

Accès Douloureux Paroxystiques : place des fentanyl d'action rapide

Dr Philippe Poulain

HAD RESAPY

65000 - Tarbes

Définition



Les médicaments des accès
douloureux paroxystiques du cancer

- **L'HAS** définit un accès douloureux paroxystique (ADP) comme:

« une exacerbation transitoire et spontanée d'une douleur chronique d'origine cancéreuse par ailleurs contrôlée par un traitement de fond à posologie stable ». [HAS 2014](#)

- **Russel K. Portnoy:**

« In the cancer population, the term breakthrough pain typically refers to a transitory flare of pain in the setting of chronic pain managed with opioid drugs. The prevalence and characteristics of this phenomenon have not been defined, and its impact on patient care is unknown. » [Pain 1990](#)

ADP: Une entité clinique réelle mais complexe

- **Selon la HAS (2014) :** « *Les accès douloureux paroxystiques (ADP) du cancer justifient l'utilisation de morphiniques d'action rapide par voie transmuqueuse [...] Tous ont le fentanyl pour principe actif, mais les formes galéniques diffèrent [...] L'utilisation dans cette indication des formes orales à libération immédiate de morphine est moins adaptée (délai d'action trop long). »*
- Haugen [2017] précise cependant que la plupart des définitions retrouvées sont en accord avec la définition de Portenoy (1990)
- La littérature reste assez hétérogène, et donne une prévalence des ADP variable d'une étude à l'autre, selon les paramètres choisis et retenus dans la définition des ADP

Prévalence des ADP

- Selon les définitions retenues pour la douleur de fond contrôlée, la prévalence des ADP varie 27 % à 91,3 % des patients de la population étudiée dans la littérature :
 - 91,3 % des patients (Herrero 2019), 84 % des patients (Poulain 2011), chiffres voisins de ceux retrouvés dans les études de Bruera 1992, Swanwick 2001, Mercadante 2010.
 - Ces chiffres diffèrent de ceux retrouvés dans des populations où la définition de la douleur de fond « contrôlée » était stricte : 27% (INCa 2011 : douleur habituelle faible avec pas ou peu retentissement sur le sommeil ou les activités y compris en dehors du domicile et <4 crises par jour) et 19,8 à 24,5% dans l'étude de Torbjorn (2018) avec un critère d'intensité ($\leq 4/10$ EN).

Fréquence des ADP

Le nombre d'ADP quotidien est variable selon les études, chez les patients dont la douleur de fond est correctement équilibrée :

- De 2 à 3 ADP par jour (Mercadante 2015, sur 1412 patients) (Mercadante 2018, sur 4016 patients), (Davies 2013, sur 1000 patients).
- L'étude de Poulain 2012 sur 514 patients, montre que 16,6% n'ont pas eu d'ADP, 33% moins de 2 ADP, 44,4% de 2 à 4 ADP et 23, 3% 4 et au-delà
- 4,2 ADP en moyenne par jour sur 417 patients (Ginies 2016)

Définition du traitement efficace à posologie stable

Un traitement efficace se définit par (SOR 2003) :

- Une douleur de fond absente ou d'intensité faible,
- Un respect du sommeil,
- Moins de 4 accès douloureux par jour avec une efficacité des traitements supérieure à 50 %,
- Des activités habituelles, qui bien que limitées par l'évolution du cancer, restent possibles ou peu limitées par la douleur,
- Les effets indésirables des traitements sont mineurs ou absents.

Ce qui n'est pas un ADP

- Si la douleur de fond n'est pas bien contrôlée, il ne s'agit pas d'ADP.
- Il peut s'agir d'un traitement inadapté, de l'évolution de la maladie, d'un échappement thérapeutique...
- Les accès douloureux de fin de dose ne sont pas des ADP et inciteront à réévaluer le traitement de fond : augmentation de dose notamment

Selon la HAS (juillet 2014):

« Les patients concernés et devant être traités par fentanyl transmuqueux, sont ceux prenant au moins :

- soit 60 mg par jour de morphine orale,
- soit 30 mg par jour d'oxycodone,
- soit 8 mg par jour d'hydromorphone orale,
- soit 25 µg par heure de fentanyl transdermique,
- soit une dose équi-analgésique d'un autre opioïde, et ce pendant au moins une semaine ».



. Quid des personnes âgées, des patients équilibrés avec moins de 60 mg/j d'équivalent morphine,

. Quid des insuffisants rénaux ou hépatiques,

. Quid des patients sous traitement concomitant interférant sur les cytochromes et traités par des opioïdes métabolisés par les mêmes cytochromes ?

Caractéristiques des ADP

- **ADP spontanés et imprévisibles :**

- Sans facteurs déclenchant identifiés **28 et 58 %** (2,3,6,7)
- Facteurs identifiés mais imprévisibles comme la toux, l'éternuement, les spasmes digestifs, vésicaux, les douleurs solaires, les céphalées ...

- **ADP prévisibles :**

- Lors d'actions volontaires du patient (mouvement, alimentation, défécation, miction, déglutition...)
- Provoqués par des soins (mobilisation, toilette,...) ou des actes médicaux à visée diagnostique ou thérapeutique.

1. Poulain et al, 2012 ; 2. Portenoy et al, 1990; 3. Zeppetella et al, 2000; 4. Davies et al 2013; 5. Smith et al, 2013; 6. HAS, 2011; Zeppetella et al, 2011

Caractéristiques des ADP ⁽¹⁻⁵⁾

- Leur intensité est décrite comme "**sévère**" par nature (1-4)
- Leur durée est majoritairement comprise entre **30 et 60 minutes** avec un écart compris entre **1 et 240 minutes**
- Le délai pour atteindre l'intensité maximale est **de quelques minutes** (2,5,6)

- **ADP spontanés et imprévisibles :**
 - Sans facteurs déclenchant identifiés **28 et 58 %** (2,3,6,7)
 - Facteurs identifiés mais imprévisibles comme la toux, l'éternuement, les spasmes digestifs, vésicaux, les douleurs solaires, les céphalées ...

- **ADP prévisibles :**
 - Lors d'actions volontaires du patient (mouvement, alimentation, défécation, miction, déglutition...)
 - Provoqués par des soins (mobilisation, toilette,...) ou des actes médicaux à visée diagnostique ou thérapeutique.

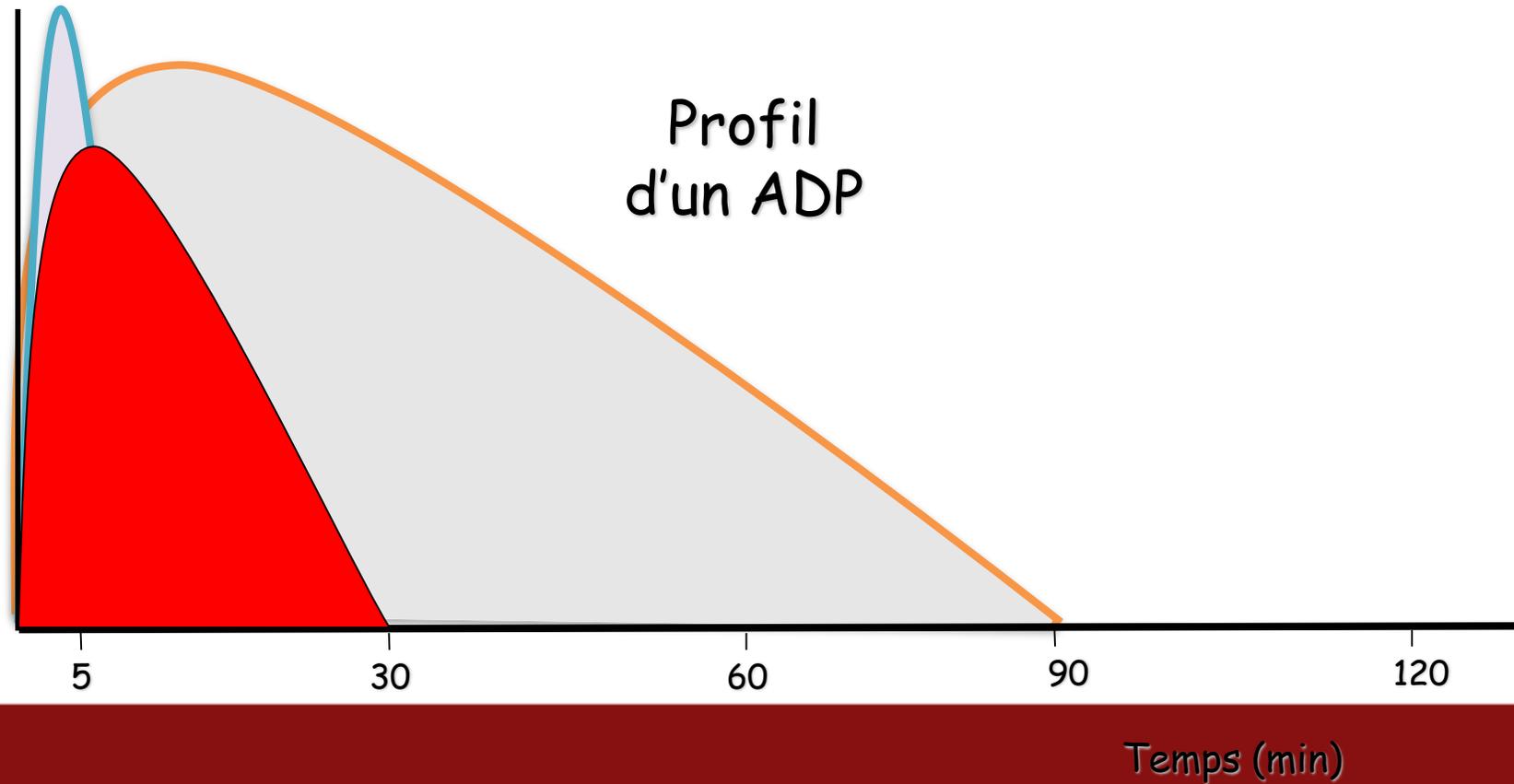
1. Poulain et al, 2012 ; 2. Portenoy et al, 1990; 3. Zeppetella et al, 2000; 4. Davies et al 2013; 5. Smith et al, 2013; 6. HAS, 2011; Zeppetella et al, 2011

Opiïdes recommandés pour traiter les ADP

Benett 2005



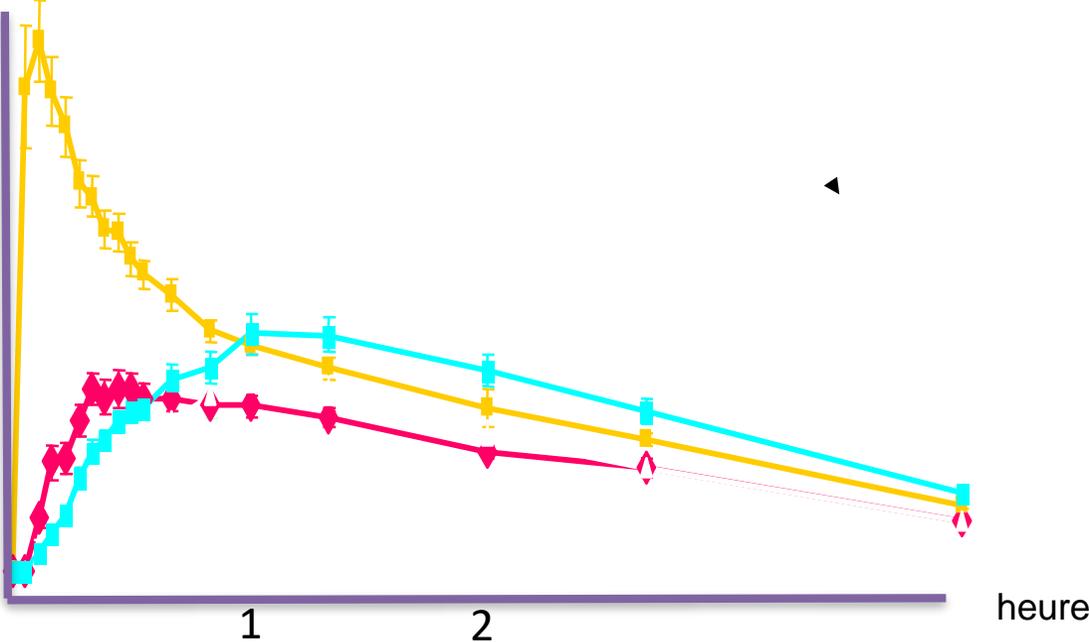
Les Accès Dououreux Paroxystiques (ADP)



