le lieu où la rotation a été réalisée ainsi que l'implication de l'équipe du CETD durant cette phase a été relevée.

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'interaction médicamenteuse. Un électrocardiogramme pour la recherche d'un allongement du QT et un dosage de la kaliémie ont été effectués.

Résultats

Description de la population

La population étudiée est constituée de 13 femmes et six hommes, avec une moyenne d'âge de 53,30 ans et une médiane de 54 ans (14–87).

Seize patients sur 19 ont une maladie tumorale évolutive, responsable des douleurs. Les trois autres souffrent pour deux d'entre eux de douleurs séquellaires de traitement par chirurgie et radiothérapie de la zone ORL, le troisième de douleurs secondaires de chirurgie carcinologique rachidienne. Tous ont des douleurs ayant une composante neuropathique selon l'algologue qui a examiné le patient.

Traitement co-antalgique avant la rotation

Dix-huit patients sur 19 avaient un traitement antalgique actif sur les douleurs neuropathiques au moment de la rotation : neuf patients avaient uniquement un traitement antiépileptique, deux patients uniquement un antidépresseur, sept patients avaient les deux. Six patients avaient eu un traitement par la kétamine en raison du caractère rebelle des douleurs dans les semaines précédentes.

Traitement opioïde avant la rotation

Treize patients sur 19 avaient eu au moins deux opioïdes différents dans le trimestre précédent la rotation : deux opioïdes différents pour cinq patients, trois opioïdes pour cinq autres patients et même quatre opioïdes pour les trois derniers patients. Neuf avaient eu également recours à une rotation de voie d'administration, en passant d'une forme per os ou transcutanée à la forme injectable intraveineuse. La dose journalière EMO (Equivalent Morphine Orale) avant rotation était en moyenne de 357 mg pour une médiane de 180 mg (40–1008 mg). Ramenée au poids du patient, cette dose variait de 1 à 23 mg/kg par jour Equivalent Morphine Orale, pour une médiane de 3,7 mg/kg par jour (**Fig. 1**).

Indications et conditions de la mise sous méthadone pour les 19 patients douloureux

Les deux principales indications de la rotation pour la méthadone ont été le contrôle insuffisant des douleurs ($n=18$) et/ou les effets secondaires majeurs des opioïdes ($n=12$) (**Tableau 3**). Pour six patients la décision de rotation à la méthadone a fait l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire tracée dans le dossier. Chaque patient a été revu 4,5 fois en moyenne par l'équipe

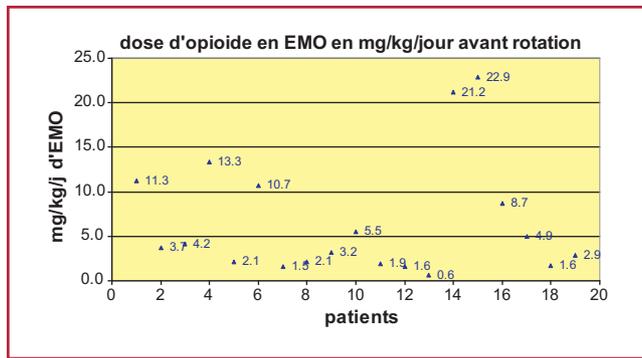


Figure 1. Dose d'opioïde en équivalent morphine orale avant rotation en milligramme par kilogramme par jour.

du CETD pendant l'équilibration du traitement (entre j1 et j7). Dix-huit rotations sur 19 ont été réalisées en hospitalisation.

Doses de méthadone utilisées à j7 et J28

La dose titrée de méthadone était en moyenne de 57 mg pour une médiane de 50 mg (15–120) à 7 jours ($n=19$), et de 58 mg en moyenne pour une médiane de 47 mg (10–120) à 28 jours ($n=16$). Le ratio de conversion à j7 était de 5,7 en moyenne pour une médiane de 5,0 et varie de 12 à 2,4 (Fig. 2). Le coefficient moyen de conversion entre la méthadone à j7 et la morphine si l'on considère la dose quotidienne par kg de poids corporel est de six (2,7–12). Ce chiffre correspond aux résultats précédents, mais de manière plus linéaire ($R^2 = 0,8594$) (Fig. 3).

