

### – Résumé –

La méthadone est un médicament dont la pharmacocinétique et la pharmacologie sont complexes. Les interactions pharmacocinétiques impliquant les cytochromes P-450 ainsi que les interactions pharmacodynamiques sont nombreuses et doivent être détectées. L'efficacité analgésique de la méthadone est comparable à celle de la morphine dans les cas de douleurs cancéreuses, ce qui en fait un traitement utile et essentiel en soins palliatifs. En général, la méthadone est utilisée comme solution de remplacement des autres opioïdes dans les cas de douleurs réfractaires ou lors d'intolérance, mais pourrait également être utilisée en première intention pour soulager la douleur cancéreuse. La rotation des opioïdes avec la méthadone repose quant à elle sur une pratique répandue en soins palliatifs mais non validée par les études cliniques. Par ailleurs, l'utilisation de la méthadone dans les douleurs chroniques non cancéreuses repose sur des données peu probantes, issues de séries de cas principalement. L'analgésie rapportée est généralement partielle. Il n'a pas été possible de cibler un type de douleur chronique non cancéreuse susceptible de répondre préférentiellement à la méthadone.

#### RECOMMANDATIONS :

**Douleurs cancéreuses :** les données probantes sont suffisantes pour justifier que la méthadone soit une option thérapeutique dans le soulagement des douleurs cancéreuses. L'expérience clinique et les guides de pratique appuient son utilisation en présence de douleurs réfractaires aux opioïdes conventionnels, telles que la douleur neuropathique.

**Douleurs chroniques non cancéreuses :** les données appuyant l'emploi de la méthadone dans les cas de douleurs chroniques non cancéreuses varient en qualité et ne semblent pas suffisantes pour le moment pour que l'on puisse suggérer cette molécule comme traitement de première intention.

### SECTION 1. CONTEXTE

La méthadone est un analgésique utilisé dans différents contextes de douleurs. Le traitement de la douleur associée au cancer étant basé sur les opioïdes, l'expérience de l'analgésie à court et à long terme à l'aide de méthadone chez les patients cancéreux est bien établie dans le cadre des soins palliatifs<sup>1</sup>.

Pour les douleurs chroniques non cancéreuses, l'utilisation d'opioïdes à long terme demeure controversée, et les conséquences d'un traitement non optimal sont reconnues comme néfastes<sup>1,2</sup>. La morphine demeure l'opioïde le plus utilisé dans la thérapie de la douleur chronique, alors que la méthadone est considérée comme une option de seconde intention<sup>3</sup>.

Quant au soulagement des douleurs aiguës, les données trouvées dans la littérature médicale sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation de la méthadone, l'ajustement progressif des doses étant sans doute un facteur limitatif<sup>4</sup>.

Les effets indésirables causés par l'ensemble des opioïdes sont parfois sérieux. À la suite de décès, la FDA a récemment diffusé un avis sur les risques d'arythmies ventriculaires attribués à la méthadone. La conversion inadéquate des doses équianalgésiques, l'accumulation des doses (surdosages involontaires et volontaires) et les nombreuses interactions médicamenteuses associées à la méthadone ont été mises en cause<sup>5</sup>. Les caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone sont complexes et uniques, c'est pourquoi la plupart des auteurs affirment qu'une bonne compréhension de celles-ci est essentielle pour assurer l'emploi sécuritaire de la molécule. Les caractéristiques du patient, son profil pharmacologique et la possibilité d'interactions sont à prendre en considération lors de l'introduction de la méthadone.

L'objectif de ce document est de présenter les données probantes disponibles pour l'utilisation analgésique de la méthadone, lesquelles ne se substituent pas aux guides d'utilisation actuels.

### SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT ET RÉGLEMENTATION

La méthadone est un mélange racémique de l-méthadone et de d-méthadone. La l-méthadone est l'isomère actif responsable des propriétés analgésiques<sup>5</sup>.

#### 2.1 INDICATIONS - AGENCES RÉGLEMENTAIRES

**États-Unis :** Une solution pour usage parentérale est disponible aux États-Unis.

**Canada :** La compagnie Pharmascience a reçu en janvier 2001 un avis de conformité pour l'usage analgésique de la méthadone. Les indications reconnues au Canada sont l'analgésie et le traitement de la toxicomanie aux opioïdes. Formats disponibles : comprimés de 1 mg, 5 mg, 10 mg et 25 mg, solution buvable concentrée à 1 mg/ml en format de 250 ml et concentrée à 10 mg/ml en format de 100 ml, poudre.