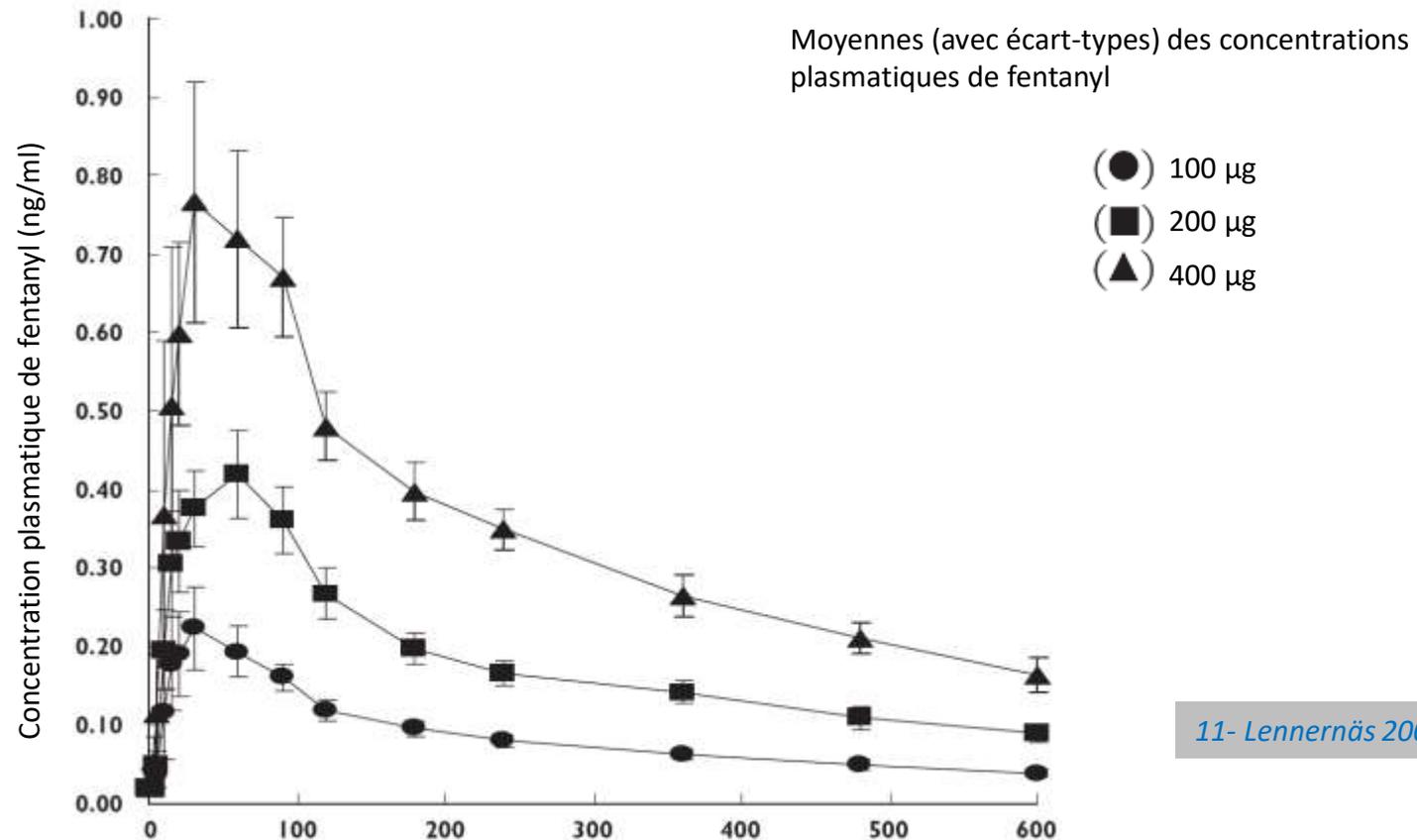
Cinétique du fentanyl en fonction de la voie d'administration

- 400 µg I.V.
- 400 µg FEBT
- 800 µg OTFC

Fentanyl
(ng/mL ± SEM)



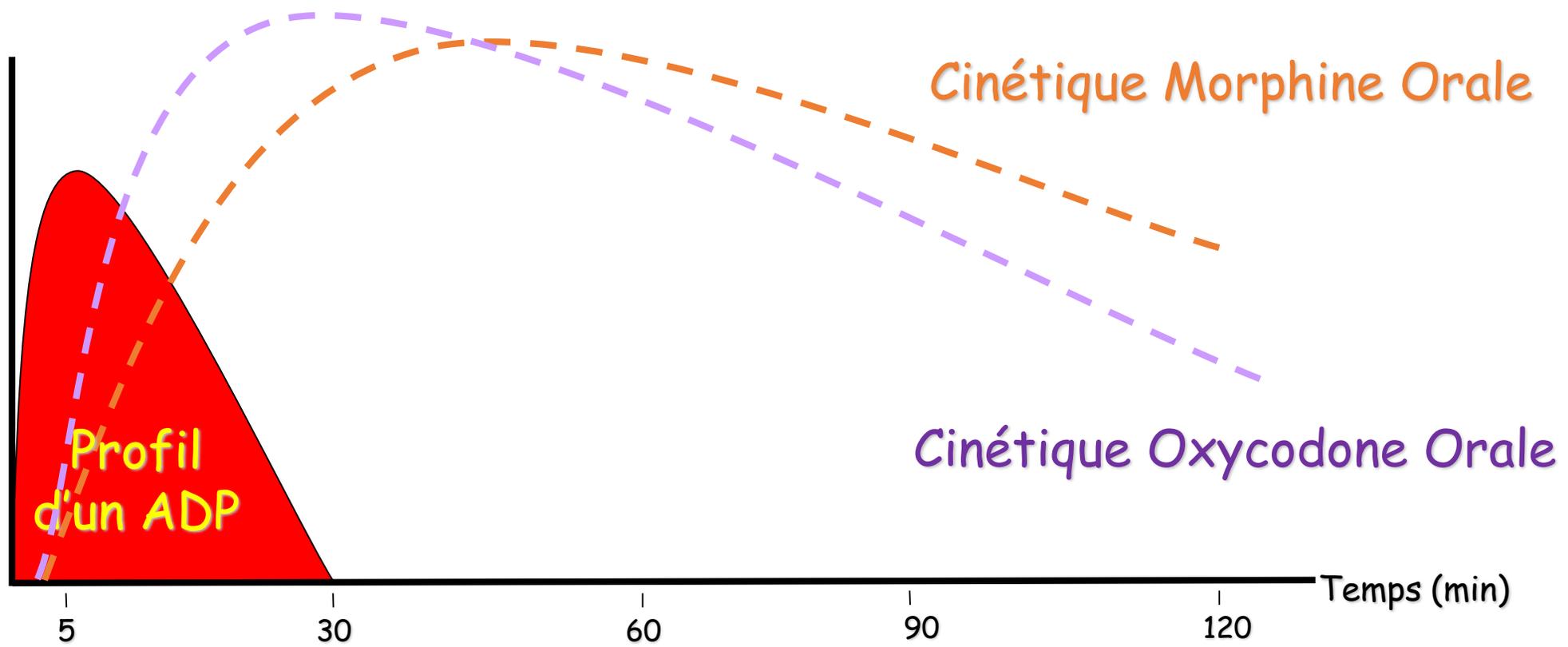
Comprimés sublingaux à dissolution rapide



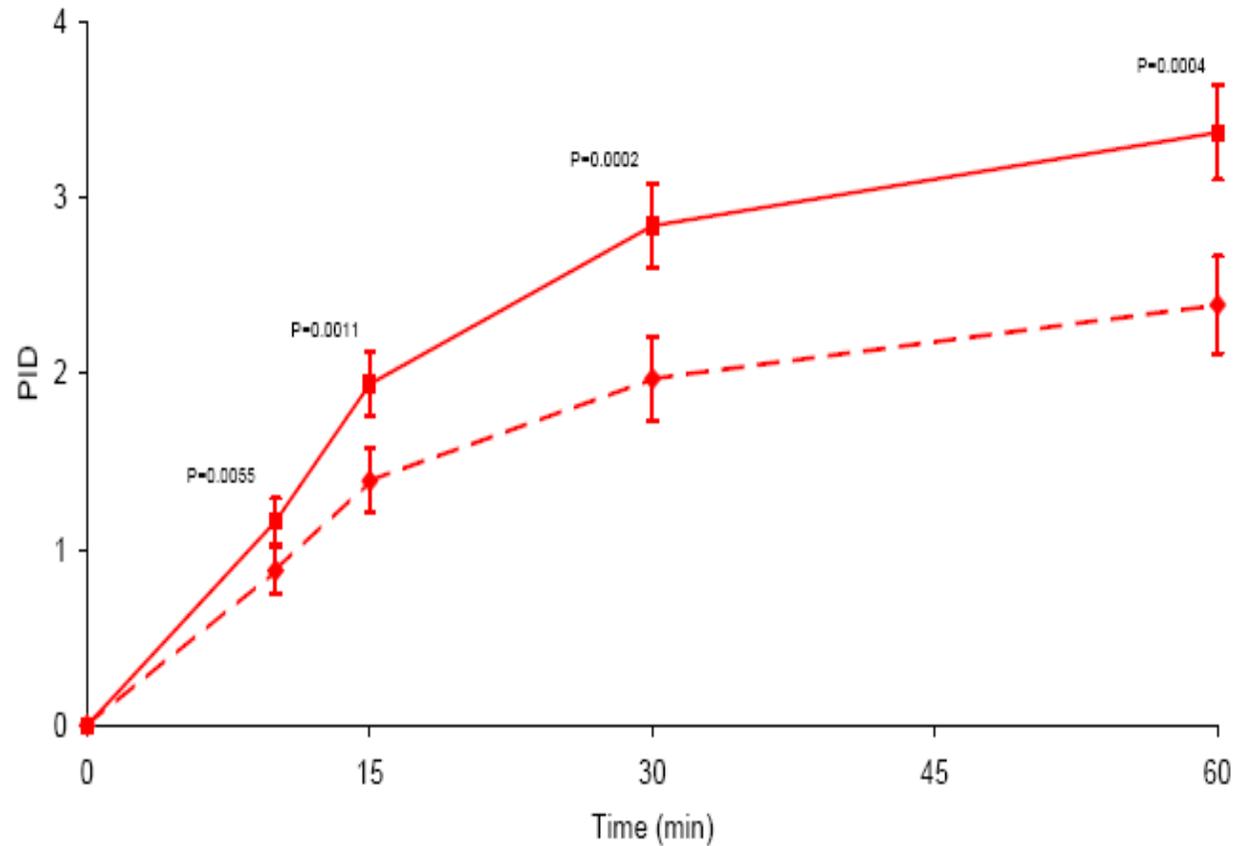
11- Lennernäs 2003

Méthodologie⁽¹¹⁾ : Étude randomisée en double aveugle réalisée en cross-over. 8 patients cancéreux, sous traitement continu d'opioïde oral (hors fentanyl), ont testé 3 dosages (100 µg, 200 µg, 400 µg) d'une nouvelle préparation de fentanyl à dissolution rapide, à 3 jours d'intervalle.

Critère primaire : évaluation de la pharmacocinétique d'une nouvelle forme sublinguale de fentanyl développée pour les ADP.



Soulagement significatif dès la 10^{ème} minute ($p=0,0055$)* sur 100 Pts (tablette buccale)



*Résultats intermédiaires de l'étude EN3267-005 communiqués au WIP 2009 à New York (poster)

Pourquoi le fentanyl ?

- Active le récepteur des opioïdes mu (MOR) avec une faible affinité pour les récepteurs delta et kappa.
- Le fentanyl est un agoniste des MOR avec une affinité de liaison de 1,35 nM (Ki) mise en évidence sur modèle humain (Volpe et al., 2011) ou de cobaye (Ki : 1,2 nM; Maguire et al. , 1992).
- Ces valeurs d'affinité sont proches de celles de la morphine pour ce même récepteur MOR (1,2 nM ; Chen et al., 1991) tandis que sa puissance antalgique est estimée cent fois plus importante chez l'animal que la morphine.
- C'est une substance fortement lipophile.
- Il présente une cinétique de distribution à trois compartiments. Les données obtenues chez l'animal montrent qu'après absorption le fentanyl est rapidement distribué dans le cerveau, le coeur, les poumons, les reins et la rate, puis par une redistribution plus lente dans les muscles et les graisses. La liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est d'environ 80 %.
- Le fentanyl est principalement éliminé par biotransformation par le cytochrome 2D6 (métabolites inactifs).
- Moins de 10 % sont éliminés sous forme inchangée par les urines et dans les selles.

Préparations de fentanyl transmuqueux

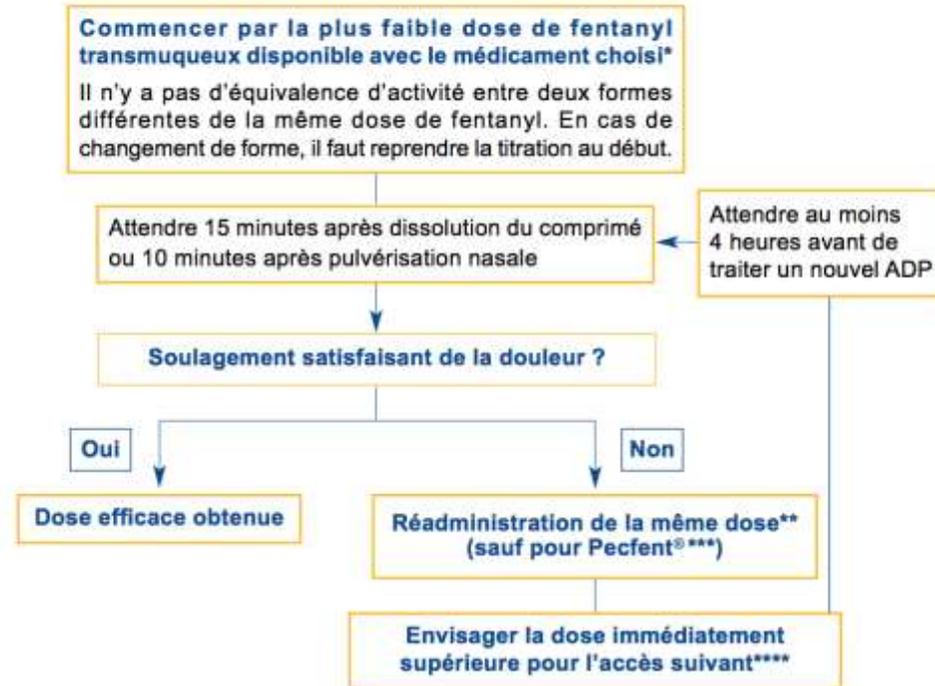
RAPPEL DES FENTANYLS TRANSMUQUEUX DISPONIBLES AU 30/06/24 (Source Vidal), hors génériques.