Tableau 3 Motif de la rotation d'opioïdes vers la méthadone.	
Contrôle insuffisant des douleurs seules	7 patients
Effets secondaires majeurs seuls	1 patient
Contrôle insuffisant des douleurs et effets secondaires du traitement opioïde	11 patients

Ce ratio de conversion ne semble pas influencé par la durée préalable d'imprégnation morphinique

On aurait pu s'attendre à un besoin en méthadone plus important et donc des ratios de conversion plus faibles pour une faible durée d'imprégnation morphinique, et à des ratios plus élevés lorsque la durée de prise de morphiniques est plus longue, mais cette tendance n'est que peu visible dans notre série (Tableau 4).

En revanche, comme c'est le cas dans d'autres études [9], le coefficient de conversion de la morphine à la méthadone

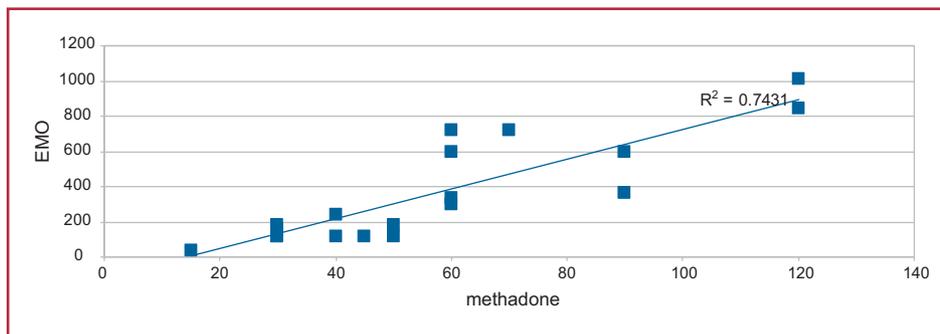


Figure 2. Comparaison de la dose de méthadone à j7 et de la dose EMO avant rotation.

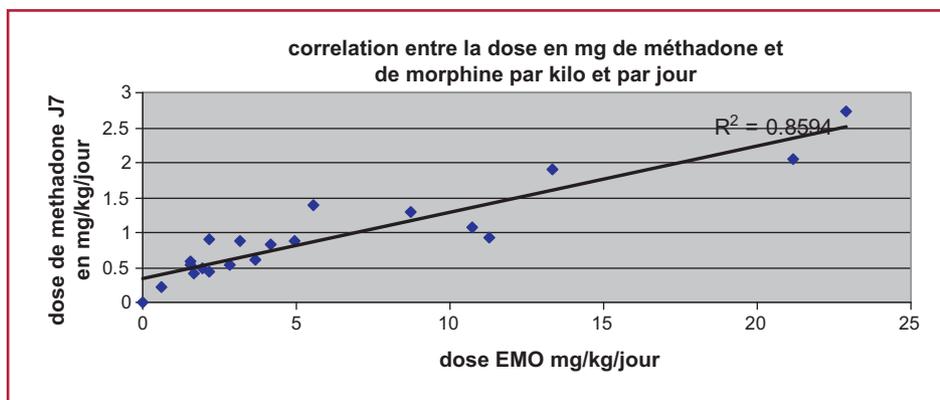


Figure 3. Comparaison de la dose de méthadone à j7 et de la dose en EMO préalable en milligramme par kilogramme par jour.

Tableau 4 Coefficients de conversion vers la méthadone à j7 et j28 en fonction de la durée préalable d'imprégnation morphinique.

