

LA MORPHINE DANS LE CADRE DU CHANGEMENT D'OPIOÏDES OU DE VOIE D'ADMINISTRATION, CHEZ L'ADULTE AVEC UNE DOULEUR DUE CANCER

Nathalie Michenot¹, Sylvie Rostaing², Laurent Baron³, Sébastien Faure⁴, Nicolas Jovenin⁵, Philippe Hubault⁶, Thierry Delorme⁷, Elisabeth Collin⁸, Marilène Filbet⁹, Gisèle Chvetzoff¹⁰, Claire Delorme¹¹, Christian Minello¹², Marc Magnet¹³, Didier Ammar¹⁴, Ivan Krakowski¹⁵, Philippe Poulain¹⁶.

1 Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay

2 CHU Saint-Antoine, Paris

3 Cabinet Médical, Rabastens de Bigorre

4 UFR Santé, Université d'Angers

5 CRLCC, Institut Jean Godinot, Reims

6 CHU Angers

7 Institut de Cancérologie de l'Ouest, Centre Paul Papin, Angers

8 CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

9 CHU Lyon Sud, Pierre Bénite

10 CRLCC, Centre Léon Bérard, Lyon

11 Centre Hospitalier de Bayeux

12 CRLCC Georges François Leclerc, Dijon

13 HAD Soins et Santé, Lyon

14 CRLCC Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille

15 CRLCC, Institut Bergonié, Bordeaux

16 Polyclinique de l'Ormeau Centre, Tarbes

Trois sociétés savantes, l'AFSOS (Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support), la SFAP (Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs) et la SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur), ont été à l'initiative de la création d'un groupe de travail dans le cadre de la réactualisation des Standards Options and Recommendations pour la prise en charge de la Douleur due au Cancer. Ce groupe d'experts issus de ces sociétés, a établi des recommandations concernant les ratios de changement d'opioïde à partir de la morphine.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis selon la méthodologie proposée par la HAS d'élaboration des recommandations de bonnes pratiques.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C	Niveau 3 - études cas-témoins.

Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).
--------------------------------------	---

Les études retenues de la littérature étaient des études concernant les patients adultes présentant des douleurs cancéreuses et contenant des données sur les ratios de conversion. Ainsi, la recherche bibliographique a été réalisée par interrogation Medline, et basée sur les mots clés suivants : morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone, tapentadol, méthadone, douleur, cancer, soins palliatifs, rotation opioïde, ratio d'équianalgie. Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 43 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte et sont résumées dans des tableaux de synthèse avec leur niveau de preuve.

Les recommandations sont basées sur la littérature et l'avis d'experts. Le groupe de travail était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Avant d'être finalisé par le groupe de travail, le texte a été soumis à l'avis de relecteurs nommés par les trois sociétés savantes initiatrices du projet.

Formes galéniques et commerciales de la morphine disponibles en France :

Actiskénan® (sulfate) 5, 10, 20 et 30 mg, gélule

Morphine Aguettant® (chlorhydrate) 0,1 ; 1 ; 10 ; 20 et 40 mg/ml, solution injectable

Morphine Cooper® (chlorhydrate) 10 mg/ml, solution injectable

Morphine Lavoisier® (chlorhydrate) 1, 10, 20, 50 mg/ml solution injectable ; 20 mg/ml en ampoule de 1ml

Morphine Renaudin® (chlorhydrate) 1 mg/ml ; 10 mg/ml ; 15 mg/ml ; 20 mg/ml ; 40 mg/ml solution injectable

Moscontin® (sulfate) 10, 30, 60, 100 et 200 mg, comprimé enrobe à libération prolongée

Oramorph® 10, 30 et 100 mg/5ml solution buvable en récipient unidose ; 20 mg/ml en solution buvable

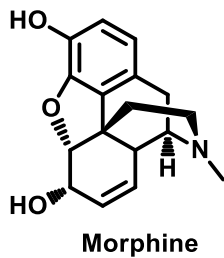
Sevredol® (sulfate) 10 et 20 mg, comprimé pelliculé sécable

Skenan LP® (sulfate) 10, 30, 60, 100 et 200 mg, microgranules à libération prolongée en gélule

1 GÉNÉRALITÉS

1 – 1 PHARMACOLOGIE

La morphine est un alcaloïde de l'opium. La morphine a été découverte en 1804 ; sa nature chimique et son usage pharmaceutique furent établis par Sertürner.



La morphine est le plus souvent utilisée sous forme d'un sel, sulfate ou chlorhydrate de morphine, d'efficacité identique à la forme base.

1 – 2 PHARMACOCINÉTIQUE

La morphine est l'opioïde fort commercialisé en France parmi les moins liposolubles ce qui conditionne sa lente diffusion dans le système nerveux central.

Après administration orale, la morphine est rapidement absorbée et la concentration plasmatique maximale est atteinte en environ 30 minutes à une heure. La biodisponibilité de la morphine orale varie de 15 % à 64 % (en fonction de l'effet de premier passage hépatique : variations interindividuelles). Selon l'AMM « la biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous cutanée est de 50%. La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30% ». Après administration intraveineuse, la distribution systémique est rapide ; la fraction libre non fixée aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 70%. Son délai d'action est plus lent que celui des opioïdes les plus liposolubles qui diffusent plus rapidement dans le système nerveux central. Le volume de distribution de la morphine est élevé de même que sa clairance plasmatique. La demi-vie d'élimination est variable, de 2 à 6 heures.

La morphine est métabolisée par glucuroconjugaison, sulfoconjugaison et N-déméthylation. La voie métabolique principale est la glucuroconjugaison du phénol en position 3 qui aboutit à un métabolite peu actif. La glucuroconjugaison en 6 aboutit à un métabolite, la M6G qui a des propriétés agonistes μ importantes, et une puissance d'action environ 50 fois supérieure à celle de la molécule mère (AMM). La normorphine n'a pas d'activité antalgique, mais une action convulsivante plus marquée. L'élimination des dérivés glucuroconjugés et déméthylés se fait essentiellement par voie urinaire, par sécrétion tubulaire alors que la morphine libre est éliminée par filtration glomérulaire. En situation d'insuffisance rénale, une accumulation des dérivés favorise les effets indésirables. Par contre, une altération la fonction hépatique semble avoir assez peu d'incidence sur la pharmacocinétique de la morphine car les cytochromes n'interviennent pas dans le métabolisme hépatique de la morphine.

On observe des concentrations plasmatiques de morphine 1,5 fois plus élevées 2 à 5 minutes après administration intraveineuse chez les personnes âgées, probablement en raison d'une réduction du volume du compartiment central ; il s'avère donc important de débiter à demi-dose dans cette population (réf 8).

Figure 1 : Morphine et ses principaux métabolites d'après De Wildt (réf 5) et Andersen (réf 1)

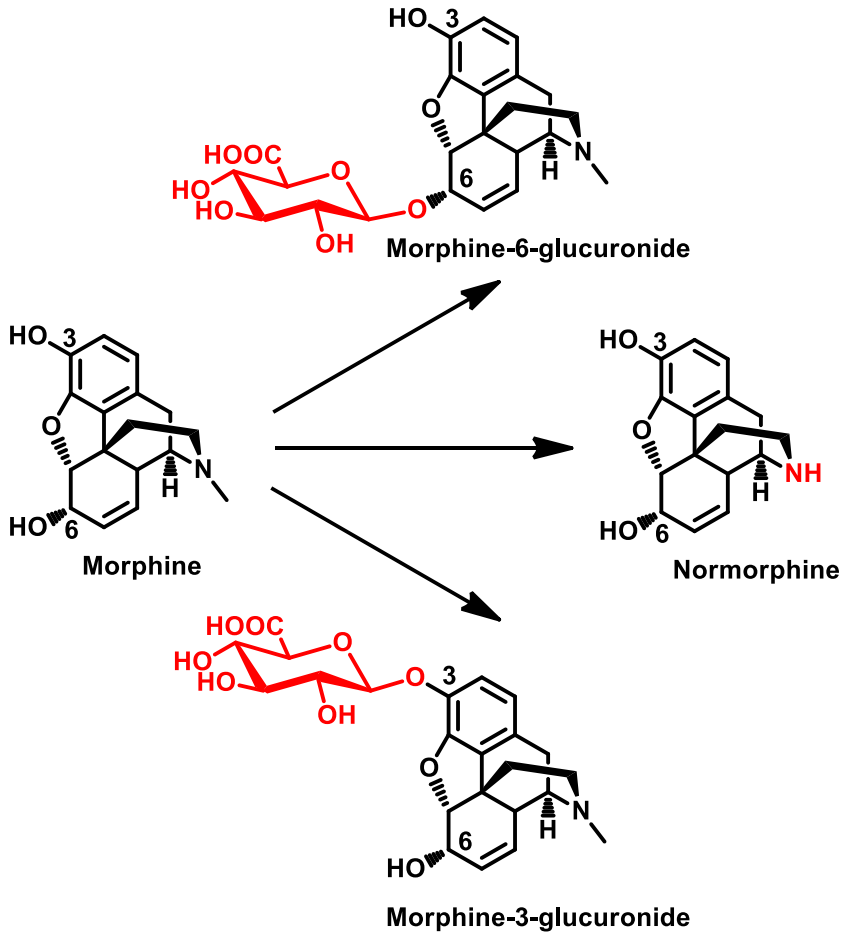
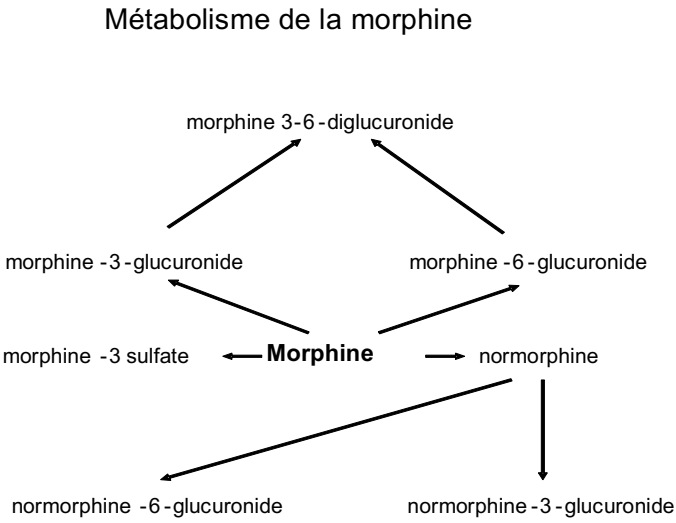