**TABLEAU - 1 Réglementation de la méthadone**

Organismes	Santé Canada Bureau des substances contrôlées	Collège des médecins du Québec	Ordre pharmaciens du Québec	FDA
Réglementation	Lignes directrices	Règlement	Lignes directrices	Agences ou programmes certifiés par "Substance Abuse and Mental Health Services Administration" et distribué selon la loi de l'État
Site	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca">www.hc- sc.gc.ca</a>	<a href="http://www.cmq.org">www.cmq. org</a>	<a href="http://www.opq.qc.ca">www.opq. qc.ca</a>	<a href="http://www.fda.org">www.fda.org</a>
Dernière mise à jour	2002	2004	1993	Règlement 42 CFR 8.12

## Utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur

La prescription de méthadone au Canada nécessite une autorisation de Santé Canada (Bureau des stupéfiants). Par ailleurs, des guides de pratique élaborés par l'Ordre des pharmaciens, le Collège des médecins du Québec ainsi que par Santé Canada sur la thérapie de remplacement à l'héroïne sont disponibles.

Selon les lignes directrices émises par l'Ordre des pharmaciens dans le traitement de la toxicomanie aux opioïdes, la méthadone doit être utilisée sous sa forme liquide à moins d'exceptions pour lesquelles les comprimés peuvent être alors utilisés (voyage, chaîne de froid ne pouvant être respectée, etc.). Il n'y a cependant aucune restriction en soins palliatifs.

Un médecin doit être accrédité par Santé Canada (Bureau des substances contrôlées) pour pouvoir prescrire la méthadone comme analgésique de même que pour l'usage en toxicologie. Cependant, il est toujours possible pour les prescripteurs non autorisés d'obtenir, par téléphone ou télécopie, une autorisation provisoire du Bureau des substances contrôlées, délivrée dans les 24 heures, lors d'hospitalisations par exemple.

### 2.2 FORMULAIRES PROVINCIAUX ET AUTRES ORGANISMES

La méthadone est inscrite sur la Liste générale de la RAMQ (2007).

## SECTION 3. PHARMACOLOGIE

### 3.1 MÉCANISME D'ACTION

Les effets pharmacologiques de la méthadone reproduisent l'effet des encéphalines et des bêta-endorphines.<sup>4</sup>

La méthadone est un opioïde synthétique de structure chimique diphenylpropylamine<sup>4</sup>. C'est un agoniste puissant des récepteurs  $\mu$  (mu) et  $\Delta$  (delta) opioïdes. Des études animales ont démontré une activité antagoniste au récepteur N- méthyl D-aspartate (NMDA). L'activation de ces récepteurs étant associée au maintien de la douleur, la méthadone représente une option potentielle dans le traitement des douleurs chroniques résistantes. La méthadone aurait également un effet sur les douleurs neuropathiques en raison de son action sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ainsi que de son inhibition au récepteur NMDA, mécanismes impliqués dans de telles douleurs<sup>6</sup>.

### 3.2 POSOLOGIE

Plusieurs méthodes d'ajustement de doses sont disponibles, selon que le patient est déjà sous thérapie opioïde et selon le contexte d'utilisation. L'administration de la méthadone se fait toutes les six à huit heures, parfois même toutes les douze heures<sup>7</sup>.

Le *Guide pratique des soins palliatifs*, publié par le Regroupement de pharmaciens en établissement de santé ayant un intérêt pour les soins palliatifs peut être consulté à titre de référence, notamment pour l'ajustement des doses<sup>6</sup>.

### 3.2.1. Doses équianalgésiques

Plusieurs chartes de doses équianalgésiques sont disponibles<sup>8</sup>. Leur utilisation est déconseillée, en raison de la longue demi-vie de la méthadone, du risque d'accumulation, des variations interindividuelles et du fait que le statut clinique du patient n'y est pas pris en considération<sup>9</sup>.

### 3.3 POSOLOGIE DANS LES CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE ET HÉPATIQUE<sup>4,6</sup>

La méthadone est transformée au foie et ne semble pas s'accumuler en présence d'insuffisance rénale puisqu'elle est éliminée principalement dans les fèces. Le clinicien doit toutefois demeurer vigilant lors de l'utilisation de hautes doses chez cette population, puisqu'alors la portion excrétée par les reins augmente.

