

La méthadone : l'opiacé à ne pas négliger dans le traitement de la douleur cancéreuse.



**PAR MARIE-CHRISTINE CARRIER
RÉSIDENTE 1, UMF ST-HUBERT
UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL**

**MAI 2014
SUPERVISÉE PAR DRE LYNE LAURENDEAU
ET DR NORMAND BÉLAND**

Le cancer en statistiques...



- En 2013, au Canada
 - 190 000 nouveaux cas
 - > 75 000 décès
- Et au Québec
 - 50 000 nouveaux cas
 - > 20 000 décès
- Représente 30% des décès
- La douleur: 1 des 5 symptômes cardinaux du cancer

Et l'omnipraticien dans tout ça?



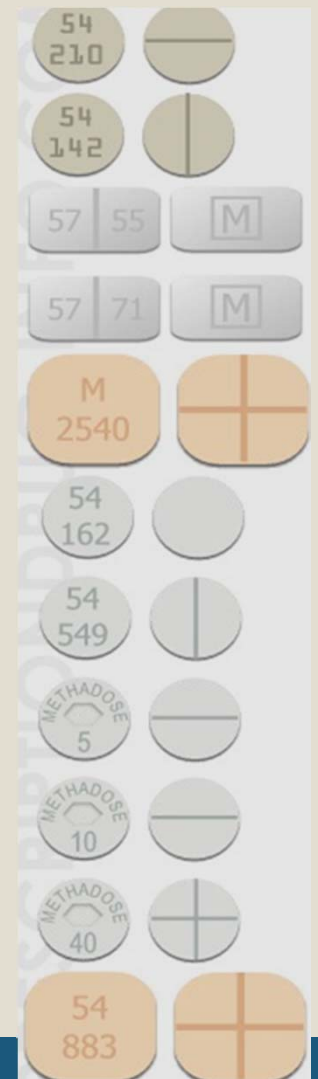
- Au sein des équipes de soins palliatifs
 - À domicile
 - Dans les maisons de soins palliatifs
 - À l'hôpital
- Et les autres...
 - À l'hôpital, à l'urgence
 - En CHSLD
- Il est impératif de savoir bien soulager nos mourrants



Le retour d'un vieux remède: la méthadone



- Découverte en 1941
- Traitement de maintien de la dépendance à l'héroïne
- Réintroduite en traitement de la douleur chronique



Ma question PICO



**CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER,
EST-CE QUE LA MÉTHADONE EST PLUS
EFFICACE QUE LES OPIACÉS
TRADITIONNELS
POUR SOULAGER LA DOULEUR?**

Méthode: recherche des articles



Sites de recherche

- Bases de données
 - Medline
 - Cochrane
- Moteurs de recherche
 - Pubmed
 - Google Scholar
- Méta-moteurs
 - Sumsearch
 - Trip database

Mots clés

- *Methadone*
- *Opioid*
- *Cancer et/ou neoplasm*
- *Pain et/ou pain managment*

Résultats bruts



- Dernier accès aux bases de données
 - 6 avril 2014
- 98 articles retrouvés par les bases de données
 - 7 méta-analyses qualitatives
 - Dont 2 Cochrane



Critères de sélection



Critères d'inclusion

- Humains
- Adultes
- Anglais ou Français
- Douleur cancéreuse
- Méthadone vs ≥ 1 opiacé autre

Critères d'exclusion

- Douleur aiguë ou péri-opératoire
- Enfants
- Combinaisons d'opiacés
- Méthadone en traitement de maintien



LES RÉSULTATS

	Mercadante 2008	Bruera 2004	Beaver 1967
Type d'étude	Randomisé ∅ aveugle	Randomisé Double aveugle	Croisée, 5 séries Double aveugle
Traitements comparés	Mo LA 60mg po die Fe 25µg/h td q3j Me 7,5mg po bid x4 semaines	Mo LA 15mg po bid + 5mg po prn q4h Me 7,5mg po bid + 5mg po prn q4h x 4 semaines	Mo IV vs Me IV 8,16-8,16; 8,16- 12,24; 16,32-16,32; 16,32-24-48 Me po/IV 15,30-8,16
Échantillon	N=108 Cancers avancés Échec stade 2 WHO 38 pertes au suivi	N=103 Douleur cancer Stade WHO <3 37 pertes au suivi	N=43 Douleur cancer Déjà sous opiacés 6 pertes au suivi
Analyses statistiques et résultats	∅ diff signif a/n douleur, ni effets 2 nd Coûts signif + ↓ Me Dose signif + stable Me	∅ diff signif a/n douleur, effets 2 nd , ni bénéfices globaux	Pic soulagement (ridit) signif + Me ∅ diff effets 2 nd
Biais et commentaires	∅ intention de traiter Dose ↑ p/r codéine et tramadol Δ doses trop proches Me	Abandons sem1 Me (sédation, nausées) Puissance 46%	Biais sélection? Peu reproductible

