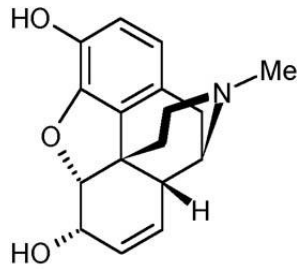


Instauration et arrêt de la méthadone

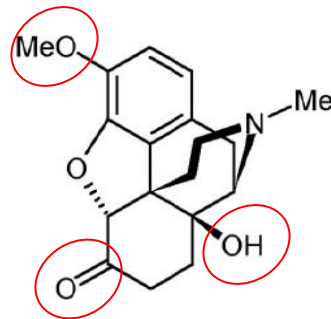
Dr Erwan Treillet



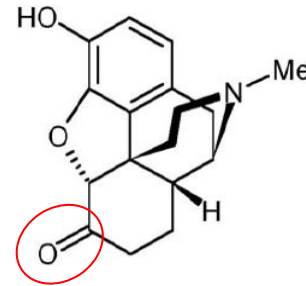
Background



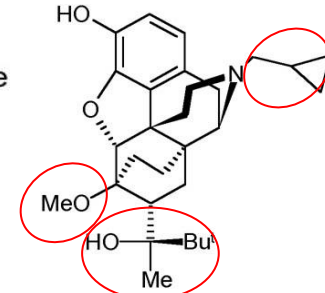
La morphine (1806)



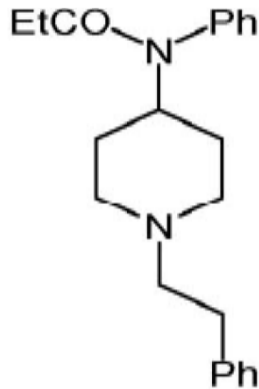
L'oxycodone (1916)



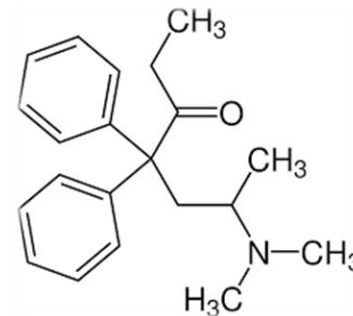
L'hydromorphone (1926)



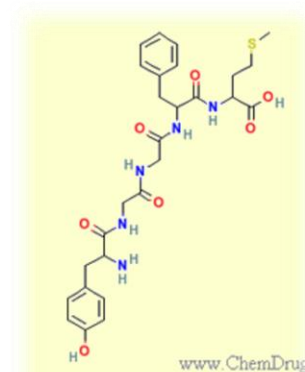
La buprénorphine (1973)



Le fentanyl (1956-1992)



(1930-1980-1995)



Met-enkephaline : Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Leu-enkephaline : Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

21ÈME JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES EN SOINS PALLIATIFS 3ÈME JOURNÉE DOULEUR ET CANCER

EN PARTENARIAT AVEC L'AFSOS ET LA SFETD

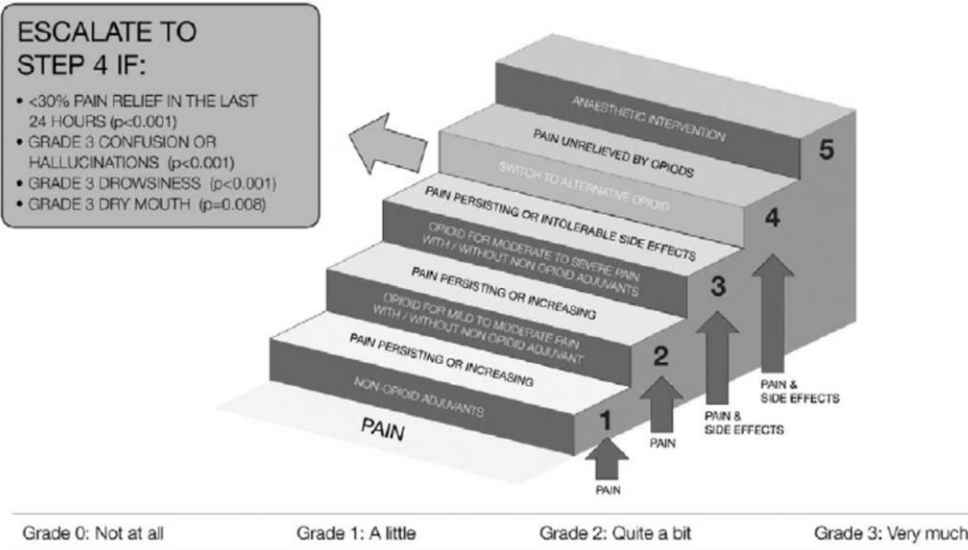
ELSEVIER

European Journal of Pain Supplements 1 (2007) 23–30

www.EuropeanJournalPain.com

Proposed 5-step World Health Organization analgesic and side effect ladder

Julia Riley^{a,*}, Joy R. Ross^b, Sophy K. Gretton^c, Roger A'Hern^d, Ron du Bois^e, Ken Welsh^f, Michael Thick^g



WHO's Pain Relief Ladder

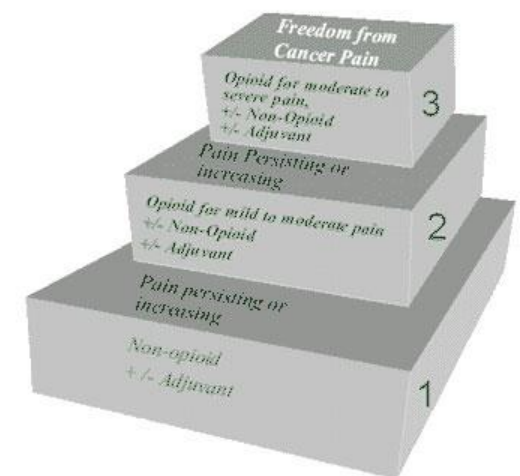


Fig. 3. Overview of proposed five-step WHO analgesic and side effect ladder.



Dr Erwan Treillet

21ÈME JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES EN SOINS PALLIATIFS 3ÈME JOURNÉE DOULEUR ET CANCER

EN PARTENARIAT AVEC L'AFSOS ET LA SFETD



Review > Nat Rev Dis Primers. 2020 Jan 9;6(1):3. doi: 10.1038/s41572-019-0137-5.

Opioid use disorder

John Strang^{1,2}, Nora D Volkow³, Louisa Degenhardt⁴, Matthew Hickman⁵, Kimberly Johnson⁶, George F Koob⁷, Brandon D L Marshall⁸, Mark Tyndall⁹, Sharon L Walsh¹⁰

Affiliations + ex

PMID: 31919349

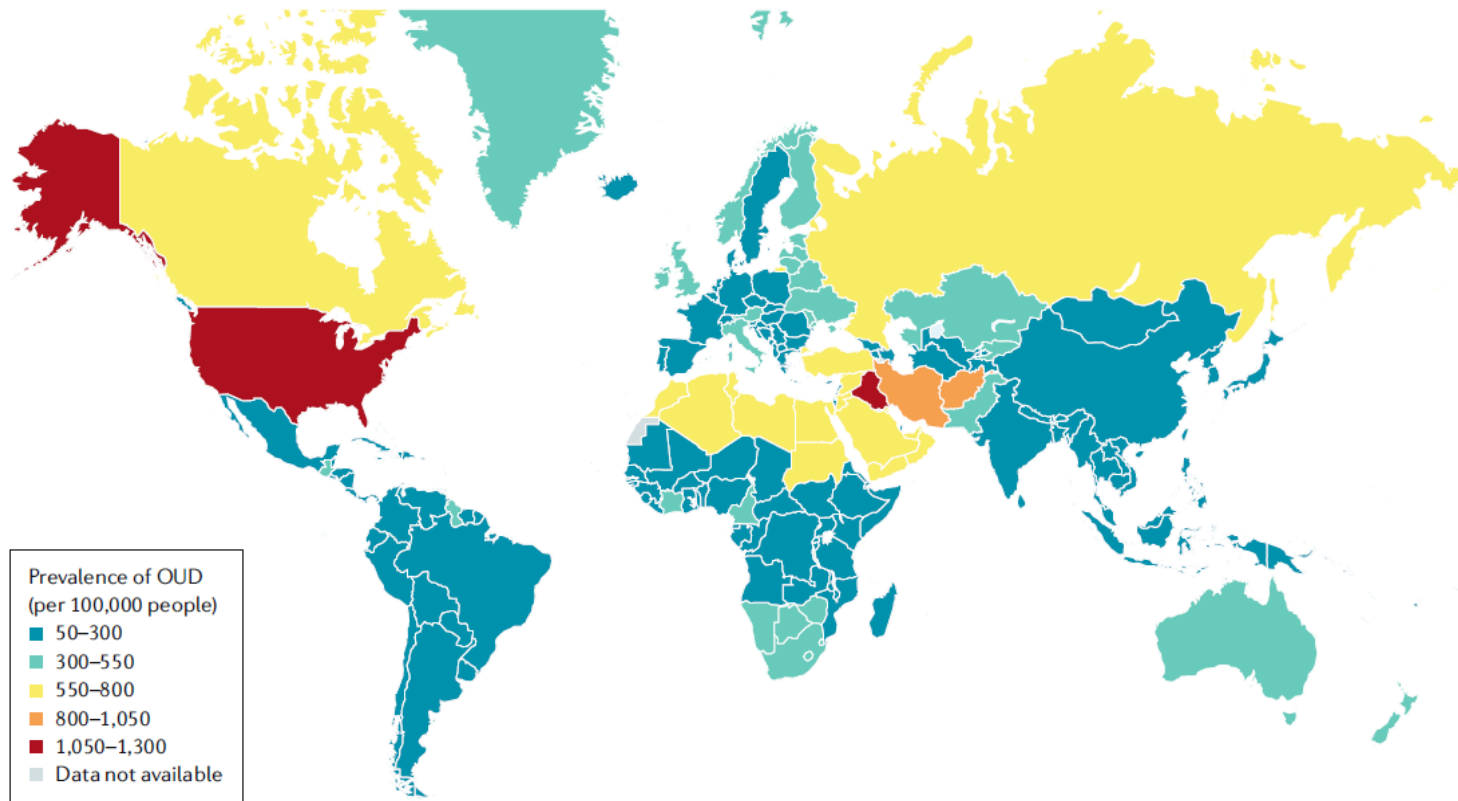


Fig. 1 | **Age-standardized prevalence of OUD per 100,000 people.** Age-standardized prevalence of opioid use disorder (OUD) per 100,000 people, based on data from the 2016 Global Burden of Disease study⁸.



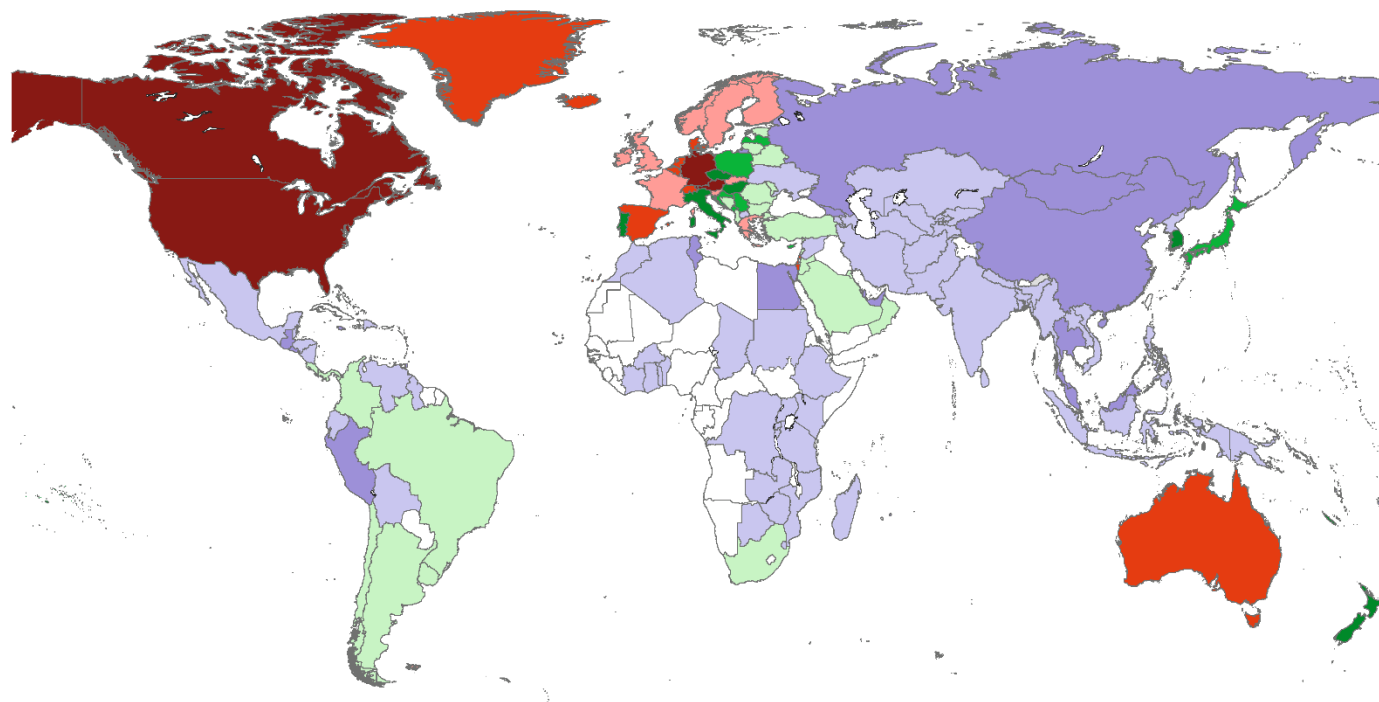
21ÈME JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES EN SOINS PALLIATIFS 3ÈME JOURNÉE DOULEUR ET CANCER