Par ailleurs, puisque la molécule est liposoluble et métabolisée au foie, son utilisation est limitée en présence d'insuffisance hépatique grave.

### 3.4 ALLERGIE<sup>6</sup>

Puisque la méthadone est un analgésique opioïde synthétique, elle pourrait être utilisée pour les patients présentant une allergie à un analgésique naturel ou semi-synthétique.

### 3.5 PHARMACOCINÉTIQUE

#### 3.5.1 Absorption et demi-vie<sup>4</sup>

Biodisponibilité orale : 85 %

Liaison aux protéines : 71 à 88 %

Volume de distribution : Largement distribué, lipophile (accumulation aux poumons, reins, foie).

Demi-vie d'élimination : de 8 à 59 heures, en moyenne 23 heures. Cependant, la durée de l'analgésie est de 4 à 8 heures.

#### 3.5.2 Métabolisme<sup>4, 10, 11</sup>

Métabolisme actif par les isoenzymes des cytochromes P-450 (N-déméthylation).

La méthadone possède un effet inhibiteur en plus d'être un substrat de certains isoenzymes.

**TABLEAU – 2 Voies métaboliques de la méthadone**

Isoenzymes impliqués	1A2	2D6	3A4	2B6	2C
Effet cinétique escompté	Substrat majeur	Substrat mineur inhibiteur	Substrat majeur principal inducteur*	Substrat majeur	2C19 substrat 2C9 substrat mineur

\* Auto-induction lors d'usage chronique, c'est-à-dire que le ratio métabolites/méthadone augmente ce qui laisse présager une auto-induction<sup>4, 10</sup>.

#### 3.5.3. Élimination<sup>12</sup>

- ◆ Rénale
- ◆ Biliaire (en partie)

## Utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur

### 3.6 INTERACTIONS AFFECTANT LA MÉTHADONE<sup>10</sup>

On rapporte de nombreuses interactions avec la méthadone, ce qui reflète la cinétique complexe de ce médicament. Plusieurs publications sont disponibles afin de guider les cliniciens, mais une consultation en pharmacie peut s'avérer utile lorsque plusieurs médicaments sont utilisés<sup>5</sup>. Tous les médicaments connus comme inducteurs ou inhibiteurs des isoenzymes du cytochrome P-450 peuvent interagir avec la cinétique de la méthadone. À titre d'exemple, les anticonvulsivants, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, plusieurs antipsychotiques, les antifongiques azolés, plusieurs antibiotiques, dont les macrolides, ainsi que les antirétroviraux sont des médicaments impliqués dans des interactions significatives avec la méthadone. Cette liste n'est pas exhaustive et ne comprend pas les interactions pharmacodynamiques. Ainsi, les cliniciens doivent rester prudents en situation de polymédication.

## SECTION 4. CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### 4.1 PRÉCAUTIONS<sup>4,6</sup>

En raison de ses paramètres pharmacocinétiques variables, de son risque d'accumulation chez certaines populations et de son potentiel élevé d'interactions médicamenteuses, cette molécule exige un suivi étroit par un professionnel expérimenté.

### 4.2 GROSSESSE ET ALLAITEMENT<sup>13,14</sup>

Les données disponibles dans ces situations sont extraites d'études portant sur l'utilisation de la méthadone comme thérapie de remplacement chez des utilisatrices de drogues. L'analyse des études de cohorte (environ 300 patientes) ne met pas en évidence d'augmentation du risque de malformation après l'exposition à la méthadone au cours du premier trimestre par rapport à une population non exposée. La méthadone n'est pas tératogène chez les rats ni chez les lapins. La méthadone passe dans le lait maternel, mais la quantité reçue par l'enfant est faible. En traitement de substitution de l'héroïne, on considère que l'allaitement est sans danger pour l'enfant. Il n'existe pas de données relatives au traitement des douleurs chroniques.

## SECTION 5. EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables couramment rapportés de la méthadone sont les mêmes que ceux observés avec les autres opioïdes. Ils sont généralement liés à la dose. Une tolérance peut s'instaurer pour certains : nausées, vomissements, sudation excessive, constipation réfractaire.