	Ventafridda 1986	Mercadante 1998
Type d'étude	Randomisée ∅ aveugle	Randomisée ∅ aveugle
Traitements comparés	Mo 4-24mg po q4h Me 8-28mg po q6h x3j Puis q8h x 14 jours	Mo LA 10-100mg po q8-12h Me 0,1% sirop bid-tid Jusqu'au décès
Échantillon	N=66, à domicile Douleur cancer intolérable Échec stade 2 WHO 12 pertes au suivi	N=40 Cancer avancé Stade 3 WHO ∅ perte au suivi
Analyses statistiques et résultats	∅ diff signif a/n douleur Dose signif + stable Me Xérostomie et céphalée signif + chez Mo	∅ diff signif a/n douleur, adjuvants, effets 2 nd Dose signif + stable Me + accès douleur Mo
Biais et commentaires	Biais sélection? Suivi étroit départ, puis + stable	Biais de sélection Doses très variables Horaire Mo inhabituel

Discussion



- Pas de différence significative sur le soulagement de la douleur
 - Sauf dans l'étude de Beaver 1967
- Quelques différences au niveau des effets secondaires
 - En faveur de la méthadone (Ventafriidda 1986) et de la morphine (Bruera 2004)
- Pas d'escalade des doses de méthadone
- Coûts significativement moindres de la méthadone
 - Mercadante 2008

Forces et limites des études



- Randomisées 4/5
 - Dont 2 à double insu
- Représentent peu de patients
 - N=340, Puissance faible
 - Jusqu'à 35% de pertes au suivi
- Devis parfois discutables
 - Doses uniques
 - Méthadone IV (formulation qui n'est plus disponible)
- Biais possible au niveau de l'attribution des doses aux patients
 - Beaver 1967, Mercadante 1998, Ventafridda 1986

En résumé...



- Propriétés analgésiques équivalentes aux autres opiacés
- Profil d'effets secondaires similaires
 - Si suivi étroit en début de traitement et aux ajustements de doses
 - Pharmacocinétique variable
- Études sur l'usage de la méthadone en douleur cancéreuse
 - Limitées
 - Chez peu de sujets
 - Sur de courtes périodes
 - Biais d'attribution
 - Réalité de la recherche chez une population en soins palliatifs

Le mot de la fin



- Bon analgésique
- Faible coût
- Stabilité des doses dans le temps
- Utilité en insuffisance rénale
 - Avec le fentanyl
- Utilisation judicieuse et opportune
 - Formation des jeunes médecins
 - Pourrait diminuer l'incidence des effets indésirables...

Références



- Beaver WT et al. A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1967. 8(3): 415-426.
- Bruera E 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(1): 185-192.
- Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? *Palliative medicine* 2011. 25(5): 488-493.
- King S et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a EPCRC opioid guidelines project. *Palliative medicine* 2011. 25(5): 525-552.
- Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment – a review. *The international journal of clinical practice* 2009. 63(7): 1095-1109.
- Mercadante S et al. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *Journal of clinical oncology* 1998. 16(11): 3656-3661.

Références (suite)



- Mercadante S et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *European journal of pain* 2008. 12: 1040-1046.
- Mercadante S et al. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Supportive care cancer* 2012. 20: 191-194.
- Moryl N et al. Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients. *Palliative and supportive care* 2005. 3: 311-317.
- Nicholson AB. Methadone for cancer pain (review). *The cochrane collaboration* 2007. 6: 32p.
- Salpeter SR, Buckley JS et E Bruera. The use of very-low-dose methadone for palliative pain control and the prevention of opioid hyperalgesia. *Journal of palliative medicine* 2013. 16(6): 616-622.
- Schneider G et al. Cancer pain management and bone metastases: an update for the clinician. *Breast care* 2012. 7: 113-120.
- Ventafridda V et al. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *Journal of pain and symptom management* 1986. 1(4): 203-207.
- Société canadienne du cancer. <http://www.cancer.ca/fr-ca/?region=qc>
- Statistique Canada. <http://www.statcan.gc.ca/start-debut-fra.html>

Merci à mes superviseurs et
collaborateurs!



DES QUESTIONS?

MERCI DE VOTRE ATTENTION!