

Année 2019/2020

N°

**Thèse**

Pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

par

**Ioana MUNTEANU MURARIU**

Né(e) le 24/10/1991 à Iasi, Roumanie

---

---

**TITRE**

Place de la Méthadone dans la prise en charge de la douleur cancéreuse de l'adulte : revue  
systématique de littérature

---

---

Présentée et soutenue publiquement le **24/06/2020** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Claude LINASSIER, Cancérologie, radiothérapie Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Emmanuel GYAN, Hématologie, transfusion, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine  
– Tours

Docteur Jacques BERTROU, Médecine générale

Docteur Maïté VANDOOREN, Médecine générale

Directeur de thèse : Docteur Jacques BERTROU, Médecine générale

Codirectrice de thèse : Docteur Maïté VANDOOREN, Médecine générale

## **Place de la Méthadone dans la prise en charge de la douleur cancéreuse de l'adulte : revue systématique de littérature**

### Introduction

Dans la prise en charge des cancers, la douleur reste un symptôme redoutable et un problème de santé publique. L'objectif de ce travail était de faire une revue de la littérature concernant la place de la Méthadone dans les douleurs cancéreuses chez l'adulte.

### Méthode

Quatre bases de données ont été interrogées : PubMed, Cochrane, ScienceDirect et Embase. L'inclusion des articles a été faite selon des critères établis, lecture du titre, du résumé, puis lecture intégrale. Les données ont été recueillies grâce à une grille de recueil standardisée, élaborée et testée sur trois articles.

### Résultats

Trente-quatre articles ont été inclus. La médiane d'âge était de 57 ans. On constate une grande diversité des types de cancers. L'induction de la Méthadone a été faite en milieu hospitalier, soit en unité de soins palliatifs, soit en Hôpital de Jour, les patients étant naïfs aux opiacés dans neuf articles. L'administration a été orale (gélules ou solution buvable) pour 94.5% des cas, mais aussi intraveineuse, en suppositoires, en solution buvable administrée en intra rectal et au pousse-seringue électrique. La Méthadone a été choisie suite à l'apparition d'effets indésirables, soulagement insuffisant, nausées insupportables, confusion et somnolence, constatée avec les traitements antalgiques opiacés classiques. Ces effets indésirables des opiacés ont été diminués, voire ont même disparu après le passage à la Méthadone. Egalement, une amélioration du soulagement des douleurs neuropathiques, conduisant parfois à l'arrêt de la thérapie adjuvante, antidépresseur tricyclique ou corticoïdes, a été constatée. Le taux de succès d'utilisation de la Méthadone (défini par des critères de jugement propres à chaque étude) était de 66.80%, variant de 35% à 100% selon les articles.

### Conclusion

La Méthadone semble être une bonne alternative à utiliser dans les douleurs cancéreuses, justifiant d'autres recherches pour son usage en soins palliatifs et en Médecine Générale. Les principales difficultés sont le manque de protocole précis de titration dû à la demi-vie longue et variable de la Méthadone, la pauvreté des formes galéniques disponibles en France, le peu de formation des médecins généralistes au maniement de la Méthadone, et sans doute des freins devant les représentations d'un médicament de substitution.

**Mots clés** : adultes, cancer, soins palliatifs, Méthadone, antalgique, soins primaires

# **Role of Methadone in the management of cancer pain in adults: systematic review of literature**

## Introduction

In the management of cancers, pain remains a formidable symptom and a public health problem. The objective of this work was to achieve a systematic review of literature about the place of methadone in cancer pain for adult patients.

## Method

Four databases have been searched in: PubMed, Cochrane, ScienceDirect and Embase. Inclusion criteria have been established and articles inclusion followed them: reading title then abstract, then full article. Data were collected in a standardized grid, developed and tested on three articles.

## Results

Thirty-four articles were included. The median age of patients was 57 years. There was various cancer types. Methadone induction was started at the hospital, either in palliative care unit or in day hospital, and the patients were opiate-naïve in nine articles. The administration was oral (capsules or oral solution) for 94.5% of cases, but also intravenously, in suppositories (oral solution administered intra-rectally), or by electric syringe pump. Methadone was chosen because of the appearance of side effects, insufficient relief, unbearable nausea, confusion or drowsiness due to conventional opioid analgesic treatments. These opioid side effects decreased or even disappeared after switching to Methadone. Relieving neuropathic pain allowed decreasing the use of adjuvant therapy like tricyclic antidepressants or corticosteroids. The success rate of using Methadone (defined by judgment criteria specific to each study) was around 66.80% [35%; 100%].

## Conclusion

Methadone appears as a good alternative in cancer pain relieving, warranting further research for its use in palliative care and General Medicine. The main difficulties are the lack of a precise titration protocol due to the long and variable half-life of methadone, the poverty of the galenic forms available in France, the little training of general practitioners in the use of Methadone, and probably brakes on representations of a substitution drug.

**Keyword:** adult, neoplasms, palliative care, methadone, analgesics, primary care

UNIVERSITE DE TOURS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**DOYEN**

Pr Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie

Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOUREC'H, Recherche

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr. Dominique GOGA

Pr Alain GOUDEAU

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Elie SALIBA

## PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C.

MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian ..... Biochimie et biologie moléculaire  
ANGOULVANT Denis ..... Cardiologie  
AUPART Michel ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BABUTY Dominique ..... Cardiologie  
BAKHOS David ..... Oto-rhino-laryngologie  
BALLON Nicolas ..... Psychiatrie ; addictologie  
BARILLOT Isabelle ..... Cancérologie ; radiothérapie  
BARON Christophe ..... Immunologie  
BEJAN-ANGOULVANT Théodora ..... Pharmacologie clinique  
BERNARD Anne ..... Cardiologie  
BERNARD Louis ..... Maladies infectieuses et maladies tropicales  
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .... Biologie cellulaire  
BLASCO Hélène ..... Biochimie et biologie moléculaire  
BONNET-BRILHAULT Frédérique ..... Physiologie  
BRILHAULT Jean ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BRUNEREAU Laurent ..... Radiologie et imagerie médicale  
BRUYERE Franck ..... Urologie  
BUCHLER Matthias ..... Néphrologie  
CALAIS Gilles ..... Cancérologie, radiothérapie  
CAMUS Vincent ..... Psychiatrie d'adultes  
COLOMBAT Philippe ..... Hématologie, transfusion  
CORCIA Philippe ..... Neurologie  
COTTIER Jean-Philippe ..... Radiologie et imagerie médicale  
DE TOFFOL Bertrand ..... Neurologie  
DEQUIN Pierre-François ..... Thérapeutique  
DESOUBEAUX Guillaume ..... Parasitologie et mycologie  
DESTRIEUX Christophe ..... Anatomie  
DIOT Patrice ..... Pneumologie  
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ..... Anatomie & cytologie pathologiques  
DUCLUZEAU Pierre-Henri ..... Endocrinologie, diabétologie, et nutrition  
DUMONT Pascal ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
EL HAGE Wissam ..... Psychiatrie adultes  
EHRMANN Stephan ..... Réanimation  
FAUCHIER Laurent ..... Cardiologie  
FAVARD Luc ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique  
FOUGERE Bertrand ..... Gériatrie  
FOUQUET Bernard ..... Médecine physique et de réadaptation

FRANCOIS Patrick ..... Neurochirurgie

FROMONT-HANKARD Gaëlle ..... Anatomie & cytologie pathologiques

GAUDY-GRAFFIN Catherine ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

GOUPILLE Philippe ..... Rhumatologie

GRUEL Yves ..... Hématologie, transfusion

GUERIF Fabrice ..... Biologie et médecine du développement et de la reproduction

GUYETANT Serge ..... Anatomie et cytologie pathologiques

GYAN Emmanuel ..... Hématologie, transfusion

HAILLOT Olivier ..... Urologie

HALIMI Jean-Michel ..... Thérapeutique

HANKARD Régis..... Pédiatrie

HERAULT Olivier ..... Hématologie, transfusion

HERBRETEAU Denis ..... Radiologie et imagerie médicale

HOURIOUX Christophe ..... Biologie cellulaire

LABARTHE François ..... Pédiatrie

LAFFON Marc ..... Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence

LARDY Hubert ..... Chirurgie infantile

LARIBI Saïd ..... Médecine d'urgence

LARTIGUE Marie-Frédérique ..... Bactériologie-virologie

LAURE Boris ..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

LECOMTE Thierry ..... Gastroentérologie, hépatologie

LESCANNE Emmanuel ..... Oto-rhino-laryngologie

LINASSIER Claude ..... Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent ..... Dermato-vénéréologie

MAILLOT François ..... Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain ..... Pneumologie

MARRET Henri ..... Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel ..... Dermatologie-vénéréologie

MEREGHETTI Laurent ..... Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MITANCHEZ Delphine ..... Pédiatrie

MORINIERE Sylvain ..... Oto-rhino-laryngologie

MOUSSATA Driffa ..... Gastro-entérologie

MULLEMAN Denis ..... Rhumatologie

ODENT Thierry ..... Chirurgie infantile

OUAISSI Mehdi ..... Chirurgie digestive

OULDAMER Lobna ..... Gynécologie-obstétrique

PAINTAUD Gilles ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

PATAT Frédéric ..... Biophysique et médecine nucléaire

PERROTIN Dominique ..... Réanimation médicale, médecine d'urgence

PERROTIN Franck ..... Gynécologie-obstétrique

PISELLA Pierre-Jean ..... Ophtalmologie

PLANTIER Laurent ..... Physiologie

REMERAND Francis ..... Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence

ROINGEARD Philippe ..... Biologie cellulaire

ROSSET Philippe ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique

RUSCH Emmanuel ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention

SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

MALLET Donatien .....	Soins palliatifs
POTIER Alain .....	Médecine Générale
ROBERT Jean .....	Médecine Générale

### **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE**

MC CARTHY Catherine .....