On doit surveiller certains effets indésirables sérieux<sup>15</sup> lors de l'utilisation de la méthadone, notamment :

### Effets cardio-vasculaires

Les effets néfastes cardio-vasculaires de la méthadone sont rares et ne limitent pas son utilisation. La méthadone peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT lié à la dose<sup>16</sup>. Cela peut causer des arythmies potentiellement fatales, les torsades de pointe<sup>17</sup>.

Parmi les facteurs de risque on note l'insuffisance cardiaque, l'hypokaliémie, le syndrome du QT long, des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque. La FDA a revu des rapports de décès et d'effets adverses, comme la dépression respiratoire et les arythmies cardiaques liées à la méthadone. Ces cas sont possiblement le résultat d'un surdosage de méthadone, d'interactions médicamenteuses et d'effet direct de la méthadone sur l'intervalle QT.

On suggère d'accroître la surveillance dans ces situations : modification de doses à la hausse, doses élevées de méthadone, problèmes hépatiques ou rénaux, patients avec des données biologiques anormales, utilisation concomitante de médicaments affectant le QT et ceux ayant une influence sur les cytochrome P-450, particulièrement le 3A4<sup>5</sup>.

### Dépression respiratoire<sup>12</sup>

Comme tous les opioïdes, la méthadone peut provoquer une dépression respiratoire. La dépression respiratoire secondaire à la prise de méthadone est particulière au sens où il apparaît plus tard que la dépression respiratoire observée avec les autres opioïdes.

### Dépendance physique et psychologique

Il faut demeurer vigilant quant aux signes de dépendance psychologique engendrée par l'utilisation des opioïdes. La dépendance physique est, quant à elle, présente chez tous les utilisateurs à long terme d'opioïdes et nécessite un arrêt graduel lors de la cessation pour éviter le syndrome de retrait. Ce syndrome se manifeste 24 à 48 heures après un arrêt brusque<sup>12</sup>.

## SECTION 6. EFFICACITÉ CLINIQUE ET ÉVALUATION DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE

### 6.1 DOULEURS CANCÉREUSES

La douleur est un symptôme courant et débilitant chez les malades atteints de cancer. La douleur cancéreuse se caractérise par quatre types physiologiques : somatique, viscéral, neuropathique et sympathomimétique<sup>1</sup>.

Dans toutes les études disponibles en soins palliatifs liés au cancer, on note des biais, notamment la confusion entre les types de douleur dans les publications, les doses et les schémas posologiques variables. Les données probantes ne sont qu'une partie de l'algorithme décisionnel, puisque le soulagement du patient est l'objectif ultime. L'expérience clinique et les rapports de cas sont ainsi pris en considération pour assurer le soulagement adéquat des douleurs.

La méta-analyse publiée par Nicholson dans *Cochrane Library* en 2007 a recensé huit études comparatives, comportant au total 459 patients atteints de divers cancers, dont 392 ont compté dans l'analyse finale<sup>1</sup>. L'objectif était de recenser toutes les données probantes sur l'efficacité de la méthadone chez les cancéreux ainsi que les effets indésirables dans cette population. Toutes les études ont inclus un comparateur opioïde avec différents dosages et différents schémas posologiques de la méthadone. Seules deux études avaient une dose de départ fixe de méthadone.

Les échelles de validation de la douleur varient également d'une étude à l'autre. Les types de cancers recensés varient grandement au sein des mêmes études.

## Utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur

Les données de cette méta-analyse révèlent une efficacité comparable à la morphine pour soulager la douleur cancéreuse par la voie orale ainsi que parentérale. Le taux de réponse est généralement une diminution de la douleur de l'ordre de 50 % aux échelles de douleur utilisées, une étude a même rapporté une diminution de plus de 60 % autant pour le groupe morphine que pour le groupe méthadone. La suppression de la douleur n'est jamais totale. Toutes les études prises en compte rapportent un haut taux d'attrition (mort, effets indésirables, inefficacité)<sup>1</sup>. La conclusion des auteurs est que l'effet analgésique de la méthadone chez les malades atteints de cancer justifie le recours à cette option thérapeutique.

L'étude comparative à répartition aléatoire et à double insu de Bruera, datant de 2004 et s'étendant sur quatre semaines, compte 103 patients traités de façon ambulatoire et souffrant de douleurs cancéreuses<sup>18</sup>. L'intensité du soulagement est similaire dans les deux groupes, soit 49 % dans le groupe méthadone, avec une diminution de plus de 20 % sur l'échelle de la douleur, et 56 % dans le groupe morphine. Le nombre d'abandons est légèrement plus élevé dans le groupe méthadone (41 %) versus 31 % dans le groupe morphine. Les auteurs concluent que la méthadone est une solution de remplacement économique et sécuritaire du traitement standard que constitue la morphine. Les doses et les schémas posologiques (doses faibles de méthadone dans cette étude) doivent être précisés selon eux<sup>18</sup>.

