



## Actualités médicales 6.10.2017

Dr. Anna SIMON

Strasbourg

[annasimon@live.fr](mailto:annasimon@live.fr)

[annasimon@free.fr](mailto:annasimon@free.fr)



Groupe Hospitalier  
Saint Vincent



# Journée d'actualités médicales 2017

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE 2016  
Volume 19, Number 9, 2016  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/jpm.2015.0525

## Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients

Fanny Courtemanche, PharmD, MSc,<sup>1,2</sup> Denis Dao, PharmD, MSc,<sup>1,2</sup> Félix Gagné, PharmD, MSc,<sup>1,2</sup>  
Lydjie Tremblay, BPharm, MSc,<sup>1,2</sup> and Andrée Néron, BPharm, DPH<sup>1,2</sup>

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE 2013  
Volume 16, Number 3, 2013  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/jpm.2012.0335

## Addition of Methadone to Another Opioid in the Management of Moderate to Severe Cancer Pain: A Case Series

Elaine Wallace, MD,<sup>1</sup> Julia Ridley, MD,<sup>1,2</sup> John Bryson, MD,<sup>1,3</sup>  
Ernie Mak, MD,<sup>1,2</sup> and Camilla Zimmermann, MD, PhD<sup>1-4</sup>

## Use of Methadone as a Coanalgesic 2011

Maria McKenna, MBBS, MRCP  
Newcastle upon Tyne Hospitals NHS  
Foundation Trust  
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Vol. 42 No. 6 December 2011

doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.06.005

## EXPERT OPINION 2015

## Dual opioid therapy using methadone as a coanalgesic

Akhila Reddy<sup>†</sup>, Srinam Yennurajalingam & Eduardo Bruera  
The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Department of Palliative Care and  
Rehabilitation Medicine, Houston, TX, USA

# Contrôler la douleur neuropathique : la méthadone en coanalgésie



**P. Vinay**  
**et le comité de rédaction de la SQMDSP**

Tous droits réservés à la SQMDSP

**26 février 2015**

version 32

[palli-science.com/sites/default/files/PDF/douleur.pdf](http://palli-science.com/sites/default/files/PDF/douleur.pdf)



- Méthadone – généralités
  - Opioïde de synthèse développé en 1938
  - Mélange racémique 50% de L- et 50% de R-méthadone (forme disponible en France)
  - Les deux énantiomères L et D ont des propriétés différentes.



- L-méthadone
  - Présente une liaison spécifique à haute affinité avec les récepteurs  $\mu$  (affinité  $> 10$  à  $60$  fois supérieure à celle de la forme D)
  - Agit donc comme un puissant opioïde classique



- D-méthadone
  - Peu d'effet sur le récepteur  $\mu$
  - Puissant inhibiteur non compétitif des récepteurs NMDA (retrouvé également avec la L-méthadone mais à des doses beaucoup plus élevées)
  - La D-méthadone déplace la kétamine du récepteur NMDA



Randomized Trial

## **Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial**

Pain Physician 2017; 20:207-215 • ISSN 1533-3159

---

Flávia Karine Rigo, PhD<sup>1,2</sup>, Gabriela Trevisan, PhD<sup>2</sup>, Maria C. Godoy, MD, PhD<sup>3</sup>,  
Mateus F. Rossato, PhD<sup>4</sup>, Gerusa D. Dalmolin, PhD<sup>5</sup>, Mariane A. Silva, PhD<sup>6</sup>,  
Mirian S. Menezes, MD<sup>2</sup>, Wolnei Caumo, MD<sup>7</sup>, and Juliano Ferreira, PhD<sup>5</sup>

---

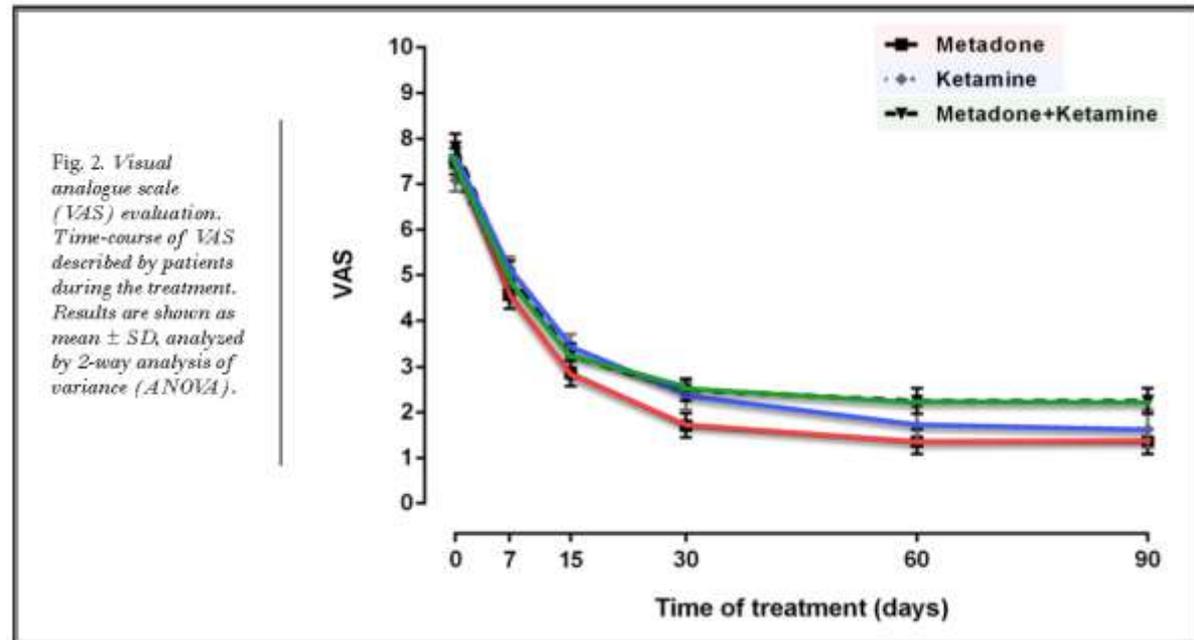
- 42 patients avec une douleur neuropathique réfractaire à des thérapies conventionnelles (antiépileptiques, antidépresseurs, opioïdes de première ligne)
- Durée de la douleur > 6 mois