- **Abstral**[®] (SLF : SubLingual Fentanyl) = citrate de fentanyl sous forme de comprimé sublingual.
- **Actiq**[®] (OTFC : Oral Transmucosal Fentanyl Citrate) = citrate de fentanyl sous forme de comprimé avec dispositif pour application buccale.
- **Breakyl**[®] = citrate de fentanyl sous forme de films orodispersibles
- **Effentora**[®] (FBT : Fentanyl Buccal Tablet) = citrate de fentanyl sous forme de comprimé gingival.
- **Instanyl**[®] = citrate de fentanyl sous forme de solution pour pulvérisations nasales.
- **PecFent**[®] = citrate de fentanyl sous forme de solution pour pulvérisations nasales.
- **Recivit**[®] = citrate de fentanyl sous forme de comprimé sublingual.

Tableau 1 Paramètres pharmacocinétiques [1,2,6,8] résumés des caractéristiques du produit (RCP) de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et rapport d'évaluation de l'*European Medicines Agency* (EMA)

| Paramètres pharmacocinétiques | Actiq® (OTFC) | Abstral® (SLF) | Effentora® (FBT) | Instanyl® (INS) | PecFent® |
|--|--|---|--|--|--|
| Concentration maximale (C _{max}) | 0,39 à 2,51 ng/ml après 200 à 1 600 µg | 0,2 à 1,3 ng/ml après 100 à 800 µg 0,91 ± 0,3 ng/ml pour 400 µg (chez des patients atteints de cancer) | 1,02 ± 0,42 ng/ml pour 400 µg (chez des volontaires sains) | 0,35 ± 0,23 à 1,2 ± 0,7 ng/ml après 50 à 200 µg (chez des patients atteints de cancer) | 0,35 à 2,84 ng/ml après 100 à 800 µg |
| Temps d'obtention de la C _{max} (T _{max}) médian (<i>range</i>) | 20–40 minutes (20 à 480 minutes) | – (22,5 à 240 minutes) | 47 minutes (20 à 240 minutes) | 12–15 minutes (6 à 90 minutes) | 15–21 minutes |
| Biodisponibilité | 50 % | 70 % estimée | 65 % | 89 % | Biodisponibilité relative comparée à 200 µg OFTC = 120 % |
| Demi-vie (T _{1/2}) terminale principale | – 7 h | 20 h (11,5 à 25 h) 7 h (3 à 12,5 h) | 22 h – | – 3 à 4 h | 15 à 25 heures – |

Traitement des accès douloureux paroxystiques (patient sous traitement de fond antalgique à posologie stable)



* Pour *Recivit*[®] : la dose initiale doit être de 133 µg.

** Pour *Abstra*[®] : administration de 100 µg si la dose précédente était de 100 à 300 µg, administration de 200 µg si la dose précédente était de 400 ou 600 µg.

Pour *Effentora*[®] : le second comprimé ne doit être pris que 30 minutes après le premier.

Pour *Instanyl*[®] : la réadministration se fait dans l'autre narine.

*** Pour *Pecfent*[®] : l'efficacité doit être évaluée sur les 30 minutes suivant l'administration. En cas d'échec, pas de réadministration de la même dose.

**** Pour *Pecfent*[®] : 2 pulvérisations de 100 µg (une dans chaque narine) si la dose précédente était de 100 µg, 2 de 400 µg si la dose précédente était de 400 µg.

Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse (version longue)

An update on the use of transmucosal fentanyl in patients suffering from cancer-related pain (long version)

Groupe de médecins experts nommés par l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS), la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD) et la Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP), sous la présidence de Philippe Poulain.



P. Poulain · N. Michenot · D. Ammar · C. Delorme · T. Delorme · B. Diquet · M. Filbet · P. Hubault · N. Jovenin · I. Krakowski · J.-F. Morere · S. Rostaing · A. Serrie

© AFSOS, SFETD, SFAP et Springer-Verlag France 2012

- Il n'est pas possible de donner de recommandations générales pour assouplir ce qui ne semble pas justifié sur un plan clinique; cependant, la pharmacocinétique du citrate de fentanyl transmuqueux, impose d'être prudent lors d'administrations répétées.
- Ainsi, selon le principe de toute titration, la prise d'une dose supplémentaire dans un délai plus court que 4 heures peut se justifier sous couvert d'une surveillance clinique rapprochée

(Accord professionnel)

Le fentanyl transmuqueux pour tout type d'ADP?

- Evaluer les mécanismes physiopathologiques des ADP
 - Nociceptifs, neuropathiques ou mixtes ?
- La majorité des ADP, répond à l'administration de **citrate de fentanyl transmuqueux**.
- Toutefois en cas d'ADP de type neuropathique, la réévaluation du traitement de fond spécifique aux douleurs neuropathiques s'impose (en particulier le traitement antiépileptique et/ou antidépresseur) : épargne opioïde

(Accord professionnel)



Quelques réflexions....



Absorption du citrate de fentanyl :

- par **voie transmuqueuse** : passage sanguin rapide,
 - par **voie digestive** pour une fraction déglutie, deuxième pic retardé.
-
- La galénique du fentanyl et la voie d'administration utilisée modifient la rapidité d'apparition de son effet et la durée d'action:
 - PAS de superposition exacte entre la durée de l'effet et la concentration plasmatique
 - Ces produits ne sont pas interchangeables dose pour dose.

(Accord professionnel)

Fentanyl transmuqueux et risque d'abus

Face à la crise sanitaire sur les opioïdes aux Etats-Unis, l'ANSM a élaboré un rapport en février 2019. (https://ansm.sante.fr/content/download/157015/2058811/version/3/file/Rapport_Antalgiques-Opioides_Fev-2019_3.pdf_2019-03-06.pdf)

- Ce rapport concerne l'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Différentes mesures pour améliorer le bon usage et réduire les risques liés aux opioïdes, ont été proposées
- **Cependant, la consommation des fentanyl transmuqueux malgré une progression, reste faible en France, comparé aux autres opioïdes : 0.171 DDJ /1000 habitant/jour, alors que la morphine est à 1.2 ou l'oxycodone à 0.993.**
- Avant d'initier un traitement à base d'opioïdes il est recommandé d'identifier le risque de mésusage et d'addiction (SFETD janvier 2016, HAS 2022)

Recommandations HAS 2022, Extraits (1)

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf

- La survenue d'accès douloureux paroxystiques sur une douleur de fond stabilisée par un traitement opioïde « fort » doit conduire à l'association d'un traitement par fentanyl transmuqueux d'action rapide.
- Le fentanyl transmuqueux ne doit pas être utilisé pour équilibrer une douleur de fond.
- Si l'accès douloureux paroxystique dure plus deux heures, à la place du fentanyl transmuqueux, il est préférable d'avoir recours en interdoses à la forme galénique à libération immédiate de l'opioïde administré en traitement de fond, notamment la morphine ou l'oxycodone.

Recommandations HAS 2022, Extraits (2)

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf

Pour la réalisation de gestes douloureux (toilettes, pansements, examens):

- les opioïdes à libération immédiate, de demi-vie courte, peuvent être utilisés de manière préventive.
- Quand la douleur induite est brève (< 1 h 30) et d'installation rapide, *le recours au fentanyl transmuqueux peut être envisagé* en débutant par la dose la plus basse possible de la forme galénique utilisée.
- L'instauration d'un traitement par fentanyl transmuqueux nécessite une *surveillance rapprochée pendant et après le traitement* en raison du risque de dépression respiratoire.

Take Home Messages

- Les ADP sont fréquents chez les patients douloureux atteints de cancer, malgré un traitement de base bien conduit après une évaluation complète effectuée par une équipe spécialisée.
- La mise sous traitement opioïde fort, doit être rapide, mais après une évaluation multi-professionnelle comportant les indications et l'évaluation des risques encourus d'une prescription au long cours.
- Le fentanyl transmuqueux est la réponse pharmacologique à apporter au patient souffrant d'ADP, pour permettre un soin de qualité, dans le cadre d'un suivi régulier avec de fréquentes réévaluations de la pertinence des traitements prescrits.

Méthadone: l'instauration

SFETD 5 décembre 2024

Erwan TREILLET







Plan

- Méthadone rappel
- Conditions d'instauration: indication/sécurité
- Les protocoles
 - Comment s'y retrouver
 - Comment choisir un protocole
 - Comment les comparer
- Echanges



Méthadone l'indispensable

| | |
|------------------------|--|
| Pic plasmatique | 2-4 heures |
| Délai d'action | 30-60 minutes |
| Durée d'action | 3 à 12 heures (variabilité en fonction de l'ancienneté de la prise) |
| Demi-vie | 20 à 35 heures (variabilité inter individuelle, et intra individuelle en fonction de l'ancienneté de la prise) |

- Action: Mu, anti NMDA, possiblement ISRS-NA
- Métabolisé par le CYP 450 3A4, 2B6, 1A2,..
- Allonge le QT.
- Stockage tissulaire important avec risque de surdose retardée.
- Pas de protocole d'instauration à privilégier

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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. »

04 POSOLOGIE

« 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. »

Surveillance particulière

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

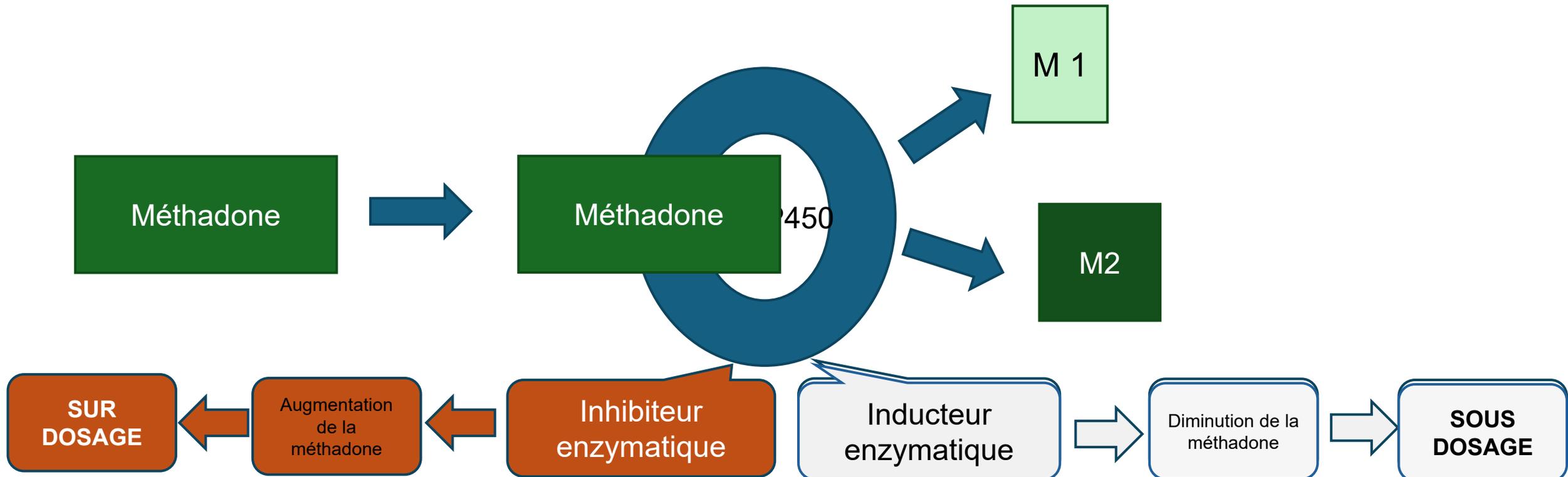
Une surveillance ECG doit être réalisée chez tous les patients avec un examen avant l'instauration de la méthadone et poursuivie si nécessaire tout au long du traitement

Phase de titration

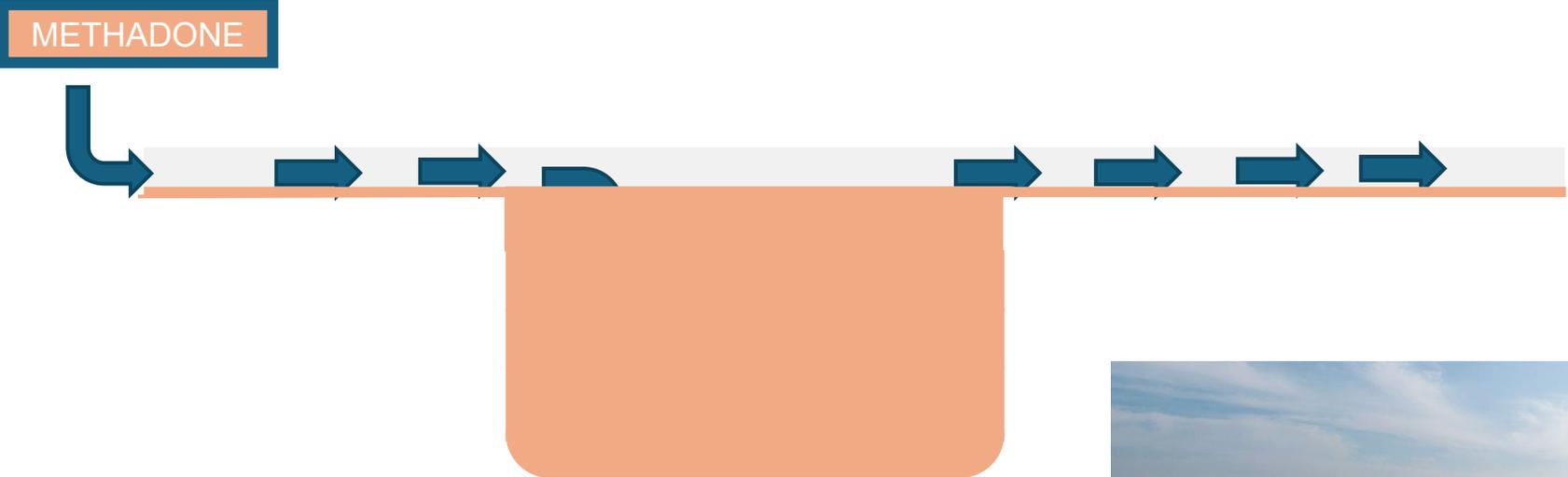
Le patient doit être hospitalisé lors de la phase de titration, du fait d'une surveillance attentive nécessaire afin de détecter tout signe de surdosage, en particulier afin de prévenir et prendre en charge tout risque de dépression respiratoire.