Tableau : Paramètres pharmacocinétiques du sulfate de morphine

Biodisponibilité <i>per os</i>	Moyenne (15 à 64 %)
Effet de premier passage hépatique	Important
Liaison aux protéines plasmatiques	30 %
Métabolisme	Hépatique : oxydations, glucurono-conjugaisons en positions 6 et 3 : morphine 6 glucuronide (M6G) surtout, 50 fois plus actif que la morphine et morphine 3 glucuronide (M3G).
Excrétion	Essentiellement rénale (filtration glomérulaire pour la morphine et sécrétion tubulaire pour les métabolites)
Délai d'action	1,5 h (30 min pour le chlorhydrate)
Demi-vie	2 à 6 h
Durée d'action	4 h (LI), 12 h (LP)

LI : libération immédiate ; LP : libération prolongée

Effet antalgique de la morphine :

La morphine appartient à la classe des analgésiques morphiniques. L'analgésie morphinique est dose-dépendante hors situations de résistance.

L'action antalgique de la morphine passe par l'activation des récepteurs mu, delta et kappa médullaires et supra médullaires, avec une action préférentielle sur les récepteurs mu.

2 – UTILISATION DANS LA DOULEUR DUE AU CANCER DANS LE CADRE D'UN CHANGEMENT D'OPIOÏDE :

2 – 1 DONNÉES D'APRES L'AMM DES PRINCIPAUX OPIOÏDES :

2 – 1 – 1 L'AMM de la morphine précise :

Qu'elle est indiquée dans le « Traitement de la douleur intense qui ne peut pas être traitée par des antalgiques de niveau plus faible ».

« Par rapport à la voie orale, la posologie par voie intraveineuse doit être divisée par 3 et la posologie par voie sous cutanée doit être divisée par 2 »

« Chez l'insuffisant rénal : l'élimination rénale de la morphine sous forme d'un métabolite actif impose de débiter le traitement à posologie réduite, en adaptant par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration, à l'état clinique. »

2 – 1 – 2 L'AMM du fentanyl transdermique précise :

Que chez l'adulte le fentanyl transdermique « est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. »

« Lorsque l'on remplace un traitement par opioïdes oraux ou parentéraux par un traitement par le fentanyl, la dose initiale de fentanyl et la dose correspondante de fentanyl doivent être déterminées comme suit:

a) A l'aide du Tableau 1 pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 150 : 1)

b) A l'aide du Tableau 2 pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 100 : 1)

Tableau 1 : pour les patients nécessitant un changement d'opioïde

Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine

Dose orale de morphine (mg/24 h)	→	Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 44		12,5
45 - 134		25
135 - 224		50
225 - 314		75
315 - 404		100
405 - 494		125
495 - 584		150
585 - 674		175
675 - 764		200
765 - 854		225
855 - 944		250
945 - 1034		275
1035 - 1124		300

Tableau 2 : pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré

Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine

Dose orale de morphine (mg/24 h)	Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 60	12,5
60 - 89	25
90 - 149	50
150 - 209	75
210 - 269	100
270 - 329	125
330 - 389	150
390 - 449	175
450 - 509	200
510 - 569	225
570 - 629	250
630 - 689	275
690 - 749	300

2 – 1 – 3 L'AMM de l'hydromorphone précise :

Que l'hydromorphone est indiquée pour le « traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts....

La posologie dépend de la sévérité de la douleur et des besoins antérieurs en morphine du patient. Une dose de 4 mg d'hydromorphone présente une activité antalgique approximativement équivalente à 30 mg de sulfate de morphine administrés par voie orale. »

2 – 1 – 4 L'AMM de l'oxycodone précise :

Que « L'oxycodone est indiqué dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse »...

« La dose initiale est à déterminer en fonction de l'équivalent de la dose quotidienne de morphine prise antérieurement. A titre indicatif et en l'absence d'équivalence clairement établie, le rapport d'équianalgie est le suivant : 10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine orale. La dose d'oxycodone sera donc environ la moitié de la dose de morphine administrée précédemment ».

Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration, à titre indicatif, selon l'AMM :

Oxycodone Voie orale	Oxycodone SC	Oxycodone IV
1 mg	0,5 mg	0,5 mg

« A titre indicatif, le rapport d'équianalgésie oxycodone injectable/morphine injectable est en moyenne de 1 : 1. Ce ratio est donné à titre indicatif, la variabilité interindividuelle nécessitant de titrer prudemment jusqu'à obtention de la posologie appropriée. »

2 – 1 – 5 L'AMM du tapentadol précise :

Qu'il est indiqué dans « le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes. »

« Initiation du traitement chez les patients déjà traités par antalgiques opioïdes :

Lors du passage d'un traitement par antalgique opioïde à tapentadol et lors du choix de la posologie initiale, il est nécessaire de prendre en compte la nature du traitement précédent, sa voie d'administration et la dose quotidienne moyenne. Il peut être nécessaire d'utiliser des doses initiales plus élevées de tapentadol chez les patients traités par des opioïdes par rapport à ceux qui n'ont pas pris d'opioïdes avant la mise sous traitement par tapentadol. »

« Des doses quotidiennes moyennes supérieures à 500 mg/j de tapentadol n'ont pas été étudiées et ne sont, par conséquent, pas recommandées. »

2 – 2 DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation de *Medline*, et basée sur les mots clés suivants : morphine, douleur, cancer, soins palliatifs, rotation opioïde, ratio d'équianalgésie.

Elle a été complétée par une recherche manuelle, à partir de la revue de la littérature effectuée par l'EAPC (réf 23).

Les études retenues sont résumées dans le tableau 1, cité en annexe. Peu d'études font référence au changement d'opioïde vers la morphine.

Les ratios présentés ici sont une estimation de la posologie de passage entre la morphine et les autres opioïdes morphine à partir de l'analyse de la littérature : ratios de changement¹.

¹ Dans ce chapitre les propositions pour calculer les posologies du passage opioïde A vers B sont exprimées A/B associé à un ratio de changement X : Y Par exemple A oral/B oral = 1,7 : 1 signifie que 1,7 mg de A par voie orale correspondent à 1 mg de B par voie orale.

C'est une notion différente de celle d'équianalgésie développée dans l'AMM qui est déduite de l'administration unique chez l'animal.

2 – 2 – 1 Oxycodone orale / morphine orale et parentérale

Dans trois études randomisées en double aveugle et cross over le ratio de changement entre morphine orale et oxycodone orale varie de 1 : 1 à 2,3 : 1 avec un ratio médian de 1,5 : 1 (réf 4, 11 et 15). Ce ratio semble se modifier selon la dose journalière préalable de morphine. En effet, ce ratio diminue progressivement en dessous de 1,5 pour des doses de morphine antérieures supérieures à 100 mg. Cela étant, le faible nombre de patient inclus dans les études (103 au total et 72 évaluables) n'autorise pas à conclure formellement sur ce point. Au-dessus de 400 mg d'oxycodone ou 600 mg de morphine par jour (posologie maximale retrouvée dans l'ensemble de ces études), il est difficile d'estimer des ratios.

Deux études prospectives en ouvert (réf 33 et 36) ont montré, chez 24 et 48 patients en échec de la morphine orale, l'efficacité d'un changement pour de l'oxycodone, dans respectivement 88% et 79% des cas. Le ratio initial de changement utilisé était : dans l'étude portant sur 24 patients de 1,5 : 1 (pour des doses de morphine orale de 40 mg +/- 38 mg par jour) ; et dans l'autre étude de 2 : 1 (pour des doses de morphine de 70 mg par jour allant de 15 à 580 mg).

Une étude rétrospective (réf 24) rapporte des ratio de changement pour 52 patients de l'oxycodone oral vers la morphine parentérale (IV ou SC, sans plus de précision). Les résultats sont critiquables dans la mesure où pour 24 des patients on ne dispose ni de la raison du changement ni des résultats sur l'efficacité du traitement.