# Journée d'actualités médicales 2017

Pain Physician 2017; 20:207-215 • ISSN 1533-3159

- 37 sur 42 patients randomisés terminent l'étude (90 jours)
- 3 bras de traitement
  - Ketamine per os 30mg x 3/24h
  - Methadone 3mg x 3/24h
  - Ketamine + méthadone (30mg + 3mg) x 3/24h





- Les trois traitements diminuent la douleur neuropathique de façon significative (EVA de 7,5 à 1,5 = diminution de la douleur de 80%)
- La combinaison de la kétamine + méthadone n'est pas supérieure à la kétamine ou à la méthadone seule, produit par contre plus d'effets secondaires

Table 3. *Sensorial painful changes.*

Painful symptom	Methadone			Ketamine			Methadone + Ketamine		
	Before	After	P	Before	After	P	Before	After	P
Alloodynia	3 / 13	1 / 13	0.28	4 / 11	0 / 11	0.02*	4 / 13	3 / 13	0.66
Burning	10 / 13	1 / 13	0.01*	7 / 11	2 / 11	0.03*	9 / 13	3 / 13	0.02*
Shooting	8 / 13	3 / 13	0.01*	5 / 11	0 / 11	0.01*	7 / 13	3 / 13	0.04*

Data are shown as number of patients who presented the symptom divided by the total number of patients in the group (present the symptom / total in the group). \* $P < 0.05$  according to one-way analysis of variance (ANOVA) followed by SNK test; values denote the significance level between groups according to  $\chi^2$  test.

- La kétamine seule (et pas en combinaison) diminue de façon significative l'allodynie



## Randomized Trial

### Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial

Pain Physician 2017; 20:207-215 • ISSN 1533-3159

#### Interventions

The patients were randomly allocated to receive one of the following 3 oral treatments: 3 mg methadone, 30 mg ketamine, or 3 mg methadone plus 30 mg methadone 3 times a day. The treatment schedule

*des doses importantes!*

*ketamine*

[www.painphysicianjournal.com](http://www.painphysicianjournal.com)

- Cette publication contient un certain nombre de négligences.....

- La dualité d'effet de la méthadone racémique explique probablement son efficacité sur la douleur neuropathique et sa moindre neurotoxicité (moins de myoclonies, de délirium)

Contrôler la douleur neuropathique :  
la méthadone en coanalgésie



P. Vinay  
et le comité de rédaction de la SQMDSP

Tous droits réservés à la SQMDSP

26 février 2015  
version 32

Pharmacological Research 60 (2009) 284–290

Contents lists available at ScienceDirect

**Pharmacological Research**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yphrs](http://www.elsevier.com/locate/yphrs)




Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and  $\mu$ -opioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain

Maria Luisa Sotgiu<sup>a,\*</sup>, Maurizio Valente<sup>a</sup>, Riccardo Storchi<sup>a,b</sup>, Giancarlo Caramenti<sup>c</sup>, Gabriele E.M. Biella<sup>a</sup>

**Bibliografie**  
DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1349627>  
Online-Publikation: 19.11.2013  
Psychiat Prax 2014; 41: 82–87  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0303-4259

**Methadon und Levomethadon –  
Dosierung und Nebenwirkungen**  
Methadone and Levomethadone – Dosage and Side Effects

**Autoren** Nikola Schoofs, Thomas Riemer, Lena Karoline Bald, Andreas Heinz, Jürgen Gallinat, Felix Bempohl, Stefan Gutwinski

**Institut** Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin



# Journée d'actualités médicales 2017

Contrôler la douleur neuropathique :  
la méthadone en coalgésie



P. Vinay  
et le comité de rédaction de la SQMDSP

Tous droits réservés à la SQMDSP

26 février 2015  
version 22

- La DL-méthadone prévient la désensibilisation des récepteurs  $\mu$  chez l'animal, cette particularité est rattachée à la D-méthadone

