

« La Méthadone dans la vraie vie : autour de cas concrets »

Méthodes d'initiation de traitement et modalités de relais avec la morphine analysées au regard du métabolisme.

Johann Laangry
Praticien contractuel
Equipe mobile de soins palliatifs
Centre hospitalier de Lunéville
Master 2 Expertise en soins palliatifs
Promotion 2020-2021



Virginie Guastella
Praticien Hospitalier Chef de service
Algologue Hypnothérapeute
Centre de Soins Palliatifs
CHU de Clermont-Ferrand
Professeur Associé des Universités en
Médecine Palliative



- ***Liens d'intérêts déclarés par l'intervenant :***

Johann Laangry : absence de lien d'intérêts

***Virginie Guastella : travail pour les laboratoires
Grünenthal***

Cas clinique n°1

M D 51 ans

- Cancer vésical localement invasif
- Douleurs mixtes rebelles
- Echec morphine, oxycodone, sufentanil et co-antalgiques
- Vous envisagez un changement vers la méthadone mais ne le réalisez pas par crainte, méconnaissance et manque d'expérience.

NOS OBJECTIFS : Connaitre les règles de bon usage de la méthadone à visée antalgique, bien encadrer son utilisation et démystifier son usage notamment avec l'arrivée du ZORYON .

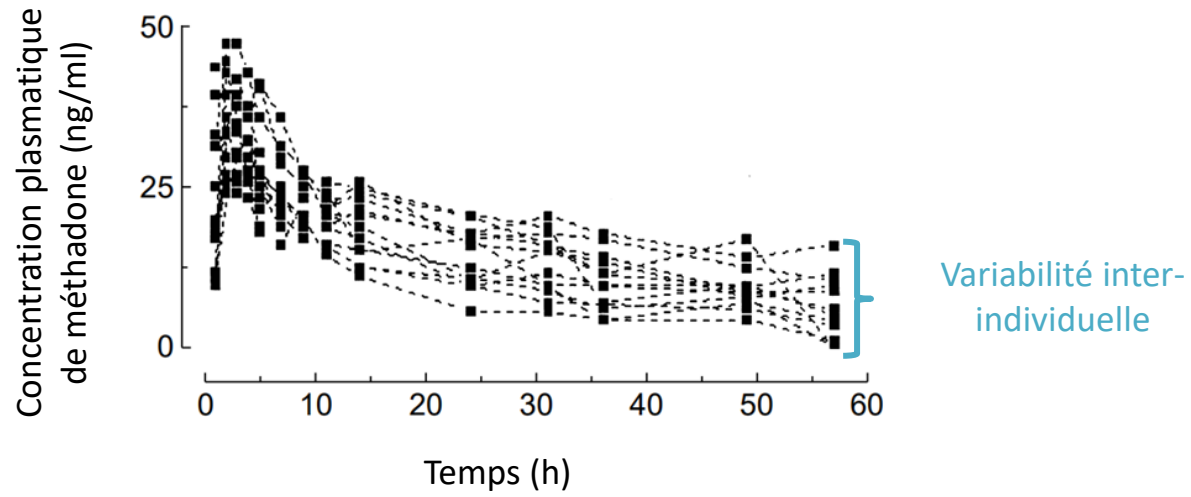
Quelques questions :



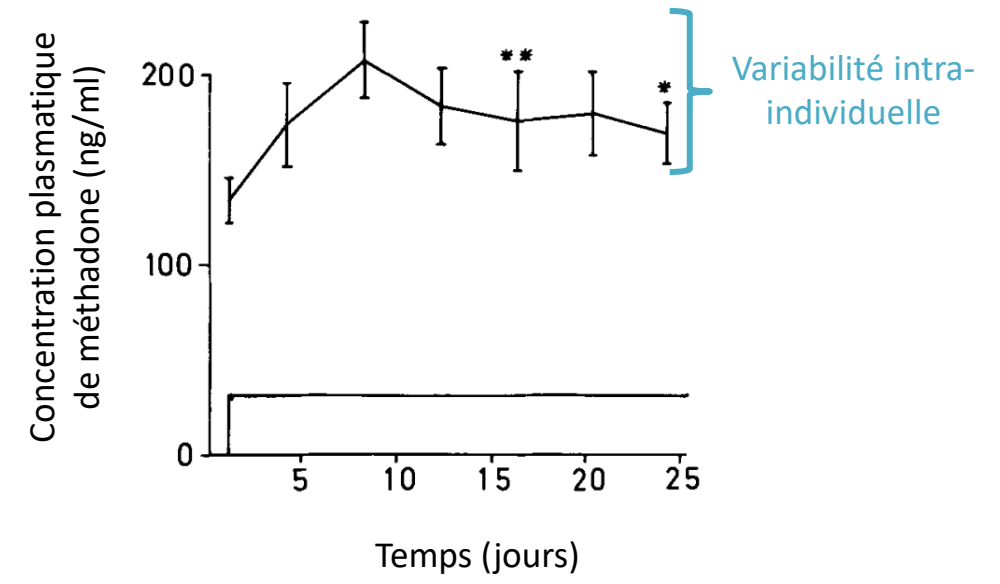
- Quel est votre degré de confiance dans le maniement de la méthadone par rapport à la morphine ? (échelle entre 1 et 10)
- Chez combien de patients différents avez-vous prescrit de la méthadone à visée antalgique au cours de l'année passée ? (trouvez un nombre)
- Réservez-vous la prescription de la méthadone à visée antalgique aux douleurs rebelles en situations palliatives ?
- Pensez-vous avoir facilement accès aux ressources nécessaires à la mise en œuvre d'un traitement par méthadone à visée antalgique (sondage oui/non)