EN PARTENARIAT AVEC L'AFSOS ET LA SFETD

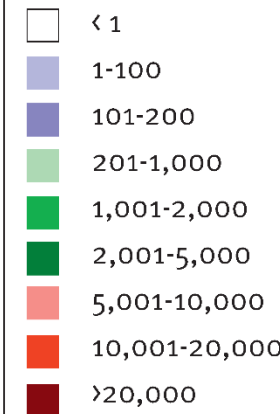


International Narcotics Control Board

Monitoring and supporting Governments' compliance
with the international drug control treaties

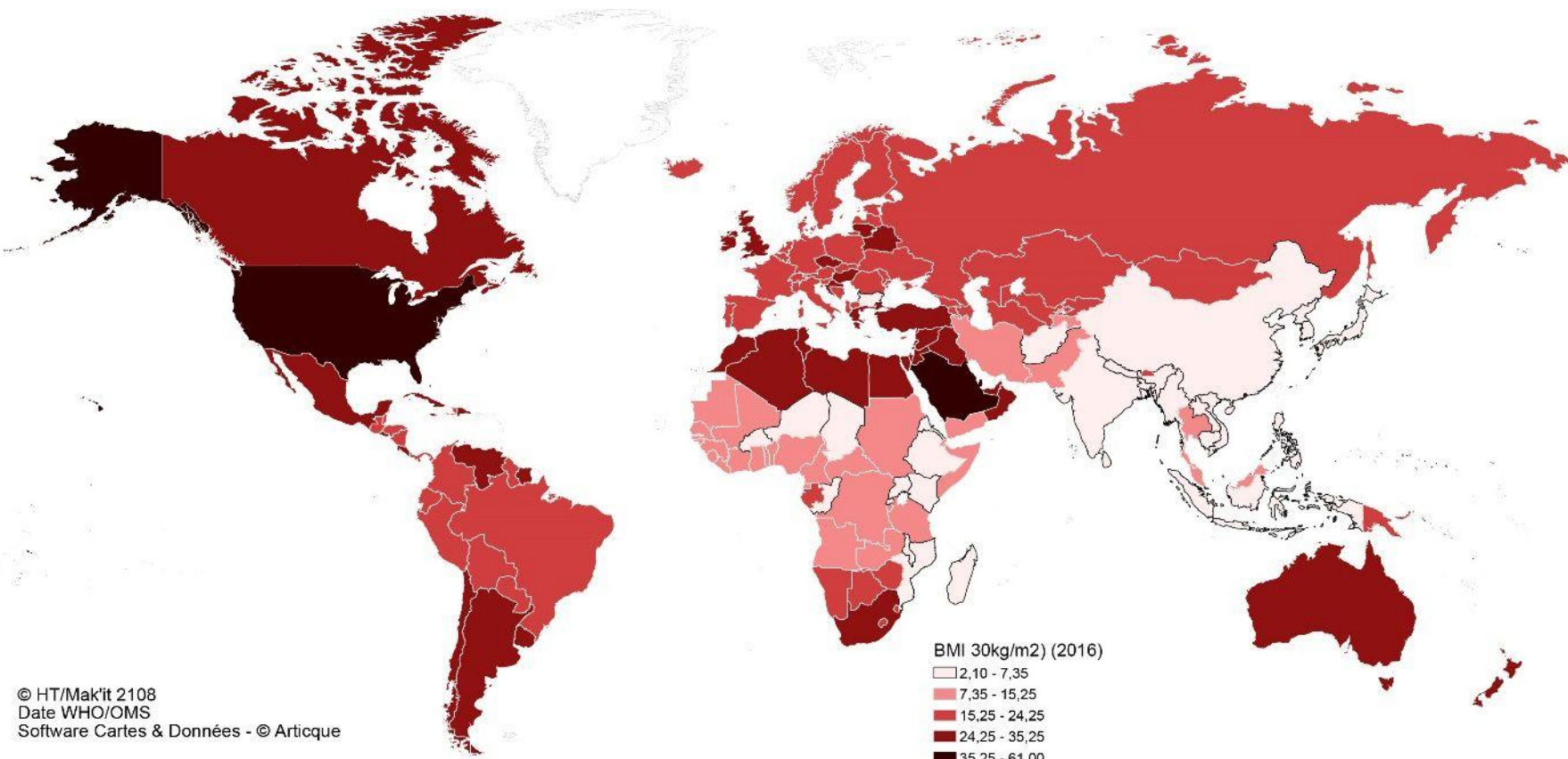


Consumption in
S-DDD per million
inhabitants per day



21ÈME JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES EN SOINS PALLIATIFS 3ÈME JOURNÉE DOULEUR ET CANCER

EN PARTENARIAT AVEC L'AFSOS ET LA SFETD



© HT/Mak'it 2108
Date WHO/OMS
Software Cartes & Données - © Articque



Dr Erwan Treillet

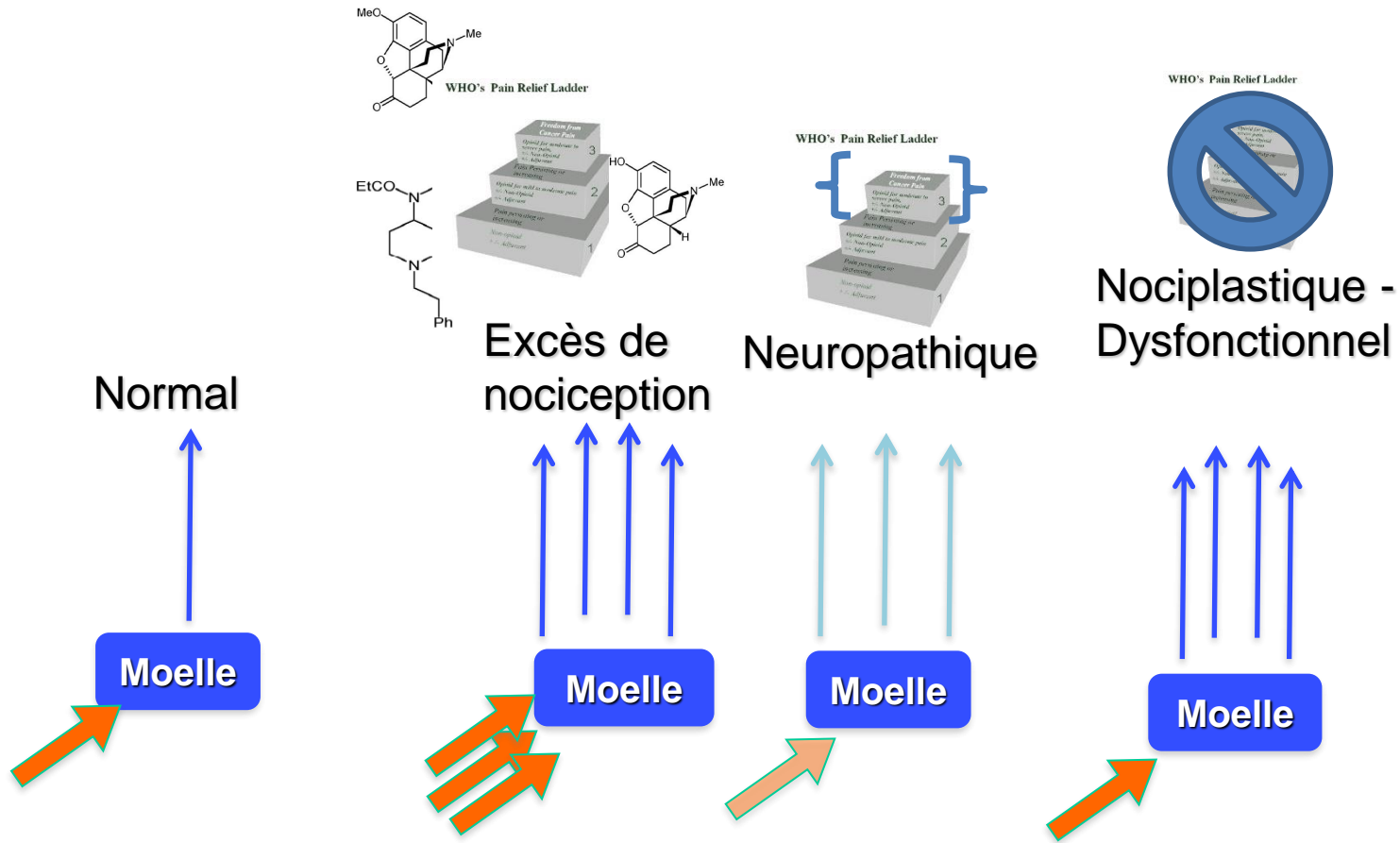
Indications des opioïdes



21ÈME JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES EN SOINS PALLIATIFS

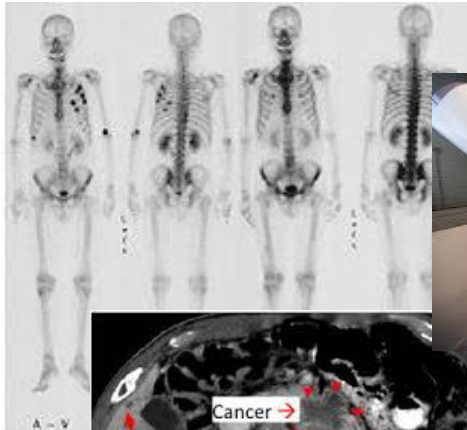
3ÈME JOURNÉE DOULEUR ET CANCER

EN PARTENARIAT AVEC L'AFSOS ET LA SFETD

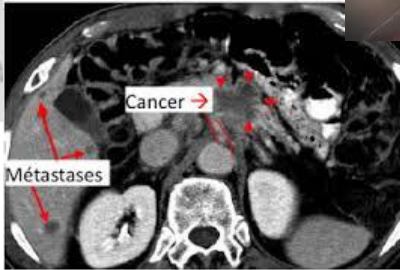


21ÈME JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES EN SOINS PALLIATIFS 3ÈME JOURNÉE DOULEUR ET CANCER

EN PARTENARIAT AVEC L'AFSOS ET LA SFETD



paradigme



Dr Erwan Treillet

Inst

la



RECOMMANDATIONS

Douleur rebelle en situation p:

Modalités d'utilisation, notamment h:

- anesthésiques locaux par voie p
- fentanyl, sufentanil ;
- kétamine ;
- MEOPA ;
- méthadone ;
- midazolam ;
- morphine par voie périmédullaire
- propofol

COMMISSION DE LA T

Avis
18 septembre

Date d'examen par la Commiss

méthado

ZORYON 5 mg, gélule

boîte de 7 gélules sous plaquettes thermoformée séc
(CIP : 34009 301 678 09)

ZORYON 10 mg, gélule

boîte de 7 gélules sous plaquettes thermoformée séc
(CIP : 34009 301 678 5 4)

ZORYON 20 mg, gélule

boîte de 7 gélules sous plaquettes thermoformée séc
(CIP : 34009 301 679 1 5)

ZORYON 40 mg, gélule

boîte de 7 gélules sous plaquettes thermoformée séc
(CIP : 34009 301 679 7 7)

ZORYON 5 mg, sirop

1 flacon unidose (verre brun) (CIP : 34009 301 678 4 7)
70 flacons unidose (verre brun) (CIP : 34009 550 614 7)

ZORYON 10 mg, sirop

1 flacon unidose (verre brun) (CIP : 34009 301 679 0 8)
70 flacons unidose (verre brun) (CIP : 34009 550 614 8)

ZORYON 20 mg, sirop

1 flacon unidose (verre brun) (CIP : 34009 301 679 6 0)
70 flacons unidose (verre brun) (CIP : 34009 550 614 9)

ZORYON 40 mg, sirop

1 flacon unidose (verre brun) (CIP : 34009 301 680 2 6)
70 flacons unidose (verre brun) (CIP : 34009 550 615 0)

Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

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

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Janvier 2020

21ÈME JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES EN SOINS PALLIATIFS 3ÈME JOURNÉE DOULEUR ET CANCER

EN PARTENARIAT AVEC L'AFSOS ET LA SFETD

has-sante.fr/jcms/p_3150631/fr/antalgie-des-douleurs-rebelles-et-pratiques-sedatives-chez-l-adulte-prise-en-charge-medicamenteuse-en-situations-palliatives-jusqu-...