**Minerva Anesthesiologica 2005 July-August;71(7-8):435-7**

**Pharmacology of methadone and its isomers**

Inturrisi C. E. 1,2

- La D-méthadone pourrait prévenir la tolérance et l'hyperalgésie à la morphine

### Drug notes

## Methadone

34 PRACTICAL DIABETES VOL. 34 NO. 1

COPYRIGHT © 2017 JOHN WILEY & SONS

#### Lorna Frame<sup>1</sup>

BMSc (Hons), MBChB (Hons), Core Medical Trainee

#### Gerry McKay<sup>1</sup>

BSc (Hons), FRCP, Consultant Physician

#### Miles Fisher<sup>1</sup>

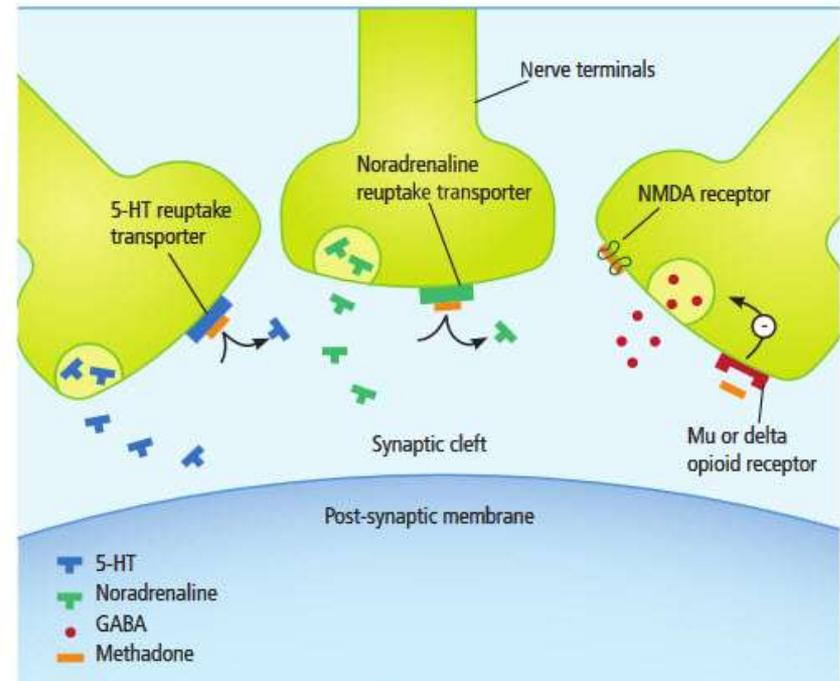
MD, FRCP, Consultant Physician

<sup>1</sup>Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK

#### Correspondence to:

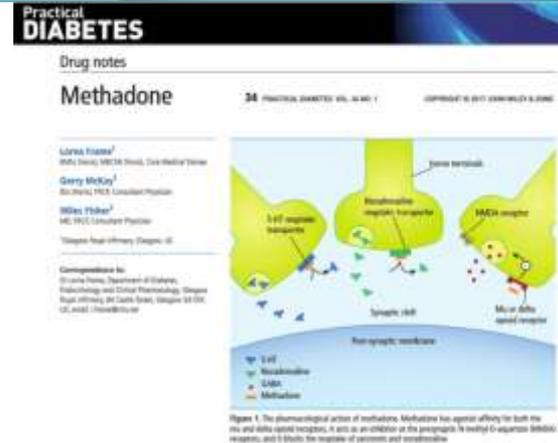
Dr Lorna Frame, Department of Diabetes, Endocrinology and Clinical Pharmacology, Glasgow Royal Infirmary, 84 Castle Street, Glasgow G4 0SF, UK; email: l.frame@nhs.net

Les deux isomères de la méthadone ont un effet sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline



**Figure 1.** The pharmacological action of methadone. Methadone has agonist affinity for both the mu and delta opioid receptors, it acts as an inhibitor at the presynaptic N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, and it blocks the reuptake of serotonin and noradrenaline

- La méthadone pourrait être utile dans le traitement de la douleur de la neuropathie diabétique
- La méthadone semble avoir des effets sur le métabolisme du glucose: l'hypoglycémie compte parmi les effets secondaires de la méthadone
- 9,6% de la population générale en Angleterre souffre d'un diabète de type 2, alors que 18% des personnes inclus dans un méthadone maintenance programme déclarent un diabète 2.





# Journée d'actualités médicales 2017

Contrôler la douleur neuropathique :  
la méthadone en coanalgésie



P. Vinay  
et le comité de rédaction de la SQMDSF

Tous droits réservés à la SQMDSF

26 février 2015  
version 32

- La méthadone a un effet bupivacaïne-like avec blocage d'un canal sodique voltage dépendant
- Cela peut contribuer à l'effet analgésique au niveau des nerfs, mais aussi être mise en cause dans la cardiotoxicité
  - Allongement du QT
  - Arythmies
  - Torsades de pointes



## Methadone and Corrected QT Prolongation in Pain and Palliative Care Patients: A Case–Control Study

Katherine M. Juba, PharmD,<sup>1</sup> Tina M. Khadem, PharmD,<sup>2</sup>  
David J. Hutchinson, PharmD,<sup>1</sup> and Jack E. Brown, PharmD, MS<sup>1</sup>