Métabolisme de la méthadone

Concentrations plasmatiques de méthadone après prise orale d'une dose unique de méthadone.
 Données normalisées pour 10 mg de méthadone



Concentrations plasmatiques de méthadone au cours du temps
 Traitement quotidien de 60 mg de méthadone



Sources : Wolff K et al. *The pharmacokinetics of methadone in healthy subjects and opiate users. Br J Clin Pharmacol. oct 1997;44(4):325-34*
 Holmstrand J et al. *Methadone maintenance: Plasma levels and therapeutic outcome. Clin Pharmacol Ther. 1978;23(2):175-80.*



Les interactions médicamenteuses :

Métabolisme hépatique par le cytochrome P450 ;

Attention à l'utilisat° concomitante de méd inh/act du Cyt P450



- **Médicaments susceptibles d'inhiber l'activité enzymatique des cytochromes (inhibiteurs enzymatiques)** → ↓ du métabolisme de la méthadone → ↑ de la concentration plasmatique de méthadone → ↑ de son action :
 - Antibiotiques (fluoroquinolones, macrolides), antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, > ISRS et antidépresseurs tricycliques, > Jus de pamplemousse.
- **Médicaments susceptibles d'augmenter l'activité enzymatique des cytochromes (inducteurs enzymatiques)** à ↑ du métabolisme de la méthadone à ↓ de la concentration plasmatique de méthadone à ↓ de son effet :
 - Rifampicine, rifabutine,
 - Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase : nevirapine, efavirenz,
 - Antiépileptiques : phenobarbital, phénytoïne, carbamazépine,
 - Alcoolisme chronique, tabac, millepertuis.