HAS

Toutes nos publications

Sécurité du patient

Organisation des soins

Évaluation des actes professionnels

Actualités

Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement 22 (2021) 1-4

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

Douleurs

34 pages

Recommandations

6 pages

6 pages

RECOMMANDATIONS

L'essentiel des Recommandations HAS février 2020. « Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie »

*Highlight of French recommendation from HAS (National Health Authority).
"Pain management for intractable pain and sedative practices for adults:
drug management in palliative situations"*

Erwan Treillet^{a,*}, Marie Péchard^b, Matthieu Frasca^c



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 13/05/2019

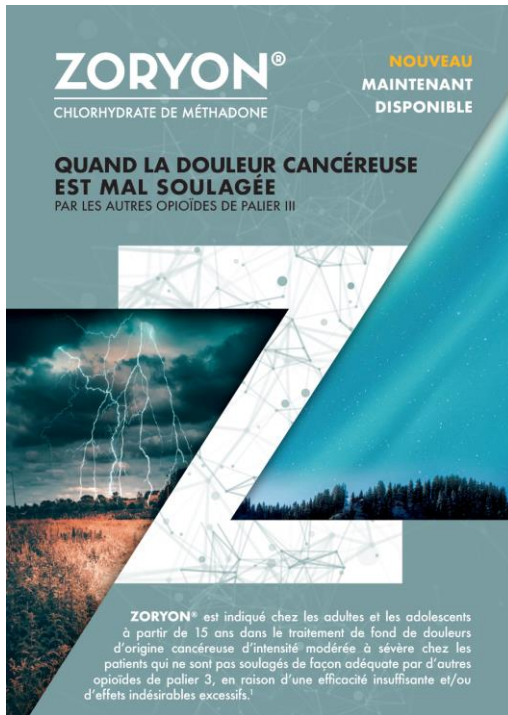
4. DONNEES CLINIQUES

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.***

21ÈME JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES EN SOINS PALLIATIFS 3ÈME JOURNÉE DOULEUR ET CANCER

EN PARTENARIAT AVEC L'AFSOS ET LA SFETD



ZORYON®
CHLORHYDRATE DE MÉTHADONE

**NOUVEAU
MAINTENANT
DISPONIBLE**

**QUAND LA DOULEUR CANCÉREUSE
EST MAL SOULAGÉE**
PAR LES AUTRES OPIOÏDES DE PALIER III

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.



Cher Père Noël...

comme cette année j'ai été...

- très très sage
- assez sage
- presque sage

... j'aimerais un très gros cadeau

... et aussi un tout petit cadeau



- Lipophile, biodisponibilité 80% (44-99%)
- Délai de l'effet antalgique entre 30 et 60 mn.
- Elimination fèces donc ok avec insuffisance rénale
- **Stockage tissulaire** (graisse, foie, rate, poumon), saturation (4 à 7j)

Dr Erwan Treillet

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Posologie

ANSM - Mis à jour le : 13/05/2019

- *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 de d'origine cancéreuses. Les deux protocoles utilisés dans l'étude clinique ayant été (EQUIMETH2) n'ont pas démontré une supériorité d'efficacité l'un par rapport à l'autre (voir la rubrique 5.1).*
- **Le choix du protocole à utiliser lors de l'instauration du traitement par méthadone est laissé à l'appréciation de l'équipe hospitalière.**


HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte :
méthadone

► Protocoles de conversion à la méthadone

Il existe de nombreux protocoles de conversion à la méthadone, présentant divers ratios, méthodes de prise et d'instauration. Aucun protocole n'a fait la preuve de sa supériorité en termes de bénéfices/risques.

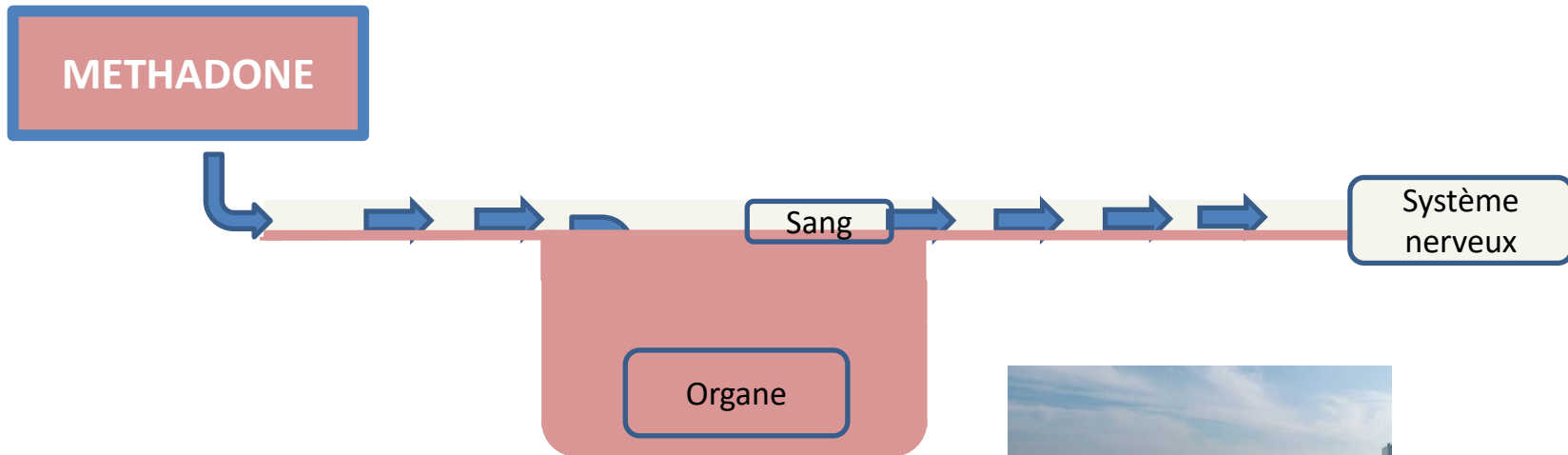
Différentes vérités



Pourquoi est ce si complexe?

- Demi-vie longue: entre 20 et 35 heures et très variable d' un individu à un autre de 4,2 à 190 heures

Instauration



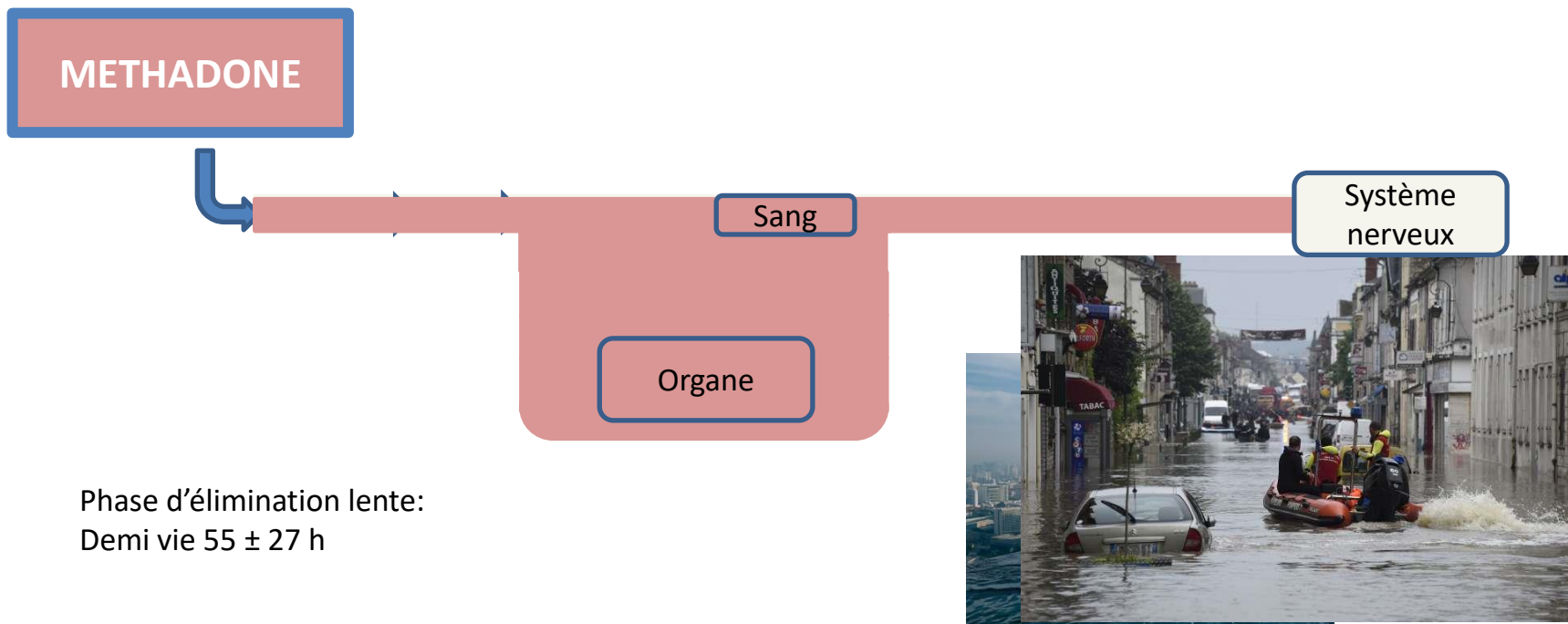
Phase d'élimination rapide

Demi vie: 14 ± 6 h

Durée de l'effet antalgique : de 3 à 6 heures

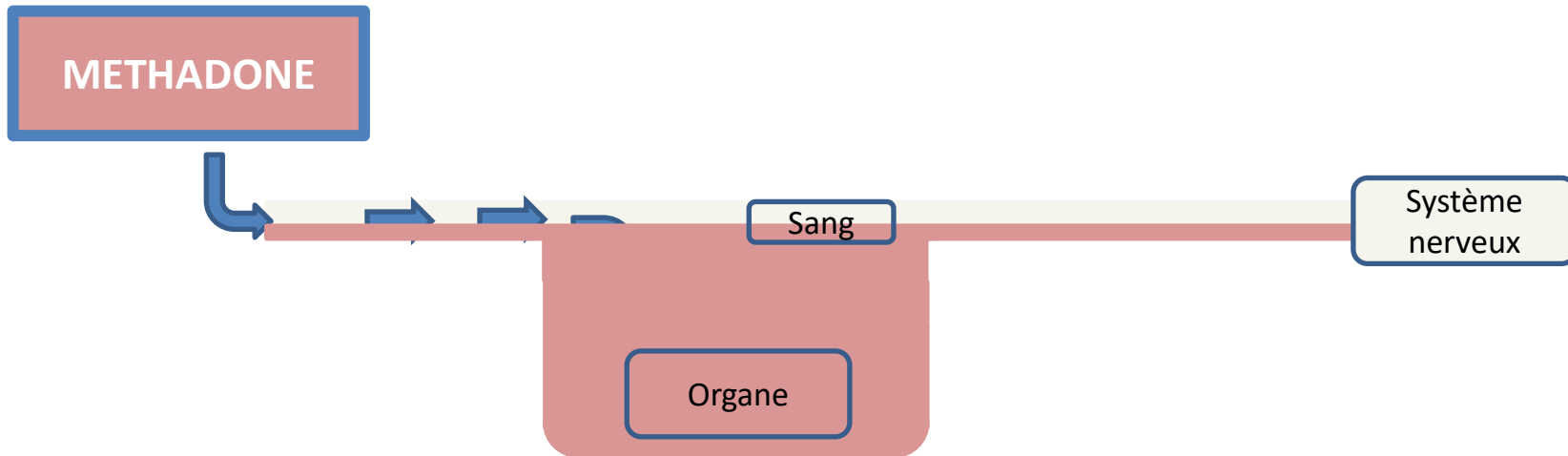


Saturation des tissus – relargage - risque de surdosage retardé



Phase d'élimination lente:
Demi vie 55 ± 27 h

Steady State (5-7jours)



Phase chronique

Demi-vie: $22,5 \pm 7$ h

Durée effet antalgique: 8 à 12h

- Quel protocole?