TABLE 3. CASES AND CONTROLS  
MULTIVARIATE ANALYSIS RESULTS

<i>Characteristic</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Hypokalemia	6.5	1.5–28.2	0.01
Concomitant medication with Known risk of TdP	4.4	1.8–10.7	0.01
Comorbidity			
CHF	11.9	3.7–38.2	0.00
Rheumatologic diseases	4.7	1.6–13.9	0.00
Peptic ulcer disease	8.3	2.4–28.9	0.00
Malignancy	3.3	1.2–9.3	0.03
Hypocalcemia	2.1	0.9–4.8	0.07
Mild liver disease	0.05	0.0–0.46	0.01
Methadone CART analysis (>45 mg/day)	1.9	0.8–4.8	0.16



# Journée d'actualités médicales 2017

## Methadone and Corrected QT Prolongation in Pain and Palliative Care Patients: A Case–Control Study

Katherine M. Juba, PharmD,<sup>1</sup> Tina M. Khadem, PharmD,<sup>2</sup>  
David J. Hutchinson, PharmD,<sup>1</sup> and Jack E. Brown, PharmD, MS<sup>1</sup>

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE  
Volume 20, Number 7, 2017  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/jpm.2016.0411

- La méthadone prolonge l'intervalle QTc
- Le risque augmente avec la posologie de la méthadone > 45mg (une autre étude >100mg)
- Facteurs de risque: insuffisance cardiaque, ulcère peptique, hypokaliémie, hypocalcémie, maladie rhumatologique, cancer, prise d'autres médicaments qui peuvent prolonger le QT:
  - Neuroleptiques
  - Antiémétiques
  - Antidépresseur

**Risque additif !**



- Absorption et route

- Per os 89 – 90% absorption (estomac et intestin)
- Grande variabilité interindividuelle
- Pas de premier passage hépatique importante, biodisponibilité jusqu'à 90%
- La voie per os est quasiment équivalente à la voie SC
- L'effet analgésique commence après 30 à 60 minutes et le pic de concentration est observée après 3 à 4 heures
- L'effet analgésique dure en général 8 heures, prévoir donc une prescription 3 x / 24h
- Demi-vie très longue et très variable (24 – 190 heures)



- Absorption et route
  - Bonne absorption transmuqueuse (40 et jusqu'à 70% si le pH de la solution utilisée est alcalin)
  - Pour la voie transmuqueuse utiliser une solution à 50mg/ml. Ratio per os : voie transmuqueuse 1:1
  - (Diluer la poudre de méthadone dans du jus de pomme 50mg/1ml - solution stable 4 jours à 20°C et 60 jours à 4°C )



- Stockage tissulaire
  - Molécule lipophile qui s'accumule dans les graisses corporelles et est ensuite lentement relarguée des tissus adipeux vers le sang.
  - Equilibre entre réserves tissulaires et plasma en 3 à 5 jours  
→ plein effet antalgique et risque de surdosage (evt. réduire la dose de 20-30%)
  - Environ 1% de la méthadone totale demeure en circulation. Cette méthadone circulante est liée à 88% à une glycoprotéine plasmatisque. Seulement 12% de la méthadone est disponible dans le compartiment central pour son effet thérapeutique.



# Journée d'actualités médicales 2017



PAIN® 154 (2013) 2794–2800

PAIN®

[www.elsevier.com/locate/pain](http://www.elsevier.com/locate/pain)

## Intradialytic clearance of opioids: Methadone versus hydromorphone



Ryan Perlman<sup>a,b</sup>, Hili Giladi<sup>a</sup>, Krista Brecht<sup>a</sup>, Mark A. Ware<sup>a</sup>, Terence E. Hebert<sup>c</sup>, Lawrence Joseph<sup>d</sup>, Yoram Shir<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Alan Edwards Pain Management Unit, McGill University Health Centre, Montreal, Canada

<sup>b</sup>Department of Anesthesiology, McGill University Health Centre, Montreal, Canada

<sup>c</sup>Department of Pharmacology and Therapeutics, McGill University, Montreal, Canada

<sup>d</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montreal, Canada

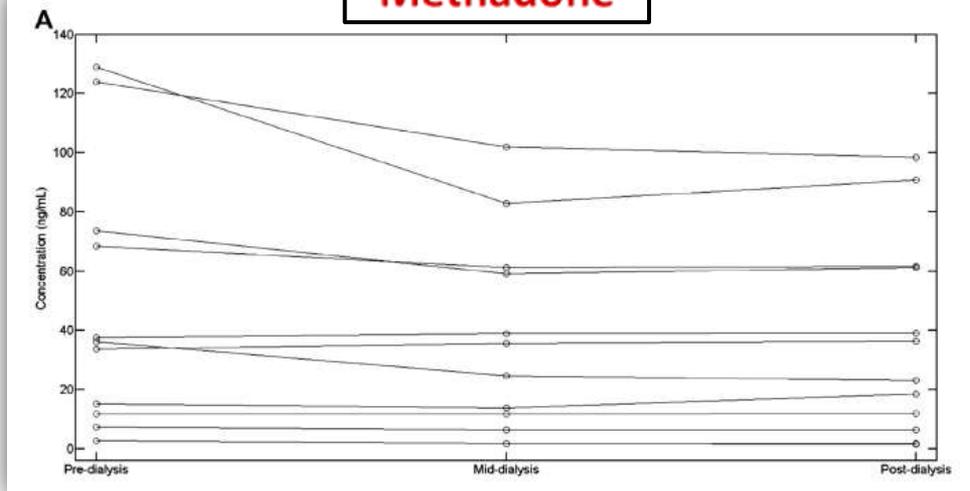
14 patients

- 7 traités par hydromorphone  
EVA pré-dialyse 34,9  
EVA post-dialyse 46,3
- 7 traités par méthadone  
EVA pré-dialyse 20,1  
EVA post-dialyse 26,4