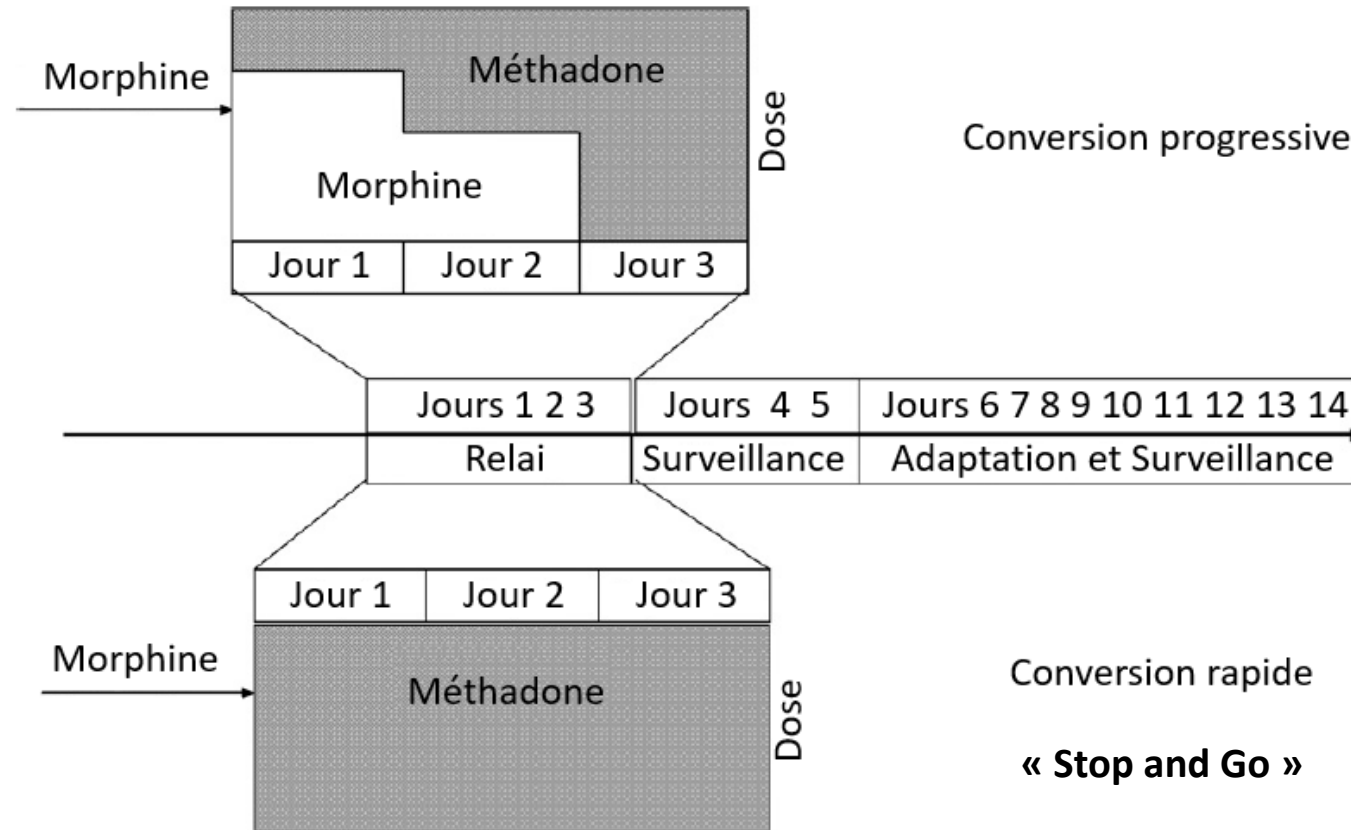
Cas clinique n°2

- Patiente présentant un adénocarcinome bronchique multi-métastatique au niveau cérébral, splénique, osseux, surrénalien et ganglionnaire. Sous Lorlatinib.
- Douleurs neuropathiques des MI.
- Arrêt des traitements spécifiques, objectif retour à domicile en HAD avec antalgie adaptée.
- Dans ce contexte, elle accepte le changement vers la méthadone.
- Traitement : Skenan 40 mg/j, Laroxyl 5 mg/j, Gabapentine 1200 mg/j

Comment vous y prenez-vous, pour faire le relais par méthadone ?

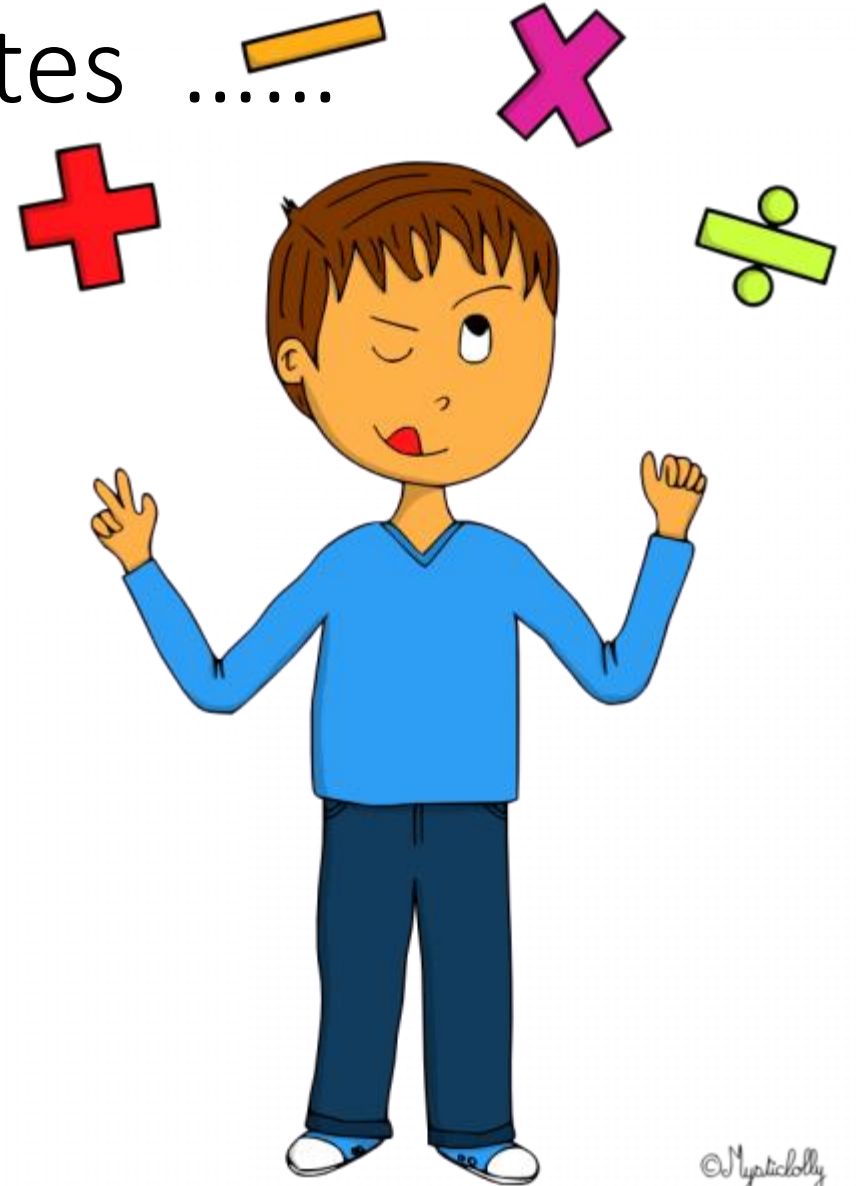
Initiation de la méthadone et relai avec la morphine