2 – 2 – 2 Fentanyl transdermique / morphine orale

Quatre études prospectives évaluent les changements morphine orale vers fentanyl transdermique (réf 7, 18, 22 et 32) sur un total de 389 patients. Le ratio initial varie de 100 : 1 à 150 : 1 et pour deux d'entre elles (réf 7 et 22) un ratio final de 70 : 1 et de 98 : 1 est précisé.

Une seule de ces 4 études (réf 22) évalue le changement fentanyl transdermique vers morphine orale sur 15 patients, avec un ratio initial de 1 : 100 et final de 1 : 98.

2 – 2 – 3 Fentanyl transdermique / morphine parentérale

Deux études prospectives évaluent le changement morphine IV vers fentanyl transdermique sur un total de 54 patients (réf 13 et 29). Un ratio de changement final de 50 : 1 est retenu par l'étude de Kawano (réf 13) qui porte sur 45 patients. Ce ratio est présenté par les

auteurs comme un ratio de sécurité, dans la mesure où les ratios diffèrent selon les doses de morphine administrées avant le relais (depuis 28 : 1 pour des doses de 16 mg, jusqu'à 47 : 1 pour les doses de 169 mg de morphine IV/j).

Dans le sens fentanyl transdermique vers morphine IV, une seule étude rétrospective est retrouvée portant sur 23 patients (réf 24). Le ratio final de changement de fentanyl transdermique vers morphine IV est de 0,028 (1 : 36).

2 – 2 – 4 Hydromorphone orale / morphine orale et morphine parentérale

Une seule étude randomisée en double aveugle avec cross-over (réf 28) a été réalisée sur 99 patients et a comparé 2 périodes de 3 jours, morphine orale LP X 2 /j vers hydromorphone LP x 2 /j et vice-versa, sans wash-out chez des patients stabilisés par la morphine orale. Le ratio initial de changement était de 7,5 : 1. L'évaluation ne montre pas de différence significative entre les 2 groupes sur le plan douleur et effets indésirables.

Une étude prospective (réf 43) sur 19 patients passant de morphine orale à hydromorphone orale a été réalisée en utilisant le ratio initial de 5 : 1. Les conclusions sont similaires.

Une étude rétrospective (réf 16), rapporte le ratio médian de changement d'hydromorphone orale vers morphine orale (12 patients) qui est de 3,45 : 1 et le ratio médian de changement de morphine orale vers hydromorphone orale (10 patients), qui est de 5,7 : 1. Les auteurs recommandent un ratio Morphine orale : Hydromorphone orale, de 3,7 : 1 dans le sens hydromorphone orale vers morphine orale et un ratio de 1 : 5 dans l'autre sens, avec proposition d'un ratio médian de 1 : 4,29.

2 – 2 – 5 Méthadone orale / morphine orale

Une revue de la littérature récente, publiée en 2011 par Mercadante (réf 23), ne permet pas d'établir un ratio de conversion entre morphine et méthadone. En effet, les ratio morphine : méthadone varient de 10 : 1 à 5 : 1. La valeur de ce ratio semble dépendre de la dose de morphine antérieure, de la raison du changement, et du sens dans lequel est effectué ce changement (Morphine vers Méthadone, ou Méthadone vers Morphine). En cas de changement pour inefficacité le ratio serait plus bas et en cas de changement pour effet indésirable le ratio serait plus élevé.

Concernant les modalités de relais, la plupart des études optent pour l'initiation de la méthadone après arrêt de l'opioïde antérieur sans chevauchement (réf 2, 3, 6, 19, 20, 21, 22, 31, 38, 39 et 40). A l'arrêt de l'opioïde antérieur la méthadone est, la plupart du temps, administrée en trois prises par jour avec une dose de secours de 1/10 à 1/6 de la dose des 24 heures.

Cependant dans trois études (réf 38, 39 et 40), la méthadone est administrée à la demande et non pas à heure fixe. Dans ces cas, un ratio de conversion Morphine : Méthadone de 10 : 1 à 12 : 1 est utilisé sans dépasser une prise unitaire de 30 mg. La méthadone est alors

administrée à la demande et lorsqu'un équilibre est atteint, la dose des 24 heures est répartie en trois prises par jour. Dans ces trois études réalisées avec un relais immédiat et une administration à la demande, il n'y a pas eu d'effets indésirables sévères ; des cas de somnolence sans caractère grave ont cependant été notés.

Seules deux études (réf 10 et 37) effectuent un relais avec un chevauchement du médicament antérieur à dose progressivement réduite sur 3 jours.

Enfin, une étude portant sur 42 patients, publiée par Moksnes en 2011 (réf 27), compare le relais avec chevauchement sur trois jours versus le relais immédiat (arrêt de l'opioïde antérieur et administration de méthadone toutes les 8h avec dose de secours de 1/6 de la dose journalière). Les ratios étaient variables selon la dose d'opioïde antérieur (de 4 : 1 pour 30 à 90 mg d'Equivalent Morphine Oral, à 12 : 1 pour >1000 mg d'EMO). Le relais, avec un chevauchement est apparu comme le meilleur schéma : concernant l'efficacité, pas de différence à J3 mais supériorité à J14 ; concernant la tolérance, 1 sortie d'étude contre 6 dans le groupe relais immédiat avec 2 décès et 1 sédation sévère dans ce groupe.

Très peu de données sont disponibles concernant le passage de la méthadone vers un opioïde (réf 17, 30 et 42). Deux études rétrospectives (réf 17 et 42), indiquent des ratios Méthadone : MEO extrêmement variables de 1 : 0,5 à 1 : 15,3.

2- 2 – 6 Tapentadol oral/ morphine orale

Les données chez l'animal suggèrent un ratio d'équianalgie morphine : tapentadol de 1 : 2,5 (réf 41).

Deux études prospectives en ouvert, chez les patients atteints de cancer ont été réalisées avec un ratio d'équianalgie morphine : tapentadol de 1 : 3,3 (réf 25 et 26) quelque soit le sens du changement (31 patients dans le sens morphine vers tapentadol et 18 dans le sens tapentadol vers morphine).

Une étude dans les lombalgies chroniques (réf 9) trouve un rapport d'équianalgie morphine : tapentadol de 1 : 3 chez 18 patients.

2-2-7 Morphine orale / morphine IV / morphine SC

Une étude randomisée en double aveugle et en cross over (réf 12), indique que, chez 19 patients ayant bénéficié d'un relais morphine IV/morphine orale, le ratio calculé se situe entre 0,17 : 1 et 0,54 : 1 (valeur médiane de 0,35 : 1 ; moyenne 0,38 : 1). Les posologies moyennes quotidiennes étaient : morphine IV 75 mg (25-130 mg) / morphine orale 204 mg (72-360 mg).

Une étude prospective a permis d'évaluer 40 patients stabilisés sous morphine IV et pour lesquels la morphine était continuée à la même dose par voie SC (réf 34). Trente deux patients ne nécessiteront pas d'adaptation de dose lors du passage par voie SC avec une

dose moyenne de 3,8 mg/h +/- 3,1 ; huit patients nécessiteront une adaptation avec une dose moyenne par voie IV de 10,1 mg/h +/- 6,7 et par voie SC de 13,4 mg/h +/- 7,8. Les auteurs concluent à une équianalgie pour la plupart des patients.

Une étude prospective (réf 14) a évalué 62 patients stabilisés sous morphine IV et pour lesquels la morphine était poursuivie à une dose multipliée par 3 par voie orale. Pour 20% une adaptation sera nécessaire pour adapter l'analgie ou en raison d'effets indésirables.

2- 3 RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS

Les modalités d'administration du nouvel opioïde doivent prendre en compte le motif du changement (inefficacité ou intolérance), la pharmacocinétique de la molécule en question, la cinétique de libération de la forme galénique utilisée, l'état métabolique du patient et des éventuelles interactions médicamenteuses.

Par sécurité, le groupe d'experts recommande d'utiliser des ratios de changement qui utilisent la fourchette basse des ratios publiés dans la littérature, puis de procéder à une nouvelle titration pour atteindre la dose antalgique efficace. (accord professionnel)

Dans les études retenues après lecture critique de la littérature, que ce soit pour un changement de molécule ou pour un changement de voie d'administration, les modalités recommandées sont de type « *stop and go* » pour le traitement de fond et en tenant compte de la cinétique des opioïdes utilisés, c'est-à-dire arrêt avec relais immédiat. (grade B)

2 – 3 – 1 - CHANGEMENT D'OPIOÏDES

2 – 3 – 1 – 1 Morphine Orale / Oxycodone Orale

Le ratio de changement Morphine Orale : Oxycodone Orale, semble varier de 1 : 1 à 2.3 : 1, avec une majorité des valeurs retrouvées entre 1,3 : 1 et 1,8 : 1.

Les recommandations de l'EAPC retiennent le chiffre de 1,5 pour les deux sens de changement, ce ratio ne semble pas sécuritaire surtout lors du passage de la morphine vers l'oxycodone.