Anglais

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul .....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès .....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas .....	Cardiologie
DENIS Frédéric .....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure .....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine .....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe .....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine .....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille ..... Médecine légale  
 ROUMY Jérôme ..... Biophysique et médecine nucléaire  
 SAUTENET Bénédicte ..... Thérapeutique  
 TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale,  
 pharmacologie clinique  
 VUILLAUME-WINTER Marie-Laure ..... Génétique  
 ZEMMOURA Ilyess ..... Neurochirurgie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences  
 BOREL Stéphanie ..... Orthophonie  
 NICOGLU Antonine ..... Philosophie – histoire des sciences et des  
 techniques  
 PATIENT Romuald..... Biologie cellulaire  
 RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

RUIZ Christophe ..... Médecine Générale  
 SAMKO Boris ..... Médecine Générale

#### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

BOUAKAZ Ayache ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1253  
 CHALON Sylvie ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1253  
 COURTY Yves ..... Chargé de Recherche CNRS – UMR  
 INSERM 1100  
 DE ROCQUIGNY Hugues ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1259  
 ESCOFFRE Jean-Michel ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1253  
 GILOT Philippe ..... Chargé de Recherche INRA – UMR INRA  
 1282  
 GOUILLEUX Fabrice ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR  
 CNRS 7001  
 GOMOT Marie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1253  
 HEUZE-VOURCH Nathalie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1100  
 KORKMAZ Brice ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1100  
 LAUMONNIER Frédéric ..... Chargé de Recherche INSERM - UMR  
 INSERM 1253  
 MAZURIER Frédéric ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR  
 CNRS 7001  
 MEUNIER Jean-Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1259  
 PAGET Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1100  
 RAOUL William ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR  
 CNRS 7001  
 SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR  
 INSERM 1100

WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR  
INSERM 1253

**CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

**Pour l'Ecole d'Orthophonie**

DELORE Claire ..... Orthophoniste

GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier

**Pour l'Ecole d'Orthoptie**

MAJZOUB Samuel..... Praticien Hospitalier

**Pour l'Ethique Médicale**

BIRMELE Béatrice ..... Praticien Hospitalier

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## Table des matières

1. Introduction.....	13
1.1. Douleur & Cancers.....	13
1.2. Histoire de la Méthadone .....	13
1.3. Pharmacologie.....	13
1.4. Pharmacocinétique .....	13
1.5. Objectif.....	14
2. Méthode.....	15
2.1. L'équation de recherche.....	15
2.2. Les critères d'inclusion et d'exclusion .....	15
2.2.1 Critères d'inclusion.....	15
2.2.2. Critères d'exclusion .....	15
2.3. La sélection des articles.....	16
2.4. Le recueil de données .....	16
3. Résultats .....	17
3.1. Diagramme de flux.....	17
3.2. Données chiffrées.....	22
3.3. Gestion des effets secondaires.....	23
3.4. Gestion de la douleur.....	23
3.5. Efficacité des relais traitement antalgique-Méthadone .....	24
4. Discussion.....	25
4.1. Forces et faiblesses.....	26
5. Conclusion .....	27
5.1. Propositions d'utilisation de la Méthadone en relais des antalgiques dans les douleurs cancéreuses de l'adulte .....	27
5.2. Autres thérapeutiques de prise en charge de la douleur cancéreuse.....	28
6. Annexes .....	29
6.1. ANNEXE I: Edmonton staging System for Cancer Pain(65).....	29
6.2. ANNEXE II: Overall benefit(66).....	30
6.3. ANNEXE III: Distress score(28).....	30
6.4. ANNEXE IV: Échelle verbale de la douleur en 4 points(41).....	30
6.5. ANNEXE V: Edmonton Symptom Assessment Scale(ESAS)(67).....	31
6.6. ANNEXE VI: Edmonton Functional Assessment Tool (EFAT)(68).....	32
6.7. ANNEXE VII: Echelle de sédation 0-3(22).....	33
6.8. ANNEXE VIII: Echelle de la douleur en 5 points(47).....	33
6.9. ANNEXE IX: Memorial delirium assessment scale (MDAS)(69) .....	33
6.10. ANNEXE X: Douleur neuropathique 4(DN4)(70).....	36

6.11. ANNEXE XI: Karnofsky performance status(71) .....	36
6.12. ANNEXE XII: Median daily Pain score (IPS)(31) .....	36
7. Bibliographie .....	38

# **1. Introduction**

“Ceux qui ont souffert, l'éventualité de la souffrance les fait souffrir autant que la douleur même” Sénèque - artiste dramaturge, homme d'état, philosophe

## **1.1. Douleur & Cancers**

Dans notre pratique actuelle de la médecine et du soin en général, la place de la douleur et de sa prise en charge reste très importante. L'OMS met en évidence que la douleur, et en particulier la douleur dans un contexte palliatif, est un problème de santé publique et les soins palliatifs sont reconnus comme étant un droit de l'homme à la santé.(1)

Au niveau mondial, on estime que seulement 14% des patients nécessitant des soins palliatifs toutes causes comprises en bénéficient.(2)

En ce qui concerne les cancers chez les personnes de tous âges, sexes et types de cancer confondus, en France, on estime une incidence de 382.000 cas par an et une mortalité de 157.400 décès en 2018. (3)

## **1.2. Histoire de la Méthadone**

La Méthadone est un opioïde synthétisé pour la première fois en 1937, en Allemagne par la société IG Farben(4), qui était à la recherche d'un antalgique facile à utiliser lors des interventions chirurgicales.

La Méthadone a été utilisée dès les années 1947 par Eli Lilly & Company(5) comme antalgique et dès les années 1960 par l'institut de recherche médicale Rockefeller(6) aux Etats-Unis pour traiter les soldats addicts à l'héroïne après leur retour du Vietnam.

En 1995(4), la Méthadone a reçu l'autorisation de mise sur le marché (l'AMM) avec comme indication la prise en charge de la dépendance aux opiacés.

## **1.3. Pharmacologie**

Les opioïdes endogènes, l'enképhaline, les endorphines et les dynorphines agissent sur les récepteurs mu, delta, kappa situés au niveau cérébral et médullaire qui sont responsables de la transmission de l'influx nerveux, notamment dans le cadre de la douleur, (nociception).(7)

La Méthadone est un produit synthétique catégorisé comme <diphénylpropylamine> qui agit sur les mêmes voies que les opioïdes endogènes. C'est un agoniste des récepteurs opioïdes mu et un supposé agoniste opioïde delta. Elle est aussi un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA)(8) et inhibiteur de la recapture de noradrénaline et de la sérotonine.(9)

## **1.4. Pharmacocinétique**

La Méthadone est un produit lipophile avec une biodisponibilité par voie orale de 80%. L'absorption au niveau du rectum est quasi comparable à celle de la voie orale, ce qui explique l'intérêt pour la voie rectale (suppositoires). L'excrétion reste digestive, le passage rénal étant mineur.

La demi-vie est très variable allant, d'un individu à l'autre de 17 à 120 h.(10)

La Méthadone possède 2 énantiomères, la lévo et la dextro Méthadone. La Méthadone que l'on retrouve sur le marché est un mélange équimoléculaire - dite Méthadone racémique - des 2 énantiomère(11)

L'avantage de cette formule est que la forme dextrogyre a une faible activité opioïde mais bloque les récepteurs NMDA, ainsi qu'une activité d'inhibition de la recapture de la sérotonine. La forme lévogyre a une affinité pour les récepteurs mu comparable à celle de la morphine. La Méthadone n'a pas de métabolite neurotoxique.

Elle est métabolisée par le cytochrome P450 et présente donc un risque d'interactions médicamenteuses, comme par exemple avec la fluvoxamine, ciprofloxacine, carbamazépine, rifampicine.

Une dose de 1mg/kg peut être létale chez une personne naïve pour les opiacés.

Il est aussi intéressant de noter que le prix, comme décrit par De Lima dans une étude sur 26 pays développés et en cours de développement, entre Fentanyl, Hydromorphone, Morphine, Oxycodone et Méthadone est très différent, la dernière ayant le moindre coût.(12)

Actuellement, en France, la Méthadone se présente sous deux formes galéniques: sirop(13) buvable et gélules(13).

La cadre légal actuel permet l'instauration de la Méthadone comme substitution des opiacés (MSO) dans un CSAPA(Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) comme ceux gérés par l'ANPAA(14) - Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie - avec un relais du renouvellement de la prescription par le médecin généraliste, fait par lettre de délégation.

La prescription doit être faite sur une ordonnance sécurisée, en précisant la forme galénique, la posologie, la durée en toutes lettres et en précisant aussi la pharmacie et le début de la dispensation. La durée de la prescription peut être faite sur une durée maximale de 28 jours avec une délivrance bimensuelle. Exceptionnellement, la délivrance peut être acceptée pour une période de 28 jours.

L'utilisation de la Méthadone comme antalgique existe aux Etats Unis, en Espagne, en Italie, en Allemagne et dans d'autres pays, comme recours après les antalgiques classiques dans la prise en charge des douleurs réfractaires. Une douleur réfractaire est une douleur qui n'est pas soulagée avec de la morphine à posologie maximale tolérée et dont les doses provoquent des effets indésirables non supportables par le patient, même en utilisant la thérapeutique à disposition.(15)

Les effets indésirables des opioïdes sont : troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation), confusion, sédation, effets dysphoriques, altération du réflexe de toux, dépression respiratoire, myoclonies, convulsions, allongement du QT.(16)

L'usage continu des opioïdes, entraîne souvent l'apparition d'une tolérance, qui engendre donc une augmentation de la dose nécessaire pour obtenir le même effet pharmacologique, ainsi qu'une dépendance (recherche compulsive de drogues qui se développe suite à l'administration répétée d'une substance).(17)

Pour prévenir cette dépendance, on procède à une rotation des opioïdes. La rotation des opioïdes est un outil défini comme substitution d'un opioïde avec un autre dans le but d'un équilibre entre l'analgésie et les effets secondaires, selon Mercadante(18).

Une table d'équianalgésie est mise à disposition par la Société Française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) avec les opioïdes suivants : Morphine, Fentanyl, Oxycodone et Hydromorphone.

## **1.5. Objectif**

L'objectif était de réaliser une revue systématique de la littérature sur l'utilisation de la Méthadone, à visée antalgique, dans le cadre des douleurs chroniques liées à un cancer.

## **2. Méthode**

Cette thèse faisait l'objet d'une revue de la littérature en 3 langues : française, anglaise et espagnole. Les bases de données utilisées ont été : PubMed, Cochrane, ScienceDirect, Embase.

### **2.1. L'équation de recherche**

L'équation de recherche était basée sur les mots clés <adultes>, <cancer>, <soins palliatifs>, <méthadone>, <antalgique>, <soins primaires> avec leurs correspondants en anglais <adult>, <neoplasms>, <palliative care>, <methadone>, <analgesics>, <primary care> et a été adaptée à chaque base de données.