Modalités d'initiation de la méthadone



- Source : Moksnes Ket al. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial. Eur J Cancer. 1 nov 2011;47(16):2463-70.
- OCONVERT: Site Web opioconvert.fr

On vous laisse quelques minutes



- Ratio de 4:1
- Donc 40 mg : 10 mg de méthadone en trois prises 3 mg X 3
- Skenan à 10 mg X 2 pendant 2 jours
- Et 3 interdoses de 3 mg de Méthadone en si besoin

A quoi devez vous penser par ailleurs ?

Au bout de 5 jours, on recalcule la dose moyenne des 48 dernières heures, sachant qu'elle consomme ses 3 doses et ses 3 interdoses chaque jour on est à 36 mg sur 48 h que l'on divise par 4

On arrondit et on répartit en deux prises de 10 mg avec des interdoses de 3 mg en si besoin

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie

Il est recommandé un relais selon les modalités suivantes :

- convertir la posologie de l'opioïde à arrêter en Morphine Equivalent Oral (MEO) selon les ratios habituels ; vérifier les autres médicaments pris par le patient susceptibles de pouvoir interagir avec la méthadone ;
- arrêt de l'opioïde précédent et administration de la méthadone d'emblée, à la demande jusqu'à équilibration du traitement qui advient entre le 4^e et le 6^e jour ;
- la dose unitaire de méthadone représente 10 % de la dose en MEO par 24 heures, sans dépasser 30 mg par prise ;
- après une 1^{re} dose, une 2^e dose peut être administrée au bout de 1 heure en cas de douleur résiduelle sans dépasser 6 prises/jour ;
- une évaluation quotidienne est nécessaire : si le patient a pris plus de 3 doses/24 heures la dose unitaire est augmentée de 30 à 50 % ;
- à partir du 6^e jour possibilité de passer à 2 prises/jour en cas de dose stable depuis 48 heures. La dose des 48 heures divisée par 4 sera administrée toutes les 12 heures. De plus, en cas de nécessité d'interdose, 1/6^e de la dose fixe des 24 heures pourra être administrée toutes les 3 heures.

En conclusion :

Variabilité inter- et intra-individu du métabolisme de la méthadone ;

Prudence : effets cliniques difficilement prévisibles à court terme ;

Recommandations françaises disponibles sur le site de la HAS

administration à la demande

ratio de 1:10 (méthadone orale : morphine orale)

conversion rapide sans chevauchement ;

Multiplicité des protocoles sans consensus international.

1. Wolff K, Rostami-Hodjegan A, Shires S, Hay AWM, Feely M, Calvert R, et al. The pharmacokinetics of methadone in healthy subjects and opiate users. *Br J Clin Pharmacol.* oct 1997;44(4):325-34.
2. Holmstrand J, Änggård E, Gunne L-M. Methadone maintenance: Plasma levels and therapeutic outcome. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;23(2):175-80.
3. Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen Ø, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer.* 1 nov 2011;47(16):2463-70.
4. Wong E, Walker KA. A review of common methods to convert morphine to methadone. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 7 janv 2013;2(4).
5. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 févr 2017;2017(2).
6. Poulain P, Berleur M-P, Lefki S, Lefebvre D, Chvetzoff G, Serra E, et al. Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: The EQUIMETH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain). *J Pain Symptom Manage.* 2016;52(5):626-636.e1.
7. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédativeschez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie [Internet]. Haute Autorité de la Santé; 2020 janv [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/argu_fin_vie_med.pdf
8. McPherson ML, Walker KA, Davis MP, Bruera E, Reddy A, Paice J, et al. Safe and Appropriate Use of Methadone in Hospice and Palliative Care: Expert Consensus White Paper. *J Pain Symptom Manage.* 1 mars 2019;57(3):635-645.e4.
9. Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, Compton P, Farrar JT, Haigney MC, et al. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain Off J Am Pain Soc.* avr 2014;15(4):321-37.
10. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arzteblatt Int.* 02 2018;115(9):135-42.



Merci pour votre attention



Place aux questions :

Que souhaiteriez vous savoir de plus
sur l'initiation d'un traitement par méthadone ?