Par conséquent et par souci de sécurité nous recommandons :

- Dans le sens morphine orale -> oxycodone orale, un ratio morphine : oxycodone de 2 : 1 (diviser la dose de morphine par 2 pour obtenir la dose d'oxycodone) (AMM).
- Dans le sens oxycodone orale -> morphine orale, un ratio oxycodone : morphine de 1 : 1,5 (multiplier la dose d'oxycodone par 1,5 pour obtenir la dose de morphine) (grade C).

- Dans tous les cas, l'adaptation de la posologie sera conduite selon la technique classique d'une titration, par des interdoses de $1/10^{\text{ème}}$ à $1/6^{\text{ème}}$ de la dose des 24h (accord professionnel).
- Quelle que soit les doses calculées, la prudence est de mise en l'absence de données dans la littérature pour les posologies supérieures à 400 mg/24h d'oxycodone PO et 600mg/24h de morphine PO.

2 – 3 – 1 - 2 Morphine Orale / Hydromorphone Orale

Le ratio de changement Morphine Orale : Hydromorphone Orale, varie de 3,7 : 1 à 7,5 : 1, avec une majorité des valeurs retrouvées autour de 5 : 1.

Les recommandations de l'EAPC retiennent ce chiffre de 5 : 1.

Les experts recommandent :

- Dans le sens morphine orale -> hydromorphone orale, un ratio morphine : hydromorphone de 7.5 : 1 (diviser la dose de morphine par 7.5 pour obtenir la dose d'hydromorphone) (AMM).
- Dans le sens hydromorphone orale -> morphine orale, un ratio hydromorphone : morphine de 1 : 5 (multiplier la dose d'hydromorphone par 5 pour obtenir la dose de morphine) (accord professionnel).
- En absence d'hydromorphone à libération normale en France, l'adaptation de la posologie sera conduite selon la technique classique d'une titration, par des interdoses de morphine ou d'oxycodone à libération normale du $1/10^{\text{ème}}$ au $1/6^{\text{ème}}$ de la dose d'équiantalgie de morphine ou d'oxycodone correspondante des 24h (accord professionnel).
- Exemples :

Un patient traité par 120 mg de morphine LPx2, soit 240 mg/j : $240 : 7,5 = 32$ mg d'hydromorphone/j soit 16 mg LP x 2 avec des interdoses de morphine à libération normale de 25 à 40 mg/prise (ou des interdoses d'oxycodone à libération normale de 10 à 20 mg/prise).

Un patient traité par 32 mg d'hydromorphone/j : $32 \times 5 = 160$ mg de morphine LP par jour, soit 80 mg x 2 de morphine LP, avec des interdoses de morphine à libération normale de 15 à 25 mg / prise.

2-3-1-3 Morphine orale / Tapentadol oral

Très peu de données sont disponibles dans la littérature. Les experts recommandent un ratio de 1 : 3 dans les deux sens, et de ne pas dépasser la dose de 500 mg/j de tapentadol (accord professionnel).

2-3-1-4 Morphine / Méthadone oral

Les experts du groupe de travail préconisent un relais immédiat sans chevauchement (relais le plus utilisé dans la littérature) avec une nouvelle phase de titration.

En effet, étant donné les imprécisions concernant les ratio de conversion « opioïde : méthadone », il apparaît préférable de procéder à une nouvelle équilibration pour éviter les sous et surdosages.

De plus, compte tenu des effets indésirables apparus dans l'étude de Moksnes (réf 26), l'administration à la demande est préférable lors d'un relai immédiat.

Ainsi, le protocole d'initiation proposé est le suivant :

Protocole de conversion de la morphine vers la méthadone par autocontrôle de la dose sans chevauchement avec le traitement opioïde antérieur

Ce protocole repose sur deux principes pour éviter tout surdosage :

- l'équilibration se fait par une administration à la demande par le patient lui-même (il n'y a pas de prise imposée par un horaire régulier et le patient ne prendra des doses que s'il a mal),
- arrêter l'opioïde précédent et faire le relais d'emblée avec la méthadone sans chevauchement.

Le délai d'action rapide de la méthadone (15 minutes) permet la réalisation de cette antalgie autocontrôlée et autorise l'arrêt de l'opioïde précédent avec un relais d'emblée par méthadone sans prise concomitante.

L'étude EQUIMETH (35), a confirmé l'efficacité, la tolérance et la sécurité de ce schéma d'initiation de la Méthadone (demande AMM en cours), selon les modalités suivantes :

- convertir la posologie de l'opioïde à stopper en Equivalent Morphine Oral (EMO). Vérifier les autres médicaments pris par le patient susceptible de pouvoir interagir avec la méthadone (inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P450 et allongeant l'espace QT), vérifier l'espace QT à l'électrocardiogramme (QTc). Une attention particulière sera portée lors de l'introduction d'un nouveau médicament connu pour allonger l'espace QT ou susceptible de modifier l'équilibre ionique.
- arrêt de l'opioïde précédent et administration de la méthadone d'emblée, à la demande jusqu'à équilibration du traitement qui advient entre le 4^{ème} et le 6^{ème} jour,
- la dose unitaire de méthadone représente 10% de la dose en EMO par 24 h, sans dépasser 30 mg par prise,
- après une 1^{ère} dose, une 2^{ème} dose peut être administrée au bout d'une heure en cas de douleur résiduelle, sans dépasser 6 prises/jour,
- L'ajustement de la posologie doit être fait au bout de 24h seulement: si le patient a pris plus de 3 doses/24h la dose unitaire est augmentée de 30 à 50%, la dose unitaire de 30mg peut alors être dépassée.
- à partir du 6^{ème} jour possibilité de passer à 2 prises/jour en cas de dose stable depuis 48 heures. La dose des 48h divisée par 4 sera administrée toutes les 12h. De plus, en

cas de nécessité, une interdose fixée au 1/6^{ème} de la dose fixe des 24h pourra être administrée sans dépasser 6 doses par jour.

Protocole de conversion méthadone vers morphine

En l'absence de ratio connu, une nouvelle titration sera réalisée :

- arrêt de la méthadone et nouvelle équilibration du traitement par morphine, avec un ratio de conversion de 1 :1 de la dose des 24 heures pour passer de la méthadone orale à la morphine IV ou SC. (accord professionnel)

2- 3 - 1 - 5 Morphine IV ou SC / Oxycodone IV ou SC

L'AMM recommande un ratio Morphine (IV ou SC) : Oxycodone (IV ou SC) de 1 : 1 dans les deux sens.

2 - 3 - 2 CHANGEMENT DE VOIE D'ADMINISTRATION

2 - 3 - 2 - 1 Morphine Orale ou parentérale / Fentanyl Transdermique

Dans le sens Morphine Orale vers Fentanyl Transdermique, le ratio de changement Morphine Orale : Fentanyl Transdermique, semble varier de 70 : 1 à 150 : 1, avec une majorité des valeurs retrouvées de 100 : 1.

Les recommandations de l'EAPC retiennent le chiffre de 100 : 1 pour les deux sens de changement.

L'AMM se base sur un ratio de 100 :1 (douleur stable) à 150 :1 (douleur instable) uniquement pour un passage de la morphine orale vers le fentanyl transdermique.

Les experts recommandent :

- Dans le sens morphine orale vers fentanyl transdermique, le ratio de 100 :1 (par exemple 60 mg/j de morphine orale \approx 25 μ g/h de fentanyl transdermique) (grade C).
- Dans le sens fentanyl transdermique vers morphine orale, le ratio de 1 :70 (par exemple 25 μ g/h de fentanyl transdermique = 42mg/24h de morphine orale) (grade C).
- Dans le sens morphine IV vers fentanyl transdermique, le ratio de 50 :1 (par exemple 30 mg/j de morphine IV = 25 μ g/h de fentanyl transdermique) (grade C).
- Dans le sens fentanyl transdermique vers morphine IV, le ratio de 1 :35 (par exemple 25 μ g/h de fentanyl transdermique = 21mg/24h de morphine IV) (grade C)
- Les interdosés utilisées pour l'équilibration seront de la morphine à libération normale à une posologie équivalente du 1/6 au 1/10 de la dose des 24h (accord professionnel). Le fentanyl transmuqueux ne

doit pas être utilisé en interdose pour équilibrer le traitement de fond (AMM).

- Quelle que soit les doses calculées, la prudence est de mise en l'absence de données dans la littérature pour les posologies supérieures à 200 mg/24h de morphine IV ou 200 µg/h de fentanyl transdermique.

2 – 3 – 2 – 2 Morphine Orale / Morphine IV ou SC

Le ratio de changement de morphine orale vers morphine parentérale :

Le ratio de changement entre morphine orale et morphine intraveineuse varie entre 3 : 1 et 2 : 1. Les ratios sont donnés à titre indicatif, puisque la littérature n'est pas suffisante pour nous permettre de trancher entre 3 : 1 et 2 : 1 ; compte tenu de la variabilité interindividuelle, il est nécessaire de privilégier la dose d'équivalence la plus basse et ensuite de titrer jusqu'à obtention de la posologie appropriée et d'utiliser le ratio 3 : 1 (accord professionnel).

Le ratio de changement entre morphine orale et morphine sous-cutanée est de 2 : 1 (accord professionnel).

Le ratio de changement de morphine parentérale vers morphine orale :

Le ratio de changement entre morphine parentérale et morphine orale est de 1 : 2 pour les 2 voies d'administration parentérales (accord professionnel).