Les données probantes sont suffisantes pour justifier que la méthadone soit une option thérapeutique dans le soulagement des douleurs cancéreuses. L'expérience clinique et les guides de pratique en soins palliatifs appuient son utilisation en présence de douleur réfractaire aux opioïdes conventionnels, telle que la douleur neuropathique.

### 6.1.1 Douleur incidente

Cette situation décrite comme une augmentation transitoire de la douleur jugée insupportable semble survenir chez 65 % des patients cancéreux hospitalisés et traités par analgésiques. La prévalence varie de 40 à 93 %<sup>10, 19</sup>.

Une seule étude, celle de Hagen et coll. (2007)<sup>19</sup> avait pour objectif de déterminer l'ajustement de la dose de méthadone par voie sublinguale lors de ces épisodes et d'évaluer la dose ainsi que les effets indésirables associés à cette pratique (sept patients seulement). La littérature médicale est insuffisante pour permettre d'appuyer l'utilisation de la méthadone dans ce contexte de douleur.

La méthadone ne fait pas partie des options thérapeutiques de la douleur incidente.

### 6.1.2 Rotation des opioïdes<sup>20, 21</sup>

En général, l'escalade des doses d'opioïdes peut entraîner des effets nocifs intolérables. Il est alors accepté, en particulier dans les soins palliatifs, de remplacer l'opioïde en usage par un autre afin d'atteindre l'analgésie désirée et de limiter les effets indésirables. La méthadone peut être substituée aux autres opioïdes dans ce contexte ainsi que dans le cadre de douleurs cancéreuses réfractaires.

Une méta-analyse de Cochrane a démontré que les données probantes qui décrivent l'utilisation de la méthadone dans ce

contexte sont basées sur la pratique ainsi que sur des études observationnelles.

### 6.2 DOULEURS CHRONIQUES

Dans les douleurs chroniques, le contexte d'utilisation est différent à plusieurs égards. On utilise les opioïdes, mais les données pour appuyer cette pratique reposent sur des études qui varient quant aux types de douleurs et aux comparatifs. Ces études manquent parfois de rigueur et elles ne recourent pas toujours aux échelles d'analgésie.

Une seule étude à répartition aléatoire et à double insu, celle de Morley en 2003, portant sur les douleurs d'origine neuropathique est disponible. On note néanmoins un biais d'attrition : 11/19 patients ont participé à toute l'étude, qui a duré 20 jours. Les auteurs rapportent un effet analgésique significatif par rapport au placebo aux doses de 20 mg de méthadone ( $p < 0,05$ )<sup>22</sup>.

Cinq séries de cas, des opinions d'experts ainsi que des revues systématiques constituent le corps de la littérature médicale sur les douleurs non cancéreuses. On rapporte les effets analgésiques de la méthadone dans différents contextes de douleurs (neuropathie, lombalgie, brûlure, autres) sans pour autant qu'ils soient cotés selon l'échelle de douleur dans la plupart des cas, ce qui résulte en des données peu rigoureuses. Toutefois, il semble qu'une analgésie modérée est possible à des doses souvent élevées de méthadone, et on rapporte une toxicité parfois importante. On note des biais dans toutes ces publications, ce qui ne permet pas de conclure à l'efficacité de la méthadone.

Dans la série de cas de Fredheim et coll.<sup>23</sup>, 12 patients ont reçu la méthadone (en remplacement d'un opioïde) pendant un suivi de neuf mois. Seuls huit patients ont terminé l'étude (60 %). On rapporte une légère diminution de la douleur (passant de la cote 5,8 à 2,9 sur 10). On rapporte aussi une amélioration de la qualité de vie. Les douleurs chroniques étaient d'origines diverses. Il est à noter que les doses de méthadone dans cette publication varient de 10 mg/jour à 100 mg/jour.