A la
demande

3DS

Ratio
progressif

Lassaunière

Stop and
Go



3 variables

- Changement
 - Rapide
 - progressif

- Prises
 - Dose fixe et Dose de Secours (de méthadone ou d'un opioïde)
 - Ad libitum – A la demande

- Calcul de doses - Ratios:
 - Fixe souvent pour des calculs de doses unitaires
 - Progressif en fonction de l'EMO pour des calculs de dose journalière pour les prises systématiques

Methadone Switching for Cancer Pain: A New Classification of Initiation Protocols, Based on a Critical Literature Review

Erwan Treillet,^{1-3,i} Olivier Giet,⁴ Stéphane Picard,⁵ Sophie Laurent,⁶ and Laure Seresse⁷



JOURNAL OF **Palliative Medicine**

CONTENT HIGHLIGHTS

Association between Spirituality, Religiosity, Spiritual Pain, Symptom Distress, and Quality of Life among Latin American Patients with Advanced Cancer: A Multicenter Study
M.O. Delgado-Guay, A. Palma, E. Duarte, M. Grex, L. Tupper, D.D. Liu, and E. Brunst

Changing Mortality and Place of Death in Response to Refugee Influx: A Population-Based Cross-Sectional Study in Jordan, 2005-2016
E. Guo, E. Chahwaj, M. Asad, O. Nimer, K. Arqub, S. Alajarmeh, A. Mousa, R. Suliman, G. Shamsieh, and R. Hawking

Validation of the Patient Dignity Inventory in Mexican Cancer Patients
O. Rodriguez-Mayoral, O. Galtino-Vázquez, S. Allende-Pérez, C. Arzate-Mirales, A. Peña-Nieves, G. Cancri-Quintanilla, A. Lerma, and H.M. Chochimov

Feasibility and Clinical Usefulness of a Novel Nonwearable Sheet-Type Monitor (Nemuri SCAN): Prognostic Value of Increased Respiratory Rate in Actively Dying Patients
K. Ikuta, J. Maeda, Y. Hatano, I. Mori, and S. Fukui

"It Can Be Hard But It's Not Bad": Three Questions to Solicit Caregiver Perceptions of Benefits and Burdens to Participating in Pediatric Palliative Care Research
C. Roggio, C. Mowbray, M.K. Waldron, A.L. Road, G. Sibilla, K. Mooney-Doyle, and P.S. Hinds

Assessing Practices, Beliefs, and Attitudes about Palliative Care among People with Cystic Fibrosis, Their Caregivers, and Clinicians: Results of a Content Analysis
M. Basile, L. Jojan, M.R. Hobler, E.P. DeLeon, A.M. Georgopoulos, J.L. Goggin, E. Chen, C.H. Gos, S.E. Hempstead, A. Fiero, and D. Kavalieros

Methadone Switching for Cancer Pain:
A New Classification of Initiation Protocols,
Based on a Critical Literature Review

Erwan Treillet,^{1-3,1} Olivier Giet,⁴ Stéphane Picard,⁵ Sophie Laurent,⁶ and Laure Seresse⁷

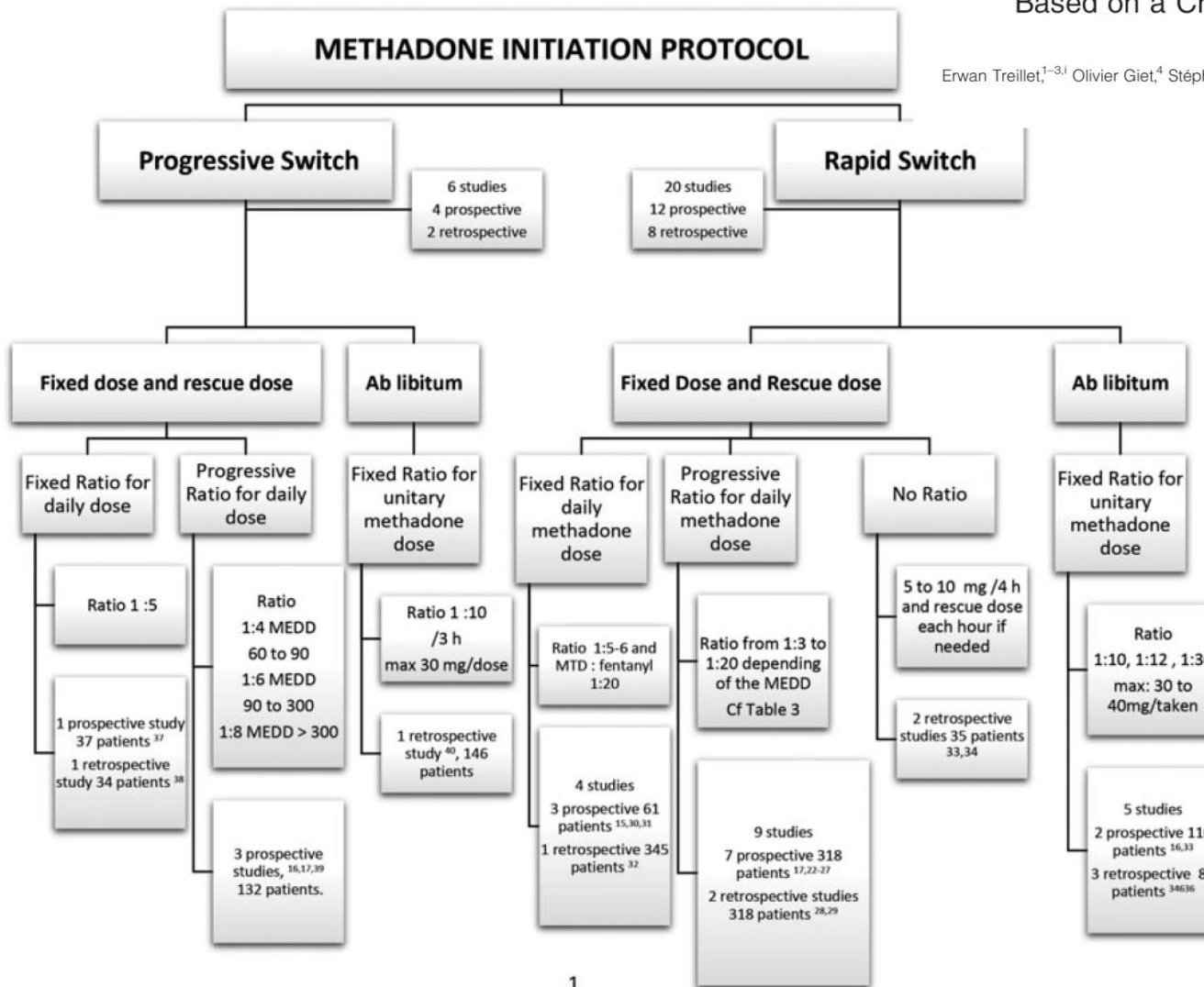


FIG. 2. Protocol classification.

COMMENT INSTAURER ZORYON® ?

LE CHOIX DU PROTOCOLE DÉPEND DE LA SITUATION CLINIQUE DU PATIENT ET EST LAISSÉ À L'APPRÉCIATION DE L'ÉQUIPE HOSPITALIÈRE. Les deux protocoles utilisés dans l'étude clinique ayant évalué ZORYON® (EQUIMETH2) sont présentés ici à titre indicatif.



AUTOCONTRÔLE DE LA DOSE PAR LE PATIENT, PROTOCOLE «À LA DEMANDE» (DEM)¹

PROTOCOLE DEM

Équilibrage par administration à la demande par le patient lui-même : pas de prise imposée par un horaire régulier et le patient ne prendra une dose que s'il a mal. Le délai d'action rapide de la méthadone (15 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 concomitante².

CALCUL DE LA DOSE D'INITIATION DE ZORYON® (J0)	DOSE UNITAIRE DE ZORYON®
Opiode précédent > Morphine Équivalent Oral (MEO)	10% MEO
	30 mg max par prise

Un calculateur en ligne est disponible pour la conversion de la posologie de l'opioïde précédent en MEO : <https://opioconvert.fr>

JOURS	NOMBRE DE DOSES	RECOMMANDATIONS
J1	1  2	Ne pas dépasser 6 doses / 24h En cas de douleur résiduelle 2 ^{ème} dose au bout d'1h
J2	1 2 3	Évaluation quotidienne Si plus de 3 doses / 24h augmenter dose unitaire de 30 à 50%
J3	1 2 3	Si plus de 3 doses / 24h augmenter dose unitaire de 30 à 50%
J4	1 2 3	Si plus de 3 doses / 24h augmenter dose unitaire de 30 à 50%
J5	1 2 3	Si plus de 3 doses / 24h augmenter dose unitaire de 30 à 50%
Évaluation du risque de surdosage à J4 - J5 en particulier somnolence et fréquence respiratoire		
À PARTIR DE J6, possibilité de passer à 2 prises par jour si dose stable depuis 48h		
J6	1  2	Dose des 48h divisée par 4 Si interdose nécessaire, 1/6 ^{ème} de la dose fixe sur 24h peut être administrée toutes les 3h
POURSUITE DU TRAITEMENT AVEC 2 DOSES PAR JOUR + INTERDOSES SI NÉCESSAIRE		
La fréquence des prises sera adaptée par le prescripteur dans le but de soulager le patient durant 24h.		

1. RCP Zoryon® sirop et gélule, Décembre 2018.
2. AFSAPS. Recommandations de bonne pratique. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte, 2010.

CONVERSION À DOSE FIXE, CHEVAUCHEMENT AVEC LE TRAITEMENT OPIOÏDE ANTÉRIEUR (3DS)¹

PROTOCOLE 3DS

Relais progressif pour éviter un syndrome de sevrage lié à l'arrêt de l'opioïde antérieur et pour laisser le temps à la méthadone de saturer les graisses.

CALCUL DE LA DOSE D'INITIATION DE ZORYON® (J0)	DOSE JOURNALIÈRE DE ZORYON®	DOSE UNITAIRE DE ZORYON®
Opiode précédent > MEO	30-90 mg > MEO/4 90-300 mg > MEO/6 > 300 mg > MEO/8	1/3 MEO
		30 mg max par prise

Un calculateur en ligne est disponible pour la conversion de la posologie de l'opioïde précédent en MEO : <https://opioconvert.fr>

JOURS	NOMBRE DE DOSES METADONE	RECOMMANDATIONS ANCIEN OPIOÏDE
J1	1 2 3	+ 1/2 diminution de 50% de l'ancien opioïde à J0
Possibilité de 3 doses supplémentaires en cas de réapparition de la douleur		
J2	1 2 3	+ 1/4 diminution à nouveau de 50% de l'ancien opioïde à J0
Possibilité de 3 doses supplémentaires en cas de réapparition de la douleur		
J3	1 2 3	STOP Arrêt de l'ancien opioïde
Possibilité de 3 doses supplémentaires en cas de réapparition de la douleur		
J4	1 2 3	
J5	1 2 3	
Possibilité de 3 doses supplémentaires en cas de réapparition de la douleur		
Évaluation du risque de surdosage à J4 - J5 en particulier somnolence et fréquence respiratoire		
J6	1 2 3	
Possibilité de 3 doses supplémentaires en cas de réapparition de la douleur		
POURSUITE DU TRAITEMENT AVEC 2 À 3 DOSES PAR JOUR AVEC ADAPTATION ÉVENTUELLE DE LA POSOLOGIE		
La fréquence des prises sera adaptée par le prescripteur dans le but de soulager le patient durant 24h.		

Changement Rapide
Prise à la demande
Ratio Fixe pour dose unitaire

Changement Progressif
Prise fixe et interdoses
Ratio Progressif pour dose journalière

Protocole par autocontrôle de la dose par le patient, sans chevauchement avec le traitement opioïde antérieur

protocole « à la demande », DEM

- arrêt de l'opioïde précédent avec relais d'emblée par la méthadone sans chevauchement,
- administration à la demande par le patient
- Modalités de conversion :

Conversion de la posologie de l'opioïde à arrêter en Morphine Equivalent Oral (MEO) selon les ratios habituels. Vérification des 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 4ème et le 6ème jour,

La dose unitaire de méthadone représente 10 % de la dose en MEO 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 prises/jour,

- Une évaluation quotidienne est nécessaire : si le patient a pris plus de 3 doses par 24 heures la dose unitaire est augmentée de 30 à 50%,
- A partir du 6ème jour, possibilité de passer à 2 prises par 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, 1/6ème de la dose fixe des 24 h pourra être administrée toutes les 3 heures.