Interactions médicamenteuses: Ce qu'il faut comprendre

- cytochromes de type I de la famille CYP P450 surtout: CYP3A4, CYP2D6, 2C19



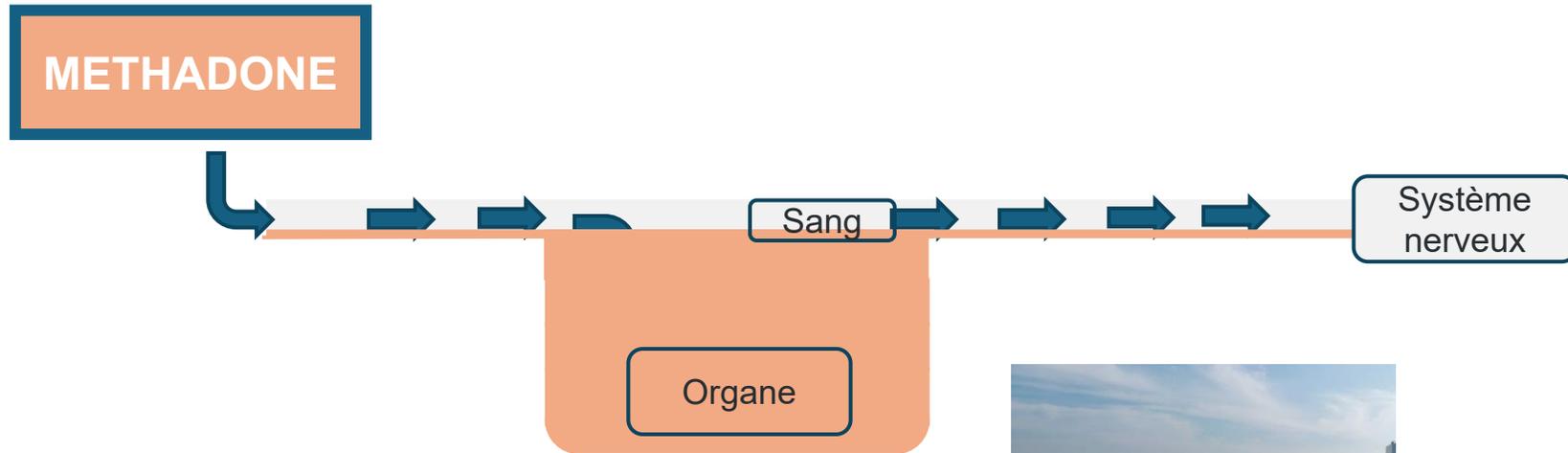
Saturation des tissus-« relargage » -fraction libre



Saturation des tissus-relargage-risque de surdosage retardé



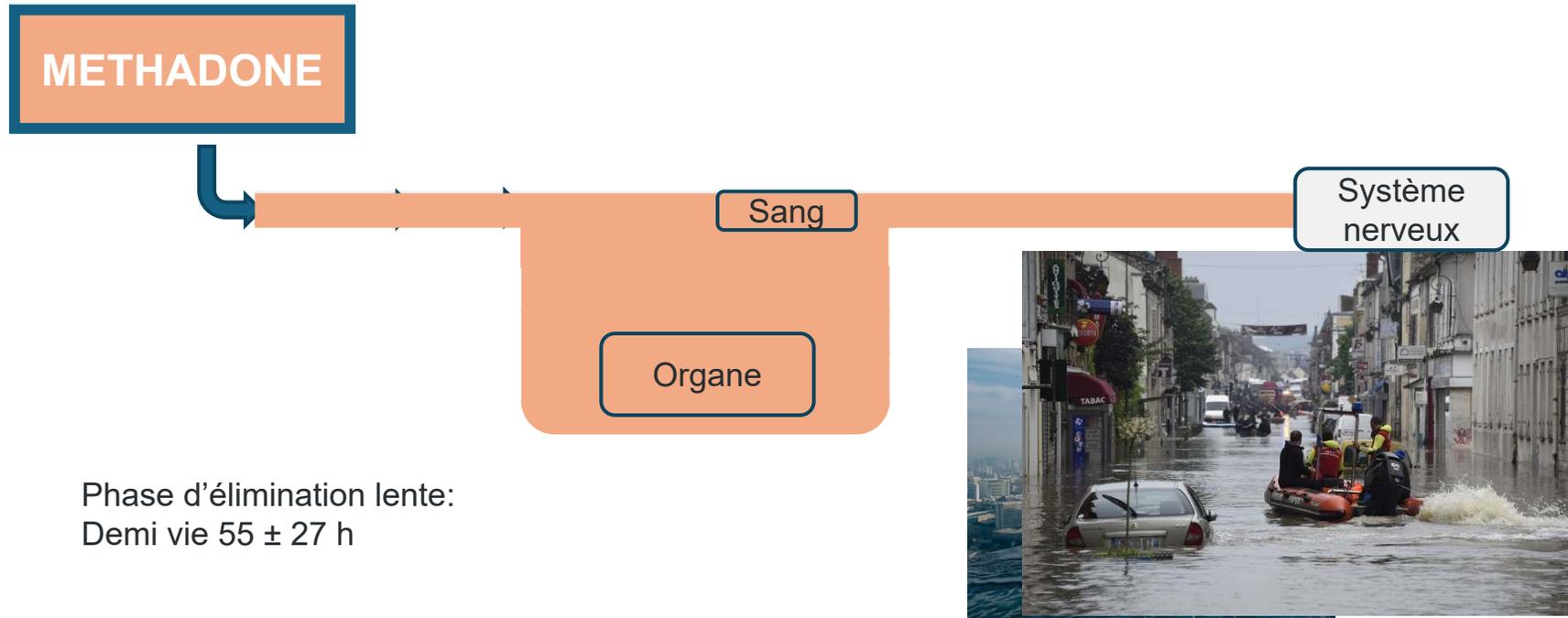
Instauration



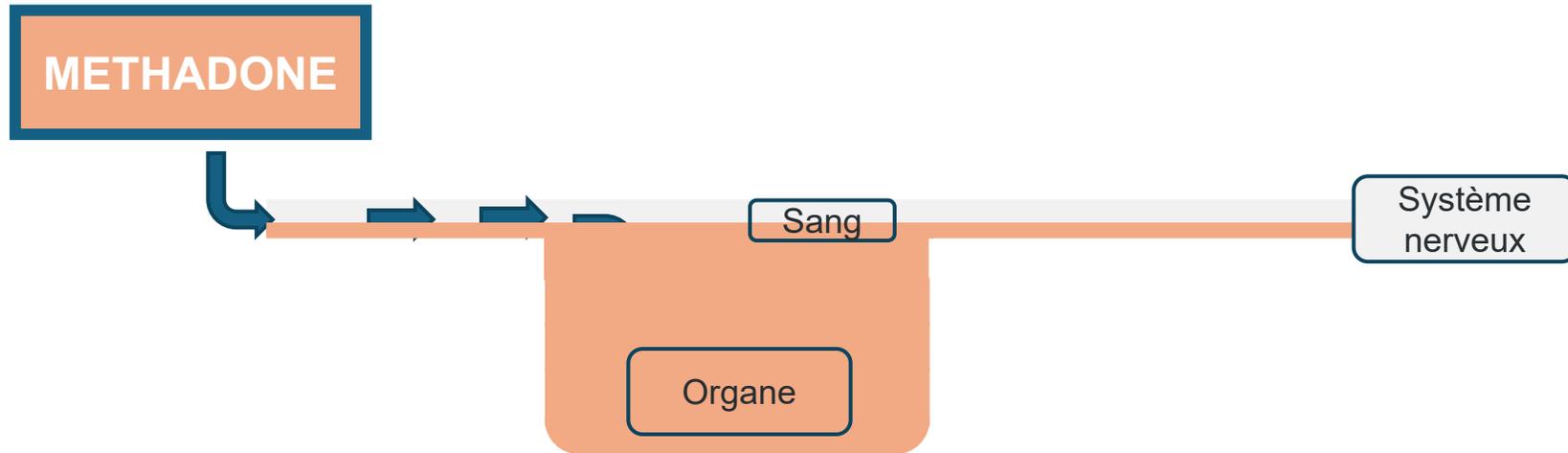
Phase d'élimination rapide
Demi vie: 14 ± 6 h
Durée de l'effet antalgique : de 3 à 6 heures



Saturation des tissus – relargage - risque de surdosage retardé



Steady State (5-7jours)



Phase chronique
Demi-vie: $22,5 \pm 7$ h
Durée effet antalgique: 8 à 12h

Prérequis? Quelle tactique?

Pré thérapeutique:
ECG, kaliémie (analyse
pharmaceutique)

Surveillance et PEC des
effets indésirables et signes
de surdosage d'opioïde :
sommolence, fréquence
respiratoire (< 8/min)

Risque de surdosage retardé
jusqu'à 7 jours après le
début du traitement

Renouvellement par un médecin généraliste

Prescription et suivi dans
le dossier de soins

Protocole de prise en
charge du surdosage
disponible dans le dossier
de soins

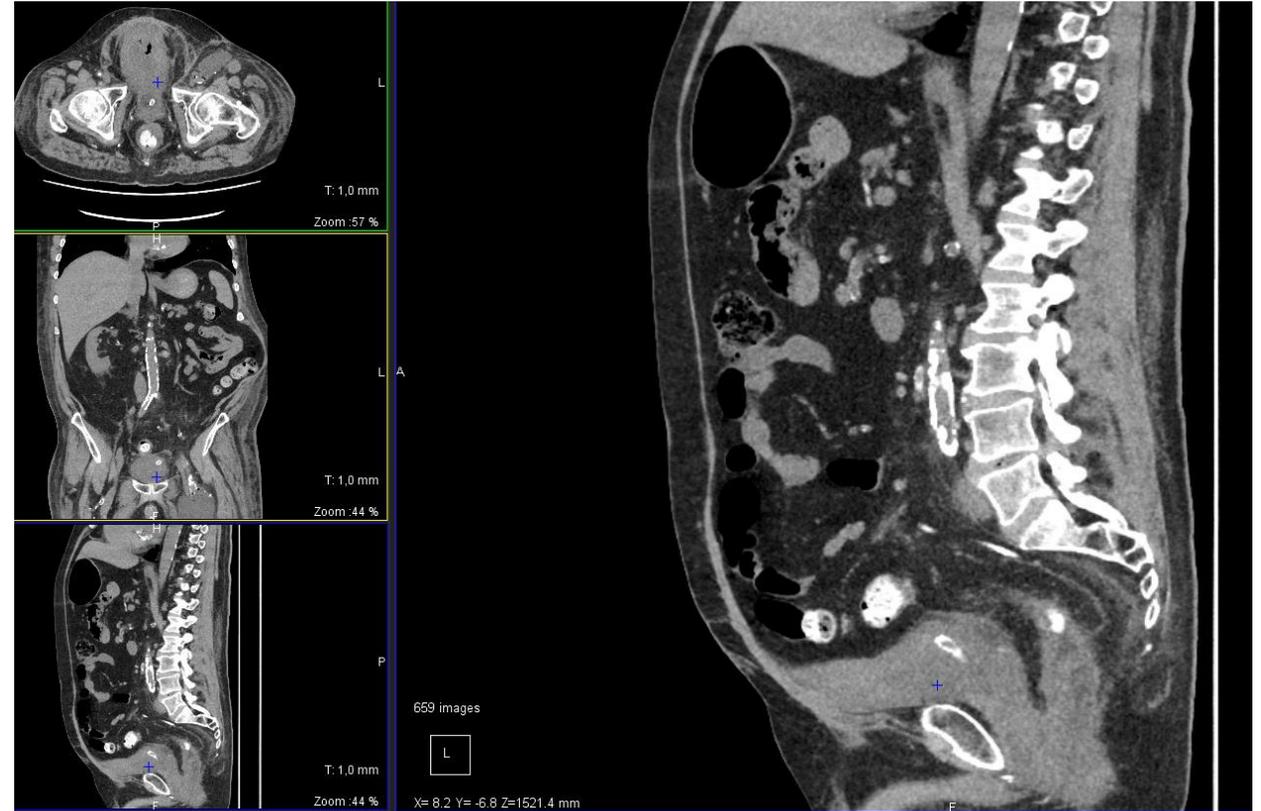
Information

- Au patient sur le risque
d'interaction avec des
traitements courants
- Aux médecin traitant,
pharmacien, équipe
paramédicale