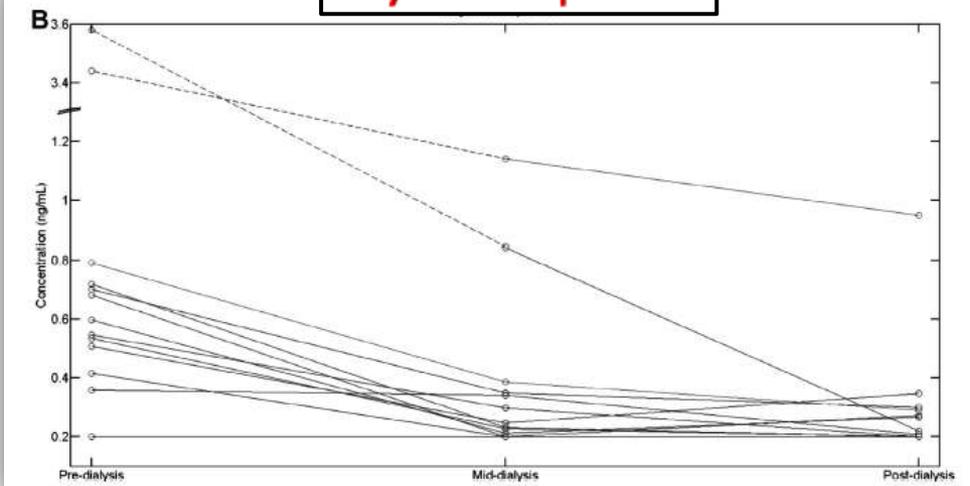
Patient no.	Age (years)	Sex	BMI	Pain etiology
1	70	F	20.2	Colon cancer
2	56	M	37.3	Chronic low back pain
3	66	M	21.1	Chronic low back pain
4	38	M	34	Chronic low back pain
5	84	F	19.5	Osteoarthritis
6	60	M	32.6	Peripheral vascular disease
7	70	M	29	Polyneuropathy
8	81	M	24.6	Chronic low back pain
9	41	F	46.8	SLE myopathy/neuropathy
10	71	F	26.6	Rhabdomyosarcoma
11	84	M	25.3	Chronic low back pain
12	65	M	30.3	Postthoracotomy pain
13	63	M	25.5	Osteoarthritis
14	55	M	25.8	Osteoarthritis

BMI = body mass index; F = female; M = male; SLE = systemic lupus erythematosus.

## Méthadone



## Hydromorphone



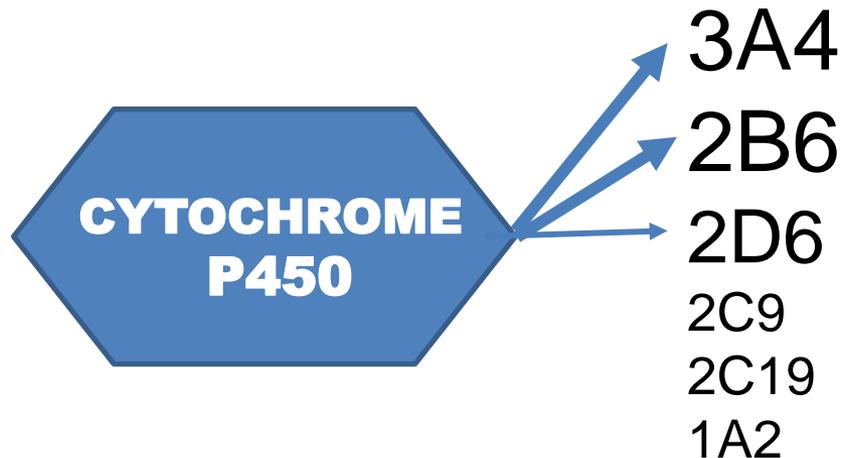
Diminution de la concentration plasmatique pré- + post-dialyse:

- Méthadone 14,9%
- Hydromorphone 55,1%

La clairance de la méthadone par la dialyse est 5 à 10 fois moindre que celle de l'hydromorphone



- Dégradation de la méthadone



- ✓ Polymorphisme génétique
- ✓ Grande variabilité interindividuelle
- ✓ Nombreuses interactions médicamenteuses