2 – 3 – 2 – 3 Morphine Orale / Oxycodone IV ou SC

Le groupe d'expert a privilégié la sécurité, aucune donnée n'étant disponible à ce jour.

Dans le sens morphine orale -> oxycodone IV ou SC, le groupe de travail recommande le ratio morphine orale : oxycodone IV ou SC de 3 : 1 (diviser la dose de morphine orale des 24 heures par 3 pour obtenir la dose d'oxycodone IV ou SC quotidienne).

Exemple : Un patient traité par 240 mg de morphine orale /j, recevra 80 mg d' oxycodone IV soit environ 3,5 mg/h avec des bolus de 3,5 mg et une période réfractaire de 10 minutes, limités à 4 par heure. Une adaptation de la posologie quotidienne (dose de base) sera faite en fonction du nombre de bolus administrés, et la dose des bolus sera ajustée en conséquence.

Dans le sens oxycodone IV ou SC -> morphine orale, le groupe de travail recommande le ratio oxycodone IV ou SC : morphine orale de 1 : 2 (multiplier la dose d'oxycodone IV ou SC des 24 heures par 2 pour obtenir la dose quotidienne de morphine orale).

Dans tous les cas, une adaptation de la posologie sera conduite selon la technique de titration par des interdoses de $1/10^{\text{ème}}$ à $1/6^{\text{ème}}$ de la dose des 24h (accord professionnel).

Notes

Pour la réalisation de ces recommandations les sociétés savantes ont bénéficié d'un soutien financier des laboratoires pharmaceutiques Archimedes, Céphalon, Grunenthal, Janssen, Mundipharma et Prostrakan, avec le versement d'une somme forfaitaire identique. Le groupe de travail nommé par les trois Sociétés Savantes a fonctionné de façon indépendante.

Bibliographie

- 1 - Andersen G, Christrup L, Sjøgren P
Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment: an update
J Pain Symptom Manage. 2003 Jan;25(1):74-91
- 2 - Auret K, Roger Goucke C, Ilett KF, Page-Sharp M, Boyd F, Oh TE
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers in hospice patients with cancer pain
Ther Drug Monit. 2006 Jun;28(3):359-66
- 3 - Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, Pérez-Méndez L, Feria M
Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors
J Pain Symptom Manage. 2009 Jun;37(6):1061-8
- 4 - Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I
Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain
J Clin Oncol. 1998 Oct;16(10):3222-9
- 5 - De Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, Van Den Anker JN
Glucuronidation in humans: Pharmacogenetic and developmental aspects
Clinical Pharmacokinetics 1999;36(6):439-452
- 6 - 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. 1996 Oct;14(10):2836-42
- 7 - Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M
Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain

Pain. 1996 Mar;64(3):527-34

8 - Ferrell B, 1996, in : Fletcher D, Chauvin M, editors. Douleurs aiguës

9 - Gálvez R, Schäfer M, Hans G, Falke D, Steigerwald I
Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain :
results of an open-label, phase 3b study
Adv Ther. 2013 Mar ;30(3) :229-59

10 - Hagen NA, Wasylenko E
Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients
J Pain Symptom Manage. 1999 Nov;18(5):369-75

11 - Heiskanen T, Kalso E
Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain
Pain. 1997 Oct;73(1):37-45

12 - Kalso E, Vainio A.
Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain.
Clin Pharmacol Ther. 1990 May;47(5):639-46.

13 - Kawano C, Hirayama T, Kuroyama M
Dose conversion in opioid rotation from continuous intravenous infusion of morphine
hydrochloride injection to fentanyl patch in the management of cancer pain
Yakugaku Zasshi. 2011 Mar;131(3):463-7

14 - Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, Sarhill N, Rivera N, Davis M, Lagman R, Legrand S
The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in
cancer pain
Palliat Med. 2010 Jan;24(1):9-16

15 - Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL
Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced
cancer patients
Br J Cancer. 2003 Dec 1;89(11):2027-30

16 - Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E
Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a
retrospective study
Pain. 1997 Aug;72(1-2):79-85

17 - Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E
Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective
study
Cancer. 1998 Mar 15;82(6):1167-73

18 - McNamara P

Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care

Palliat Med. 2002 Sep;16(5):425-34

19 - Mercadante S, Casuccio A, Calderone L

Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine

J Clin Oncol. 1999 Oct;17(10):3307-12

20 - Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, Gebbia V, Ripamonti C

Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study

J Clin Oncol. 2001 Jun 1;19(11):2898-904

21 - Mercadante S, Bianchi M, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Fulfaro F, Gebbia V

Opioid plasma concentration during switching from morphine to methadone: preliminary data

Support Care Cancer. 2003 May;11(5):326-31

22 - Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S

Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit

J Pain Symptom Manage. 2009 Apr;37(4):632-41

23 - Mercadante S, Caraceni A

Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review

Palliative Medicine 2011; 25(5): 504–515

24 - Mercadante S, Valle A, Porzio G, Fusco F, Aielli F, Adile C, Casuccio A

Opioid switching in patients with advanced cancer followed at home. A retrospective analysis

J Pain Symptom Manage. 2013 Feb;45(2):298-304

25 - Mercadante S, Porzio G, Aielli F, Adile C, Verna L, Ficorella C, Giarratano A, Casuccio A

Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients : conversion ratio with other opioids

Curr Med Res Opin. 2013 Jun ;29(6) :661-6

26 - Mercadante S, Porzio G, Adile C, Aielli F, Cortegiani A, Dickenson A, Casuccio A

Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain

Curr Med Res Opin. 2014 Oct;30(10):2063-8

27 - Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen O, Klepstad P, Kaasa S

How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? a randomised clinical phase II trial

Eur J Cancer. 2011 Nov;47(16):2463-70

- 28 - Moriarty M, McDonald CJ, Miller AJ
A randomized crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain
Journal of Drug Assessment 1999; 2: 1-96
- 29 - Morita T, Takigawa C, Onishi H, Tajima T, Tani K, Matsubara T, Miyoshi I, Ikenaga M, Akechi T, Uchitomi Y
Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial
J Pain Symptom Manage. 2005 Jul;30(1):96-103
- 30 - Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R, Manfredi PL
Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain
Pain. 2002 Apr;96(3):325-8
- 31 - Moryl N, Kogan M, Comfort C, Obbens E
Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients
Palliat Support Care. 2005 Dec;3(4):311-7
- 32 - Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Kouloulis V, Kouvaris I, Georgaki S, Vlahos L
Long-term cancer pain management in morphine pre-treated and opioid naive patients with transdermal fentanyl
Int J Cancer. 2003 Nov 10;107(3):486-92
- 33 - Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, Chida M, Shimoyama N, Miura T, Tani K, Nishimura K, Onozawa Y, Hosokawa T, Kamoto T, Tsushima T
Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial
Jpn J Clin Oncol. 2008 Apr;38(4):296-304
- 34 - Nelson KA, Glare PA, Walsh D, Groh ES
A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain
J Pain Symptom Manage. 1997 May;13(5):262-7
- 35 – Poulain P, Berleur MP, Lefki S, Lefebvre D, Chvetzoff G, Serra E, Tremellat F, Derniaux A, Filbet M and the EQUIMETH2 Study Group
Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain: The EQUIMETH2 trial (methadone for cancer-related pain)
J. of pain and Symptom Manage. 2016; 52, (5): 626–636
- 36 - Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du Bois R, Welsh K
No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients
Support Care Cancer. 2006 Jan;14(1):56-64. Epub 2005 Jun 11

- 37 - Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F
Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio?
J Clin Oncol. 1998 Oct;16(10):3216-21
- 38 - Säwe J, Hansen J, Ginman C, Hartvig P, Jakobsson PA, Nilsson MI, Rane A, Anggård E
Patient-controlled dose regimen of methadone for chronic cancer pain
Br Med J (Clin Res Ed). 1981 Mar 7; 282(6266):771-3.
- 39 - Scholes CF, Gonty N, Trotman IF
Methadone titration in opioid-resistant cancer pain
Eur J Cancer Care (Engl). 1999 Mar;8(1):26-9
- 40 - Tse DM, Sham MM, Ng DK, Ma HM
An ad libitum schedule for conversion of morphine to methadone in advanced cancer patients: an open uncontrolled prospective study in a Chinese population
Palliat Med. 2003 Mar; 17(2):206-11
- 41 - Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, Schiene K, Hennies HH, Englberger W, Haurand M, Jahnel U, Cremers TI, Friderichs E, De Vry J
(-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties
J Pharmacol Exp Ther. 2007 Oct;323(1):265-76
- 42 - Walker PW, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, Munsell M, Bruera E
Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio ?
J Palliat Med. 2008 Oct;11(8):1103-8
- 43 - Wirz S, Wartenberg HC, Elsen C, Wittmann M, Diederichs M, Nadstawek J
Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone: a prospective clinical trial
Clin J Pain. 2006 Nov-Dec; 22(9): 770-5