Durée d'imprégnation par les opioïdes avant la rotation	Dose EMO moyenne (mg/j)	EMO mini et maxi (mg/j)	Dose meth j7 (mg/j)	Meth j7 mini et maxi (mg/j)	Dose meth j28 (mg/j)	Meth j28 mini et maxi (mg/j)	Ratio EMO/meth (mg/j) à j7	Ratio EMO/meth (mg/j) à j28
Plus d'un an (n = 7)	332	120–1008	52	30–120	46	10–150	6	7
> r à 3 mois et < r à 1 an (n = 6 à J7 et n = 4 à j28)	386	120–600	68	45–90	71	45–90	6	5
< r à 3 mois (n = 6 à J7 et n = 5 à j28)	321	40–720	34	15–70	58	10–120	9	6

done apparaît lié à la consommation de morphiniques avant la conversion : il est plus important lorsque cette consommation est supérieure à 300 mg EMO avant la conversion. Cette donnée est bien sûr influencée par le mode d'instauration initial des doses de méthadone, déjà fait avec un taux de conversion variable dans cette série, mais si ce taux n'était pas adapté on observerait une homogénéisation des taux à j28 ce qui n'est pas le cas (Tableau 5). Les données à j28 concernent 16 patients car deux sont décédés, et un est perdu de vue.

Efficacité et effets secondaires de la méthadone

L'évaluation de l'efficacité de la rotation pour la méthadone a été effectuée par l'EVA :

Dix-sept sur 19 patients à j7 ont eu une douleur contrôlée, avec une EVA inférieure à trois et 15 sur 16 patients à j28 ont eu une douleur contrôlée (avec une EVA également inférieure à trois).

Par ailleurs, la diminution du syndrome algique a permis la diminution des co-antalgiques pour 12 patients. Neuf patients sur dix-neuf ont des effets secondaires avec ce traitement à j7. Le principal effet secondaire décrit dans notre série sur la base des transmissions infirmières, et des évaluations médicales systématiques au lit du patient est la somnolence (neuf patients) comme cela est généralement décrit. Les nausées/vomissements (deux patients), les symptômes neurologiques à type de myoclonies ou convulsions (un patient), la constipation (un patient) sont moins fréquents. À j28, seuls deux patients sur 16 ont encore des effets secondaires, la somnolence pour l'un et des nausées/vomissements pour l'autre.

Devenir ultérieur des patients sous méthadone

Les causes d'arrêt ultérieur (au-delà des 28 jours) de la méthadone ont été pour cinq patients l'impossibilité de prise de traitement par voie orale, un transfert dans une unité où la méthadone ne pouvait être poursuivie pour deux patients (notamment en soins de suite et de rééducation) et un patient a arrêté la méthadone pour inefficacité et intolérance.

Discussion

Dix-neuf patients sont analysés dans cette série, sur les 20 qui ont bénéficié d'un traitement par méthadone pour des douleurs rebelles à l'IGR sur une période de 12 mois. Même si les patients sous méthadone pour substitution ont été exclus de cette étude, ce chiffre reste peu important, alors que l'IGR prend en charge pour le traitement de leur cancer 5000 nouveaux patients par an. La mise en place de ce traitement reste donc exceptionnelle, essentiellement en raison de l'absence d'AMM française dans cette indication. L'indication majeure de la mise sous méthadone retenue par l'équipe est une douleur cancéreuse mixte réfractaire à un traitement associant des opioïdes forts et des co-antalgiques. Une ou plusieurs rotations de molécules ou de voie ont été réalisées dans les trois mois précédents

Tableau 5 Variation du taux de conversion en fonction de la dose préalable d'opioïde prise en équivalent morphine orale (EMO).

Dose EMO avant rotation	Dose EMO (mg/j) moyenne	EMO mini et maxi (mg/j)	Dose meth (mg/j) j7	Meth j7 mini et maxi (mg/j)	Dose meth (mg/j) j28	Meth j28 mini et maxi (mg/j)	Ratio EMO/meth (mg/j) à j7	Ratio EMO/meth (mg/j) à j28
EMO \geq à 300 (n = 9 à j7 et n = 7 à j28)	609	300–1008	81	60–120	87	40–150	8	10
EMO > à 90 et < à 300 (n = 9 à J7 et n = 8 à j28)	140	120–180	38	30–50	38	15–60	4	4
EMO < ou = à 90 (n = 1)	40	40	15	15	10	10	3	4

l'instauration de la méthadone. L'instauration de ce traitement paraît donc assez tardive.