Les équations utilisées étaient les suivantes :

**PubMed:** (("Methadone"[Mesh] AND pain[tiab] AND adult[MeSH])) AND ("Neoplasms"[Mesh] OR "Palliative Care"[Mesh])

**Cochrane:** adult in Title Abstract Keyword AND neoplasms in Title Abstract Keyword AND palliative care in Title Abstract Keyword AND methadone in Title Abstract Keyword AND analgesics in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

**ScienceDirect:** adult AND cancer AND methadone

**Embase :** 'methadone'/exp AND 'neoplasm'/exp AND 'analgesia'/exp AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [veryelderly]/lim)

### **2.2. Les critères d'inclusion et d'exclusion**

Les critères d'inclusion et d'exclusion pour la sélection des articles étaient les suivants :

#### **2.2.1 Critères d'inclusion**

- Population : adultes avec des douleurs chroniques, non soulagées, dans le cadre d'une pathologie cancéreuse
- Langue : française, anglaise, espagnole
- Intervention : utilisation de la Méthadone à visée antalgique en relais des antalgiques/opioïdes classiquement utilisées
- But : focus sur l'efficacité de la Méthadone
- Type d'article : étude princeps avec un résumé disponible
- Date : pas de limite

#### **2.2.2. Critères d'exclusion**

- Population : population pédiatrique, patients ayant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse
- Langue : autre que le français, l'anglais et l'espagnol
- Intervention : absence d'utilisation de la Méthadone à visée antalgique en relais des antalgiques/opioïdes classiquement utilisés, utilisation ponctuelle ou comme co-antalgique de la Méthadone
- But : autre que le focus sur l'efficacité de la Méthadone
- Type d'article : résumé non disponible, article non disponible malgré les accès universitaires et l'envoi des mails aux auteurs

### **2.3. La sélection des articles**

Une première sélection des articles a été faite après la lecture du titre et du résumé en respectant les critères d'inclusion et d'exclusion. Une deuxième sélection a été faite après lecture intégrale des articles selon les critères d'inclusion et d'exclusion.

### **2.4. Le recueil de données**

Le recueil de données a été réalisé en utilisant une grille de recueil, élaborée par les chercheurs, et testée sur 3 articles. Les données de cette grille de recueil étaient :

- L'auteur principal,
- La revue dans laquelle les articles ont été publiés,
- L'année de publication,
- La base de données de laquelle l'article a été extrait,
- Le type d'étude,
- Le ou les antalgique(s) utilisé(s) antérieurement à l'introduction de la Méthadone,
- Le type et le stade du cancer,
- La structure de soins dans laquelle le patient était suivi,
- L'âge et le sexe du patient,
- Les comorbidités associées,
- Le type de relais mis en place,
- Les résultats principaux

### 3. Résultats

Les équations de recherche ont permis de mettre à jour un total de 238 articles dont 34 doublons entre les différentes bases de données. Des 204 articles restants, 139 ont été exclus suite à la lecture du titre, 13 ont été exclus après la lecture du résumé, 2 articles ont été exclus à cause de résumé indisponible et 18 articles, après la lecture intégrale, ne correspondaient pas aux critères d'inclusion. Ce qui porte à 34 le nombre d'articles inclus dans l'analyse.

#### 3.1. Diagramme de flux

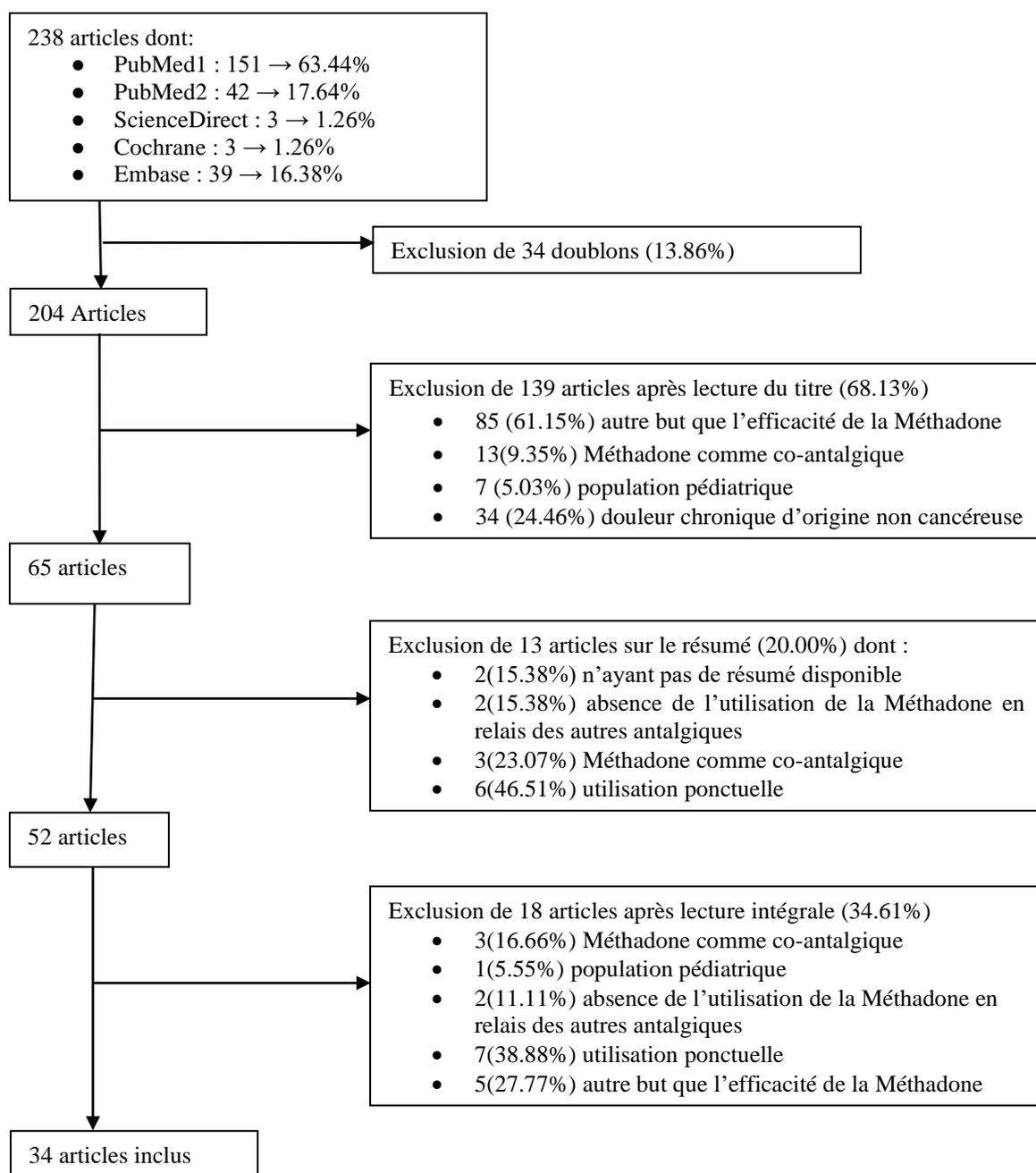


Figure n°1 : diagramme de flux

Année	Auteur, Article	Âge (médiane ; moyenne)	Critère de jugement	Effet
1989	Grochow: Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. (A46)	32-65 ans (49 ; -)	EN	Baisse de l'EN de $\geq 50\%$
1995	Bruera: Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. (A44)	-ans (;61)	EVS 0-100	EVS moyenne Rectal 50 → 29 Oral 51 → 39
1995	Ripamonti: Rectal methadone in cancer patients with pain. A preliminary clinical and pharmacokinetic study(A77)	43-59 ans (51.5; 52.3)	EN	Douleur soulagée
1996	Vigano: Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators. (A15)	45 ans	EFAT	EFAT baisse de 14/30 à 6/30
1996	Watanabe: Capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain: clinical and economic considerations. (A38)	-ans (- ;60.7)	Edmonton Staging for Cancer Pain EN	EN 5+/-2 → 4+/-2
1996	F de Conno: Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. (A40)	50-68 ans (59 ; -)	Karnofsky performance status Median daily Pain score (IPS)	K 60→ 40 IPS médiane 40→ 19 à J7 et 15.4 à J90
1997	Fitzgibbon: Intravenous high-dose methadone administered by patient-controlled analgesia and continuous infusion for the treatment of cancer pain	64 ans	EN	Baisse EN de 9 à 6

	refractory to high-dose morphine. (A54)			
1998	Mercadante: Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home(A66)	35-79 ans (61;-)	EN	Baisse à 3.4 la médiane
1999	Scholes: Methadone titration in opioid-resistant cancer pain(A62)	34-91 ans (61 ; -)	Echelle douleur en 5 points	78% baisse de 2 points 11 patients 0 douleur
1999	Mercadante: Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine(A76)	-ans (;67.2)	EN	EN 5.7 → 3.8
2000	Davis: Methadone as a rescue for failed high-dose opiate therapy for catastrophic pain. (A18)	36-50 ans (43.5; 43)	EN	Pas de douleur/douleur contrôlée
2001	Manfredi 2001: methadone analgesia in cancer pain patients on chronic methadone maintenance therapy(A7)	34-55 ans (44 ; 42.5)	EN	EN</=4
2001	Santiago-Palma: intravenous methadone in the management of chronic cancer pain(A8)	23-79 ans (51.5; 57.6)	EN Echelle de sédation en 4 points Satisfaction globale oui/non Confusion	Baisse EN d'une moyenne de 8.1 à 3.22
2001	Mercadante: Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study(A82)	57-63 ans (60.5; 60.7)	EN	Baisse de la moyenne de l'EN de 6.15 à 3.06
2002	Shaiova: Methadone for refractory cancer pain(A58)	64 ans	EN	Douleur contrôlée
2003	Tse: An ad libitum schedule for conversion of	25-80 ans (53 ; 61.6)	Echelle douleur en 5	Baisse de la douleur à 0 ou

	morphine to methadone in advanced cancer patients: an open uncontrolled prospective study in a Chinese population(A36)		points	1 pour 24/27 patients à J7 et 27/27 patients à J11
2004	Bruera: Methadone versus morphine as a first line strongopioid for cancer pain: a randomized double-blind study(A1)	26-84 ans (59 ; -)	Edmonton Staging System for Cancer Pain Overall benefit EN	Baisse de plus de 20% de l'EN
2004	Benitez-Rosario: opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain (A4)	43-89 ans (66.5; 63)	Échelle verbale de la douleur en 4 points	Pas de douleur 12 patients/15 Douleur légère/moyenne 3/15
2004	Centeno: Methadone in the treatment of cancer pain: The experience of Hospital Los Montalvos, Salamanca(A32)	32-79 ans (56 ; -)	EN	Baisse de l'EN de 8 à 4-médiane
2005	Mercadante: Hyperalgesia and opioid switching. (A13)	48 ans	EN	Disparition des EI Baisse de l'EN de 8 à 2-3/10
2005	Moryl: Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients. (A21)	47-77 ans (62.5; 61.15)	EN MDAS Echelle sédation en 4 points	Baisse de l'EN de 8.2 à 2.5 MDAS 23.6 baisse à 10.6 à J3 Sédation 1.65 baisse à 0.55
2005	Zimmermann: Rotation to methadone after opioid dose escalation: How should individualization of dosing occur? (A26)	51, 57 ans	EN	Baisse de l'EN de 9 à 4 respectivement de 10 à 3
2010	Parsons 2010: methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain(A5)	-ans (- ;60)	Edmonton Staging System for Cancer Pain ESAS Disparition des EI	Amélioration de >/=30% ou >/= 2 pt sur ESAS
2011	LeBaron: Transitioning a	36 ans	EN	Baisse EN de