- Deux métabolites principaux inactifs excrétés par voie fécale

TABLE 1. COMMON DRUG INTERACTIONS WITH METHADONE<sup>20,29</sup>

<i>Drug</i>	<i>Effects</i>	<i>Level of evidence</i>
<b>Medications that are contraindicated with methadone</b>		
 Buprenorphine	Opioid agonist with some antagonist effect, causing acute withdrawal effects.	Clinical studies
<b>Medications that can decrease methadone levels</b>		
 Efavirenz, nelfinavir, nevirapine, amprenavir, and ritonavir	CYP3A4 and/or CYP2B6 and/or P-gp induction.	Clinical studies
Phenytoin, carbamazepine, and primidone	CYP450 induction.	Clinical studies
Chronic alcohol use	CYP450 induction.	Published case reports
Tobacco dexaméthasone, spitonolactone	Possibly CYP1A2 induction.	Anecdotal reports
<b>Medications that can increase methadone levels</b>		
 Fluconazole, ketoconazole, and voriconazole	CYP3A4 inhibition.	Clinical studies (possible with other azoles)
Grapefruit	Intestinal CYP3A4 and P-gp inhibition.	Clinical studies
Selective serotonin reuptake inhibitors	CYP450 inhibition.	Clinical studies (fluvoxamine) and published case reports (others)
amiodarone		
Macrolide antibiotics (excluding azithromycin)	CYP3A4 inhibition.	Anecdotal reports
Ciprofloxacin	CYP1A2 and CYP3A4 inhibition. Ciprofloxacin levels may be reduced by methadone.	Published case reports
<b>Medications that can cause unforeseen effects</b>		
 Tricyclic antidepressants	May increase TCA serum concentrations.	Theoretical and anecdotal case reports
Benzodiazepines	Theoretical decrease or increase of methadone serum levels through CYP450 pathways.	Published case reports



# Journée d'actualités médicales 2017

Contrôler la douleur neuropathique :  
la méthadone en coanalgésie



P. Vinay  
et le comité de rédaction de la SQMDSP

Tous droits réservés à la SQMDSP

26 février 2015  
version 32

- Equivalence opioïde
  - 1 mg DL-méthadone = 0,5 mg L-méthadone  
= 5mg de morphine = 1mg hydromorphone  
par la même voie