Cependant certains patients ont bénéficié de l'introduction de la méthadone sans que des techniques plus invasives telles que la PCA ou des perfusions de kétamine aient été instaurées neuf sur 19 n'ont pas eu de traitement antalgique par voie intraveineuse dans le trimestre précédent l'introduction de la méthadone : il peut s'agir dans ce cas du désir du médecin de respecter la volonté du patient de rester sur des traitements per os. La rotation a été effectuée pour la majorité des patients en milieu hospitalier, principalement parce que l'état général du patient ne permettait pas un traitement ambulatoire, mais également pour permettre une sécurité et une réactivité plus importante pour les adaptations de doses les premiers jours de la rotation dans le but d'optimiser l'efficacité et la tolérance. Ces conditions particulières de mise en place de la méthadone contribuent probablement également à son efficacité relevée ici, car ces patients ont bénéficié d'une prise en charge répétée par l'équipe du CETD. Une des difficultés majeures rencontrée par les équipes pour l'instauration d'un traitement par méthadone est la conversion initiale des opioïdes en méthadone.

La méthode de conversion utilisée ici s'appuie sur trois taux différents en fonction de la dose EMO avant conversion. Ce taux de conversion de la morphine à la méthadone reste cependant très variable d'un individu à l'autre : de 2,4 à 12 à j7. Il est cependant plus important quand la dose d'EMO est supérieure à 300 mg (= 8 dans notre série à j7 et 10 à j28) que lorsqu'elle est inférieure à 300 mg (= 4 dans notre série à j7 et à j28 de la rotation), ce qui concorde avec d'autres études antérieures [1,9]. Le taux de conversion ne semble pas varier en fonction de la durée préalable de l'imprégnation morphinique, mais cette donnée serait à réévaluer sur de plus grandes séries prospectives. Nous n'avons pas noté non plus de modifications de ces taux si l'on considère une dose/kg de poids.

La méthadone a permis dans cet échantillon un contrôle efficace des douleurs pour 17 patients sur 19 à j7 et 15 patients sur 16 à j28. Le principal effet secondaire rencontré est la somnolence. La méthadone est globalement bien tolérée : seuls deux patients sur 16 à j28 présentent des effets secondaires. Un patient a arrêté la méthadone pour absence d'efficacité. Ces résultats seraient bien sur à comparer aux effets positifs d'autres rotations d'opioïdes, mais ils semblent cependant montrer un gain réel avec cette molécule, qui paraît logique au vu de ses propriétés pharmacologiques. La diminution rendue possible des traitements concomitants, en allégeant les prises médicamenteuses contribue également à la sensation d'amélioration du soulagement pour ces patients. La méthadone semble donc une alternative efficace et bien tolérée en cas de douleurs cancéreuses mixtes réfractaires à un traitement bien conduit par opioïde et co-antalgiques, lorsque la mise en place du traitement est faite par une équipe expérimentée et en hospitalisation.

Des études prospectives complémentaires randomisées sont nécessaires pour évaluer plus avant l'efficacité de la méthadone sur les douleurs cancéreuses rebelles, neuropathiques ou non, par comparaison avec un traitement antalgique opioïde standard. Il est important de pouvoir pré-

ciser l'indication et les modalités de cette rotation afin de pouvoir en faciliter l'utilisation de manière multicentrique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med* 2002;5:127–38.
- [2] Shaiova L. The role of methadone in the treatment of moderate to severe cancer pain. *Support Cancer Ther* 2005;2(3):176–80.
- [3] Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment – a review. *Int J Clin Pract* 2009;63(7):1095–109.
- [4] Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001;9:73–83.
- [5] Altier N, Dion D, Boulanger A, Choinière M. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases. *Clin J Pain* 2005;21(4):364–9.
- [6] Bryson J, Tamber A, Seccareccia D, Zimmermann C. Methadone for treatment of cancer pain. *Curr Oncol Rep* 2006;8:282–8.
- [7] Buera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. *Cancer* 1996;78:852–7.
- [8] Ripamonti C, Bianchi M. The use of methadone for cancer pain. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002;16:543–55.
- [9] Mercadante S, Casuccio A, Groff L, Boffi R, Villari P, Grebbia V, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients. A prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:2898–904.
- [10] Weschules D, Bain K. A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain. *Pain Med* 2008;9:595–612.