Mr B Marcel : situation oncologique complexe

- Patient de 63 ans atteint d'un carcinome épidermoïde du canal anal débordant sur le bas rectum depuis 2011 en évolution
- Admis à l'USP pour ajustement du traitement antalgique et changement d'opioïde



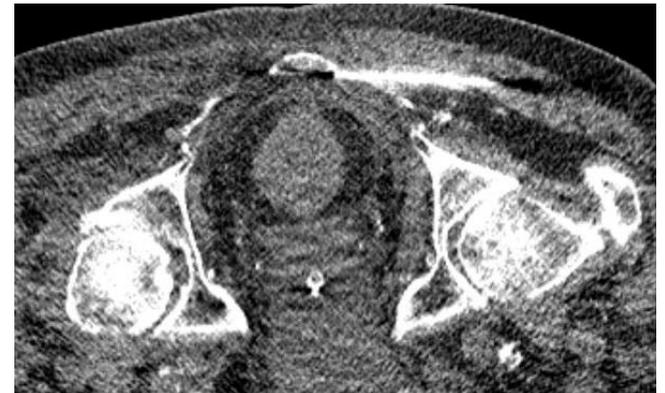
Hospitalisé depuis 2 mois en néphrologie suivi EMSP

- Insuffisance rénale DFG 20ml/h, créatinémie 280 μ mol/L
- AOMI stade 4 avec prothèse ilio-fémorale gauche et escarre talonnière gauche
 - infection avec abcès persistant malgré drainage chirurgical + antibiothérapie pendant 3 mois
- bactériémie à SAMS compliquée d'une endocardite mitrale
- infection SARS-CoV-2 en hospitalisation
- aplasie post-chimiothérapie et anémie multifactorielle (inflammatoire, hématurie, rectorragies).

Mr B Marcel: Douleur

Evaluation - Traitement

- Douleur anale, au passage des selles, tenesme, épreinte très douloureuse
- EN 3-5/10 - Douleurs aux mobilisations: accès à 8-9 /10 l'EN
- Ne peut plus être mis debout ou assis au bord du lit (fait des malaises dûs aux douleurs)
- Analgésie multimodale complexe
 - PCA de Sufentanyl 15 μ g/h (après Oxycodone puis Durogésic) ,
 - Kétamine , Prégabaline , Amitriptyline, Paracétamol ;
 - infiltration du ganglion impar
- Marge thérapeutique étroite: somnolence pour 18 μ g/h



Prérequis? Quelle tactique?

Pré thérapeutique:
ECG, kaliémie (analyse
pharmaceutique)

Surveillance et PEC des
effets indésirables et signes
de surdosage d'opioïde :
sommolence, fréquence
respiratoire (< 8/min)

Risque de surdosage retardé
jusqu'à 7 jours après le
début du traitement

Renouvellement par un médecin généraliste

Prescription et suivi dans
le dossier de soins

Protocole de prise en
charge du surdosage
disponible dans le dossier
de soins

Information

- Au patient sur le risque
d'interaction avec des
traitements courants
- Aux médecin traitant,
pharmacien, équipe
paramédicale



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

Équilibration 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 analgésie 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® |
|--|-----------------------------|
| Opioïde précédent > Morphine Equivalent 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 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 |  | 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.

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

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



► 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.

| | | |
|----------|---|--|
| 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  | Arrêt de l'ancien opioïde Possibilité de 3 doses supplémentaires en cas de réapparition de la douleur |
| J4 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.

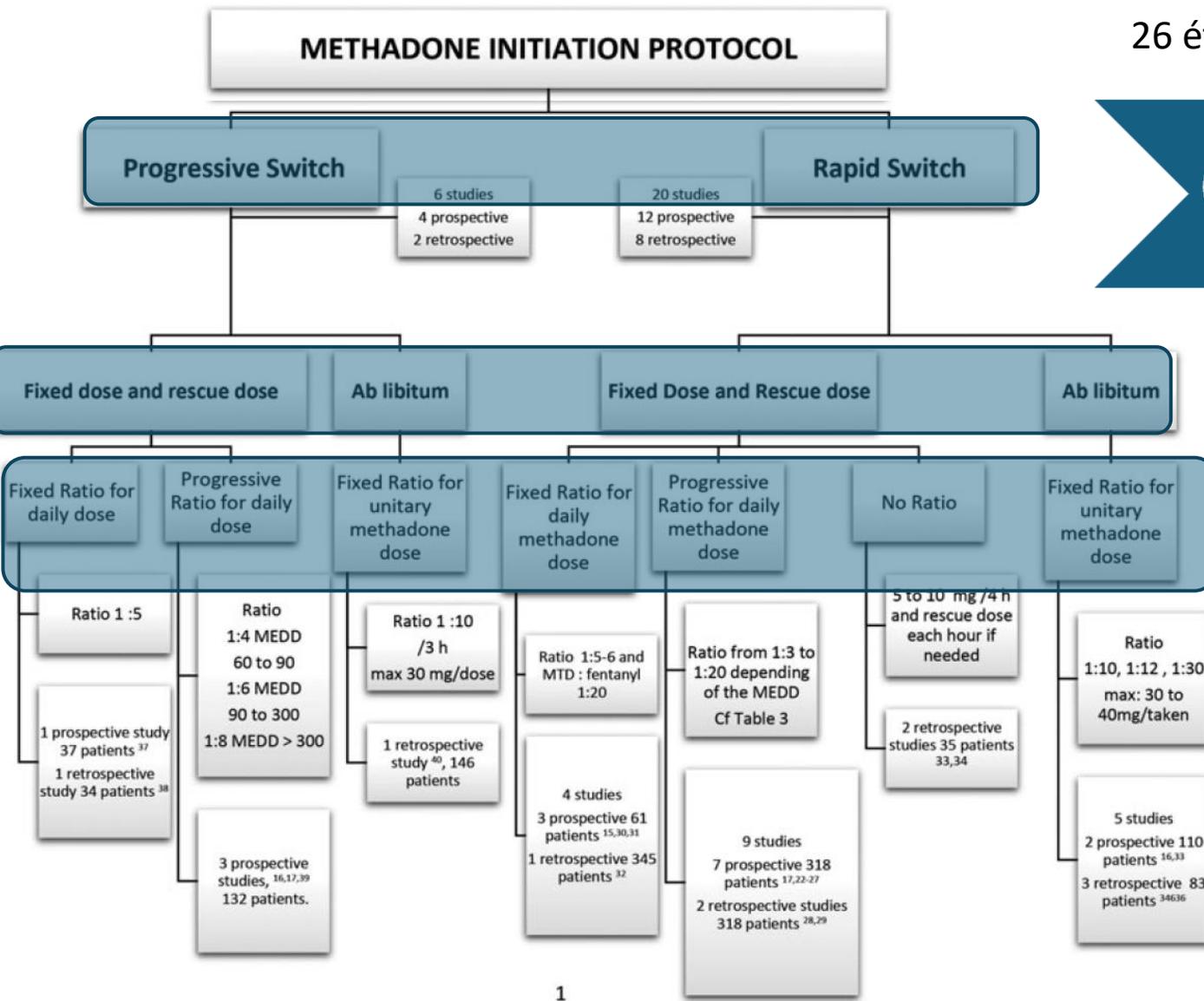


1. RCP Zoryon® sirop et gélule, Décembre 2018
2. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. 2010.

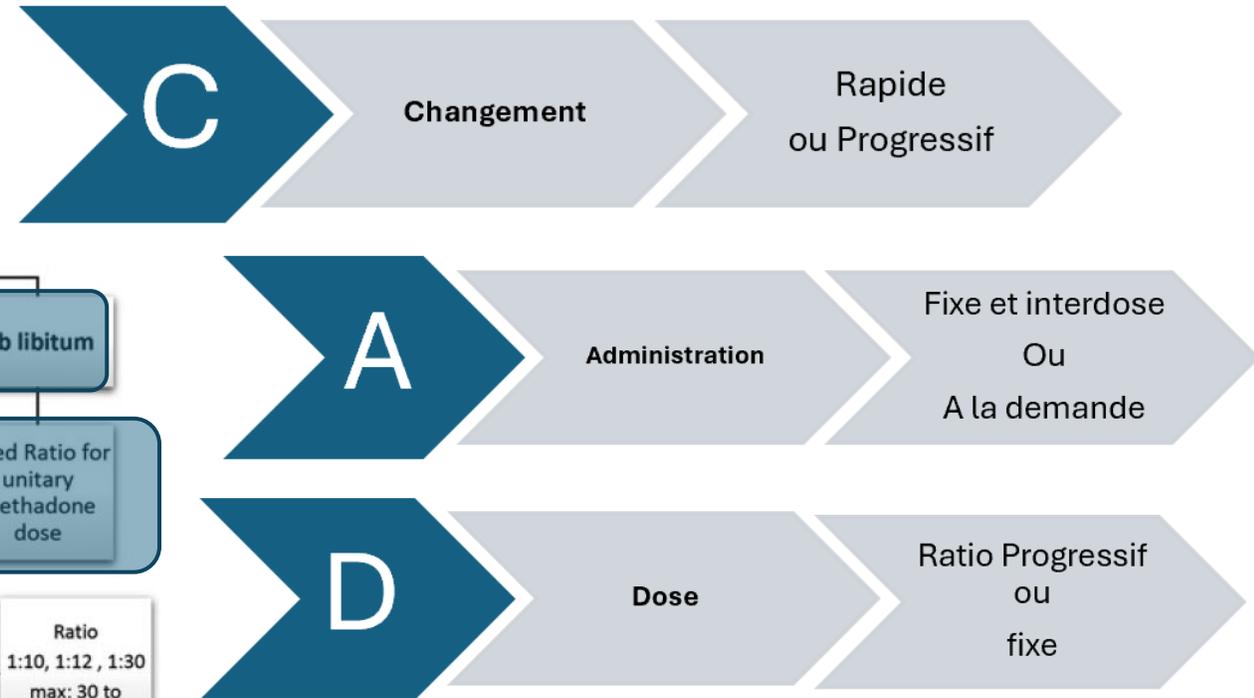
Methadone Switching for Cancer Pain: A New Classification of Initiation Protocols, Based on a Critical Literature Review

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





26 études, 7 catégories de protocole



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.