	cancer patient from high dose intravenous hydromorphone therapy to intravenous methadone. (A30)			8-10 à 2/10 à J9
2012	Mercadante: switching methadone: a 10-year experience of 345 patients in an acute palliative care unit(A2)	34-82 ans (58.5; 62.5)	Distress score	Baisse du DS >33%
2012	Mercadante: Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. (A29)	-ans (- ;65.9)	EN Distress score	Baisse EN de 6.6 à 2.6 Baisse DS de 4.5 à 2.7
2013	Rhondali: Methadone rotation for cancer patients with refractory pain in a palliative care unit: an observational study. (A22)	44-58 ans (55;-)	EN DN4	EN de 5-8 baisse à 2-4 DN4 baisse de 4-6 à 2-4
2013	Kilonzo: Rotating to oral methadone in advanced cancer patients: a case series(A79)	42, 67 ans	EN	Douleur soulagée
2016	Peirano: Methadone as first-line opioid treatment for cancer pain in a developing country palliative care unit. (A19)	-ans (-; 64.6)	Echelle de la douleur en 4 points	0 : 0-35.3 1 : 0-39 2 : 50.5-12.6 3 : 49.5-13.1
2016	Porta- Sales: Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer. Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study(A49)	-ans (;) Moyenne 59.7 hommes, 58.5 femmes	EN	Baisse de moyenne 9 à 6
2016	Haumann: Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer(A59)	-ans (64;)	EN	6.3 → 3.2
2017	Hawley: Clinical Outcomes of Start-Low, Go-Slow Methadone Initiation for Cancer-Related Pain: What's the Hurry? (A41)	-ans (- ;58.2)	EN Maintient à la sortie	422/652 maintien de la Méthadone à la sortie

2018	Brandenburgh: Methadone use in a patient with an acute pain crisis due to metastatic chondroblastic osteosarcoma utilizing>1200 ome's(A31)	24 ans	EN	Douleur améliorée
2018	Haumann: Methadone versus Fentanyl in Patients with Radiation-Induced Nociceptive Pain with Head and Neck Cancer: A Randomized Controlled Noninferiority Trial(A63)	-ans (;64.4)	EN	Baisse de l'EN de 50%

EN – échelle numérique

EVS – échelle verbale simple

DN4 Douleur neuropathique 4

ESAS Edmonton Symptom Assessment Scale

MDAS Memorial delirium assessment scale

EFAT Edmonton Functional Assessment Tool

Tableau n°1 : Principales informations des articles inclus

### 3.2. Données chiffrées

Dix études ont été menées aux Etats Unis (19), (20),(21), (10), (22), (23), (24), (25), (26), (27) huit en Italie (28),(29), (30), (31), (32), (33), (34), (35) cinq au Canada(36),(37),(38), (39), (40), trois en Espagne (41),(42), (43), deux aux Pays-Bas (44),(45), une respectivement en France (46), en Chine (47), en Argentine (48), en Irlande (49) et en Angleterre (50). Un article était multicentrique (51), réalisé en recueillant les informations des services de soins palliatifs de l'Argentine, du Chili, de l'Australie, du Brésil, de la Yougoslavie, de la Colombie et de l'Espagne.

Les types de cancer étaient variés : digestif (gastrique, colique, hépatique, rectal, sigmoïdien) pour 446 patients (21.29%), génito-urinaire (rénal, vésical, urétéral, testiculaire) pour 329 patients (15.71%), hématologique pour 63 patients (3.00%), osseux pour 50 patients (2.38%), mammaire pour 221 patients (10.55%), pulmonaire pour 344 patients (16.42%), thoraco-médiastinal pour 9 patients (0.42%), prostatique pour 28 patients (1.33%), tête et cou pour 347 patients (16.57%), cutané pour 12 patients (0.57%) et non précisé dans 202 cas (9.64%). Tous les patients étaient en stade palliatif ou en stade 4, recevant une chimiothérapie ou radiothérapie palliative. Un article ne précisait pas le type de néoplasie rencontré chez les patients participant à l'étude.

L'âge des patients variait entre 22 et 91 ans, avec une médiane de 57 ans.

Concernant l'unité médicale d'induction de la Méthadone, dans 29 études, les patients ont bénéficié de la Méthadone exclusivement dans une unité de soins palliatifs, dans trois études les patients ont bénéficié d'un relais lors du passage en hôpital de jour (HDJ) et dans deux études, la Méthadone a été débutée en HDJ.

Les patients étaient naïfs aux opiacés dans neuf articles avec, pour un article une induction de la Méthadone réalisée en HDJ et pour un autre article en hospitalisation en unité de soins palliatifs avec le relais en HDJ. Pour les autres articles, les patients avaient reçu un antalgique de palier III.

Les motifs du relais pour un autre antalgique étaient soit l'apparition d'effets indésirables pour 70 patients (3.34%), non soulagement de la douleur pour 1102 patients (52.62%), non-contrôle de la douleur et effets indésirables pour 211 patients (10.07), et autres motifs pour 10 patients (0.47%). Quatre articles n'ont pas détaillé le motif du changement d'antalgique.

### **3.3. Gestion des effets secondaires**

Concernant les effets indésirables liés à l'utilisation des opiacés, motif pour lequel la Méthadone a été introduite, deux articles ne détaillaient pas le type d'effet secondaire lié aux opiacés apparu, mais signalaient l'amélioration de celles-ci(49),(42) sous Méthadone. Un article (31) montrait une exacerbation des effets indésirables. Quinze articles mettaient en évidence une amélioration des effets indésirables.

Les effets secondaires recherchés étaient : les nausées et les vomissements, la constipation, la confusion et la somnolence, la xérostomie, les myoclonies, car ils correspondaient aux effets secondaires les plus rencontrés(52).

Cependant, tous les articles ne fournissaient pas les chiffres exacts permettant de calculer les pourcentages pour chaque symptôme avant et après l'introduction de la Méthadone.

Parsons parlait dans son article (19) de la diminution voire la disparition des nausées et des vomissements pour 171 patients sur 189 ( 90.47%), ainsi qu'une diminution de la somnolence pour 47.08% des patients.

Dans l'articles de Tse (47), 91% des patients avaient une amélioration des vomissements et 80% des patients présentaient une diminution de la somnolence.

Mercadante a mis en évidence dans deux articles(35),(33) l'amélioration des symptômes (somnolence, confusion, nausées et vomissements) après introduction de la Méthadone.

Dans six articles, le motif de changement de l'opioïde utilisé a été la douleur accompagnée par des signes neurologiques de toxicité : somnolence et confusion, qui, après le passage à la Méthadone, ont soit disparu soit nettement diminué.(41), (36),(22),(38), (26), (27)

### **3.4. Gestion de la douleur**

Concernant le caractère de la douleur, dix articles(36), (46), (37), (42), (38), (40), (27), (44), (45), (35) différençiaient le type de douleur, nociceptive, neuropathique ou mixte, dont 4 articles(38), (40), (45), (35) ne détaillaient pas l'évolution des patients qui ne présentaient que des douleurs neuropathiques.

Trois articles détaillaient le changement Hydromorphone – Méthadone grâce à laquelle, les traitements adjuvants tels l'Amitriptyline(36) ou la Dexaméthasone (37), (27) ont pu être arrêtés du fait du contrôle de la composante neuropathique de la douleur.

Rhondali (46) concluait que le score DN4 devenait négatif pour 11 des 19 patients (57.89%).

Centeno (42) retrouvait, pour neuf patients ayant une douleur neuropathique, une baisse de l'EN d'une médiane de 8 à 4 après transition à la Méthadone.

Haumann (44) mettait en évidence une baisse de l'EN de plus de 50% pour 49% des patients ayant une douleur neuropathique.

### **3.5. Efficacité des relais traitement antalgique-Méthadone**

Le relais a été fait par de la Méthadone per os (en gélules ou en solution buvable) pour 1979 patients (94.5%), solution buvable administrée en intra-rectal à 22 patients (1.05%), en intraveineux pour 65 patients (3.10%), 26 patients ont bénéficié d'une préparation magistrale de suppositoires (1.24%), un patient (0.04%) a eu la Méthadone administrée par PSE avec des bolus oraux et un patient (0.04%) a reçu de la Méthadone per os avec un relais sous cutané.

Le taux de succès d'utilisation de la Méthadone a été défini utilisant différentes échelles, selon les études.

Après les calculs effectués sur l'ensemble des données issues des articles, le taux global de succès était de 66.80%, signifiant que la Méthadone a été maintenue chez 1399 patients sur 2094. Une étude ne précisait pas pour combien de patients le relais avait été maintenu.

Le taux de succès variait entre 35% et 100%. A noter que, dans l'étude dans laquelle 35% des patients avaient été traités avec succès par la Méthadone, on enregistrait un taux de 50% de patients décédés qui n'avaient donc pas été pris en compte dans les calculs de l'efficacité de la Méthadone.

## **4. Discussion**

Comme mis en évidence par Philippe POULAIN(8), la Méthadone à visée antalgique doit être débutée en milieu hospitalier et une poursuite à domicile du traitement peut être envisagée si le médecin traitant/généraliste est formé à ce maniement.

La Fédération Addiction propose plusieurs formations (53) quant à l'utilisation de la Méthadone dans le contexte de substitution, ainsi que la Fédération Française de l'Addictologie (FFA).(54)

La FFA a présenté en 2018 un rapport de neuf ans (55) de prescription de la Méthadone, mettant en évidence l'utilisation hors AMM pour des douleurs et parfois en ne respectant pas les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé(Afssaps) en ce qui concerne les douleurs rebelles en situation palliative avancée.

A ce jour, à la connaissance des auteurs, il n'y existe pas de formation spécifique, officielle en ce qui concerne l'utilisation de la Méthadone comme antalgique en Cancérologie.

Une étude française, Methaville (56) a mis en évidence la non infériorité de l'induction de la Méthadone en Addictologie, par un médecin généraliste de ville par rapport aux centres spécialisés.

La galénique est également un aspect important pour l'utilisation de la Méthadone. En effet, Rhondali a mis en évidence dans son étude (46), que pour 42% des patients inclus dans l'étude faite en France, l'administration de la Méthadone a été arrêtée à cause de l'impossibilité de déglutition, d'où l'intérêt de la disponibilité des autres formes galéniques, par voie intraveineuse ou rectale.