Dans la série de cas de Rhodin et al.<sup>24</sup>, 60 patients souffrant de diverses douleurs chroniques non cancéreuses ont été répertoriés pour avoir participé au programme de suivi de la méthadone entre 1994 et 2002. Les doses ont varié de 10 à 350 mg/jour. Le suivi moyen rapporté a duré 34 mois, ce qui constitue un suivi à long terme. Des 60 patients, 42 étaient toujours suivis en 2002. Sur les 60 cas, 48 ont pu fournir de l'information, notamment 75 % rapportent le soulagement de la douleur comme « bon », 25 % comme « modéré ». Les patients rapportant un soulagement « moyen » prenaient des doses plus élevées que ceux qui étaient mieux soulagés. La qualité de vie semble aussi s'être améliorée. Entre 40 et 60 % de la cohorte rapportent des effets indésirables d'importance variable liés à la méthadone.

Dans la série de cas de Portenoy et al.<sup>25</sup>, 38 patients d'une clinique de douleurs chroniques non cancéreuses ont été suivis à la suite de la prise d'opioïdes pendant six mois consécutifs, sans référence à l'échelle de douleur. On rapporte dix diagnostics différents, dont 14 patients souffrant de douleurs chroniques au dos.

## Utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur

On remarque que les doses de sept patients de cette cohorte sous méthadone semblent se stabiliser au fil des mois. L'efficacité est observée au moyen d'un questionnaire rempli par les patients. Les auteurs concluent qu'un traitement de maintien aux opioïdes est sécuritaire et salubre pour les patients dont les douleurs chroniques ne peuvent être soulagées par d'autres moyens.

Dans la série de cas de Altier et coll<sup>26</sup>, 13 patients souffrant de douleurs neuropathiques ont été investigués rétrospectivement 12 mois après avoir entrepris un traitement à la méthadone. On rapporte une diminution de la douleur, bien que l'intensité de cette douleur soit demeurée élevée et que celle-ci n'ait jamais disparu chez la majorité des patients. De ce nombre, seulement cinq ont reçu la méthadone (dose moyenne de 154 mg/jour) pendant toute la durée de l'observation. Les auteurs concluent à une efficacité, bien qu'aucune échelle n'ait été appliquée. Seulement deux des 13 patients de la cohorte ont rapporté une différence cliniquement significative (questionnaire rempli par les patients) à la suite de la prise de méthadone. La qualité de vie et le sommeil semblent s'être améliorés respectivement de 47 % et 30 %. Par contre, les effets indésirables ont été nombreux et ont nécessité l'interruption du traitement chez quatre patients.

La série de cas de Gardner-Nix, qui ne rapporte que deux cas sur cinq patients ayant tenté la méthadone, n'apporte pas d'information pertinente<sup>27</sup>.

Finalement, il existe quelques revues systématiques de la littérature médicale sur l'utilisation de la méthadone dans les cas de douleurs chroniques non cancéreuses<sup>2,3, 28, 29</sup>. Celle de Sandoval et coll<sup>2</sup> est jugée de bonne qualité. Sur 21 études portant sur la douleur chronique, les auteurs constatent les faits suivants :

- ◆ la majorité des patients qui entreprennent un traitement à la méthadone ont déjà reçu un traitement aux opioïdes ;
- ◆ aucun schéma de prescription standard n'apparaît au fil des publications (doses de départ, conversion, ajustement des doses, utilisation de doses intermédiaires) ;
- ◆ absence de groupe comparatif ;
- ◆ les séries de cas ont tendance à ne publier que les études aboutissant à des résultats favorables et à sous-estimer les effets indésirables.

Cette revue systématique conclut donc que la méthadone peut parfois constituer une solution de remplacement dans le traitement des douleurs chroniques d'origine neuropathique résistante<sup>2</sup>. Des études rigoureuses sont nécessaires, puisque les données probantes actuelles ne permettent pas de conclure à la réelle efficacité de la méthadone.

La méthadone constitue une solution de rechange aux opioïdes, parce qu'on observe une diminution partielle de la douleur chez une majorité de patients atteints de douleurs chroniques. On observe aussi une amélioration de la mesure de la qualité de vie, mais avec une méthodologie comportant des biais ou sans échelle valable. De plus, le biais d'attrition est important dans l'étude à répartition aléatoire ainsi que dans les séries de cas. Le schéma posologique, les doses maximales et les diagnostics varient grandement selon les publications.

Les données appuyant l'emploi de la méthadone pour le soulagement des douleurs chroniques non cancéreuses varient en qualité et ne semblent pas suffisantes en ce moment pour que l'on puisse suggérer cette molécule comme traitement de première intention.