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

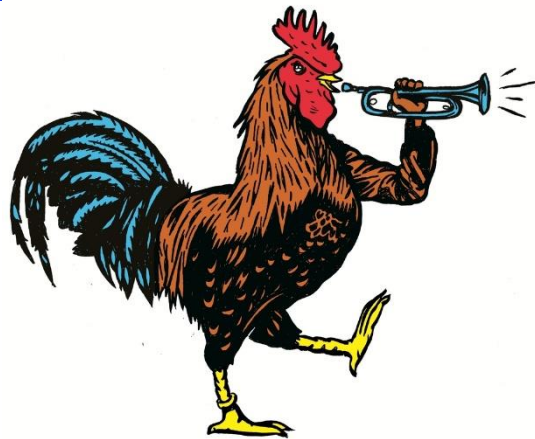
Protocole de conversion à dose fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur (3DS):

- Ce protocole repose sur le principe d'un relais progressif pour éviter un syndrome de sevrage lié à l'arrêt de l'opioïde antérieur.
- Modalités de conversion :
- Conversion de la posologie de l'opioïde à arrêter en Morphine Equivalent Oral (MEO) selon les ratios habituels. Vérification des autres médicaments pris par le patient susceptibles de pouvoir interagir avec la méthadone (voir rubrique 4.5),
- Utilisation d'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 en MEO par jour (diviser par la dose MEO pour obtenir la dose de méthadone à administrer),
 - 6:1 pour les patients qui recevaient entre 90 et 300 mg en MEO par jour,
 - 8:1 pour les patients qui recevaient plus de 300 mg en MEO par jour,
- Répartition de la méthadone en 3 prises (dose de 24 h/3) par voie orale sur 24 heures sans dépasser 30 mg par prise,
- Diminution de 50% de la posologie de l'ancien opioïde au moment de la rotation et à nouveau le lendemain puis arrêt. 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 de saturer les graisses).
- Possibilité pour le patient d'avoir 3 doses supplémentaires de même posologie de méthadone que la titration en cas de réapparition de la douleur de J1 à J3,
- Evaluation du risque de surdosage à J4 – J5, en particulier somnolence et fréquence respiratoire. Adaptation de la posologie de méthadone en fonction de la qualité du soulagement et de la tolérance et maintien de 3 prises par jour.



CEAD

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Original Article

Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: The EQUIMETH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain)



Philippe Poulain, Marie-Pierre Berleur, Shimsi Lefki, Danièle Lefebvre, Gisèle Chvetzoff, Eric Serra, Fibra Tremellat, Alain Derniaux, and Marilène Filbet, and the EQUIMETH2 Study Group

Polyclinique de l'ormeau (P.P.), Tarbes; Assistance Publique—Hôpitaux de Paris (M.-P.B.), Paris; Laboratoires Bouchara-Recondati (S.L.), Puteaux; Centre Oscar Lambret (D.L.), Lille; Centre Léon Bérard (G.C.), Lyon; CHU Nord (E.S.), Amiens; CHU L'Archet2 (F.T.), Nice; CHI Alpes du Sud (A.D.), Gap; and ; CH Lyon Sud (M.F.), Pierre Bénite, France

Abstract

Context. In the European Association for Palliative Care recommendations for cancer pain management, there was no consensus regarding the indications, titration, or monitoring of methadone.

Objectives. This national, randomized, multicenter trial aimed to compare two methadone titration methods (stop-and-go vs. progressive) in patients with cancer-related pain who were inadequately relieved by or intolerant to Level 3 opioids.

Methods. The primary end point was the rate of success/failure at Day 4, defined as pain relief (reduction of at least two points on the visual scale and a pain score <5 for two consecutive days) and no overdose (Rudkin scale ≥ 3 and respiratory rate <8 /minute). The patients were followed for two months after enrollment.

Results. The cancer-related pain characteristics of the 146 patients were as follows: 16% were nociceptive, 85% experienced breakthrough pain, and 84% had mixed types of pain. The reasons for switching to methadone were a lack of efficacy that was either isolated (56%) or associated with intolerance (38%). Adequate pain relief was obtained in 80% of the patients (median of three days in both groups [$P = 0.12$]) and lasted until D56. The rate of success/failure was approximately 40% at Day 4 in both groups, with overdoses in 13% of the patients throughout the study. The two methods were considered equally easy to perform by nearly 60% of the clinicians.

Conclusion. Methadone is an effective and sustainable second-line alternative opioid for the treatment of cancer-related pain. The methods of titration are comparable in terms of efficacy, safety, and ease of use. *J Pain Symptom Manage* 2016;52:626–636 © 2016 American Academy of Hospice and Palliative Medicine. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Key Words

Cancer pain, methadone, opioid

Dr Erwan Treillet

Tableau 9. Études comparatives de protocoles d'instauration d'un traitement par méthadone.

	Auteur	SAG ou Conversion Progressive	Ratio	DF+ID ou AL	Etude	Remarque
Comparaison DP ou 3DS Avec DF et Ratios progressifs pour les 2 groupes	Moksnes, 2011 (101)	SAG ou DP	1:4 pour EMO 30–90 mg/j 1:6 pour 91–300 mg/j 1:8 pour 301–600 mg/j 1:10 pour 601–1 000 mg/j 1:12 > 1 000	DF + ID ID = 1/6 ^e de DF	Prospective ouverte multicentrique, 42 patients	Tendance à plus de douleur dans le groupe SAG et significativement plus d'abandons de protocole (6 contre 1 dans groupe DP) et trois EI graves le protocole SAG ne doit pas remplacer le 3DS
Comparaison CP (3DS) + DF + Ratios progressifs et SAG + AL + Ratio fixe	Poulain, 2016 (135)	SAG et AL ou DP et DF	Pour groupe AL : 1:10 Pour groupe DF : 1:4 pour EMO entre 30 et 90 mg/j 1:6 EMO 91-300 mg/j 1:8 EMO > 300 mg/j	AL:/h (max 6/j) max 30 mg DF : x 3/j max 30 mg ID : = 1/3 de DF quotidienne max 3 prises	Prospective multicentrique 144 patients Critère composite d'efficacité/échec avec EN < 5 et diminution de 2 pt d'EN/overdose (bradypnée < 8 et/ou score de Rudkin ≥ 4) pas de différence entre les 2 groupes (39,4% dans le groupe SAG+AL+Ratio fixe et 46,6 % dans le groupe DP + DF + Ratio progressif) Succès 80 % dans les 2 groupes	Pas de significativité pour un protocole ou l'autre Préférence des auteurs pour le groupe SAG + AL + Ratio fixe, notamment car nombre très important de déviations de protocole dans le groupe DP + DF + Ratio progressif : 60 % contre 30 % dans l'autre groupe (les excluant de l'analyse per protocole)

CP : conversion progressive ; SAG : stop and go ; DP : décroissance progressive ; AL : Ab libitum ; DF : dose fixe de méthadone ; ID : inter-dose ; EMO : équivalent Morphine

Methadone Switching for Cancer Pain:
A New Classification of Initiation Protocols,
Based on a Critical Literature Review

Erwan Treillet,^{1-3,1} Olivier Giet,⁴ Stéphane Picard,⁵ Sophie Laurent,⁶ and Laure Seresse⁷

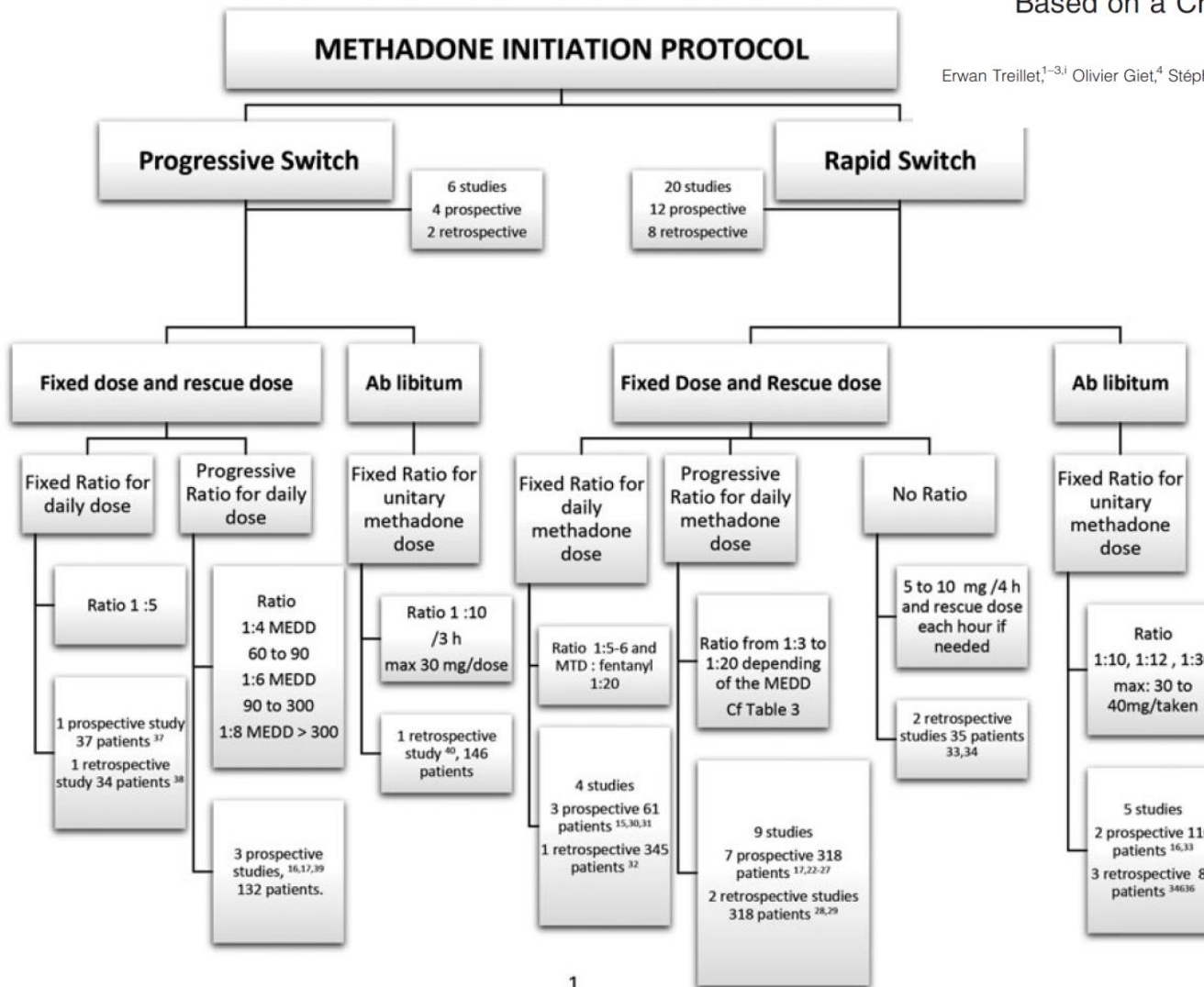


FIG. 2. Protocol classification.