Pour les petites posologies et  
sans douleur neuropathique majeure



Pt naïf d'opioïde: methadone 5mg x 2 / 24h

MEO < 90mg/24h      MEO : méthadone = 5 : 1

MEO > 90 < 300 mg/24h      MEO : méthadone = 8 : 1

MEO > 300 mg/24h      MEO : méthadone = 12 : 1



## CLINICAL PRACTICE

### The rediscovery of methadone for cancer pain management

Oyekoya T Ayonrinde and Douglas T Bridge

#### Daily oral morphine dose

- < 100mg
- 101-300mg
- 301-600mg
- 601-800mg
- 801-1000mg
- > 1001 mg

#### Approximate *conversion ratio*

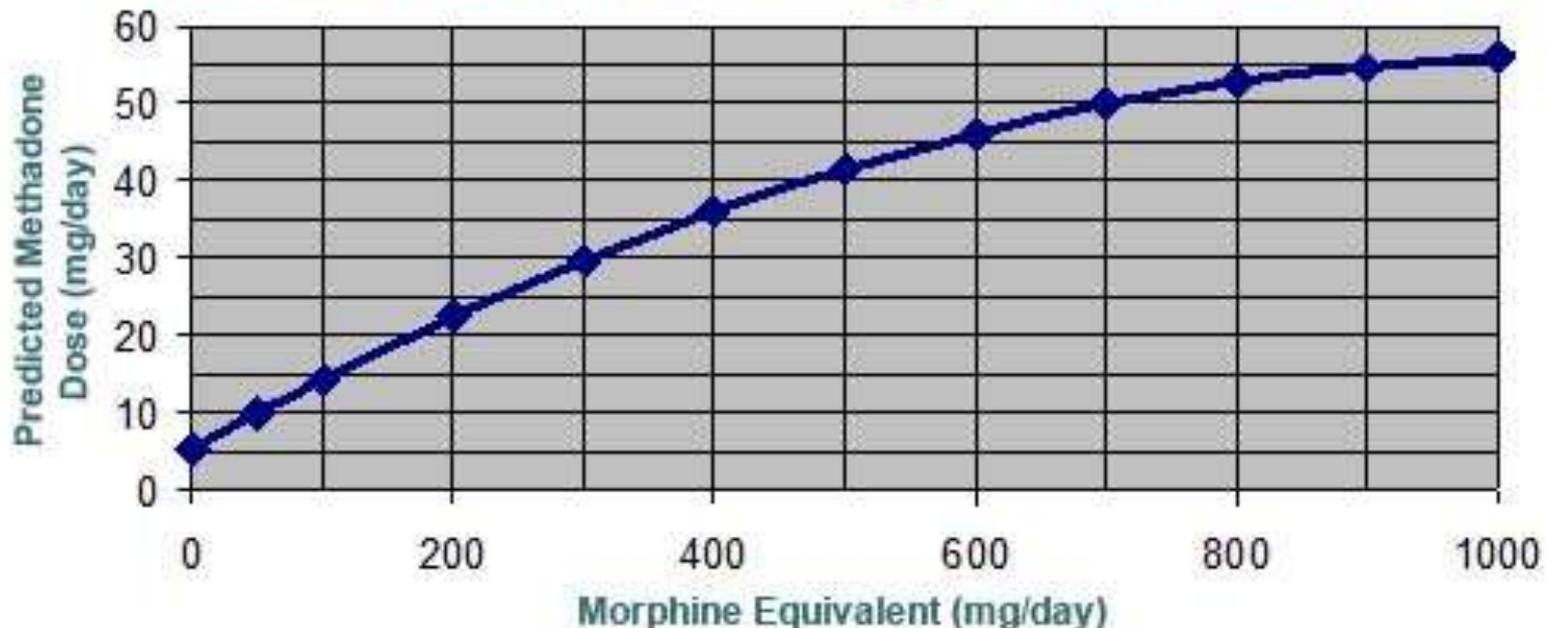
3:1  
5:1  
10:1  
12:1  
15:1  
20:1



- Trois façon d'utiliser la méthadone

## 1. Conversion d'opioïdes vers la méthadone seule

### Methadone Conversion Nomogram - Predicted Dose





- Indications cliniques pour utiliser la méthadone comme opioïde principal
  - Douleurs avec composante neuropathique ne répondant pas ou mal aux opioïdes standard
  - Hyperalgésie suspectée
  - Insuffisance rénale sévère
  - Patients avec histoire d'abus d'opioïdes
  - Intolérance aux autres opioïdes



## 2. Utilisation de la méthadone comme coanalgésique

**Tableau 5. Avantages de la méthadone en coanalgésie**

Demande de plus petites doses : minimise les risques de surdosage
Amène un effet anti NMDA d'accès facile
Potentialise l'opioïde conventionnel déjà prescrit
Acceptabilité meilleure (patient ne se sent pas jugé comme un consommateur)
Réduit les risques de développement d'hyperalgésie
Peut-être maintenu jusqu'au décès



## 2. Utilisation de la méthadone comme coanalgésique

- Commencer toujours avec de petites doses (0,5-2mg x 3/24h)
- Augmenter les doses lentement (3-5 jours)
- Surveiller et maintenir les autres médicaments (pas d'ajout ni retrait, si possible, considérer d'ajuster la dose de méthadone)
- Utiliser la plus petite dose efficace
- Rechercher les signes fins de surdosage à chaque renouvellement, changement de doses et 3 à 5 jours après celui-ci
- Réduire les doses si la douleur disparaît complètement
- Ajuster les doses selon l'ajout ou le retrait de dexaméthasone

## Médicaments inducteurs du cytochrome P450

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
bosentan										isoniazide											phénobarbital									
carbamazépine	■									lansoprazole	■										phénytoïne									
cyclophosphamide										légumes (chou, brocoli)	■										primidone									
<b>dexaméthasone</b>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	méprobamate											rifabutine									
efavirenz		■								métamizole		■									rifampicine	■								
elvitravir										millepertuis											ritonavir									
éthanol										modafinil	■	■									tabac (goudrons)									
étravirine										névirapine	■										topiramate									
felbamate										oméprazole	■																			
ifosfamide										oxcarbazépine																				

**Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp**

inducteur puissant ■      inducteur modéré □

Recherche Google « prednisolone et cytochrome 450 »

[\[PDF\] INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET ...](#)

[www.hug-ge.ch/sites/interhug/...et.../interactions\\_medicamenteuses\\_et\\_cyp450.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/...et.../interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf)

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET ... prednisolone artéméther ...

Tableau 1 : Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp ...



## The Use of Very-Low-Dose Methadone for Palliative Pain Control and the Prevention of Opioid Hyperalgesia

Shelley R. Salpeter, MD, FACP,<sup>1</sup> Jacob S. Buckley,<sup>2</sup> and Eduardo Bruera, MD<sup>3</sup>

236 patients

## Discussion

- Ce traitement ne correspond pas au standards actuels des soins palliatifs
  - Actuellement, la posologie des opiacés est très souvent rapidement titrée vers le haut
  - La méthadone est le plus souvent utilisée à des doses beaucoup plus importantes
  - L'Halopéridol n'est en général pas utilisé pour le traitement des douleurs
- Mais:
- L'approche actuel des posologie d'opiacés importantes semble induire rapidement une tolérance des récepteurs opiacés et stimuler les voies pronociceptives via les récepteurs NMDA.
- Des hautes posologies de méthadone peuvent aussi produire une hyperalgésie
- Le bon contrôle de la douleur avec des petites posologies dans cette étude laisse penser que l'hyperalgésie est beaucoup plus fréquente en soins palliatifs qu'actuellement soupçonné.



## Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients

146 patients

Fanny Courtemanche, PharmD, MSc<sup>1,2</sup> Denis Dao, PharmD, MSc<sup>1,2</sup> Félix Gagné, PharmD, MSc<sup>1,2</sup>  
Lydje Tremblay, BPharm, MSc<sup>1,2</sup> and Andrée Néron, BPharm, DPH<sup>1,2</sup>

### Résumé

- Environ la moitié des patients traités par des petites doses de méthadone comme co-analgésique expérimentaient un bénéfice net par ce traitement.
- La diminution de la douleur survient en général rapidement jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour.
- Une augmentation de la méthadone induit en général pas de réponse bénéfique s'il n'y a eu pas d'amélioration durant la première semaine.
- L'utilisation de la méthadone devrait être réévaluée s'il n'y a pas d'amélioration durant la première semaine.
- Les patients avec une EVA plus importante à l'inclusion semblent être plus susceptible à développer une réponse bénéfique.
- Pas de bénéfice particulier sur la douleur neuropathique démontré dans cette étude .....