D'après des calculs effectués sur l'ensemble des données issues des articles, le taux global d'efficacité de 66.80% montre que dans des situations spécifiques de douleur cancéreuse (présence d'une composante neuropathique), en cas d'insuffisance rénale sévère, dans la rotation des opioïdes ou la gestion de l'apparition des effets secondaire, la Méthadone est une bonne alternative.

Après le passage à la Méthadone on constate une amélioration des effets liés aux opiacés, notamment pour les nausées et vomissements, ainsi que les symptômes neurologiques, somnolence, confusion.

Le « switch » par la Méthadone a permis de soulager la douleur ayant une composante neuropathique, et d'interrompre une thérapie adjuvante type antidépresseur tricyclique ou corticoïdes.

L'ANSM a publié un communiqué au mois d'octobre 2018 concernant ZORYON®, du laboratoire Bouchara-Recordati, qui était en cours d'évaluation en vue d'une éventuelle autorisation de mise sur le marché pour les douleurs cancéreuses chez l'adulte. Une prescription initiale hospitalière est obligatoire. Les formes galéniques disponibles sont le sirop et les gélules avec un dosage de 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg.(57)

L'AMM a été reçu le 29/11/2019, en milieu hospitalier et aussi en ville, n'étant remboursé que par une prescription hospitalière.

ZORYON® a été évalué dans l'étude EQUIMETH2 qui a comme but l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de deux méthodes de titration de la Méthadone chez le sujet adulte ayant des douleurs en liaison avec un cancer.(58)

L'ANSM a demandé qu'une étude soit faite, post AMM, afin de connaître les protocoles de titration et leur efficacité.

#### **4.1. Forces et faiblesses**

Une des forces de ce travail a été la possibilité d'inclure des articles écrits en plusieurs langues, en particulier le français, l'anglais et l'espagnol, permettant de donner une vue d'ensemble sur la façon dont les autres pays utilisent la Méthadone comme antalgique dans un contexte de douleur d'origine cancéreuse.

Un autre point fort concerne le fait que cinq études décrivent l'introduction de la Méthadone en hospitalisation de jour ou avec une surveillance faite en HDJ, témoignant de la possibilité de suivre des patients ayant reçu ce traitement en dehors du strict milieu hospitalier.

Les faiblesses de ce travail reposent sur le manque d'articles décrivant l'utilisation de la Méthadone comme antalgique en soins primaires, sur le manque de disponibilité d'une forme galénique dédiée, ainsi que sur l'absence de protocole de titration de la molécule.

En tant que futur médecin généraliste, je sens le besoin de m'appuyer sur des recommandations ponctuelles et concises pour pouvoir suivre un patient ayant des douleurs cancéreuses et traité par de la Méthadone.

Comme précisé dans l'introduction de tous les articles inclus, la demi-vie longue et surtout très variable entre individus est une difficulté dans l'utilisation de la Méthadone.

A mon avis, si d'autres études pouvaient être faites dans le but de retrouver un schéma de titration, ainsi que des indications précises pour l'utilisation de la Méthadone dans ce contexte, un pourcentage plus élevé de professionnels de santé l'utiliserait sans doute.

## **5. Conclusion**

La Méthadone reste un antalgique à utiliser, dans les douleurs cancéreuses du patient adulte, pour des nombreuses raisons :

- Bon analgésique alternatif en cas d'intolérance aux autres opioïdes ou en cas d'apparition d'effets secondaires, nausées, vomissements, confusion, somnolence
- Antalgique efficace en cas de composante neuropathique de la douleur,
- Utilisable en cas d'insuffisance rénale avancée,
- Antalgique utilisable y compris dans le cas des personnes avec antécédent d'addiction aux opiacés.

Parmi les articles cités dans ce travail, appartenant à la littérature internationale, plusieurs d'entre eux mettent en évidence le bénéfice de l'inclusion de la Méthadone dans la rotation des opioïdes. Cependant, dans la littérature médicale française, peu d'articles traitent de ce sujet, la Méthadone étant utilisée surtout pour son indication principale de traitement de substitution aux opiacés, plus que pour ses propriétés d'analgésie.

Un des derniers articles sur la Méthadone comme médicament de substitution aux opiacées est l'étude rétrospective faite par le centre anti-poison Paris (59), ayant comme but l'identification des circonstances d'exposition à la Méthadone ; les données issues retrouvent pour 47% des cas un usage inapproprié et pour 41% des cas, un usage en but suicidaire. Cette étude a montré qu'il n'y a pas de différence entre les galéniques sirop et gélules.

L'étude de Delorme en 2018 (60) met en évidence que les patients recevant de la Méthadone comme MSO reçoivent moins d'antalgiques opiacés que la population générale (47.8% versus 68%) en ce qui concerne les douleurs non cancéreuses, une des principales causes étant le manque de formation des professionnels de santé.

### **5.1. Propositions d'utilisation de la Méthadone en relais des antalgiques dans les douleurs cancéreuses de l'adulte**

Dans les articles inclus, on rencontre deux stratégies d'introduction de la Méthadone : soit l'arrêt progressif de l'antalgique opiacé utilisé auparavant associé à une augmentation des doses de Méthadone, soit l'arrêt complet de l'antalgique antérieur relayé par l'introduction de la Méthadone.

Les recommandations de l'Afssaps 2010 (61) précisent qu'il n'existe pas de consensus concernant les protocoles de conversion d'un traitement opioïde vers la Méthadone pour les douleurs cancéreuses en précisant juste un autocontrôle de la dose par le patient lui-même sans utilisation concomitante de l'opioïde utilisé antérieurement ; l'autre à dose fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur.

Vu l'introduction du ZORYON®, une mise à jour des recommandations serait souhaitable pour pouvoir adapter la pratique.

Après la lecture des articles, un rapport de 1 :10 en équivalent oral de morphine me semble un moyen sûr pour la rotation d'un opioïde fort vers la Méthadone orale, avec les moindres risques de surdosage ou apparition des effets indésirables. En ce qui concerne les patients naïfs aux opiacés, un début à 10-15 mg par jour, répartis en deux doses peut être envisagée. Cela ne reste qu'une hypothèse qui nécessiterait une étude pour confirmation.

Les travaux sont encore insuffisants par rapport à un schéma précis de titration, qui est un des principaux freins à l'utilisation de la Méthadone dans le contexte des douleurs cancéreuses.

## 5.2. Autres thérapeutiques de prise en charge de la douleur cancéreuse

Devant l'augmentation annuelle de l'incidence des cancers, la douleur reste un symptôme redoutable, un problème de santé publique ; d'où l'intérêt d'approfondir les recherches sur le sujet, en explorant différentes pistes.

Le soutien psychologique, la relaxation, la sophrologie, l'hypnose, la neurostimulation, la kinésithérapie, les massages prennent une place de plus en plus importantes et elles sont de mieux reconnues dans la prise en charge des douleurs. Elles font partie d'un traitement non médicamenteux de la douleur, en plus des moyens techniques spécialisés comme le blocage nerveux, l'alcoolisation des nerfs ou muscles ou autres structures et la radiofréquence.(62)

La compagnie Tilray, fondée en 2013 au Canada, est une des principales entreprises qui s'occupe de la culture, la distribution et l'étude du cannabis médical.

Le premier site de culture en Europe est au Portugal, mais ils exportent dans d'autres pays européens où la consommation thérapeutique est permise, comme la république Tchèque, le Royaume Uni, la Croatie, l'Irlande, l'Allemagne.(63)

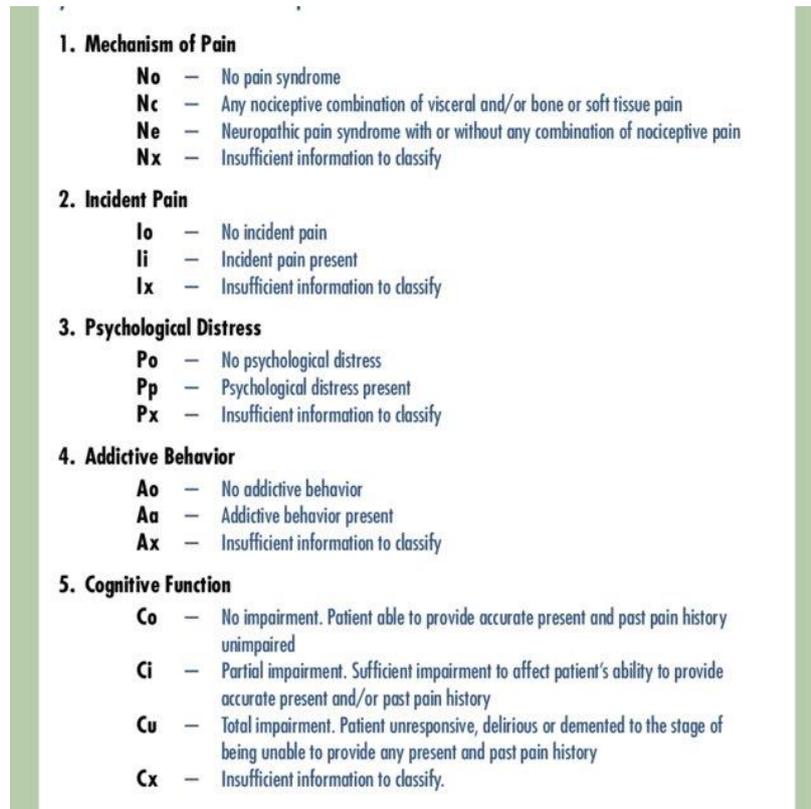
Dans un article de la revue Prescrire (64) du mois de janvier 2020, ils sont mis en évidence les avantages cités- possibilité d'introduction de la Méthadone lors de l'échec d'utilisation des autres opioïdes fortes ou devant des effets secondaires importants, l'équivalence de l'effet antalgique avec ceux de la Morphine ou du Fentanyl, ainsi que les difficultés rencontrées – le risque de torsade de pointes, le risque d'une surdose. Un point important mentionné est celui du manque d'un protocole de titration.

J'espère que mon travail pourra contribuer à initier de futures recherches pour l'utilisation de la Méthadone comme antalgique.

Un futur travail sur le protocole de titration ainsi qu'une étude de comparaison entre l'induction de la Méthadone comme antalgique par un médecin généraliste en ville et à l'hôpital pourrait être conduit, afin de permettre l'accès aux professionnels de santé à un outil supplémentaire dans la lutte contre la douleur d'origine cancéreuse.