3 variables

- Changement
 - Rapide
 - progressif

- Prises
 - Dose fixe et Dose de Secours (de méthadone ou d'un opioïde)
 - Ad libitum – A la demande

- Calcul de doses - Ratios:
 - Fixe souvent pour des calculs de doses unitaires
 - Progressif en fonction de l'EMO pour des calculs de dose journalière pour les prises systématiques

Methadone Switching for Cancer Pain:
A New Classification of Initiation Protocols,
Based on a Critical Literature Review

Erwan Treillet,^{1-3,1} Olivier Giet,⁴ Stéphane Picard,⁵ Sophie Laurent,⁶ and Laure Seresse⁷

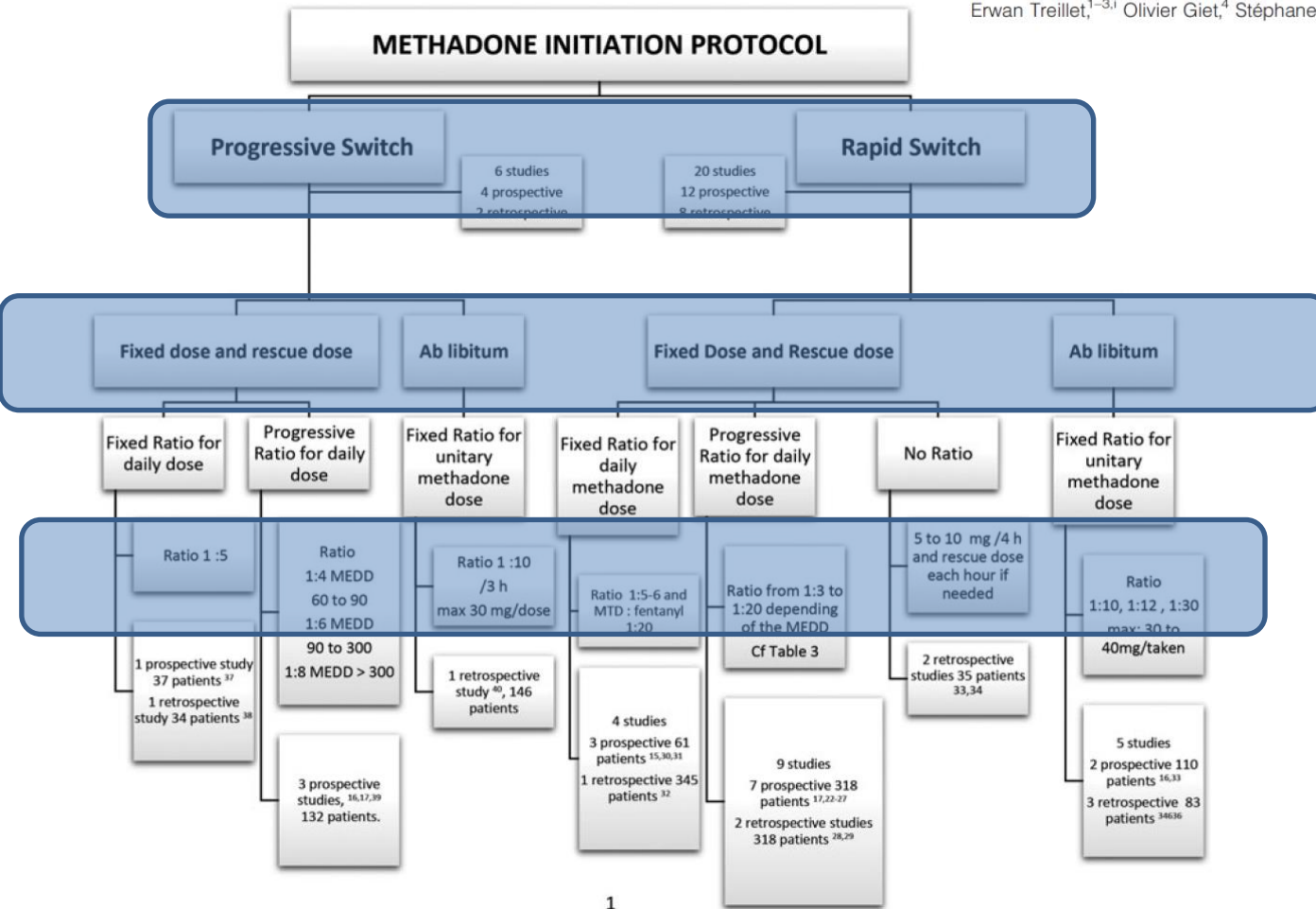


FIG. 2. Protocol classification.

TABLE 2. METHADONE INITIATION PROTOCOL, WHICH IS THE MOST DESCRIBED IN THE LITERATURE

<i>Protocols</i>	<i>Prospective study</i>	<i>Retrospective study</i>	<i>No. of patients</i>
“Rapid conversion—fixed dose—progressive ratio”	7	2	426
“Rapid switch—fixed dose with rescue dose—fixed ratio for daily dose” protocol	3	1	407
“Rapid switch— <i>ad libitum</i> —fixed ratio for unitary dose” protocol	2	3	191
“Progressive switch—fixed dose with rescue dose—progressive ratio for daily dose” protocol	3	0	132
“Progressive switch—fixed dose with rescue dose—fixed ratio for daily dose” protocol	1	1	71
“Progressive switch— <i>ad libitum</i> —fixed ratio for unitary dose” protocol	0	1	145
“Rapid switch—fixed dose rescue dose—no ratio” protocol	0	2	35
Total	16 ^a	10	1407

^aTwo studies with two protocols (Moksnes et al.,¹⁸ and Poulain et al.¹⁷).

Methadone Switching for Cancer Pain:
A New Classification of Initiation Protocols,
Based on a Critical Literature Review

Erwan Treillet,^{1-3,1} Olivier Giet,⁴ Stéphane Picard,⁵ Sophie Laurent,⁶ and Laure Seresse⁷

Methadone Switching for Cancer Pain:
A New Classification of Initiation Protocols,
Based on a Critical Literature Review

Erwan Treillet,^{1-3,1} Olivier Giet,⁴ Stéphane Picard,⁵ Sophie Laurent,⁶ and Laure Seresse⁷

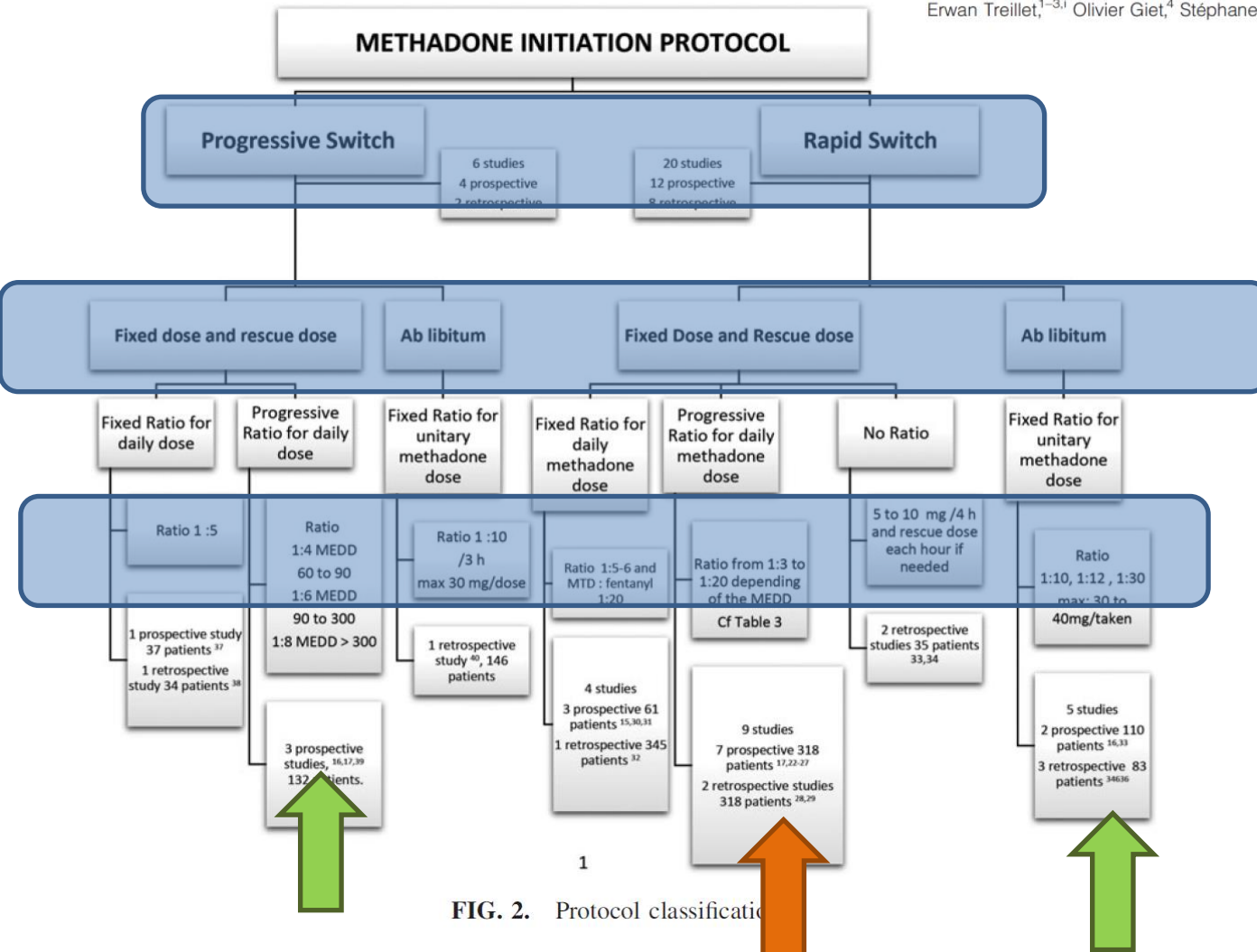
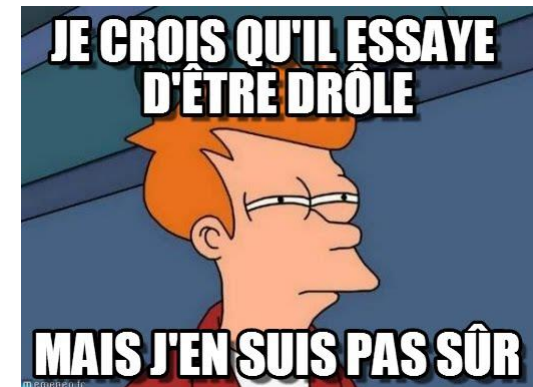


FIG. 2. Protocol classification

Si les protocoles se valent tous comment et pourquoi les comparés?



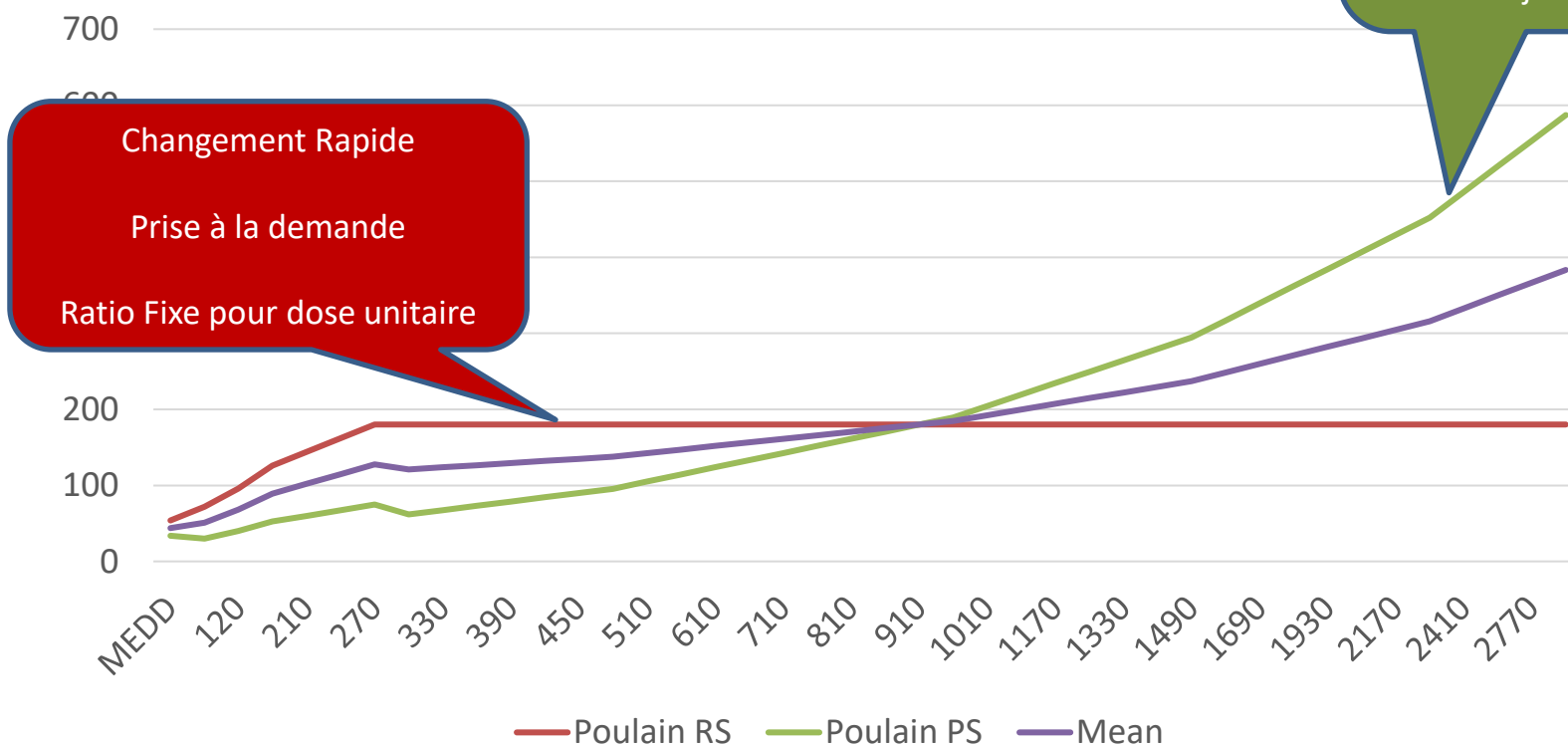


Point d'attention: les doses calculées

21ÈME JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES EN SOINS PALLIATIFS 3ÈME JOURNÉE DOULEUR ET CANCER

EN PARTENARIAT AVEC L'AFSOS ET LA SFETD

Comparaison des doses total quotidienne de méthadone Ra Switch- Progressive Switch