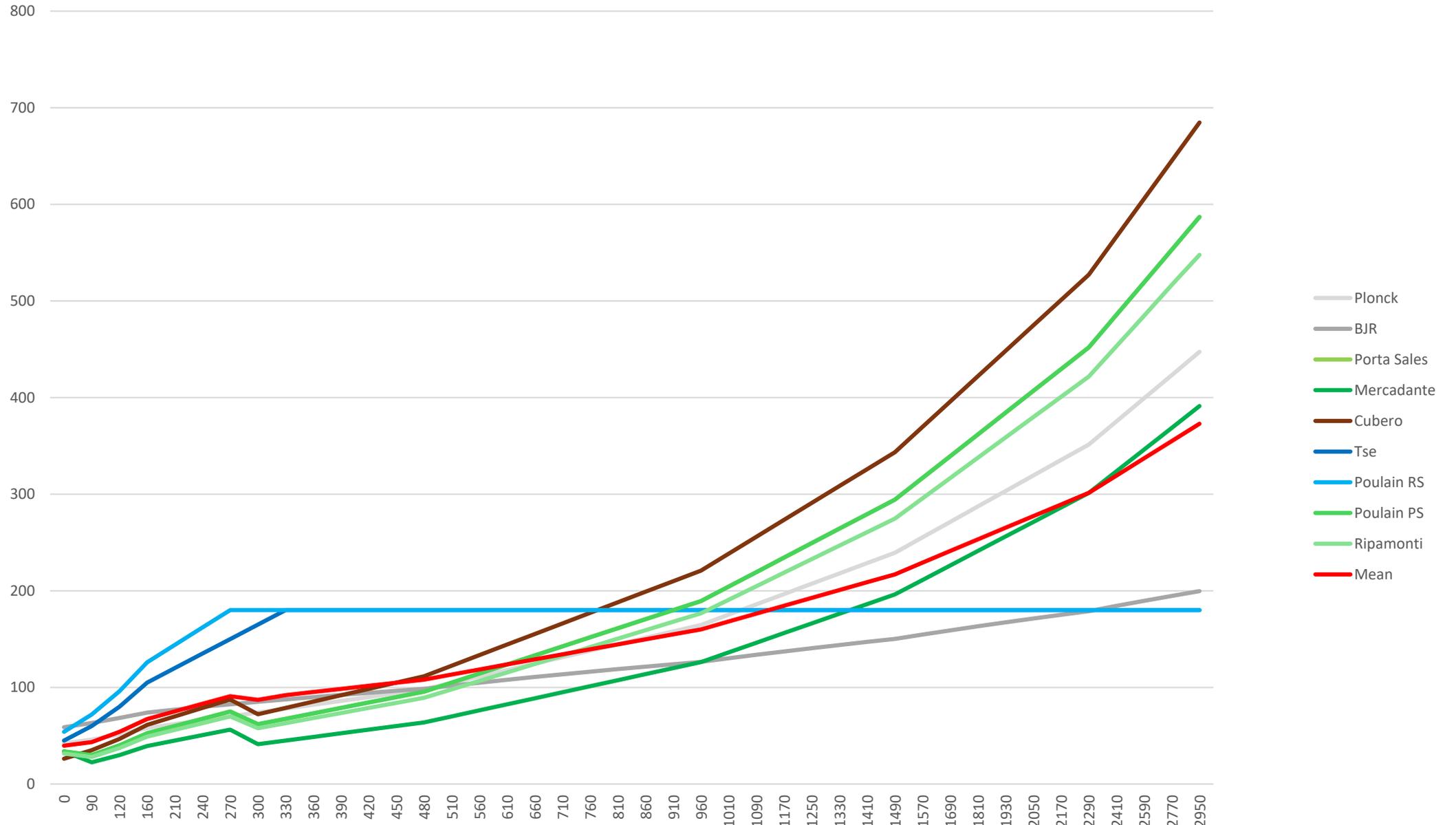


TABLE 4. "HIGH QUALITY" PROTOCOLS

| <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 | 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 |
| progressive daily ratio" | 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— <i>ad libitum</i> —fixed unitary ratio" protocol | Poulain et al. ¹⁷ | Prospective Randomized Multicentric Clinical Trial 73 patients/144 | Rapid switch | <i>Ad libitum</i> /1 h 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> /3 h if needed | | 1:12 30 mg maximum |



Methadone total daily dose in different protocols



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

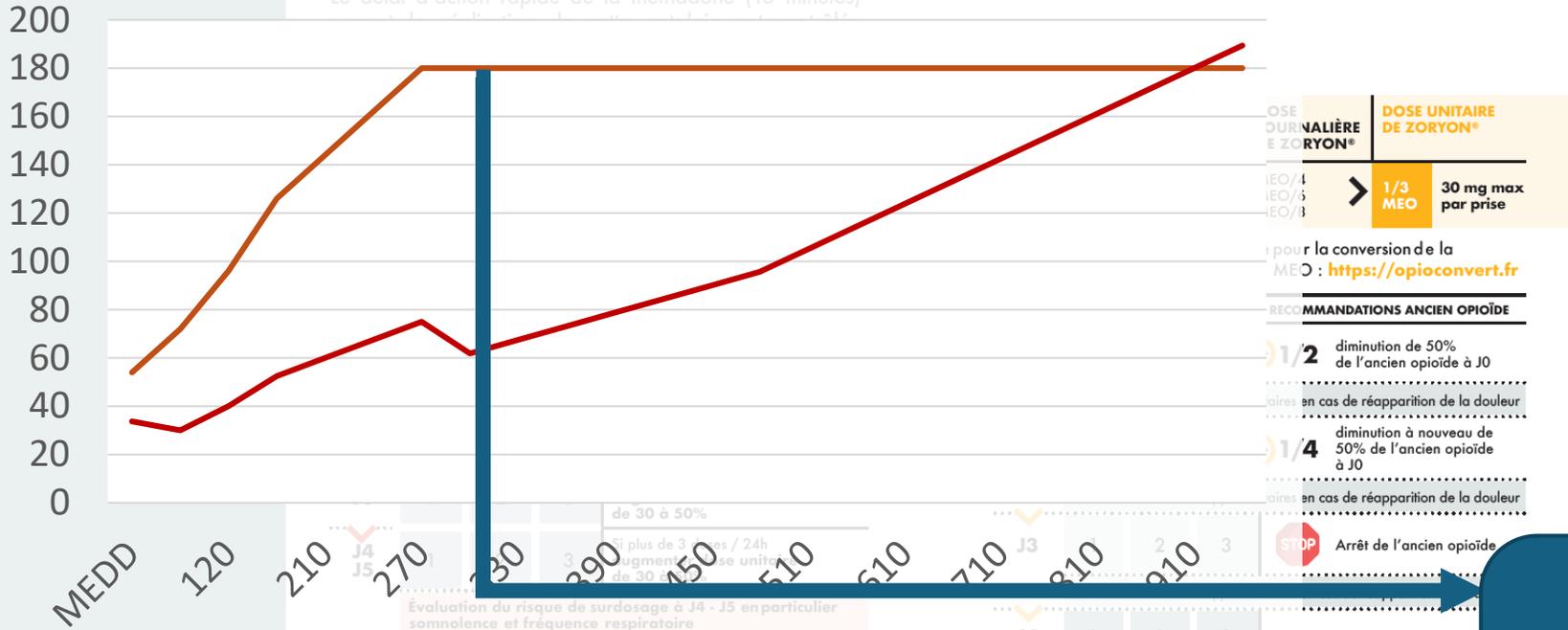
CONVERSION À DOSE FIXE, CHEVAUCHEMENT AVEC LE TRAITEMENT OPIOÏDE ANTÉRIEUR (3DS)¹

PROTOCOLE 3DS

Équilibration par administration à la demande par le patient
Le patient ne prendra une dose que s'il a mal.
Le délai d'action rapide de la méthadone (15 minutes)

Comparaison pour EMO <1000mg

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.



| DOSE DURJOURNIÈRE DE ZORYON® | DOSE UNITAIRE DE ZORYON® |
|------------------------------|-----------------------------|
| LEO/4 | 1/3 MEO 30 mg max par prise |
| LEO/6 | |
| LEO/8 | |

pour la conversion de la MEO : <https://opioconvert.fr>

RECOMMANDATIONS ANCIEN OPIOÏDE

- 1/2 diminution de 50% de l'ancien opioïde à J0
- 1/4 diminution à nouveau de 50% de l'ancien opioïde à J0
- Arrêt de l'ancien opioïde

de 30 à 50%
Si plus de 3 doses / 24h
Augmenter la dose unitaire de 30 mg

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

Poulain RS — Poulain PS

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.

| J4 | J5 | J6 |
|-------|-------|-------|
| 1 2 3 | 1 2 3 | 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

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.

EMO=320
RS: Méthadone 180mg
PS: Méthadone 60mg

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

Ce tableau présente les posologies calculées à partir d'études prospectives d'instauration de méthadone. (Dr E. TREILLET 2022)

| Dose d'Equivalent Morphine Orales EMO quotidienne (mg) | Méthadone | CHANGEMENT RAPIDE (stop and go) | | | | | | | CHANGEMENT PROGRESSIF (3DS) | | Modèle mathématique | | | Référence |
|--|---|--|---|--|---|---|--|---|--|---|--|----------------|--|-----------|
| | | Dose Fixe et Interdose- Ratio Progressif | | | Dose A la demande Ratio Fixe | | | | Dose Fixe et Interdose- Ratio Progressif | | Calcul de dose par formule mathématique | | | |
| | | Auteurs | Porta Sales 2016 | Mercadante 2001 | Cubero 2010 | Auteurs | Tse 2003 | | Poulain 2016 ¥ | Auteurs | Ripamonti 1998 | Poulain 2016 ¥ | | |
| 320 | Dose Totale max | 60 | 40 | 70 | Dose Totale max | 160 | 180 | Dose Totale max | 56 | 60 | | | | |
| Issu de Treillet E, Giet O, Picard S, Laurent S, Serresse L. | Dose fixe | 13,33 | 8,89 | 20,00 | Doses à la demande | 26,67 | 30 | Dose Fixe | 13,33333333 | 13,33333333 | | | | |
| | Nombre de doses fixes par jour | 3 | 3 | 2 | | | | Nombre de doses fixes par jour | 3 | 3 | | | | |
| | Interdose | 6,67 | 4,44 | 10,00 | Fréquence Interdoses /j | 6 | 6 | Interdoses | 4 | 6,66666667 | | | | |
| | Fréquence Interdoses /j | 3 | 3 | 3 | | | | Fréquence Interdoses | 4 | 3 | | | | |
| | Remarques | Dose Fixe (mg) =1/3 de la dose totale journalière pas d'écart minimum entre chaque prise décrit. Interdoses (mg) 1/6ème de la dose quotidienne. Si toutes les doses de méthadone utilisées, prise d'interdose de l'opioïde initial | Dose Fixe (mg) =1/3 de la dose totale journalière pas d'écart minimum entre chaque prise décrit. Interdoses (mg) 1/6ème de la dose quotidienne. | Dose Fixe (mg) =1/2 de la dose totale journalière, Interdoses (mg) 1/4ème de la dose quotidienne | Remarques | Modèle chinois: 3 heures entre chaque prise | Modèle proposé par l'AFSAPS et le laboratoire Bouchara: 1 heure entre chaque prise | Remarques | Modèle de Milan: Conversion progressive avec décroissance de 30% de l'opioïde initial chaque jour jusqu'à arrêt. pas d'écart minimum entre chaque prise décrit. Dose Fixe =1/3 de la dose totale journalière. Interdoses (mg) 1/10ème de la dose journalière | Modèle proposé par l'AFSAPS et le laboratoire Bouchara: Conversion progressive avec décroissance de 50% de l'opioïde initial puis 25% jusqu'à arrêt. pas d'écart minimum entre chaque prise décrit. Dose Fixe =1/3 de la dose totale journalière. Interdoses (mg) 1/6ème de la dose journalière | Les modèles mathématiques ne proposent pas de mode d'instauration (rapide ou progressif), ni de mode d'administration des doses (fixes ou à la demande). Ils ne proposent qu'un calcul de dose quotidienne. Par extrapolation aux autres protocoles, les doses proposées dans cet outil incluent des interdoses de 1/3 et 1/6, | | | |
| DETAILS | 1:4 pour EMO 30-90mg/j 0 | 1:4 EMO < 90 mg/j 0 | 1:4 EMO < 90 mg/j 0 | DETAILS | ratio fixe (1:12) max 30mg 26,6667 | ratio fixe (1:10) max 30mg 30 | DETAILS | 1:4 pour EMO 30-90mg/j 0 | 1:4 pour EMO 30-90mg/j 0 | 0,00 | 0,00 | | | |
| | 1:6 EMO 91-300mg/j 0 | 1:8 EMO de 90 à 300mg/j 0 | 1:6 EMO 900 à 300 mg/j 0 | DETAILS | | | | 1:6 EMO 91-300mg/j 0 | 1:6 EMO 91-300mg/j 0 | | | | | |
| | 1:8 EMO >300mg/j 40 | 1:12 EMO >300 mg/j. 26,667 | 1:8 EMO 301 à 1000 mg/j 40 | | | | | 1:8 EMO >300mg/j 40 | 1:8 EMO >300mg/j 40 | | | | | |
| | MTDj en mg pour toutes les doses fixes 40,00 | MTDj en mg pour toutes les doses fixes 26,67 | MTDj en mg pour toutes les doses fixes 40,00 | | | | | MTDj en mg pour toutes les doses fixes 40 | MTDj en mg pour toutes les doses fixes 40 | | | | | |
| Méthodologie | Prospective ouverte Monocentrique, 145 patients ambulatoire | Prospective Open Multicentric Clinical Trial 50 patients | Prospective Randomized Monocentric Clinical Trial 50 patients | Méthodologie | Prospective ouverte Multicentrique 37 patients. | Prospective Randomized Multicentric Clinical Trial 73 patients /144 | Méthodologie | Prospective ouverte Monocentrique | Prospective Randomized Multicentric Clinical Trial 73 patients /144 | Méthodologie | case report | | | |

Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? J Clin Oncol 1998;16(10):3216-21.
 Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain: The EQUIMETH 2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain). Poulain P, Berteur MP, Lefthi S, Lefebvre D, Zertoff G, Serra E, Tremblay F, Deminaux A, Filbet M. EQUIMETH 2 Study Group. J Pain Symptom Manage. 2016 Nov;52(5):626-636.e1.
 Tse DM, Shiam WM, Ng DK, Ma HM. An ad libitum schedule for conversion of morphine to methadone in advanced cancer patients: an open uncontrolled prospective study in a Chinese population. Palliat Med 2003;17(2):206-11.
 Cubero D, del Giglio A. Early switching from morphine to methadone is not improved by acetaminophen in the analgesia of oncologic patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Support Care Cancer. Feb 2010;18(2):235-42.
 Mercadante S, Casuccio A, Filardi G, Groff L, Buffi R, Villari P, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. J Clin Oncol 2001;19(11):2898-904.
 Porta-Sales J, Garzon-Podriguez C, Villavicencio-Uruarez C, Llorens-Irromes J, Gonzalez-Barbero L. Efficacy and safety of methadone as a second-line opioid for cancer pain in an outpatient clinic: A Prospective Open-Label Study. Oncology. 2016;29(18):1981-7.
 Plonck J, Palliat Med. 2005 Jun;8(3):478-9. Simplified methadone conversion. Plonck WM.
 BJR. J Pharmacol Med. 2005 Jun;8(3):478-9. A new mathematical approach to methadone conversion. Steven J. Baumrucker, Manar Jbara, J and Richard Marc Rogers 2

Methadone Switching for Cancer Pain: A New Classification of Initiation Protocols, Based on a Critical Literature Review.
 J Palliat Med. 2021 Dec;24(12):1884-1894. doi: 10.1089/jpm.2021.0309.