Références (niveau de preuve)	Population	Méthodologie et traitement	Cause du changement	Résultats et sorties d'étude	Ratio final
Säwe – 1981 Patient-controlled dose regimen of methadone for chronic cancer pain (niveau 4)	14 patients douleurs sévères dues au cancer sous opioïdes	Méthadone 10mg à la demande		Les doses diminuent de 30 à 80mg les premiers jours à 10 à 40 mg à la fin de la semaine Contrôle de la douleur pour 11 patients qui ont continué la Méthadone Pas d'arrêt pour effets indésirables	
Kalso – 1990 Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study (niveau 2)	20 patients douleurs liées au cancer	Etude en double aveugle et en cross over 10 patients : Morphine IV avec relais Morphine PO puis Oxy IV avec relais Oxy PO 9 patients : Oxy IV avec relais Oxy PO puis Morphine IV avec relais Morphine PO	Patients pour lesquels un passage à des opioïdes forts était requis	Efficacité antalgique (mesurée par EVA) similaire pour Morphine et Oxycodone avec des doses d'Oxycodone IV 30% plus élevée que celles de la Morphine Plus de nausée avec Morphine PO	Pour une Même efficacité : Ratio médian Morph IV : Morph PO est de 0,35 : 1 (0,17 : 1 à 0,54 : 1) Ratio moyen Morph IV : Morph PO 0,38 : 1
De Conno – 1996 Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients (niveau 4)	196 patients dont 36 sous morphine douleur modérée à sévère	Etude de cohorte rétrospective Opioïde (53,6% sous codéine ou dextropropoxyphène, 18,3% sous morphine) -> Méthadone Patients naïfs -> méthadone 3mg toutes les 8H Sous Morphine ≤ 60mg -> méthadone 5mg toutes les 8h Sous Morphine 70 à 90mg -> méthadone 1/4 dose morphine Sous Morphine ≥ 100mg -> méthadone 1/6 dose morphine		La dose moyenne de méthadone est de 14mg à J7 et de 23,65mg à J90 Sorties d'étude : 11,2% pour inefficacité et 6,6% pour effets indésirables (10 somnolences et 3 constipations)	4 :1

		Effacité évaluée par un score de la douleur combinant intensité et durée de la douleur			
Donner – 1996 Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl a multicenter study in patients with cancer pain (niveau 4)	38 patients dont la douleur cancéreuse est contrôlée par morphine PO (< 600mg/j)	Etude prospective Mis sous Fenta transdermique avec ratio Morph PO : Fenta de 100 : 1 Dose Morphine PO avant changement 138,6 mg/j Intensité de la douleur évaluée par EVA	Douleur stabilisée sous morphine	Plus d'interdose sous Fenta TD Moins de constipation	Ratio moyen : Mo PO :Fenta de 70 :1
Nelson – 1997 A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain (niveau 2)	57 patients ayant des douleurs liées au cancer	Etude prospective Après 48h de Morphine IV stabilisée passage à la voie SC aux mêmes doses Sur 57 patients inclus 40 étaient évaluables Dose jugée stabilisée si douleur absente à légère et moins de 4 doses de secours	Douleurs nécessitant le passage à une antalgie parentérale	Même profil d'efficacité antalgique (mesurée par EVA, échelle de 0 à 3 et doses de secours) et de tolérance par voie IV ou SC Pour 32 patients la même dose de Morphine IV et SC : en moyenne 3,8 mg/h +/- 3,1 Pour 8 patients la dose sous Morphine SC a du être augmentée : en moyenne par voie IV dose de 10,1 mg/h +/- 6,7 et par voie SC de 13,4 mg/h +/- 7,8	Les auteurs concluent à une équianalgésie pour la plupart des patients
Lawlor – 1997 Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study (niveau 4)	74 patients ayant des douleurs cancéreuses et ayant changé de morphine pour hydromorphone ou dans l'autre sens hydromorphone vers morphine	Etude rétrospective 1) Morph PO -> Hydro PO : n=10 dose MO avant changement 150mg (70 à 2500mg) 2) Hydro PO -> Morph PO: n=12 dose Hydro avant changement 37mg (7 à 144mg) 3) Morph SC -> Hydro SC : n= 34 4) Hydro SC -> Morph SC : n=35			1) 5,5 :1 2) 0,3 :1
Heiskanen – 1997 Controlled-release oxycodone and	27 patients évaluables sur 45	Etude prospective randomisée, en double aveugle, cross-over	-	Le ratio Morphine/Oxycodone est de 1,5 quand l'oxycodone est donné en premier et de 1,33 lorsque l'oxycodone est administré à la suite de la	1,3 :1 à 1,5 :1

morphine in cancer related pain (niveau 2)	sous opioïdes	Titration avec oxycodone (30 à 400mg) ou morphine (50 à 600mg) puis cross over à l'équilibre antalgique : quand douleur absente à légère (évaluation échelle verbale simple en 4 items) Ratio initial = 1,5 :1		morphine	
Lawlor – 1998 Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain : a retrospective study (niveau 4)	20 patients	Etude rétrospective Méthadone PO -> Morph PO : n=6 Morph PO-> Méthadone : n=14 Morphine avant changement = 1165 mg (84 à 24025 mg) Intensité de la douleur évaluée par EVA	Chez les patients recevant > 1165mg/j de morphine avant changement, le ratio médian est 3 fois plus élevé que pour des doses de morphine plus faible : 16,84 (12 à 88) contre 5,42 (3 à 9)		Ratio médian Méth -> Morph 8,25 :1 (4,37 à 11,3) Morph -> Méth 11,36:1 (5,98 à 16,27)
Ripamonti – 1998 Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio ? (niveau 4)	38 patients ayant nécessité méthadone	Etude prospective Morphine -> Méthadone 4 :1 pour 30-90 mg EMO (n=10) 6 :1 pour 90-300 mg EMO (n=20) 8 :1 pour > 300 mg EMO (n=8) Réduction des doses de morphine de 30% avec méthadone pour compenser ces 30% toutes les 8h Puis arrêt de la morphine à J3 avec méthadone en 3 prises par jour + dose de secours de 10% L'intensité de la douleur était évaluée par une échelle verbale à 4 item	Intolérance : n=10 Inefficacité + intolérance : n=6 Changement voie d'administration : n=22	Pas d'arrêt de méthadone pour effets indésirables	3,7 :1 pour 30-90 mg EMO 7,8 :1 pour 90-300 mg EMO 12,3 :1 pour > 300 mg EMO 7,75 :1 médiane (2,5 à 14,3)
Bruera – 1998 Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety	23 patients évaluables sur 32 stables sous opioïdes	Etude prospective, randomisée, en double aveugle, cross-over Cross-over de 7 jours : morphine (72,6 ± 102), ou oxycodone (46,5 ± 57) (dose	-	Pas d'effet période Pas de différence en terme d'efficacité et de tolérance	1 :1 à 2,3 :1

and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain (niveau 2 car 30% de non évaluables)		<p>moyenne toutes les 12h)</p> <p>Ratio initial 1,5 :1</p> <p>Intensité de la douleur évaluée par EVA et par échelle verbale à 5 item (0 : pas de douleur à 4 : douleur la pire possible)</p>			
Moriarty – 1999 A randomized crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain (niveau 2)	100 patients Douleur stabilisée sous morphine PO	<p>Etude prospective randomisée, double aveugle, en cross over</p> <p>Deux périodes de 3 jours sans wash out : Morphine LP x2 /jour Hydromorphone LP x2/jour</p> <p>Ratio 7,5 :1</p> <p>Intensité de la douleur évaluée par EVA et par échelle verbale à 6 item</p>		4 sorties d'étude sous hydromorphone, 7 sous morphine (dont 2 pour effets indésirables ou inefficacité)	
Scholes – 1999 Methadone titration in opioid-resistant cancer pain (niveau 4)	33 patients 1) douleur rebelle 2) intolérance	<p>Etude prospective</p> <p>Morphine -> Méthadone (n=19) Diamorphine -> Méthadone (n=12) Fentanyl patch -> Méthadone (n=2)</p> <p>Ratio MEO : Met 10 :1 jusqu'à un maximum de 40mg à renouveler à la demande toutes les 3 h si besoin Après stabilisation passage à deux prises par jour (dose journalière nécessaire divisée par 2) Evaluation de la douleur par échelle verbale simple à 5 item Bonne réponse : diminution de deux</p>	Inefficacité : n=26 Inefficacité + intolérance : n=7	29 patients stabilisés en 2 à 18 jours (3 jours en moyenne) 4 patients n'ont pas terminés la titration : phase terminale (n=3), absence de réponse antalgique (n=1)	6 :1