Changement Rapide
Prise à la demande
Ratio Fixe pour dose unitaire

Changement Progressif
Prise fixe et interdoses
Ratio Progressif pour dose journalière

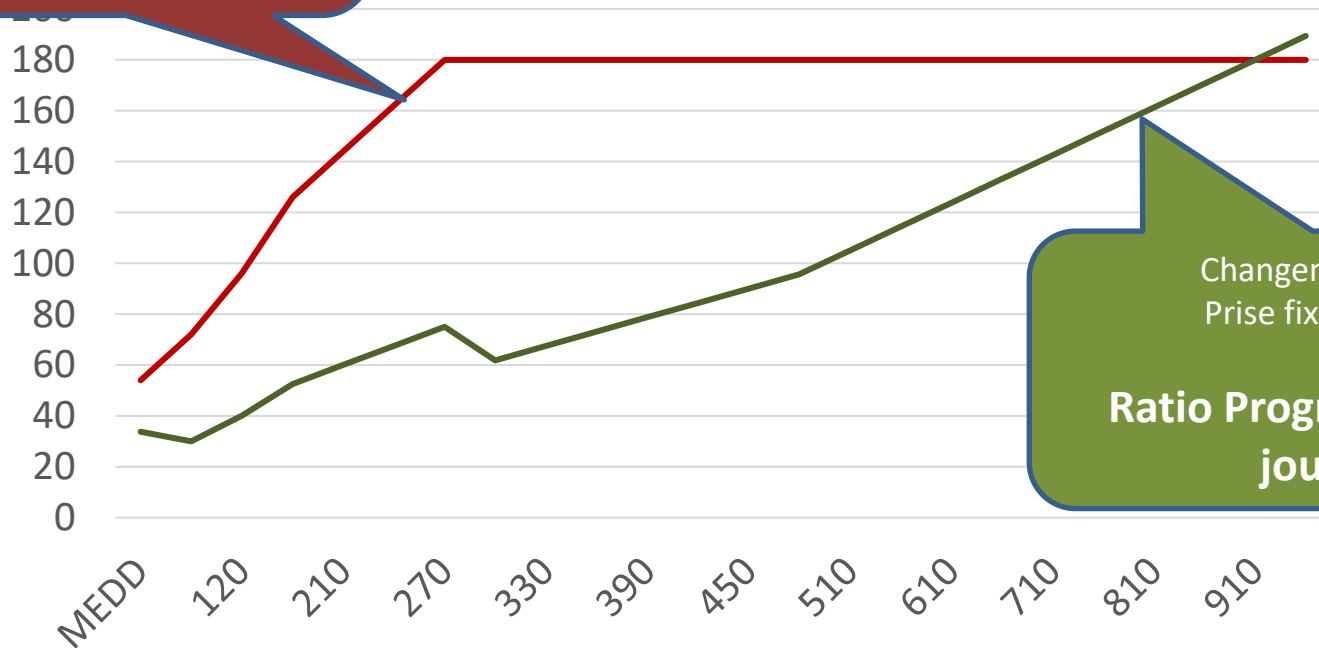
21ÈME JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES EN SOINS PALLIATIFS 3ÈME JOURNÉE DOULEUR ET CANCER

EN PARTENARIAT AVEC L'AFSOS ET LA SFETD

Changement Rapide
Prise à la demande

Ratio Fixe pour dose unitaire

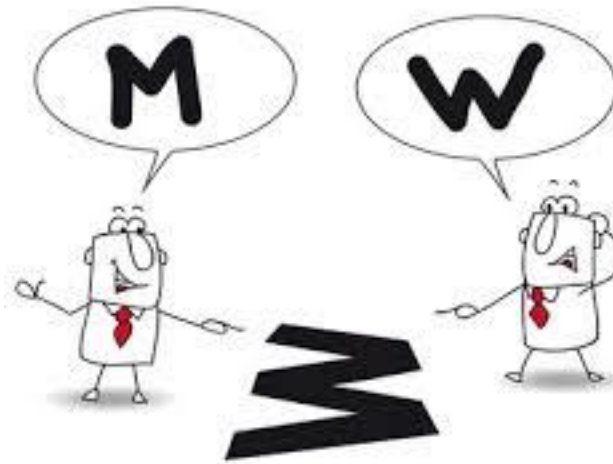
Comparaison pour MEDD <1000mg



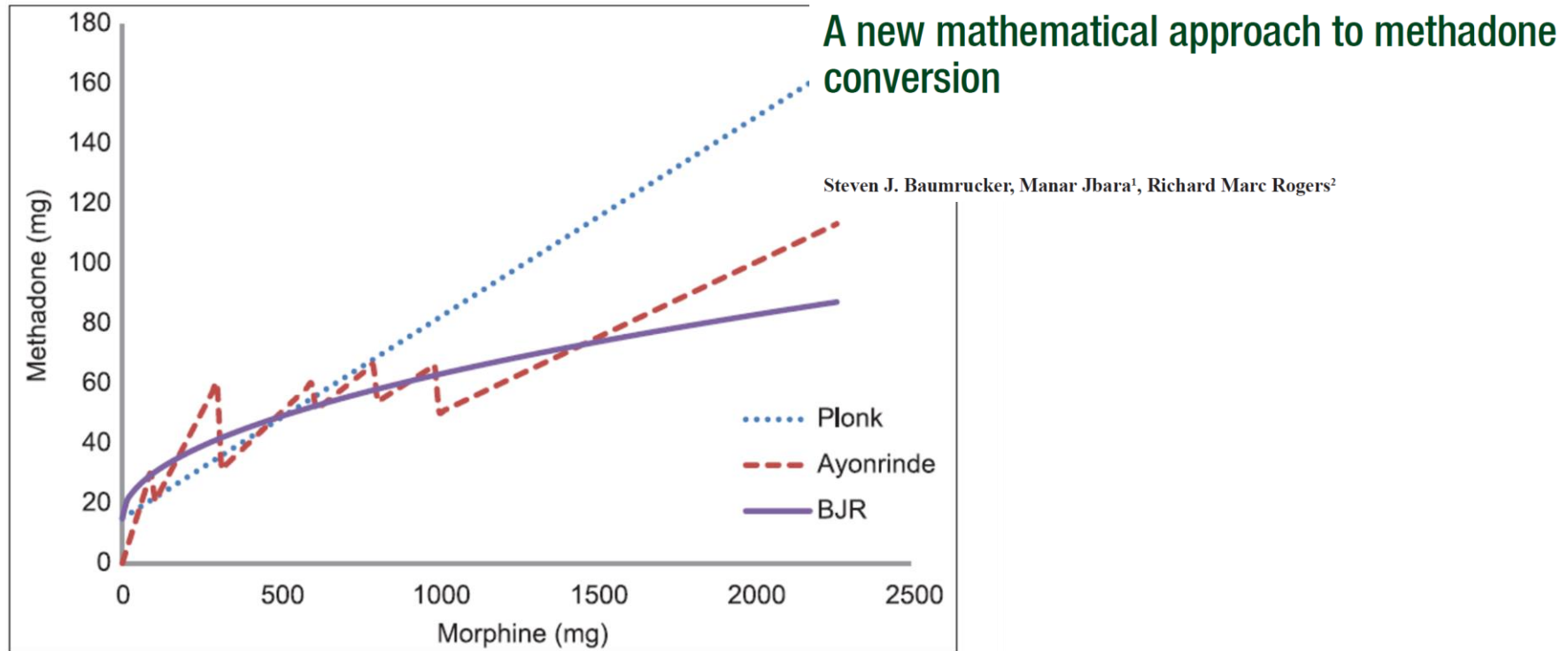
Changement Progressif
Prise fixe et interdoses

Ratio Progressif pour dose journalière

— Poulain RS — Poulain PS



Une autre approche

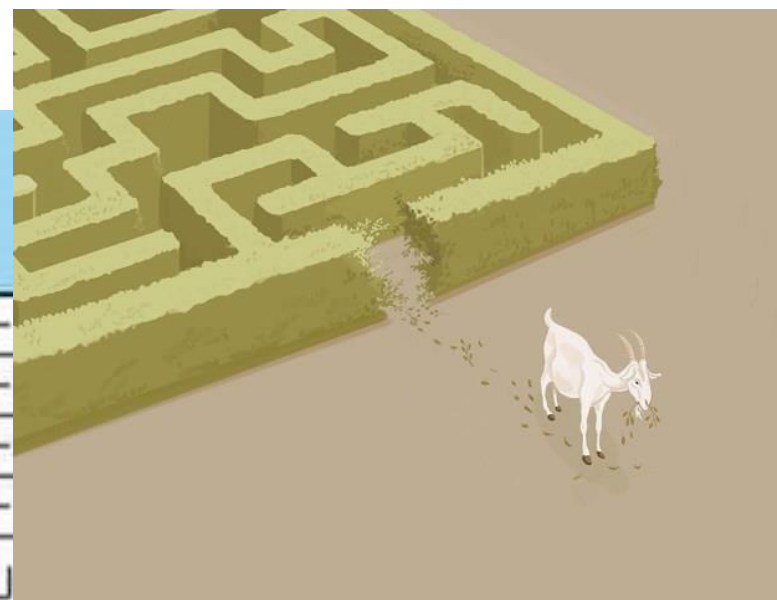


Graph 4: Superposition of Plonk, Ayonrinde, and BJR

$$\text{Methadone (mg per day)} = \sqrt{2,3 \times \text{MEDD}(mg)} + 15$$

$$\text{Methadone (mg per day)} = \frac{\text{MEDD}}{15} + 15 \quad (45)$$

Et qu'est ce qu'on fait avec tout ça?...



7 études de "haute qualité méthodologique".

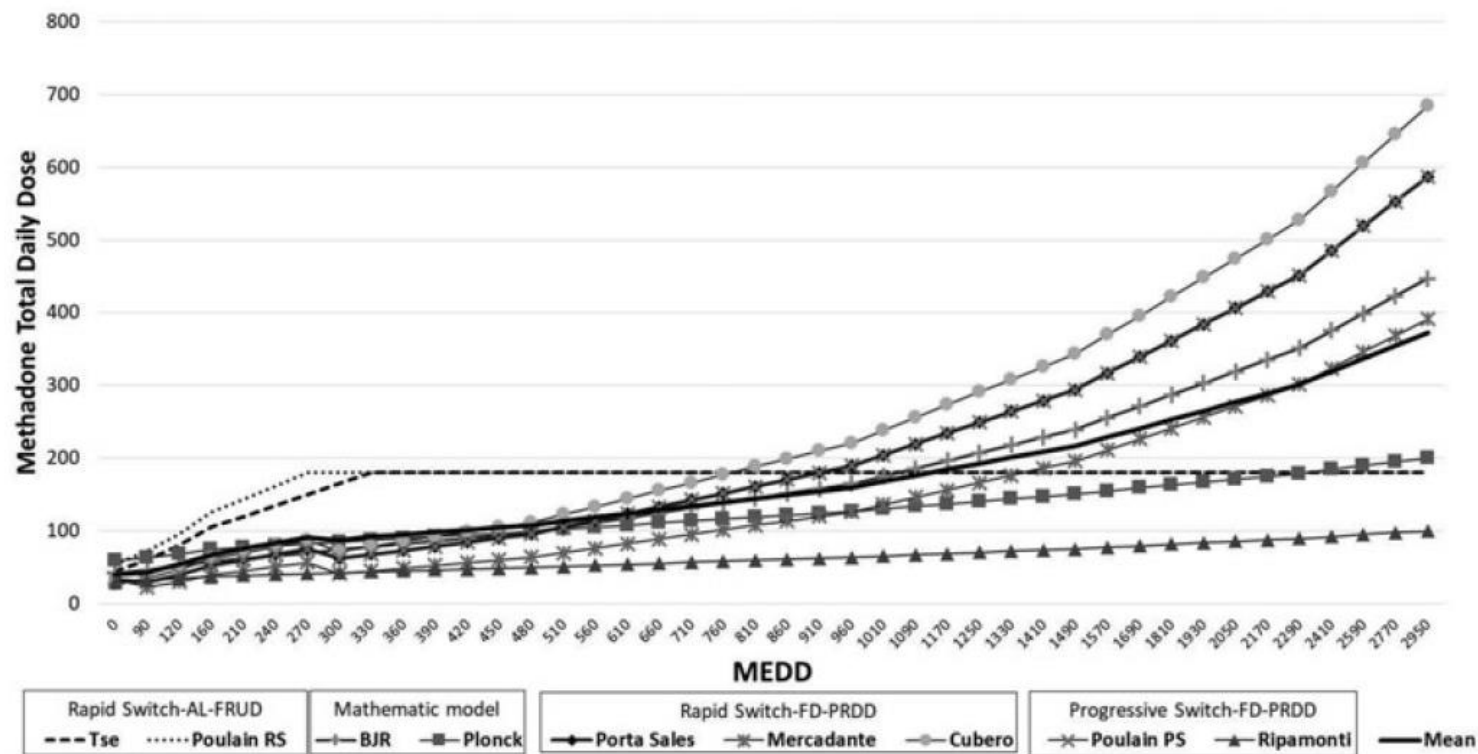
- prospective, multicentrique ou avec au moins 50 patients,
- à l'exception de Ripamonti (prospective et monocentrique avec 37 patients) car protocole connu, considéré par certains comme référence.