Dose d'Equivalent Morphine Orale (EMO, mg/j)

CHANGEMENT RAPIDE (STOP & GO)

▼ Dose Fixe et Interdose (Ratio Progressif)

| | Total max | Dose fixe | Interdose | |
|----------------------------|-------------------------|---|---|--|
| Porta Sales 2016 | 94 mg / jour | 20,8 mg <input type="button" value="x3"/> | 10,4 mg <input type="button" value="x3"/> | <input type="button" value="⋮"/> <input type="button" value="↻"/> |
| Mercadante 2001 | 63 mg / jour | 13,9 mg <input type="button" value="x3"/> | 6,9 mg <input type="button" value="x3"/> | <input type="button" value="⋮"/> <input type="button" value="↻"/> |
| Cubero 2010 | 109 mg / jour | 31,3 mg <input type="button" value="x2"/> | 15,6 mg <input type="button" value="x3"/> | <input type="button" value="⋮"/> <input type="button" value="↻"/> |

▼ Dose à la demande (Ratio Fixe)

| | Total max | A la demande | |
|------------------------|-------------------------|---|--|
| TSE 1998 | 180 mg / jour | 30,0 mg <input type="button" value="x6"/> | <input type="button" value="⋮"/> <input type="button" value="↻"/> |
| Poulain 2016 | 180 mg / jour | 30,0 mg <input type="button" value="x6"/> | <input type="button" value="⋮"/> <input type="button" value="↻"/> |

CHANGEMENT PROGRESSIF (3DS)

▼ Dose Fixe et Interdose (Ratio Progressif)

| | Total max | Dose fixe | Interdose | |
|--------------------------|------------------------|---|---|--|
| Poulain 2016 | 94 mg / jour | 20,8 mg <input type="button" value="x3"/> | 10,4 mg <input type="button" value="x3"/> | <input type="button" value="⋮"/> <input type="button" value="↻"/> |
| Ripamonti 1998 | 81 mg / jour | 20,8 mg <input type="button" value="x3"/> | 6,3 mg <input type="button" value="x3"/> | <input type="button" value="⋮"/> <input type="button" value="↻"/> |

MODÈLES MATHÉMATIQUES

➤ Toutes les études se par formule mathématique

Pour convertir un opioïde à la méthadone

METACONVERT

Ce dispositif est un calculateur de dose de méthadone en fonction de l'opioïde initial pour 7 protocoles issus d'une revue scientifique (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34851186/>)

Il a été testé par les experts de la commission "douleur et cancer" de la société française de la douleur (SFETD)

Pourquoi?

Parce qu'il y a de nombreux protocoles pour passer à la méthadone et pas d'étude comparative systématique

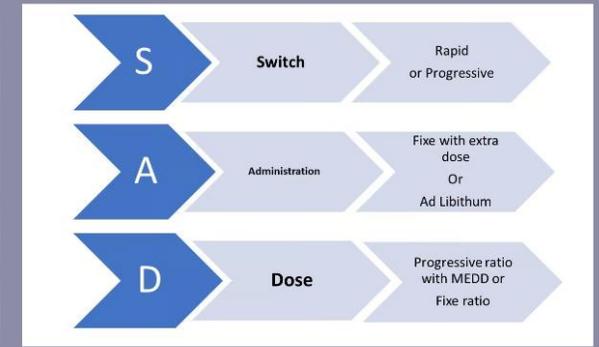
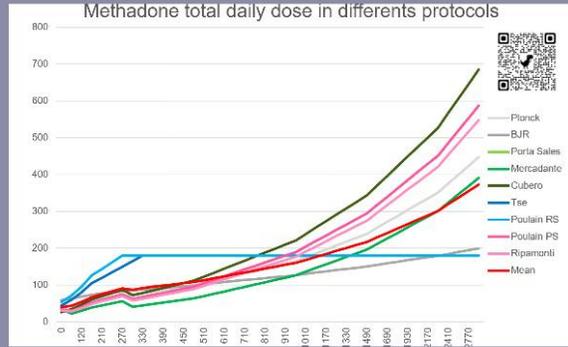
Car quand on compare les protocoles, la dose de méthadone varie d'un facteur 3

Parce que nous ne sommes pas tous experts en la matière

Parce que vous essayez autant que possible de soulager le patient de la douleur liée au cancer

La gestion de la douleur liée au cancer est de plus en plus complexe en raison de la situation complexe du cancer.

Pour soulager la douleur, les opioïdes ne suffisent parfois pas. La méthadone peut soulager une situation de douleur complexe.



Mises en garde

Quels protocoles? Quelles doses?

E.TREILLET

Principaux effets secondaires de la méthadone

E.TREILLET

Instaurer la méthadone

E.TREILLET

Journal of Pain Research

Practical management of opioid rotation and equianalgesia

Erwan Treillet¹
Sophie Laurent²
Yacine Hadjati²

Purpose: To review the recent literature on opioid rotation (ie, switching from one opioid drug to another or changing an opioid's administration route) in cancer patients experiencing severe pain and to develop a novel equianalgesia table for use in routine clinical practice.

Methods: The MEDLINE database was searched with terms "cancer pain," "opioid rotation," "opioid switching," "opioid ratio," "opioid conversion ratio," and "opioid equianalgesia" for the major opioids (morphine, oxycodone, fentanyl, and hydromorphone) and the intravenous, subcutaneous, oral, and transdermal administration routes. Selected articles were assessed for the calculated or cited opioid dose ratios, bidirectionality, and use of the oral morphine equivalent daily dose or a direct drug-to-drug ratio.



| Protocol | Article | Methods | Initiation mode | Administration mode | calculation mode and ratios | |
|---|--|--|-------------------------|---|---|--|
| "Rapid switch—fixed doses and rescue dose—progressive daily ratio" | 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. ²⁶ | 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 1:8 MEDD 91 to 300 1:8 MEDD >300 | |
| "Progressive switch—fixed dose and rescue dose—progressive daily ratio" | Ripamonti et al. ²² | Prospective Open Monocentric Clinical Trial 38 patients | Progressive switch ≥30% | 3 fixed doses per day | Previous opioid | 1:4 MEDD 60 to 90 1:6 MEDD 91 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 | |
| "Rapid switch—ad libitum—fixed unitary protocol" | Poulain et al. ¹⁷ | Prospective Randomized Multicentric Clinical Trial 73 patients/144 | Rapid switch | Ad libitum/1h if needed six times a day maximum | 1:10 30 mg maximum | |
| Tse et al. ²² | Prospective Open | Rapid switch | Ad libitum/3h if needed | 1:12 | | |

Meta convert

CHANGEMENT RAPIDE (STOP & GO) | CHANGEMENT PROGRESSIF (3DS) | MODÈLES MATHÉMATIQUES

Interdose (Ratio Progressif) | Dose fixe et interdose (Ratio Progressif) | Calcul de dose par formule mathématique

395 | 87,8 | 43,9 | 135 | 30,0 | 15,0

264 | 58,6 | 29,3 | 343 | 87,8 | 26,4

461 | 131,8 | 65,9

180 | 30,0

180 | 30,0



Retour à Mr B

Calcul EMO

- $15\mu\text{g/h}$ sufentanyl soit $150\mu\text{g/h}$ de fentanyl.
- Opioconvert : 250mg
- 18 bolus de $15\mu\text{g}$ soit ...
- $18 \times \frac{2}{3} = 12$ bolus à intégrer de $15\mu\text{g}$ - Opioconvert – 125mg

- EMO=375mg

- Metaconvert.eu



375



CHANGEMENT RAPIDE (STOP & GO)

Dose Fixe et Interdose (Ratio Progressif)

Porta Sales

2016

Total max

70

mg / jour

Dose fixe

15,6mg **x 3**

Interdose

7,8mg **x 3**

Mercadante

2001

Total max

47

mg / jour

Dose fixe

10,4mg **x 3**

Interdose

5,2mg **x 3**

Cubero

2010

Total max

82

mg / jour

Dose fixe

23,4mg **x 2**

Interdose

11,7mg **x 3**

Dose à la demande (Ratio Fixe)

Tse

2003

Total max

180

mg / jour

A la demande

30,0mg **x 6**

Poulain

2016

Total max

180

mg / jour

A la demande

30,0mg **x 6**

CHANGEMENT PROGRESSIF (3DS)

Dose Fixe et Interdose (Ratio Progressif)

Poulain

2016

Total max

70

mg / jour

Dose fixe

15,6mg **x 3**

Interdose

7,8mg **x 3**

Ripamonti

1998

Total max

61

mg / jour

Dose fixe

15,6mg **x 3**

Interdose

4,7mg **x 3**

MODÈLE MATHÉMATIQUE



Calcul de dose par formule mathématique

Quel protocole pour Mr B?

- 30mg à la demande toutes les heures
- 15mgx3 et interdose de 5 ou 10mg en respectant 1 h entre chaque prise avec une décroissance 50 % puis 25% puis arrêt
- 10 à 15mgx3 et interdose de 5 à 10mg





Patient soulagé

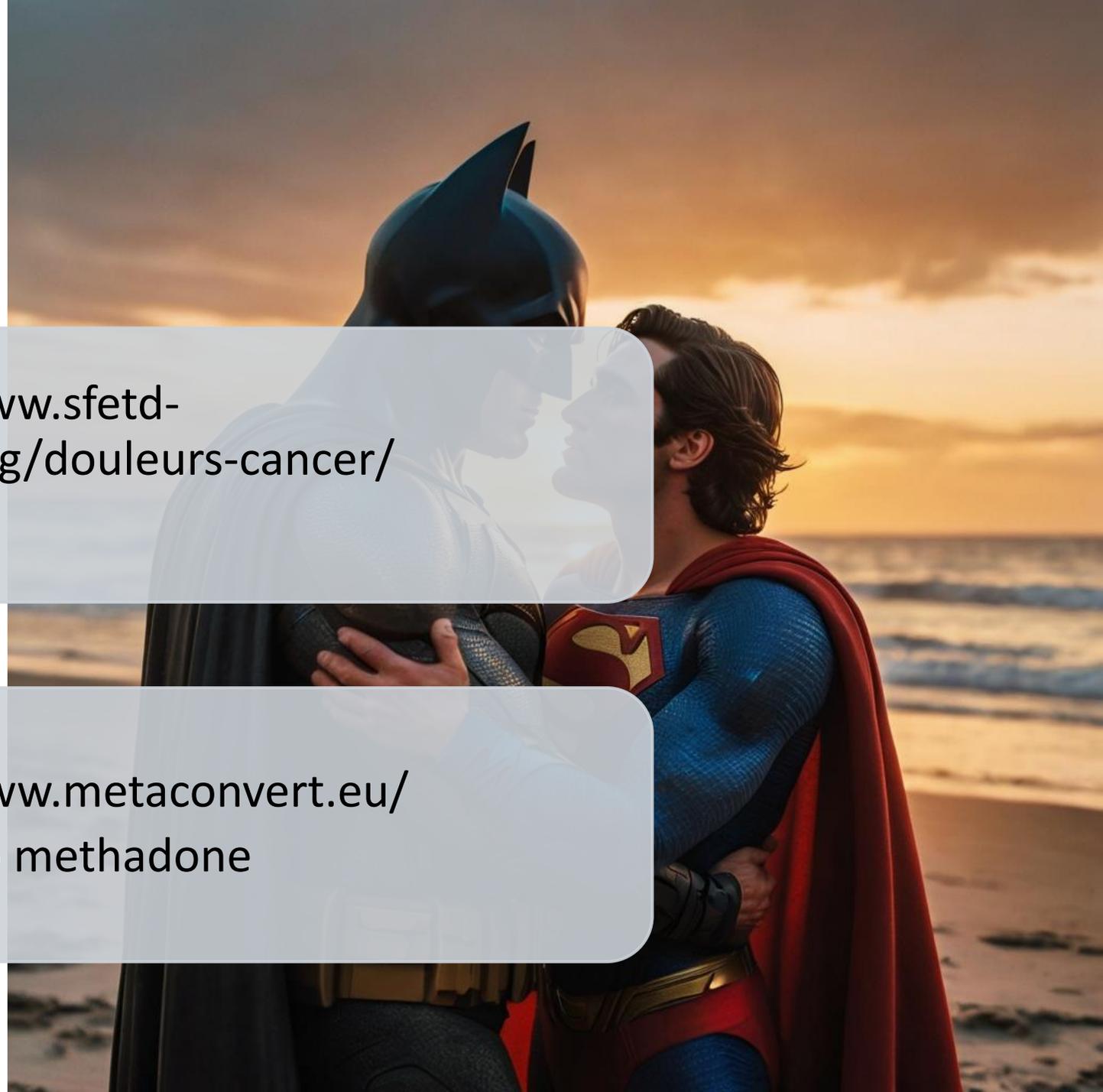
« Take home » message

Metabox

- <https://www.sfetd-douleur.org/douleurs-cancer/>
- Metabox

Metaconvert

- <https://www.metaconvert.eu/>
- Convert to methadone



WEBINAIRE

METHADONE ET URGENCES

19 décembre 2024

Dr Gwladys Fontaine

Dr Karima Mezaib

Dr Florence Tiberghien

Fiche Méthadone en situation d'urgence 1

Instauration d'un traitement aux urgences type antibiotique avec risque d'interactions médicamenteuses chez un patient sous traitement de fond par METHADONE