		points			
Mercadante – 1999 Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine (niveau 4)	24 patients sous opioïdes mais avec un rapport bénéfique risque inacceptable	Etude prospective Morphine -> Méthadone Dose Morphine avant changement = 125mg en moyenne Ratio MEO : Met 5 :1 Administration en trois prises par jour avec dose de secours si besoin Intensité de la douleur évaluée par EVA	Inefficacité + intolérance : n=24	Chez 19 patients efficacité dans les 3 jours	3 :1 pour < 90 mg EMO (n=14) 6,8 :1 pour > 90 mg EMO (n=10)
Hagen – 1999 Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients (niveau 4)	29 patients pour lesquels de la méthadone a été initiée	Etude rétrospective En général Méthadone 5 mg toute les 4 h Intensité de la douleur évaluée par une échelle numérique de 0 à 10	Inefficacité : n=9 Intolérance : n=13 Coût opioïde : n=7	18 succès de la titration 11 échecs : effets indésirables (n=5), progression du cancer (n=4) et douleurs incontrôlées (n=2)	4,6 :1 pour < 300 mg EMO 12,7 :1 pour > 300 mg EMO
Mercadante – 2001 Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study (niveau 4)	50 patients 1) douleur rebelle (EVA>4) 2) intolérance	Etude prospective Morphine -> Méthadone Ratio : 4 :1 pour < 90 mg EMO (n=17) 8:1 pour 90-300 mg EMO (n=30) 12:1 pour > 300 mg EMO (n=3) Méthadone administrées toutes les 8 heures avec au maximum 3 doses de secours de 1/6 de la dose journalière Intensité de la douleur évaluée par EVA Efficacité si diminution de 4 points	Inefficacité : n=10 Intolérance : n=8 Inefficacité + intolérance : n=32	Succès = 80% en 3,65 jours en moyenne Pas d'amélioration de la douleur pour 8 patients Aggravation des effets indésirables pour 2 patients	5 :1
McNamara – 2002 Opioid switching	19 patients sous au moins 60mg de	Etude prospective	intolérance	11 patients ont nécessité une titration secondaire (range 25-450 µg/h)	

from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care (niveau 4)	morphine PO ayant effets indésirables	Morphine -> Fenta patch Ratio 150 :1 Intensité de la douleur évaluée par EVA			
Moryl – 2002 Pitfalls of opioid rotation : substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain (niveau 4)	13 patients sous Méthadone depuis au moins 2 semaines douleur rebelle et/ou intolérance	Etude prospective Méthadone ->Hydromorphone (n=6) ; Morphine (n=1) ; Fentanyl (n=4) ; Levorphanol (n=2)	Douleur (n=7) Intolérance (n=2) Demande du patient (n=4)	Seul 1 patient est resté avec succès sous le second opioïde Pour les 12 autres patients l'aggravation des douleurs (pour 6 patients) et des effets indésirables (pour 12 patients) ont conduit à l'arrêt du second opioïde	Pas de ratio calculé car échec pour 12/13
Mystakidou – 2003 Long-term cancer pain management in morphine pre-treated and opioid naïve patients with transdermal fentanyl (niveau 4)	321 patients sous morphine et 268 patients naïfs d'opioïde mis sous fenta patch	Etude prospective Evaluant efficacité et tolérance à long terme (2ans) Morphine -> fenta patch ; ratio 100 :1 Dose Morphine avant changement = 122,1 +/- 110,6 mg/j Intensité de la douleur évaluée par EVA	Inefficacité ou intolérance	Amélioration douleur	
Tse – 2003 An ad libitum schedule for conversion of morphine to methadone in advanced cancer patients: an open uncontrolled prospective study	27 patients 1) douleur rebelle 2) intolérance après au moins 5 jours de morphine orale	Etude prospective Morphine -> Méthadone Dose médiane de Morph avant changement = 120mg (30 à 600mg) Ratio MEO :Met 12 :1 avec un maximum de 30 mg par dose Dose à la demande au maximum toutes les 3 heures jusqu'à équilibration puis	Inefficacité : n=22 Intolérance : n=5	A J7 : contrôle de la douleur chez 89% A J11 : contrôle de la douleur chez tous Effets indésirables persistants : 5 patients (sommolence)	2 à 30 :1

in a Chinese population (niveau 4)		répartition de la dose journalière en 2 ou 3 prises Intensité de la douleur évaluée par échelle verbale en 5 item			
Mercadante – 2003 Opioid plasma concentration during switching from morphine to methadone: preliminary data (niveau 4)	10 patients 1) douleur rebelle : EN>4 et MO>200mg 2) intolérance 3) douleur rebelle et intolérance 6 < 180 mg EMO 4 > 300 mg EMO	Etude prospective Morphine -> Méthadone Dose de Morph avant changement = 317mg (22 à 612 mg) MEO:Met de 5:1 Relais : Morphine LP à matin puis Met débuté à 14h Met en 3 prises/j avec doses de secours de 1/5 Intensité de la douleur évaluée par échelle numérique de 0 à 10	Inefficacité = 2 Inefficacité et intolérance = 6 Intolérance = 2	Evaluation cinétique à J1, J2, J3 1 patient avec insuffisance rénale est évalué à part J1 : 5 patients nécessitent doses de secours J2 : 5 patients peuvent réduire leur dose et 2 doivent l'augmenter J3 : 4 patients peuvent réduire leur dose et les 5 autres gardent la dose journalière précédente	Dose initiale ≈ finale : 20% d'augmentation de Mét par rapport au ratio initial pour 50% des patients
Lauretti – 2003 Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients (niveau 2)	22 patients évaluable sur 26 sous opioïde	Etude prospective randomisée, en double aveugle, cross-over Après titration de 7 jours, cross over de 14 jours : morphine (20 à 90mg) ou oxycodone (20 à 60mg), avec des doses de secours de morphine Ratio initial 1,8 :1	-	Plus de doses de secours de morphine chez les patients sous morphine que chez les patients sous oxycodone	1,76 :1 à 1,84 :1
Moryl – 2005 Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients (niveau 4)	20 patients douleurs incontrôlées avec confusion limitant l'augmentation des doses	Etude prospective MO -> Met : 10 patients FT (+/- MO ou HydroM) -> Met : 5 patients HydroM -> Met : 2 patients Dose moyenne EMO avant changement = 9,4mg/h IV MO: Met de 10:1	Inefficacité et intolérance = 20	Contrôle de la douleur : - significatif pour 15 - modéré pour 3 - sans changement pour 2 Amélioration confusion : - significative pour 9 - modérée pour 6 - partielle pour 2 - nulle pour 3	

		Intensité de la douleur évaluée par échelle numérique de 0 à 10			
Morita – 2005 Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open label trial (niveau 4)	21 patients présentant un syndrome confusionnel sous morphine IV	Etude prospective Morph IV -> Fenta IV : n=11 Morph IV -> Fenta TD : n=9 Morph IV avant changement = 64 +/- 45mg Ratio de 10mg : 150 µg	intolérance	Efficacité et disparition du syndrome confusionnel = 86% 1 sortie d'étude pour fièvre 1 patient resté confus et douloureux 1 patient avec disparition de la confusion mais avec douleur incontrôlée	
Auret – 2006 Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers in hospice patients with cancer pain (niveau 4)	13 patients 1) douleur rebelle 2) intolérance 3) douleur rebelle et intolérance	Etude prospective Morphine -> Méthadone Morph avant changement = 178 +/- 126 mg/j Ratio MEO :Met 6 :1 Relais : Met en 2 à 3 prises/j avec adaptation de dose de 2,5 à 10 mg tous les 2 à 3 jours	Inefficacité : n=8 Intolérance : n=3 Inefficacité + intolérance : n=2	Amélioration du BPI > 20% pour 6 patients sans corrélation entre réponse et concentration méthadone à l'équilibre 2 sorties d'étude pour problème de prélèvement veineux et 1 décès	Ratio final 5,2 :1 (de 1,3 à 11)
Riley – 2006 No pain relief from morphine? (niveau 4)	48 patients non soulagés malgré morphine depuis au moins 4 semaines pour douleurs cancéreuses	Etude prospective Morph PO -> Oxy PO Morph avant changement = 70mg (15 à 580mg) Selon un ratio Mo : Oxy de 2 :1	Inefficacité ou intolérance	Efficacité du changement= 79%	
Wirz – 2006 Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone (niveau 4)	50 patients non soulagés ou ayant effets indésirables sous opioïdes	Etude prospective Opioïde -> hydromorphone Avant changement : Morphine =19 Oxycodone = 6 Tramadol = 10 Fenta patch = 11 Bubrénorphine = 4	Inefficacité ou intolérance	Efficacité du changement : 64%	

		Ratio MEO : hydromorphone de 5 :1 Dose MEO avant changement 108,9 +/- 115,8 mg/j			
Walker – 2008 Switching from methadone to a different opioid: What is the equianalgesic dose ratio? (niveau 4)	29 patients ayant reçu au moins 3j Méthadone PO (n=16) ou IV (n=13) puis opioïde stable pendant 7j	Etude rétrospective Méthadone PO ou IV -> Morphine (n=13); Hydromorphone (n=10); Oxycodone (n=3) ; Morphine + Hydromorphone (n=2); Morphine + Hydromorphone + Oxycodone (n=1)	Douleur (n=6) Intolérance (n=8) Autre/inconnue (n=15)		Ratio médian Méthadone PO :EMO de 1 :4,7 (0,5 à 15,3) Méthadone IV :EMO de 1 :15 (3,7 à 37,5)
Narabayashi – 2008 Opioid Rotation from Oral Morphine to Oral Oxycodone in Cancer Patients with Intolerable Adverse Effects: An Open- Label Trial (niveau 4)	24 patients évaluables sur 27 insuffisamment soulagés ou ayant effets indésirables sous morphine	Etude prospective Dose de morphine avant changement : 44,4 ± 33,8 mg Relais oxycodone avec une évaluation jusqu'à 10 jours Dose d'oxycodone initiale : 30 ± 22,5 mg Dose d'oxycodone finale : 42,5 ± 26,9 Ratio initial 1,5 :1	Inefficacité ou intolérance	Efficacité pour 21 patients Inefficacité pour 1 patient Intolérance pour 2 patients	-
Benitez-Rosario – 2009 Morphine- Methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors (niveau 4)	54 patients douleur ou intolérance Méthadone stable 10 jours après switch	Etude de cohorte, rétrospective Morphine PO -> Méthadone PO Morph avant changement = 220 mg (30 à 1000mg) Ratio MO : Méthadone de 5 :1 ou de 10 :1 (si morphine>600mg/j, rapide augmentation des doses pour douleur, insuffisance rénale) Augmentation de 30 à 50% des doses de méthadone toutes les 48 à 72h, avec des doses de secours de 10%	Douleur (n=10) Douleur + intolérance (n=44)	Le ratio final est corrélé à la dose de morphine antérieure et à la raison ayant motivé le switch 9,1:1 si intolérance et MO>300mg 5,6:1 si intolérance et MO≤300mg 4,9:1 si douleur et MO>300mg 3:1 si douleur et MO≤300mg	Ratio median : 5:1 (2:1 à 15:1)