## **6. Annexes**

### 6.1. ANNEXE I: Edmonton staging System for Cancer Pain(65)



<b>1. Mechanism of Pain</b>	
<b>No</b>	— No pain syndrome
<b>Nc</b>	— Any nociceptive combination of visceral and/or bone or soft tissue pain
<b>Ne</b>	— Neuropathic pain syndrome with or without any combination of nociceptive pain
<b>Nx</b>	— Insufficient information to classify
<b>2. Incident Pain</b>	
<b>Io</b>	— No incident pain
<b>Ii</b>	— Incident pain present
<b>Ix</b>	— Insufficient information to classify
<b>3. Psychological Distress</b>	
<b>Po</b>	— No psychological distress
<b>Pp</b>	— Psychological distress present
<b>Px</b>	— Insufficient information to classify
<b>4. Addictive Behavior</b>	
<b>Ao</b>	— No addictive behavior
<b>Aa</b>	— Addictive behavior present
<b>Ax</b>	— Insufficient information to classify
<b>5. Cognitive Function</b>	
<b>Co</b>	— No impairment. Patient able to provide accurate present and past pain history unimpaired
<b>Ci</b>	— Partial impairment. Sufficient impairment to affect patient's ability to provide accurate present and/or past pain history
<b>Cu</b>	— Total impairment. Patient unresponsive, delirious or demented to the stage of being unable to provide any present and past pain history
<b>Cx</b>	— Insufficient information to classify.

Figure n°2: Edmonton Staging System for Cancer Pain

## 6.2. ANNEXE II: Overall benefit(66)

Item No.	Description (Scale)
1	Current pain (0 = minimal to 4 = maximum imaginable pain)
2	Distress and bother from vomiting in preceding 24 h (0 = not at all to 4 = very much)
3	Distress and bother from itching in preceding 24 h (0 = not at all to 4 = very much)
4	Distress and bother from sweating in preceding 24 h (0 = not at all to 4 = very much)
5	Distress and bother from freezing in preceding 24 h (0 = not at all to 4 = very much)
6	Distress and bother from dizziness in preceding 24 h (0 = not at all to 4 = very much)
7	Patient satisfaction related to pain management during the preceding 24 h (0 = not at all to 4 = very much)

<sup>a</sup> Calculated OBAS = (sum total of scores from items 1 through 6) + (4 - score from item 7); low OBAS indicates high benefit of analgesia.

Figure n°3: Overall benefit

## 6.3. ANNEXE III: Distress score(28)

Nausées,  
Vomissements,  
Sècheresse buccale,  
Confusion,  
Constipation,  
Myoclonies,  
Somnolence,  
Transpiration

Symptômes notés par le patient sur une échelle en 4 points : pas du tout, un peu, beaucoup, atroce

## 6.4. ANNEXE IV: Échelle verbale de la douleur en 4 points(41)

Douleur absente  
Douleur faible  
Douleur intense  
Douleur très intense

6.5.ANNEXE V: Edmonton Symptom Assessment Scale(ESAS)(67)

**Please circle the number that best describes how you feel NOW:**

No Pain	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Pain
No Tiredness <i>(Tiredness = lack of energy)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Tiredness
No Drowsiness <i>(Drowsiness = feeling sleepy)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Drowsiness
No Nausea	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Nausea
No Lack of Appetite	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Lack of Appetite
No Shortness of Breath	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Shortness of Breath
No Depression <i>(Depression = feeling sad)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Depression
No Anxiety <i>(Anxiety = feeling nervous)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Anxiety
Best Wellbeing <i>(Wellbeing = how you feel overall)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Wellbeing
No _____ Other Problem <i>(for example constipation)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible _____

Figure n°4: Edmonton Symptom Assessment Scale

## 6.6. ANNEXE VI: Edmonton Functional Assessment Tool (EFAT)(68)

L'EFAT évalue les 10 fonctions : communication, douleurs, état mental, dyspnée, équilibre debout/assis, mobilité, marche/déplacement en fauteuil roulant, activités de la vie quotidienne, asthénie, motivation. Chaque item est noté sur une échelle de 0 à 3. Le score maximal possible est de 30.

	<b>0</b> <b>Functional</b>	<b>1</b> <b>Min Dysfunction</b>	<b>2</b> <b>Mod Dysfunction</b>	<b>3</b> <b>Severe Dysfunction</b>
<b>Communication</b>	Independent with all aspects of communication	Requires glasses, hearing aid(s) or communication devices	Communicates effectively <50% of time	Unable to communicate
<b>Mental Status</b> *	Oriented x 3 Memory intact	Impair 2/6 orientation/memory. Follow simple commands	Impair 3-4/6 orientation/memory. Responds inconsistently <u>or</u> restless, agitation, anxious	Impair 5-6/6 orientation/memory <u>or</u> unresponsive to verbal commands
<b>Pain</b>	None or occ. pain. Pain does not impact function`	Pain limits some activity. Inhibits function minimally	Pain present all the time. Inhibits function mod.	Unable to do any activities because of pain
<b>Dyspnoea</b> *	No dysfunction	Urgency = counting <u>or</u> SOB/OE <u>or</u> intermittent	1 extra breath with counting <u>or</u> 0 <sub>2</sub> at 1-3 litres	≥ 2 breaths with counting <u>or</u> O <sub>2</sub> at ≥ 4 litres
<b>Balance</b> * <u>Sit</u> <u>Stand</u>	Normal Balance	↓ balance. Attain/maintain position with equip <u>or</u> 1 person. Min. safety risk	Unsafe balance. Maintain position with mod. assist 1 or more. Risk of fall	Maintain position with max assist 1-2 persons <u>or</u> unable to evaluate
<b>Balance</b> * <u>Sit</u> <u>Stand</u>	Normal Balance	↓ balance. Attain/maintain position with equip <u>or</u> 1 person. Min. safety risk	Unsafe balance. Maintain position with mod. assist 1 or more. Risk of fall	Maintain position with max assist 1-2 persons <u>or</u> unable to evaluate
<b>Mobility</b> *	Controls/moves all limbs at will. Performs safely and independently	Control/move all limbs but degree of limitation. 1 assist to move/safety	Can assist another person who initiates movement. Requires 2 persons assist for safe transfer	Unable to assist with position change. Mechanical lift to transfer
<b>Locomotion</b> ** <u>Walk</u> <u>Wheelchair</u>	Walks unassisted <u>or</u> independently in lead up and propelling	Walks with 1 person assist/ <u>+</u> walk aid <u>or</u> supervision with lead up	Walks with 2 person assist short distance <u>or</u> requires assist with lead up/propel wheelchair	Unable to walk. WB for transfer. Dependent W/C management
<b>Fatigue</b> ***	Rarely needs to rest	Rest <50% of day	Rest >50% of day	Bedridden due to fatigue
<b>Motivation</b> ***	Wants to participate despite limitations	Active/passive participant >50% of time	Active/passive participant <50% of time	No desire to participate in activity
<b>ADL</b>	Independent	Independent using adaptive equipment	Manual assist of 1, verbal cueing/supervision to complete task	Total assist with ADL
<b>Performance Status</b>	Independent in room or unit	Independent with minimal assist of 1	Mod assist of 1 person room/unit	Assist of 1-2 persons in room
Sensation - deleted		**	- Activity/WC mobility collapsed	
* - reworded to ↑ objectivity		***	- New items added	

Figure n°5: Edmonton Functional Assessment Tool

6.7. ANNEXE VII: Echelle de sédation 0-3(22)

- 0 – absente (patient éveillé)
- 1 – modérée (le patient ouvre les yeux sur simple incitation verbale)
- 2 – importante (le patient ouvre les yeux après stimulation plus intense)
- 3 – intense (le patient ne peut pas être éveillé)

6.8. ANNEXE VIII: Echelle de la douleur en 5 points(47)

- Pas de douleur
- Faible
- Modérée
- Intense
- Très intense

6.9. ANNEXE IX: Memorial delirium assessment scale (MDAS)(69)

**INSTRUCTIONS:** Rate the severity of the following symptoms of delirium based on current Interaction with subject or assessment of his/her behavior or experience over past several hours (as indicated in each item.)

**ITEM 1-REDUCED LEVEL OF CONSCIOUSNESS (AWARENESS):** Rate the patient's current awareness of and interaction with the environment (interviewer, other people/objects in the room; for example, ask patients to describe their surroundings).

- 0: none (patient spontaneously fully aware of environment and interacts appropriately)
- 1: mild (patient is unaware of some elements in the environment, or not spontaneously interacting appropriately with the interviewer; becomes fully aware and appropriately interactive when prodded strongly; interview is prolonged but not seriously disrupted)
- 2: moderate (patient is unaware of some or all elements in the environment, or not spontaneously Interacting with the interviewer; becomes incompletely aware and inappropriately interactive when prodded strongly; interview is prolonged but not seriously disrupted)
- 3: severe (patient is unaware of all elements in the environment with no spontaneous interaction or awareness of the interviewer, so that the interview is difficult-to-impossible, even with maximal prodding)

**ITEM 2-DISORIENTATION:** Rate current state by asking the following 10 orientation items: date, month, day, year, season, floor, name of hospital, city, state, and country.

- 0: none (patient knows 9-10 items)
- 1: mild (patient knows 7-8 items)
- 2: moderate (patient knows 5-6 items)
- 3: severe (patient knows no more than 4 items)

**ITEM 3-SHORT-TERM MEMORY IMPAIRMENT:** Rate current state by using repetition and delayed recall of 3 words [patient must immediately repeat and recall words 5 min later after an intervening task. Use alternate sets of 3 words for successive evaluations (for example, apple, table, tomorrow, sky, cigar, justice)].

- 0: none (all 3 words repeated and recalled)
- 1: mild (all 3 repeated, patient fails to recall 1)
- 2: moderate (all 3 repeated, patient fails to recall 2-3)
- 3: severe (patient fails to repeat 1 or more words)

**ITEM 4-IMPAIRED DIGIT SPAN:** Rate current performance by asking subjects to repeat first 3, 4, then 5 digits forward and then 3, then 4 backwards; continue to the next step only if patient succeeds at the previous one.

- 0: none (patient can do at least 5 numbers forward and 4 backward)
- 1: mild (patient can do at least 5 numbers forward, 3 backward)
- 2: moderate (patient can do 4-5 numbers forward, cannot do 3 backward)
- 3: severe (patient can do no more than 3 numbers forward)

**ITEM 5-REDUCED ABILITY TO MAINTAIN AND SHIFT ATTENTION:** As indicated during the interview by questions needing to be rephrased and/or repeated because patient's attention wanders, patient loses track, patient is distracted by outside stimuli or over-absorbed in a task.