- Prise en charge médicochirurgicale : Réfléchir pour chaque médicament à la balance bénéfiques/risques
- CONDUITE A TENIR METHADONE :
Cf fiche du groupe SFETD METHADONE, Cf VIDAL, Cf THERIAQUE
Attention : pas d'association ACUPAN OXYCODONE
Si antibiotique : garder les mêmes doses et surveillance ECG ou diminuer les doses de METHADONE selon fiche interactions médicamenteuses

Patient sous METHADONE avec syndrome sérotoninergique

- CONDUITE A TENIR:
Arrêt du traitement antidépresseur
Benzodiazépine si besoin
+ appel de l'algologue référent

Patient sous METHADONE pris en charge par le SMUR ou aux urgences pour troubles du rythme cardiaque

- CONDUITE A TENIR:
Arrêt de la METHADONE
Proposition d'une posologie d'équivalence basse : 1mg de METHADONE per os = 0,5 à 1mg de MORPHINE IV et/ou OPIOCONVERT, à pondérer par la clinique
- Deux propositions :
- Titration seule
 - Débit continu + Bolus

[Lien vers METABOX site internet SFETD](#)

Patient sous METHADONE pour douleurs oncologiques rebelles en situation d'urgence

Références :

- Recommandations HAS
- Opiconvert
- METABOX Site internet SFETD
- VIDAL
- Thériaque
- Echelle de symptômes de sevrage des opioïdes COWS

- 1 → Prise orale impossible ou contre indiquée
→ Sevrage en Méthadone

Patient sous traitement par METHADONE à visée antalgique accueilli aux urgences pour une urgence chirurgicale

- Prise en charge médico chirurgicale : patient mis à jeun pour éventuel passage au bloc opératoire
- CONDUITE A TENIR METHADONE :
Relai de la METHADONE per os par une PCA de MORPHINE IV, en attendant la prise en charge anesthésique et chirurgicale au bloc opératoire
Proposition d'une posologie d'équivalence basse : 1mg de METHADONE per os = 0,5 à 1mg de MORPHINE IV, à pondérer à la clinique

Deux propositions possibles :

- 1) Titration seule
- 2) Débit continu adapté à la titration (PCA) + Bolus

Patient cancéreux sous METHADONE, prise orale impossible.

- Nécessité de maintenir le traitement antalgique
- CONDUITE A TENIR METHADONE : Arrêt de la méthadone per os, relai antalgique, deux possibilités :
Soit relai par MORPHINE IV : cf situation ci-dessus
Soit appel de l'algologue pour ATU et relai METHADONE IV

Attention : relais par METHADONE IV (Méphénon*) sous ATU uniquement en jour ouvrable, il faut du temps ! Au moins 24-48h

Fiche Méthadone en situation d'urgence 2

Sevrage en METHADONE chez le patient atteint de douleurs du cancer en raison de :

- Voie orale impossible :
 - CONDUITE A TENIR:
Relai par MORPHINE IV en PCA ou relai par METHADONE IV avec ATU et avis de l'algologue (nécessité de temps)
- Rupture de disponibilité du traitement par METHADONE per os (problèmes d'approvisionnement, ordonnance, délivrance...) ou sur arrêt volontaire du patient :
 - CONDUITE A TENIR:
Réinstauration du traitement antalgique par METHADONE per os aux posologies habituelles : traitement de fond et interdoses si besoin
- Sur arrêt volontaire du patient pour mauvaise tolérance, effets secondaires :
 - CONDUITE A TENIR:
Reprise de la METHADONE per os à 50% des posologies habituelles : traitement de fond et interdoses si besoin
+ appel de l'algologue référent

2 → Exacerbation des douleurs habituelles

Exacerbation importante des douleurs habituelles du patient sous METHADONE à visée antalgique, ayant entraîné une arrivée au service des urgences

- Prise en charge médico chirurgicale : Recherche étiologique de l'exacerbation de ses douleurs :
 - Progression ou récurrence de la maladie onco hématologique ?
 - Exacerbation des douleurs sans évolution onco hématologique ?
- CONDUITE A TENIR METHADONE :
Poursuite du traitement de fond par METHADONE avec majoration de la posologie de 20 à 30%
Interdoses de METHADONE de posologie habituelle ou augmentée de 20 à 30%
Interdoses d'opioïde libération normale (morphine et non oxycodone) possible
Pas d'association avec un opioïde LP (risque de surdosage)

- 3
 - Surdosage
 - Interactions médicamenteuses
 - Troubles du rythme cardiaque

Suspicion de surdosage en METHADONE chez le patient cancéreux
Situation motivant l'arrêt de la méthadone prescrite à visée antalgique

- Prise en charge médico chirurgicale :
Diagnostic du surdosage : attention évaluer les changements par rapport à l'état antérieur / Le myosis n'est pas un signe de surdosage
 - Hypoventilation FR <12/min et respiration peu ample / Apnée
 - Somnolence / Troubles de conscience / Coma (mais attention aux coprescriptions notamment d'anxiolytiques)
 - Rechercher les prises médicamenteuses et/ou les événements intercurrents ayant une influence sur le métabolisme de la méthadone
- CONDUITE A TENIR METHADONE :
Protocole NALOXONE / Kit NALOXONE
 - Soit la clinique permet une réversion partielle pas d'administration continue SE IV de NALOXONE
Lien vers le protocole NALOXONE : sfmu.org/toxin/antidote/naloxone.htm
 - Soit la clinique nécessite une réversion complète et donc administration continue SE IV de NALOXONE pendant 4 heures minimum / Réévaluation / Surveillance de 24 heures

Puis après un délai de 24h à 48h, reprise de la METHADONE à la posologie de 30 à 50% de la posologie initiale sur le même schéma qu'initialement, c'est-à-dire traitement de fond : 2 ou 3 prises par 24h et interdoses si besoin
+ contacter l'algologue référent

Patient sous Méthadone pour douleurs oncologiques PEC en urgence et prise per os impossible

- 1-** Urgence chirurgicale / Patient à jeun / Passage au bloc opératoire => Relais par PCA Morphine IV: 1mg de méthadone per os = 0,5 à 1mg de morphine IV à pondérer à la clinique (titration seule ou PCA Débit + Bolus)

- 2-** Patient bien soulagé sous méthadone per os, mais prise orale impossible
 - ⇒ Soit relais PCA Morphine IV
 - ⇒ Soit ATU AAC Méthadone IV avec appel de l'algologue

- 3-** Troubles du rythme cardiaque => Relais PCA Morphine IV

Patient sous Méthadone pour douleurs oncologiques PEC en urgence par ATB / Antifongiques

Inducteurs enzymatiques:

ATB: fluoroquinolones (ciprofloxacine lévofloxacine), macrolides (érythromycine clarithromycine), métronidazole

Antifongiques: fluconazole voriconazole itraconazole...

=> Soit garder les mêmes doses de méthadone et surveiller: Clinique Ionogramme sanguin ECG

=> Soit diminuer les posologies de méthadone

Ex d'interactions médicamenteuses

- ✓ **Les inhibiteurs enzymatiques:** ATB (fluoroquinolones, macrolides, métronidazole), antifongiques (fluconazole, voriconazole), cordarone, verapamil, IRS, jus de pamplemousse => **risque de surdosage**
- ✓ **Les inducteurs enzymatiques:** antituberculeux (rifampicine, rifabutine), anti viraux, anti épileptiques (phenobarbital, phénytoïne, carbamazépine), risperidone, spironolactone, alcool chronique, tabac, millepertuis => **risque de sous dosage**
- ✓ **Les traitements majorant l'espace QT:** neuroleptiques, IRS, anti épileptiques... => **risque de torsade de pointe**
- ✓ **IRS IRSNA ADT => risque de syndrome sérotoninergique**
- ✓ **Thérapies ciblées et immunothérapies (inhibiteurs/inducteurs enzymatiques)**

Syndrome sérotoninergique

Différent du syndrome malin des neuroleptiques

Critères diagnostiques: 4 symptômes majeurs ou 3 symptômes majeurs + 2 mineurs

Symptômes majeurs:

- Hypomanie / Confusion / Troubles de conscience / Coma
- Myoclonies / Rhabdomyolyse / Hypertonie / Tremblements / Frissons / Hyperréflexie / Epilepsie
- Fièvre / Sueurs

Symptômes mineurs:

- Agitation / Insomnie
- Ataxie / Mydriase / Akathisie
- Tachycardie / Tachypnée Dyspnée / Diarrhées / Hypo Hyper tension artérielle

Critères diagnostics (d'après Ramdoski et al.).

1. Apparition, suite à l'ajout ou l'augmentation d'un agent sérotoninergique, d'au moins 4 de ces symptômes majeurs (ou 3 majeurs et 2 mineurs)

Symptômes majeurs

État mental

Trouble de la conscience
Humeur élevée
Trouble de la vigilance/Coma

Symptômes neurologiques

Myoclonies
Tremblements
Frissons
Rigidité
Hyperréflexie

Symptômes végétatifs

Fièvre
Sueur

Symptômes mineurs

Agitation
Insomnie

Ataxie
Mydriase
Akathisie

Tachycardie
Tachypnée/dyspnée
Diarrhées
Hyper/hypotension

2. Les éléments cliniques présentés ne sont pas antérieurs à la mise en place de la substance sérotoninergique
 3. Les autres étiologies (ex. : infectieuses, métaboliques, endocrines) ont été exclues
 4. Ces éléments ne sont pas en lien avec un traitement par neuroleptique
-

PEC syndrome sérotoninergique

- ✓ Hospitalisation si besoin (USC?) Surveillance au moins 24h
- ✓ Arrêt des traitements sérotoninergiques: IRS, IRSNA, ADT, Triptans, métoprolol, tramadol, oxycodone, cocaïne...
- ✓ Benzodiazépine et/ou propranolol
- ✓ Anti épileptique si besoin
- ✓ Refroidissement externe

Possible réanimation et antidote cyproheptadine (Antihistaminique H1 Antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A-2C})

Paracétamol / AINS / Neuroleptiques inefficaces

Sevrage en Méthadone

- 1-** Voie orale impossible => Relais par PCA Morphine ou Méthadone IV
- 2-** Rupture de traitement par problèmes d'approvisionnement, ordonnance, délivrance => Reprise de la méthadone per os aux mêmes posologies (Traitement de fond et Interdoses si besoin)
- 3-** Arrêt du traitement méthadone par le patient pour mauvaise tolérance, effets secondaires => Reprise du traitement par méthadone en diminuant les posologies de 50% (Traitement de fond et Interdoses si besoin) + Appel de l'algologue

Ex Cas clinique

M S R 50 ans

ATCD: BPCO Tabac Cannabis Intoxication OH

2023: Adénocarcinome pulmonaire LID avec métastases osseuses et épidurite

PEC: Pembrolizumab Carboplatine Pemetrexed puis maintenance Pembrolizumab Pemetrexed puis Paclitaxel Bevacizumab

PEC: RTE

Hospitalisation 20/10/2023: Instauration de méthadone 20-10-20mg + 10mg si besoin

RAD 2/11/2023 en HAD Suivi en SDC

Réhospitalisation le 1/12/2024 pour RAU SV / Urologue Pose de KT sus pubien

RAD 7/12/23 en HAD

SAU 14/12/23 dysfonctionnement du KT sus pubien Sevrage en méthadone (ttt non repris)
Vomissements Pneumopathie d'inhalation Décès

Patient PEC par méthadone antalgique, arrivant en urgence pour exacerbation importante des douleurs habituelles

Bilan étiologique

- Rupture de traitement
 - Instauration d'un traitement diminuant l'efficacité de la méthadone
 - Evolution onco hématologique
- ⇒ Garder la méthadone per os et majorer les posologies du traitement de fond méthadone de 20 à 30%
- ⇒ + Interdoses de méthadone à la posologie habituelle ou augmentée de 20 à 30%
- ⇒ Interdoses de morphine à libération normale possible
- ⇒ PAS de morphine LP

Surdosage en méthadone (1)

- 1-** Poser un diagnostic: évaluer les changements par rapport à l'état antérieur
- Hypoventilation $FR < 10$ Respiration peu ample Apnée
 - Somnolence Troubles de conscience Coma (Attention aux co prescriptions notamment d'anxiolytiques)
 - Rechercher les nouveaux traitements ayant entraîné des interactions avec la méthadone

Surdosage en méthadone (2)

2- Protocole naloxone: selon la situation clinique

Réversion partielle: titration en naloxone sans SE IV d'entretien

Réversion complète: titration en naloxone avec SE IV d'entretien pendant 4h minimum Surveillance 24h

3- A 24-48h reprise de la méthadone à la posologie de 30 à 50% de la posologie initiale (Traitement de fond et Interdoses si besoin)



Merci de votre attention