TABLE 4. "HIGH QUALITY" PROTOCOLS

<i>Protocol</i>	<i>Article</i>	<i>Methods</i>	<i>Initiation mode</i>	<i>Administration mode</i>	<i>Dose calculation mode and ratios</i>	
"Rapid switch—fixed doses and rescue dose—progressive daily ratio" protocols	Mercadante et al. ²⁴	Prospective Open Multicentric Clinical Trial 50 patients	Rapid switch	3 fixed doses per day	Rescue dose 1/6 of the daily methadone dose	1:4 MEDD <90 1:8 MEDD 90 to 300 1:12 MEDD >300
	Cubero and del Giglio ²⁸	Prospective Randomized Monocentric Clinical Trial 50 patients	Rapid switch	2 fixed doses per day	Rescue dose 1/4 of the daily dose	4:1 MEDD 30 to 90 mg 6:1 MEDD 90 to 300 mg 8:1 MEDD >300 mg
	Porta-Sales et al. ²⁹	Prospective Open Monocentric Clinical Trial 145 patients	Rapid switch	3 fixed doses	1/6 of the daily dose (three times a day maximum)	1:4 MEDD 30 to 90 1:6 MEDD 91 to 300 1:8 MEDD >300
"Progressive switch—fixed dose and rescue dose—progressive daily ratio"	Ripamonti et al. ⁴²	Prospective Open Monocentric Clinical Trial 38 patients	Progressive switch $\geq 30\%$	3 fixed doses per day	Previous opioid	1:4 MEDD 60 to 90 1:6 MEDD 90 to 300 1:8 MEDD >300
	Poulain et al. ¹⁷	Prospective Randomized Multicentric Clinical Trial 73 patients/144	Progressive switch 50% first day 25% the second	3 fixed doses per day	1/3 of daily dose three times a day	1:4 MEDD 30 to 90 1:6 MEDD 91 to 300 1:8 MEDD >300 30 mg maximum per dose
"Rapid switch—ad libitum—fixed unitary ratio" protocol	Poulain et al. ¹⁷	Prospective Randomized Multicentric Clinical Trial 73 patients/144	Rapid switch	<i>Ad libitum</i> /1h if needed six times a day maximum		1:10 30 mg maximum
	Tse et al. ³⁷	Prospective Open Multicentric Clinical Trial 37 patients	Rapid switch	<i>Ad libitum</i> /3h if needed		1:12 30 mg maximum



Methadone total daily dose in different protocols



21ÈME JOURNÉE D'ACTUALITÉS MÉDICALES EN SOINS PALLIATIFS

3ÈME JOURNÉE DOULEUR ET CANCER

EN PARTENARIAT AVEC L'AFSOS ET LA SFETD

Ce tableau présente les posologies calculées à partir d'études prospectives d'instauration de méthadone.

		CHANGEMENT RAPIDE						CHANGEMENT PROGRESSIF				Modèle mathématique		
Dose d'Equivalent Morphine Orale EMO quotidienne (mg)	Auteurs	Porta Sales, 2016	Mercadante, 2001	Cubero 2010	Modèle chinois de Tse, 2003	Poulain 2016	Modèle de Milan Ripamonti, 1998	Poulain 2016	Conversion progressive Dose fixe et interdose 1/10ème ratio progressifs	Conversion progressive Dose fixe et interdose 1/3ème ratio progressifs	BMJ	Plonck	Calcul de dose par formule mathématique	
													Calcul de dose journalière uniquement hors interdose	Calcul de dose journalière uniquement hors interdose
300	Méthadone (mg) maximum par jour.	75,00	56,25	87,50	150,00	180,00	65	75	dose total avec 3 interdoses de 1/3	82,54	70,00	dose total avec 3 interdoses de 1/6	61,90	52,50
		Dose fixe, interdose et fréquence						Dose fixe, interdose et fréquence				Dose sans interdose		
		Dose Fixe (mg) (=1/3 de la dose totale journalière)						Dose Fixe (mg) (=1/3 de la dose totale journalière)				Dose sans interdose		
		Fréquence des doses fixes						Fréquence des doses fixes				Fréquence des doses fixes		
		Interdoses (1/6ème de la dose quotidienne)						Interdoses (1/4ème de la dose quotidienne)				Interdoses (1/6ème de la dose quotidienne)		
		Fréquence Interdoses (/)						Fréquence Interdoses (/)				Fréquence Interdoses (/)		
		DETAILS						DETAILS				DETAILS		
		1:4 pour EMO 30-0						1:4 pour EMO 0				1:4 pour EMO 0		
		1:6 EMO 91-300mg/l						1:6 EMO 91-300mg/l				1:6 EMO 91-300mg/l		
		1:8 EMO >300mg/l						1:8 EMO >300mg/l				1:8 EMO >300mg/l		
		Soit Méthadone (mg) par jour en systématique						Soit Méthadone (mg) par jour en systématique				Soit Méthadone (mg) par jour en systématique		
		Prospective ouverte Monocentrique, 145 patients ambulatoire						Prospective ouverte Monocentrique Clinical Trial 50 patients				Prospective Randomized Multicentric Clinical Trial 50 patients		
		pas d'écart minimum entre chaque prise décrit. Si toutes les doses de méthadone utilisées, prise d'interdose de l'opioïde.						pas d'écart minimum entre chaque prise décrit.				3 heures entre chaque prise		
		Méthadologie						Méthadologie				Méthadologie		
		Remarque						Remarque				Remarque		

J Pharmacol Pharmacother. 2016 Apr-Jun; 7(2): 93-95. A new mathematical approach to methadone conversion. Steven J. Baumrucker, Manar Jbara, 1 and Richard Marc Rogers 2

J Palliat Med. 2005 Jun; 8(3): 478-9. Simplified methadone conversion. Plonk WM.

Porta-Sales I, Garzon-Rodriguez C, Villavicencio-Chavez C, Lorenz-Torrome S, Gonzalez-Barboto J. Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study. Oncologist 2016; 21(8):981-7



QUE FAIRE QUAND:

La voie PO n'est plus possible
La méthadone est mal tolérée
Nécessité de changement

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Janvier 2020

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

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

► Arrêt de la méthadone orale

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale :

- il est possible de changer d'opioïde avec un ratio de 1:1 entre méthadone et morphine IV ;
- il est possible d'utiliser la méthadone IV (disponible par le biais d'ATU nominative) en divisant la dose de méthadone orale par 2 (ratio de 1:0,5).

DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

PDTAUT_FOR038 V.05

Document à faxer à l'ANSM, au 01 55 87 36 12

Patient

NOM (3 prem. lettres)	PRENOM (2 prem. lettres)	Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Date de naissance (JJ/MM/AAAA)	Poids (en kg)
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>

Médicament (NOM ou DCI, dosage, forme pharmaceutique)

Posologie Durée de traitement

Indication pour laquelle est demandée l'ATU

J'atteste que le patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique en cours.

• **Le médicament figure dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM et le patient ne peut être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte si elle existe :**

J'atteste que la prescription répond aux critères d'octroi d'une ATU nominative pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande.

La présente prescription ne répond pas à au moins un des critères d'octroi ou il n'existe aucun critère d'octroi mentionné dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande. Dans ce cas, justifier la demande ci-dessous.

• **Le médicament ne figure pas dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM : veuillez justifier la demande** ci-dessous**

****Justification de la demande** (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, données bibliographiques ...) Joignez toutes pièces utiles et le motif de refus de l'ATU de cohorte, le cas échéant.

En cas de renouvellement, **les informations supplémentaires suivantes sont demandées :**

Données relatives à l'**efficacité** du traitement instauré

Des **effets indésirables** ont-ils été observés ? oui* non

* si oui, précisez (nature, intensité, durée...)

***Si oui, vous devez déclarer cet effet indésirable sur le site www.signalement-sante.gouv.fr (ou directement auprès de votre CRPV), ou selon les modalités du protocole d'utilisation thérapeutique, s'il existe.**





« On a peur de ce que l'on ne comprend pas »



- ▶ McKenna M, 2011 3 patients
- ▶ Haughey C, 2012. 10 patients
- ▶ Salpeter SR, 2013 240 patients analyse rétrospective assez complexe
- ▶ ***ne permettant pas de conclure à l'efficacité de la méthadone en co-analgésique***

- Wallace 2013 20 patients

- huit (40%) patients sont améliorés (diminution de l'EN ≥ 2) à 1 mois au moins avec des doses faibles de méthadone en association :
- 4,4 +/- 1,4 mg/j initialement et 5,5 +/- 5,9 mg/j à 1 mois et EMO = 338 +/- 217,8 mg/j initialement et 332 +/- 191 mg/j à 1 mois.

- Courtemanche 2016 146 patients

- 72 patients répondeurs sur 146 (> 30 % de diminution d'EN)
- doses faibles de méthadone (3 mg en moyenne, pour 157 mg EMO).

▶ La conclusion de l'HAS :

1.2.2 Association méthadone et opioïdes

Ainsi, même si les caractéristiques pharmacologiques de la méthadone pourraient la soutenir, il existe peu d'éléments solides pour soutenir cette pratique.

Co analgésie

- ▶ **Peu d'études**
- ▶ **5 études rétrospectives:**
 - ▶ **419 patients (3 à 240) résultats très variables**
- ▶ **1 prospective instauration opioïde fort: morphine seul vs morphine + méthadone (2,5x2) (plus rapide)**

TABLE 4. Pain Intensity According to a Numerical Rating Scale (Mean \pm SD) Before Treatment (T0) and After 2 Weeks and 1, 2, and 3 Months

Times	Methadone+		P
	Morphine	Morphine	
T0	8.3 \pm 1.7*	7.9 \pm 1.4†	1.000
2 wk	3.6 \pm 3.0*	6.6 \pm 1.8†	0.001
1 mo	3.5 \pm 3.5†	4.2 \pm 2.9‡	1.000
2 mo	2.3 \pm 3.4‡	3.8 \pm 3.2§	0.814
3 mo	1.3 \pm 2.4	2.8 \pm 2.6¶	1.000

P-descriptive level of the generalized estimation equation with Bonferro correction.

*21.
†20.
‡15.

Clin J Pain • Volume 37, Number 9, September 2021

ORIGINAL ARTICLE

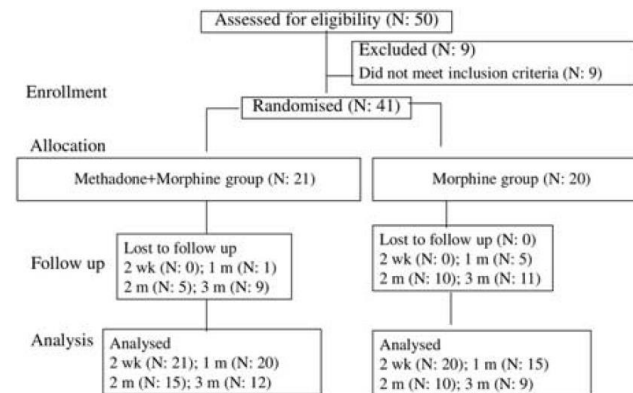


FIGURE 1. CONSORT flowchart.

A Randomized Controlled Trial Evaluating the Analgesic Effect of the Combination of Methadone With Morphine for Cancer Related Pain

Feliciano C.N. Duarte, MD, Leonardo H.d.C. Ferraro, PhD,
Alessandra Ferreira, MD, and Rioko K. Sakata, PhD



- 410 patients 96% en co analg
- 7 à 21mg (dernière 24h)



- A pain-relieving effect was reported in 94% of the patients.
- Adverse effects were seen in 20% of the patients; none of these was severe.

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 23, Number 2, 2020
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2019.0253

The Use of Low-Dose Methadone as Add-On to Regular Opioid Therapy in Cancer-Related Pain at End of Life: A National Swedish Survey in Specialized Palliative Care



Per Fürst, MD,^{1,2} Staffan Lundström, MD, PhD,^{1,2} Pål Klepstad, MD, PhD,³⁻⁵ and Peter Strang, MD, PhD^{1,2}