### SECTION 7. DONNÉES ÉCONOMIQUES

La méthadone est un opioïde synthétique qui présente un avantage économique en raison de son coût peu élevé, un coût similaire, voire moindre, comparativement aux préparations à libération contrôlée de morphine.

**TABLEAU - 3 Coûts approximatifs de certains opioïdes**

	Formes pharmaceutiques	Coût à l'unité (par comprimé, par g, par ml)
Méthadone 1 mg	comprimé	0,15 \$
Méthadone 10 mg/ml	solution buvable	0,30 \$
Méthadone 25 G/pot	poudre	3,22 \$
M-Eslon 10 mg	capsule	0,15 \$
M-Eslon 100 mg	capsule	0,60 \$

### SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

#### FAIT À CONSIDÉRER

La méthadone est un médicament dont la pharmacocinétique et la pharmacologie sont complexes<sup>5</sup>. Les effets indésirables rapportés ont parfois été fatals (arythmie, dépression respiratoire). Les interactions pharmacocinétiques impliquant les cytochromes P-450 ainsi que les interactions pharmacodynamiques sont nombreuses et doivent être détectées. Pour ce faire, l'intervention de professionnels expérimentés de même qu'un suivi étroit lors de l'utilisation de cette molécule sont indispensables.

#### RECOMMANDATIONS

**Douleurs cancéreuses :** L'efficacité analgésique de la méthadone est comparable à celle de la morphine dans les douleurs cancéreuses<sup>1</sup>, ce qui en fait un traitement utile et essentiel en soins palliatifs. En général, la méthadone est utilisée comme solution de remplacement des autres opioïdes pour soulager les douleurs réfractaires (ex : douleur neuropathique) ou lors d'intolérance, mais elle pourrait également être utilisée en première intention dans la douleur cancéreuse. La rotation des opioïdes avec la méthadone repose quant à elle sur une pratique répandue en soins palliatifs mais non validée par des études cliniques.

Les données probantes sont suffisantes pour justifier que la méthadone soit une option thérapeutique dans le soulagement des douleurs cancéreuses. L'expérience clinique et les guides de pratique en soins palliatifs appuient son utilisation en présence de douleurs réfractaires aux opioïdes conventionnels, telles que la douleur neuropathique.

## Utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur

**Douleurs chroniques non cancéreuses :** Par ailleurs, son utilisation dans les douleurs chroniques non cancéreuses repose sur des données peu probantes issues de séries de cas principalement. L'analgésie rapportée est généralement partielle. Il n'a pas été possible de cibler un type de douleur chronique non cancéreuse susceptible de répondre préférentiellement à la méthadone. Il n'existe pas d'essais comparant la méthadone à d'autres types d'analgésie dans les douleurs chroniques. Les données disponibles proviennent souvent d'essais à court terme et sont difficilement extrapolables à long terme.

Les données appuyant l'emploi de la méthadone dans les cas de douleurs chroniques non cancéreuses varient en qualité et ne semblent pas suffisantes pour le moment pour que l'on puisse suggérer cette molécule comme traitement de première intention.

### SECTION 9. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE

Plusieurs approches ont été préconisées pour la recherche de la littérature scientifique pertinente.

Recherche par base de données électroniques :

- ◆ The Cochrane Library: Methadone AND pain (octobre 2007) : 3 documents
- ◆ Nice : [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) : Methadone AND pain, de 1999 à octobre 2007 : aucun document
- ◆ Les sites suivants avec le terme Methadone en date du 1 octobre 2007-12-20
- ◆ [www.fda.org](http://www.fda.org)
- ◆ <http://cadth.ca>
- ◆ [www.pharmacist's letter.com](http://www.pharmacist'sletter.com)
- ◆ [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com) : healthcare series
- ◆ Embase 1980 à 2007 : Methadone AND pain NOT dependence
- ◆ Limits : human, English
- ◆ Pubmed 1966 à 2007 : Methadone AND pain NOT dependence
- ◆ Limits : human, language (French and English)
- ◆ Current content 2006-07 : Methadone AND pain

Recherche manuelle des références des revues systématiques.

### AVIS

**Ce document émet des recommandations au regard d'un médicament donné conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.**

### AUTEURS ET RÉVISEURS

#### Auteur

Sylvie Desgagné, B.Pharm, MSc.