- 0: none (none of the above; patient maintains and shifts attention normally)
- 1: mild (above attentional problems occur once or twice without prolonging the interview)
- 2: moderate (above attentional problems occur often, prolonging the interview without seriously disrupting it)
- 3: severe (above attentional problems occur constantly, disrupting and making the interview difficult-to-impossible)

**ITEM 6-DISORGANIZED THINKING:** As indicated during the interview by rambling, irrelevant, or incoherent speech, or by tangential, circumstantial, or faulty reasoning. Ask patient a somewhat complex question (for example, "Describe your current medical condition.").

- 0: none (patient's speech is coherent and goal-directed)
- 1: mild (patient's speech is slightly difficult to follow; responses to questions are slightly off target but not so much as to prolong the interview)
- 2: moderate (disorganized thoughts or speech are clearly present, such that interview is prolonged but not disrupted)
- 3: severe (examination is very difficult or impossible due to disorganized thinking or speech)

**ITEM 7-PERCEPTUAL DISTURBANCE:** Misperceptions, illusions, hallucinations inferred from inappropriate behavior during the interview or admitted by subject, as well as those elicited from nurse/family/chart accounts of the past several hours or of the time since last examination.

- 0: none (no misperceptions, illusions, or hallucinations)
- 1: mild (misperceptions or illusions related to sleep, fleeting hallucinations on 1-2 occasions without inappropriate behavior)
- 2: moderate (hallucinations or frequent illusions on several occasions with minimal inappropriate behavior that does not disrupt the interview)
- 3: severe (frequent or intense illusions or hallucinations with persistent inappropriate behavior that disrupts the interview or interferes with medical care)

**ITEM 8-DELUSIONS:** Rate delusions inferred from inappropriate behavior during the interview or admitted by the patient, as well as delusions elicited from nurse/family/chart accounts of the past several hours or of the time since the previous examination.

- 0: none (no evidence of misinterpretations or delusions)
- 1: mild (misinterpretations or suspiciousness without clear delusional ideas or inappropriate behavior)
- 2: moderate (delusions admitted by the patient or evidenced by his/her behavior that do not or only marginally disrupt the interview or interfere with medical care)
- 3: severe (persistent and/or intense delusions resulting in inappropriate behavior, disrupting the interview or seriously interfering with medical care)

**ITEM 9-DECREASED OR INCREASED PSYCHOMOTOR ACTIVITY:** Rate activity over past several hours, as well as activity during interview, by circling (a) hypoactive, (b) hyperactive, or (c) elements of both present.

- 0: none (normal psychomotor activity)
- a b c 1: mild (hypoactivity is barely noticeable, expressed as slightly slowing of movement. Hyperactivity is barely noticeable or appears as simple restlessness.)
- a b c 2: moderate (hypoactivity is undeniable, with marked reduction in the number of movements or marked slowness of movement; subject rarely spontaneously moves or speaks. Hyperactivity is undeniable, subject moves almost constantly; in both cases, exam is prolonged as a consequence.)
- a b c 3: severe (hypoactivity is severe; patient does not move or speak without prodding or is catatonic. Hyperactivity is severe; patient is constantly moving, overreacts to stimuli, requires surveillance and/or restraint; getting through the exam is difficult or impossible.)

**ITEM 10-SLEEP-WAKE CYCLE DISTURBANCE (DISORDER OF AROUSAL):** Rate patient's ability to either sleep or stay awake at the appropriate times. Utilize direct observation during the interview, as well as reports from nurses, family, patient, or charts describing sleep-wake cycle disturbance over the past several hours or since last examination. Use observations of the previous night for morning evaluations only.

- 0: none (at night, sleeps well; during the day, has no trouble staying awake)
- 1: mild (mild deviation from appropriate sleepfulness and wakefulness states: at night, difficulty falling asleep or transient night awakenings, needs medication to sleep well; during the day, reports periods of drowsiness or, during the interview, is drowsy but can easily fully awaken him/herself)
- 2: moderate (moderate deviations from appropriate sleepfulness and wakefulness states: at night, repeated and prolonged night awakening; during the day, reports of frequent and prolonged napping or, during the interview, can only be roused to complete wakefulness by strong stimuli)
- 3: severe (severe deviations from appropriate sleepfulness and wakefulness states: at night, sleeplessness; during the day, patient spends most of the time sleeping or, during the interview, cannot be roused to full wakefulness by any stimuli)

## 6.10. ANNEXE X: Douleur neuropathique 4(DN4)(70)

Utilisation des réponses « oui » ou « non », en notant 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ». La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10. Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif.(70)

### Interrogatoire du patient

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

1. Brûlure
2. Sensation de froid douloureux
3. Décharges électriques

Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

1. Fourmillements
2. Picotements
3. Engourdissement
4. Démangeaisons

### Examen du patient

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

1. Hypoesthésie du tact
2. Hypoesthésie à la piqûre

Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

1. Le frottement

Figure n°6 : Douleur neuropathique 4

## 6.11. ANNEXE XI: Karnofsky performance status(71)

Indice de Karnofsky en %	
100%	Normal, pas de signe de maladie, aucun problème fonctionnel.
90%	Normal, signes et symptômes de la maladie minimes.
80%	Fonctionnement normal du corps mais demandant un effort supplémentaire, quelques signes ou symptômes de la maladie.
70%	La personne peut se prendre en charge mais est incapable de travailler ou d'avoir une activité normale.
60%	Nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart de ses besoins personnels.
50%	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents.
40%	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers. Personne dépendante.
30%	Sévèrement handicapé. Personne dépendante.
20%	État grave. Nécessite un soutien actif. Absence totale d'autonomie.
10%	Processus fatal progressant rapidement.

Figure n°7 : Indice de Karnofsky

## 6.12. ANNEXE XII: Median daily Pain score (IPS)(31)

Douleur :

- Légère- indice 1
- Modérée- indice 2.5
- Sévère- indice 5
- Trèssévère- indice 7.5

Insupportable- indice 10

L'indice est multiplié par le numéro d'heures pour chaque intensité de douleur. La somme donne un score entre 0 et 240.

## **7. Bibliographie**

1. OMS | Soins palliatifs [Internet]. WHO. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/cancer/palliative/fr/>
2. Soins palliatifs [Internet]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
3. Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu'est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
4. Colbeaux C. Politique de la méthadone. Rev Lacanienne. 2009;n° 5(3):180-4.
5. Treatment I of M (US) C on FR of M, Rettig RA, Yarmolinsky A. Federal Regulation of Methadone Treatment [Internet]. National Academies Press (US); 1995 [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK232105/>
6. Bart G. Maintenance Medication for Opiate Addiction: The Foundation of Recovery. J Addict Dis. juill 2012;31(3):207-25.
7. O02 Récepteurs opioïdes mu/delta et analgésie - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1624568707730998>
8. Kreye G., Masel E.-K., Hackner K., Stich B., Nauck F. Methadone as anticancer treatment: hype, hope, or hazard?: A series of case reports and a short review of the current literature and recommendations of the societies. Wien Med Wochenschr. 2018;168(7-8):159-67.
9. Poulain P, Michenot N, Delorme T, Filbet M, Hubault P, Jovenin N, et al. Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie. Douleurs Eval - Diagn - Trait. sept 2014;15(4):146-59.
10. Methadone as a rescue for failed high-dose opiate therapy for catastrophic pain. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10739362>
11. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2005;19(4):13-24.
12. De Lima L, Pastrana T, Radbruch L, Wenk R. Cross-sectional pilot study to monitor the availability, dispensed prices, and affordability of opioids around the globe. J Pain Symptom Manage. oct 2014;48(4):649-659.e1.
13. METHADONE AP-HP, sirop et gélules - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/METHADONE-AP-HP-sirop-et-gelules>
14. Réglementation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/\(offset\)/8](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/(offset)/8)

15. [Opioid rotation: a therapeutic choice in the management of refractory cancer pain]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673681>
16. Magnusson J, Mulder DJ. Opioid Induced Neurotoxicity. 2001;3.
17. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Douleurs Eval - Diagn - Trait. déc 2004;5(6):324-6.
18. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain. Cancer. 1999;86(9):1856-66.
19. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924788>
20. Methadone analgesia in cancer pain patients on chronic methadone maintenance therapy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11226767>
21. Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain: safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745266>
22. Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17039986>
23. Transitioning a cancer patient from high-dose intravenous hydromorphone therapy to intravenous methadone. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22126165>
24. Brandenburgh L., Moeschler S., Eldrige J., Strand J., Fredericks W. Methadone use in a patient with an acute pain crisis due to metastatic chondroblastic osteosarcoma utilizing >1200 ome's. Pain Med U S. 2018;19(4):879.
25. Grochow L, Sheidler V, Grossman S, Green L, Enterline J. Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. Pain. août 1989;38(2):151-7.
26. Fitzgibbon DR, Ready LB. Intravenous high-dose methadone administered by patient controlled analgesia and continuous infusion for the treatment of cancer pain refractory to high-dose morphine. Pain. nov 1997;73(2):259-61.
27. Shaiova L, Sperber KT, Hord ED. Methadone for refractory cancer pain. J Pain Symptom Manage. mars 2002;23(3):178-80.
28. Switching methadone: a 10-year experience of 345 patients in an acute palliative care unit. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22360828>
29. Hyperalgesia and opioid switching. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16082916>
30. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901297>

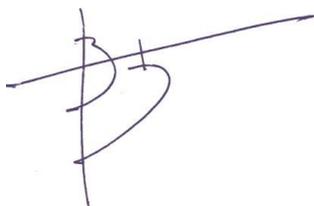
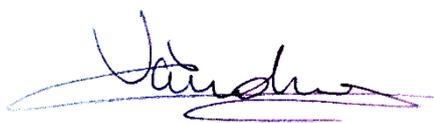
31. De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V, Ripamonti C. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* oct 1996;14(10):2836-42.
32. Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Serretta R, Calderone L, Barresi L. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* nov 1998;16(11):3656-61.
33. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* oct 1999;17(10):3307-12.
34. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Rizzio E, Saita L, Lodi F, et al. Rectal methadone in cancer patients with pain. A preliminary clinical and pharmacokinetic study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 1995;6(8):841-3.
35. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2001;19(11):2898-904.
36. Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8895238>
37. Rotation to methadone after opioid dose escalation: How should individualization of dosing occur? - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16061458>
38. Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J, Bruera E. Capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain: clinical and economic considerations. *Cancer Treat Rev.* janv 1996;22 Suppl A:131-6.
39. Hawley P, Chow L, Fyles G, Shokoohi A, O'Leary M-J, Mittelstadt M. Clinical Outcomes of Start-Low, Go-Slow Methadone Initiation for Cancer-Related Pain: What's the Hurry? *J Palliat Med.* nov 2017;20(11):1244-51.
40. Bruera E, Watanabe S, Fainsinger RL, Spachynski K, Suarez-Almazor M, Inturrisi C. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain.* août 1995;62(2):141-6.
41. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15529307>
42. Centeno C., Sánchez R., Vara F. Methadone in the treatment of cancer pain: The experience of Hospital Los Montalvos, Salamanca. *Med Paliativa.* 2004;11(3):157-63.
43. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Villavicencio-Chávez C, Llorens-Torromé S, González-Barboteo J. Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study. *The Oncologist.* 2016;21(8):981-7.
44. Haumann J, Geurts JW, van Kuijk SMJ, Kremer B, Joosten EA, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 2016;65:121-9.
45. Haumann J, van Kuijk SMJ, Geurts JW, Hoebbers FJP, Kremer B, Joosten EA, et al. Methadone versus Fentanyl in Patients with Radiation-Induced Nociceptive Pain with

Head and Neck Cancer: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2018;18(3):331-40.