<p>Mercadante – 2009 Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit (niveau 4)</p>	<p>118 patients 1) douleur rebelle : - douleur mal soulagée malgré doses opioïdes doublées en 1 semaine 2) intolérance 3) douleur rebelle et intolérance L'article rapporte les données de 74 patients</p>	<p>Etude prospective FT -> Met : 19 patients MO-> Met : 20 patients Morph avant changement = 389mg/j Met -> autres opioïdes : 9 patients FT -> MO : 15 patients MO -> FT : 11 patients Morph avant changement = 245mg/j Ratio : orale MO 100 = IV MO 33 = FT 1 = F IV 1 = Met 20 = Met IV 16</p>	<p>Inefficacité ou intolérance</p>	<p>Efficacité du changement pour 103 patients (96 patients dès le premier changement, plusieurs changements pour les autres)</p>	<p>- MO ->Met 7 :1 - MO -> FT 98 :1</p>
<p>Lasheen – 2010 The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain (niveau 4)</p>	<p>62 patients présentant des douleurs liées au cancer</p>	<p>Etude prospective Vérifier la validité du ratio Morphine IV : PO de 1 : 3 Efficacité mesurée par : échelle de sévérité de 0 à 3, adaptation des doses et dose de secours</p>	<p>Douleurs stabilisées sous morphine IV Douleur évaluée de 0 à 3 (aucune, légère, modérée, sévère)</p>	<p>Pour 20% une adaptation sera nécessaire pour adapter l'antalgie ou en raison d'effets indésirables amenant à un ratio de 1 : 4 ou 1 : 2</p>	<p>Pour 80% des patients 1 : 3</p>
<p>Kawano – 2011 Dose conversion in opioid rotation from continuous intravenous infusion of morphine hydrochloride injection to fentanyl patch in the management of cancer pain (niveau 4)</p>	<p>45 patients sous Morphine IV pour douleurs cancéreuses avec relais pour Fenta transdermique</p>	<p>Etude prospective Douleurs contrôlées sous morphine IV relais Fenta TD évaluation à 10 jours du ratio final selon la dose initiale de morphine Morph IV avant changement = 60,7 +/- 55,4 mg/j (10 à 200mg/j)</p>		<p>Ratio différent selon les doses de morphine IV avant le relais 1) 28 :1 pour Morph IV 16 mg => Fenta TD 25µg/h 2) 39 :1 pour Morph IV 47 mg => Fenta TD 50µg/h 3) 47 :1 pour Morph IV 169 mg => Fenta TD 150µg/h</p>	<p>Ratio Morph IV : Fenta TD Variable selon les doses de morphine IV le ratio de 50 :1 risque d'être insuffisant mais est un ratio de sécurité</p>

<p>Moksnes – 2011</p> <p>How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial (niveau 2)</p>	<p>42 patients</p> <p>douleur rebelle et/ou intolérance</p>	<p>Etude prospective randomisée, ouverte, en groupe parallèle</p> <p>Morphine ou Oxycodone -> Méthadone</p> <p>Comparaison de deux schémas :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stop and GO (SAG) : arrêt opioïde et introduction Méthadone (n=16) -3 days Switch (3DS) réduction de l'opioïde de 30% substitué par dose équianalgique de méthadone chaque jour avec relais obtenu à J3 (n=19) <p>administration de la méthadone toutes les 8 h avec dose de secours de 1/6</p> <p>Ratio :</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 :1 pour 30 à 90 mg EMO (n=0) 6:1 pour 91 à 300 mg EMO (n=2) 8:1 pour 301 à 600 mg EMO (n=8) 10:1 pour 601 à 1000 mg EMO (n=8) 12:1 pour > 1000 mg EMO (n=17) 		<p>Intensité de la douleur : Pas de différence à J3 mais supériorité du groupe relais à J14</p> <p>Sorties d'étude après avoir reçu de la méthadone : 6 dans le groupe SAG et 1 dans le groupe 3DS (QTc augmenté)</p> <p>Deux décès et une sédation sévère dans le groupe SAG</p> <p>Ratio utilisés et ratio finaux corrélées</p> <p>Les doses finales de Méthadone sont plus basses que celles estimées : de 80 à 65mg dans le groupe SAG ; et de 106 à 90 mg dans le groupe 3DS</p>	<p>4:1 (3,3 à 4,7) pour 91 à 300 mg EMO</p> <p>7,5:1 (4,4 à 10) pour 301 à 600 mg EMO</p> <p>11,7:1 (7,1 à 17,3) pour 601 à 1000 mg EMO</p> <p>14,2:1 (8,6 à 26,7) pour > 1000 mg EMO</p>
<p>Mercadante – 2013</p> <p>Opioid Switching in Patients With Advanced Cancer Followed at Home. A Retrospective Analysis (niveau 4)</p>	<p>201 patients sous opioïde pour douleur cancéreuse ayant nécessité un changement d'opioïde</p>	<p>Etude rétrospective</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) Fenta TD -> Morph PO : n=8 Fenta avant chgt = 1,1mg +/- 0,6 2) Fenta TD -> Morph IV : n=23 Fenta avant chgt = 2,18mg +/- 1,28 3) Oxy PO -> Morph PO : n=9 Oxy avant chgt = 32,2mg +/- 30,7 4) Oxy PO -> Morph IV : n=52 Oxy avant chgt = 95,9mg +/- 114 5) Morph PO -> Fenta TD : n=17 MO avant chgt = 57,1mg +/- 39,3 6) Morph PO -> Oxy PO : n=4 MO avant chgt = 51,2mg +/- 40,9 	<p>Douleur (n=93)</p> <p>Intolérance (n=38)</p> <p>Autre (n=52)</p>	<p>Taux de bonnes réponses :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 100% 2) 65% 3) 78% 4) 52% 5) 88% 6) 100% 7) 89% 8) 100% 	<p>Ratio initial/final:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 0,013 / 0,012 2) 0,029 / 0,028 3) 0,53 / 0,69 4) 1,48 / 1,16 5) 72 / 58,3 6) 1,13 / 1,02 7) 2,51 / 2 8) 3,75 / 3,75

		7) Morph PO -> Morph IV : n=27 MO avant chgt = 72,5mg +/- 70,9 8) Morph PO -> Hydro PO : n=4 MO avant chgt = 33,7mg +/- 20,5			
Mercadante – 2013 Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients : conversion ratio with other opioids (niveau 4)	37 patients sous opioïdes pour douleur cancéreuse ayant nécessité un changement	Etude prospective 26 ont reçu de la morphine 1) Tapentadol -> Morph : n=18 2) Morph -> Tapentadol : n=8 ration initial de changement Morph :Tapentadol de 1 :3,3	Inefficacité (n=5) Intolérance (n=1) Inefficacité + intolérance (n=12) Demande du patient (19)	Trois patients n'ont pas complétés l'étude : - lors du passage Tapentadol vers Morphine : 1 confusion, 1 décès, - lors du passage Morphine vers Tapentadol : 1 inefficacité ayant nécessité la mise sous morphine IV	Ratio final 1) 3,9 :1 en moyenne (SD=2,3) 2) 1 :4,5 en moyenne (SD=3,2)
Mercadante – 2014 Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain (niveau 4)	30 patients sous au moins 60mg/j de MEO pour douleur cancéreuse ayant nécessité un changement pour tapentadol	Etude prospective Etude observationnelle sur 4 semaines Morph -> Tapentadol : n =23 Hydromorphone -> Tapentadol : n= 5 Fentanyl Patch -> Tapentadol : n= 2 Dose moyenne de MEO 112,2mg (SD=57,4) avant changement ration initial de changement Morph : Tapentadol de 1 :3,3	Inefficacité (n=18) Intolérance (n=1) Inefficacité + intolérance (n=3) Demande du patient (n=8)	Dix patients n'ont pas complétés l'étude : - 5 patients pour douleurs incontrôlées - 2 patients pour intolérance - 1 pour non observance - 2 pour des raisons non connues	Dose initiale de Tapentadol = 343,3mg (SD150,1) Dose finale de Tapentadol (après 4 semaines de traitement) = 427mg (SD178)