#### Réviser PGTM

Nathalie Marcotte, B.Pharm, MSc.

#### Expert réviser

Mélanie Simard, B.Pharm, MSc, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Dre Mélanie St-Pierre, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

#### Révisers (comité scientifique PGTM)

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire Ste-Justine (CHU-SJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Dre Danielle Pilon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Jean-François Bussièrès, Centre hospitalier universitaire Ste-Justine (CHU-SJ)

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.**

#### Approuvé par le comité scientifique du PGTM

le 26 février 2009

Disponible sur le site web du PGTM à [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur

### RÉFÉRENCES

---

1. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003971.
2. Sandoval JA, Furlan AD, Mailis-Gagnon A. Oral methadone for chronic noncancer pain: a systematic literature review of reasons for administration, prescription patterns, effectiveness, and side effects. *Clin J Pain* 2005;21:503-12.
3. Ballantyne JC. Opioid analgesia: Perspective on right use and utility. *Pain Physician* 2007;10:479-91.
4. Micromedex. Methadone. *Thompson Healthcare Series* 2007:december.
5. Cupp M. Methadone: focus on safety. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2006;22:220902.
6. APES. Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes. Montréal; 2003.
7. Goodman F, Jones WN, Glassman P. Methadone dosing recommendations for treatment of chronic pain. In: VAPBM; 2001.
8. Pereira J, Lawlor P, Viganò A, Dorgan M, E. B. Equianalgesic dose ratios for opioids. a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:672-87.
9. Summaries for patients. Very high doses of methadone may cause abnormal heart rhythm. *Ann Intern Med* 2002;137:142.
10. Rostami-Hodjegan A, Wolff K, Hay AW, Raistrick D, Calvert R, Tucker GT. Population pharmacokinetics of methadone in opiate users: characterization of time-dependent changes. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:43-52.
11. Fredheim OM, Borchgrevink PC, Klepstad P, Kaasa S, Dale O. Long term methadone for chronic pain: a pilot study of pharmacokinetic aspects. *Eur J Pain* 2007;11:599-604.
12. Methadone;Micromedex. 2007. (Accessed at
13. Collectif d'auteurs. Grossesse chez les patientes dépendantes aux opiacés. *Rev Prescrire* 2005;25:836-41.
14. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation*. Second ed. Boston: Elsevier; 2001.
15. Dart RC, Woody GE, Kleber HD. Prescribing methadone as an analgesic. *Ann Intern Med* 2005;143:620.
16. Ower K, Morley-Forster P, Moulin D. Fluctuating QTc interval in an asymptomatic patient treated with methadone for chronic pain. *J Opioid Manag* 2005;1:73-6.
17. Routhier DD, Katz KD, Brooks DE. QTc prolongation and torsades de pointes associated with methadone therapy. *J Emerg Med* 2007;32:275-8.
18. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: A randomized, double-blind study. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:185-92.
19. Hagen NA, Fisher K, Stiles C. Sublingual methadone for the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Palliat Med* 2007;10:331-7.
20. del Rosario MA, Feria M, Martin AS, Ortega JJ, del Castillo LP. Reversible delirium during opioid switching from transdermal fentanyl to methadone. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:177-8.
21. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane database of systematic review* 2004;CD004847.
22. Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003;17:576-87.
23. Fredheim OM, Kaasa S, Dale O, Klepstad P, Landro NI, Borchgrevink PC. Opioid switching from oral slow release morphine to oral methadone may improve pain control in chronic non-malignant pain: a nine-month follow-up study. *Palliat Med* 2006;20:35-41.
24. Rhodin A, Gronbladh L, Nilsson LH, Gordh T. Methadone treatment of chronic non-malignant pain and opioid dependence--a long-term follow-up. *Eur J Pain* 2006;10:271-8.
25. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain* 1986;25:171-86.
26. Altier N, Dion D, Boulanger A, Choiniere M. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases. *Clin J Pain* 2005;21:364-9.
27. Gardner-Nix JS. Oral methadone for managing chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:321-8.
28. Brown R, Kraus C, Fleming M, Reddy S. Methadone: applied pharmacology and use as adjunctive treatment in chronic pain. *Postgrad Med J* 2004;80:654-9.
29. Lynch ME. A review of the use of methadone for the treatment of chronic noncancer pain. *Pain Res Manag* 2005;10:133-44.