46. Methadone rotation for cancer patients with refractory pain in a palliative care unit: an observational study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24116946>
47. Tse DMW, Sham MMK, Ng DKH, 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*. mars 2003;17(2):206-11.
48. Methadone as first-line opioid treatment for cancer pain in a developing country palliative care unit. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022964>
49. Kilonzo I, Twomey F. Rotating to oral methadone in advanced cancer patients: a case series. *J Palliat Med*. sept 2013;16(9):1154-7.
50. Scholes CF, Gonty N, Trotman IF. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. *Eur J Cancer Care (Engl)*. mars 1999;8(1):26-9.
51. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14701781>
52. Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antalgiques-opioïdes-l-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France-Point-d-Information>
53. Les formations nationales de la Fédération Addiction [Internet]. Fédération Addiction. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/les-formations-nationales/>
54. FFA [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: [http://addictologie.org/spip.php?page=avectitre&id\\_rubrique=10](http://addictologie.org/spip.php?page=avectitre&id_rubrique=10)
55. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/searchengine/general\\_search?SearchText=retour+stupefiants+01%2F02%2F2018](https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=retour+stupefiants+01%2F02%2F2018)
56. Carrieri PM, Michel L, Lions C, Cohen J, Vray M, Mora M, et al. Methadone Induction in Primary Care for Opioid Dependence: A Pragmatic Randomized Trial (ANRS Methaville). *PLOS ONE*. 13 nov 2014;9(11):e112328.
57. Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-d-evaluation-initiale-du-rapport-benefice-risque-des-produits-de-sante/\(offset\)/1#paragraph\\_48113](https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-d-evaluation-initiale-du-rapport-benefice-risque-des-produits-de-sante/(offset)/1#paragraph_48113)
58. Poulain P, Berleur M-P, Lefki S, Lefebvre D, Chvetzoff G, Serra E, et al. Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: The EQUIMETH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain). *J Pain Symptom Manage*. 1 nov 2016;52(5):626-636.e1.

59. Caré W, Langrand J, Vodovar D, Deveaux M, Alvarez J-C, Mégarbane B, et al. Trends in severe opioid-related poisonings and fatalities reported to the Paris poison control center - a 10-year retrospective observational study. *Fundam Clin Pharmacol.* 16 janv 2020;
60. Delorme J, Chenaf C, Bertin C, Riquelme M, Eschalier A, Ardid D, et al. Chronic Pain Opioid-Maintained Patients Receive Less Analgesic Opioid Prescriptions. *Front Psychiatry* [Internet]. 23 juill 2018 [cité 15 avr 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065119/>
61. Recommandations de bonne pratique : douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique.* avr 2011;10(2):90-105.
62. Soulager par des techniques spécialisées - Douleur [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Soulager-par-des-techniques-specialisees>
63. Tilray [Internet]. Tilray. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.tilray.com>
64. Douleurs cancéreuses : méthadone, une option en cas d'échec des autres opioïdes [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/3/31/58266/0/NewsDetails.aspx>
65. Nikolaichuk CL, Fainsinger RL, Aass N, Hjerstad MJ, Knudsen AK, Klepstad P, et al. The Edmonton Classification System for Cancer Pain: comparison of pain classification features and pain intensity across diverse palliative care settings in eight countries. *J Palliat Med.* mai 2013;16(5):516-23.
66. Lehmann N, Joshi GP, Dirkmann D, Weiss M, Gulur P, Peters J, et al. Development and longitudinal validation of the overall benefit of analgesia score: a simple multi-dimensional quality assessment instrument. *Br J Anaesth.* oct 2010;105(4):511-8.
67. Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 Years Later: Past, Present and Future Developments. *J Pain Symptom Manage.* mars 2017;53(3):630-43.
68. Kaasa T, Wessel J. The Edmonton Functional Assessment Tool: further development and validation for use in palliative care. *J Palliat Care.* 2001;17(1):5-11.
69. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage.* mars 1997;13(3):128-37.
70. Echelle de la douleur - Outils spécifiques | SFAP - site internet [Internet]. [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/document/echelle-de-la-douleur-outils-specifiques>
71. Karnofsky Performance Status Scale: Karnofsky Performance Status Scale. 9 nov 2019 [cité 27 avr 2020]; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/2172510-overview>

*Vu, le Directeur de thèse*

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line on the left, a horizontal line across the top, and a large, stylized loop on the right.A handwritten signature in purple ink, featuring a large, sweeping initial 'V' followed by a cursive name.

*Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le*

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'C. L. D.' followed by a stylized flourish.

## **RESUME**

### **Place de la Méthadone dans la prise en charge de la douleur cancéreuse de l'adulte : revue systématique de littérature**

#### **Introduction**

Dans la prise en charge des cancers, la douleur reste un symptôme redoutable et un problème de santé publique. L'objectif de ce travail était de faire une revue de la littérature concernant la place de la Méthadone dans les douleurs cancéreuses chez l'adulte.

#### **Méthode**

Quatre bases de données ont été interrogées : PubMed, Cochrane, ScienceDirect et Embase. L'inclusion des articles a été faite selon des critères établis, lecture du titre, du résumé, puis lecture intégrale. Les données ont été recueillies grâce à une grille de recueil standardisée, élaborée et testée sur trois articles.

#### **Résultats**

Trente-quatre articles ont été inclus. La médiane d'âge était de 57 ans. On constate une grande diversité des types de cancers. L'induction de la Méthadone a été faite en milieu hospitalier, soit en unité de soins palliatifs, soit en Hôpital de Jour, les patients étant naïfs aux opiacés dans neuf articles. L'administration a été orale (gélules ou solution buvable) pour 94.5% des cas, mais aussi intraveineuse, en suppositoires, en solution buvable administrée en intra rectal et au pousse-seringue électrique. La Méthadone a été choisie suite à l'apparition d'effets indésirables, soulagement insuffisant, nausées insupportables, confusion et somnolence, constatée avec les traitements antalgiques opiacés classiques. Ces effets indésirables des opiacés ont été diminués, voire ont même disparu après le passage à la Méthadone. Egalement, une amélioration du soulagement des douleurs neuropathiques, conduisant parfois à l'arrêt de la thérapie adjuvante, antidépresseur tricyclique ou corticoïdes, a été constatée. Le taux de succès d'utilisation de la Méthadone (défini par des critères de jugement propres à chaque étude) était de 66.80%, variant de 35% à 100% selon les articles.

#### **Conclusion**

La Méthadone semble être une bonne alternative à utiliser dans les douleurs cancéreuses, justifiant d'autres recherches pour son usage en soins palliatifs et en Médecine Générale. Les principales difficultés sont le manque de protocole précis de titration dû à la demi-vie longue et variable de la Méthadone, la pauvreté des formes galéniques disponibles en France, le peu de formation des médecins généralistes au maniement de la Méthadone, et sans doute des freins devant les représentations d'un médicament de substitution.

**Mots clés** : adultes, cancer, soins palliatifs, Méthadone, antalgique, soins primaires

MUNTEANU MURARIU Ioana

46 pages – 1 tableau – 7 figures

## **Place de la Méthadone dans la prise en charge de la douleur cancéreuse de l'adulte : revue systématique de littérature**

### Introduction

Dans la prise en charge des cancers, la douleur reste un symptôme redoutable et un problème de santé publique. L'objectif de ce travail était de faire une revue de la littérature concernant la place de la Méthadone dans les douleurs cancéreuses chez l'adulte.

### Méthode

Quatre bases de données ont été interrogées : PubMed, Cochrane, ScienceDirect et Embase. L'inclusion des articles a été faite selon des critères établis, lecture du titre, du résumé, puis lecture intégrale. Les données ont été recueillies grâce à une grille de recueil standardisée, élaborée et testée sur trois articles.

### Résultats

Trente-quatre articles ont été inclus. La médiane d'âge était de 57 ans. On constate une grande diversité des types de cancers. L'induction de la Méthadone a été faite en milieu hospitalier, soit en unité de soins palliatifs, soit en Hôpital de Jour, les patients étant naïfs aux opiacés dans neuf articles. L'administration a été orale (gélules ou solution buvable) pour 94.5% des cas, mais aussi intraveineuse, en suppositoires, en solution buvable administrée en intra rectal et au pousse-seringue électrique. La Méthadone a été choisie suite à l'apparition d'effets indésirables, soulagement insuffisant, nausées insupportables, confusion et somnolence, constatée avec les traitements antalgiques opiacés classiques. Ces effets indésirables des opiacés ont été diminués, voire ont même disparu après le passage à la Méthadone. Également, une amélioration du soulagement des douleurs neuropathiques, conduisant parfois à l'arrêt de la thérapie adjuvante, antidépresseur tricyclique ou corticoïdes, a été constatée. Le taux de succès d'utilisation de la Méthadone (défini par des critères de jugement propres à chaque étude) était de 66.80%, variant de 35% à 100% selon les articles.

### Conclusion

La Méthadone semble être une bonne alternative à utiliser dans les douleurs cancéreuses, justifiant d'autres recherches pour son usage en soins palliatifs et en Médecine Générale. Les principales difficultés sont le manque de protocole précis de titration dû à la demi-vie longue et variable de la Méthadone, la pauvreté des formes galéniques disponibles en France, le peu de formation des médecins généralistes au maniement de la Méthadone, et sans doute des freins devant les représentations d'un médicament de substitution.

**Mots clés** : adultes, cancer, soins palliatifs, Méthadone, antalgique, soins primaires

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur Claude LINASSIER, Cancérologie, radiothérapie Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Jacques BERTROU, Médecine générale

Co- Directrice de thèse : Docteur Maité VANDOOREN, Médecine générale

Membres du Jury :

Professeur Emmanuel GYAN, Hématologie, transfusion, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Jacques BERTROU, Médecine générale

Docteur Maité VANDOOREN, Médecine générale

Date de soutenance : 24/06/2020