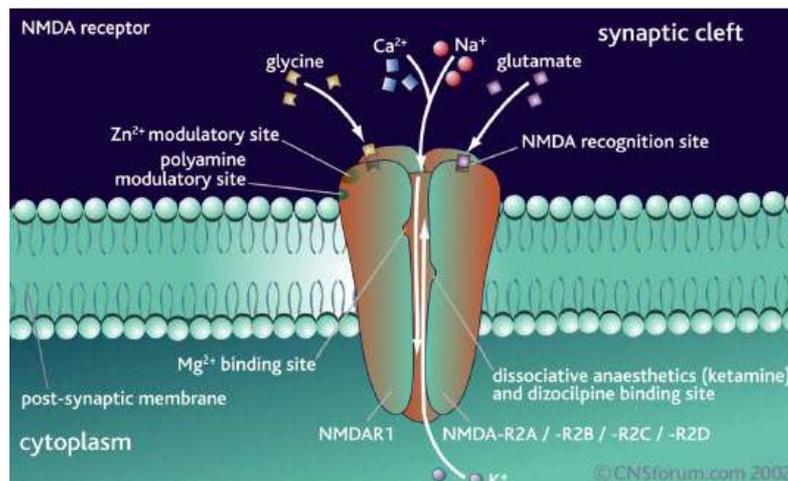
## 3. Traiter la douleur neuropathique chez l'adulte

### Douleur neuropathique

- suite à une atteinte directe du nerf
- suite à une douleur prolongée mal soulagée
- suite à une hyperalgésie

Activation  
des  
récepteurs  
NMDA  
(wind-up)

Le récepteur NMDA





## Hyperalgésie par excès d'opioïdes

### **Tableau 8. Image clinique d'une hyperalgésie par excès d'opioïdes**

Perte graduelle de l'effet analgésique

Escalade des opioïdes : augmentation des ED, puis des doses régulières

Pics douloureux plus fréquents

Allodynie cutanée augmentant en intensité et en surface

Douleurs cutanées pouvant évoluer vers des douleurs généralisées apparaissent

Réponse à une rotation d'opioïdes et/ou à l'ajout de méthadone (en retrospect)



## Comment prescrire la méthadone?

- ECG avant la prise de méthadone
- Puis ECG 2 semaines après introduction de la méthadone
  - Valeurs usuelles:  $QTc \leq 440ms$  chez un homme,  $QTc \leq 450ms$  chez un femme
  - En moyenne, l'apport de 50mg de DL-méthadone allongerait le QT de 10ms (c'est l'enantiomère D qui bloque les canaux potassique)
- Attention aux médicaments qui prolongent le QT: antidépresseurs, neuroleptiques, antiémétiques
- Attention à l'hypokaliémie et hypocalcémie



# Journée d'actualités médicales 2017

## CredibleMeds Launches Mobile App to Expand Access to Online QTdrugs Database

February 15, 2017 at 3:24 PM  
FOR IMMEDIATE RELEASE

Contact: Kissy Black  
520-989-0900  
kblack@azcert.org

### CredibleMeds Mobile Apps Available Now!



Available for Apple iOS, Android and Windows Mobile devices

- Convenient mobile access to the QTdrugs database for healthcare providers and patients
- Instant access to latest revisions to the QTdrugs lists





# Journée d'actualités médicales 2017

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE  
Volume 19, Number 12, 2016  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/jpm.2016.0246

## Case Discussions in Palliative Medicine

*Feature Editor:* Craig D. Blinderman

### Use of Methadone as an Adjuvant Medication to Low-Dose Opioids for Neuropathic Pain in the Frail Elderly: A Case Series

Tammy V. Bach, MD, CCFP(COE)<sup>1,2</sup>, Jonathan Pan, PharmD<sup>3</sup>, Anne Kirstein, BScPhm, ACPR<sup>1,3</sup>,  
Cindy Joanne Grief, MD, MS, FRCPC<sup>1,4</sup> and Daphna Grossman, MD, CCFP(PC), FCFP<sup>2,5</sup>

- Mme G, 94 ans, démence débutante
- Canal lombaire étroit et hernies discales thoraciques et lombaires
- Hydromorphone LP 6mg x 2/24h, Hydromorphone IR 1mg x 4 à 5/24h, Duloxetine 30mg, Quietapine 37,5 mg/24h
- Elle hurle quasiment en continue de douleurs
- Ajout de 0,5mg de méthadone le soir permet d'arrêter l'hydromorphone LP et de baisser l'hydromorphone IR à 4 prises/24h



# Journée d'actualités médicales 2017

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE  
Volume 19, Number 12, 2018  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/jpm.2018.0246

## Case Discussions in Palliative Medicine

*Feature Editor:* Craig D. Blinderman

### Use of Methadone as an Adjuvant Medication to Low-Dose Opioids for Neuropathic Pain in the Frail Elderly: A Case Series

Tammy V. Bach, MD, CCFP(COE);<sup>1,2</sup> Jonathan Pan, PharmD;<sup>3</sup> Anne Kirstein, BScPhm, ACPR;<sup>1,3</sup>  
Cindy Joanne Grief, MD, MS, FRCPC;<sup>1,4</sup> and Daphna Grossman, MD, CCFP(PC), FCFP<sup>2,5</sup>

- M. B, 88 ans, amputation du MI droit en dessous du genou
- Hydromorphone LP 3mg x 2/24h, Hydromorphone IR 1mg à la demande q1h, Pregabaline 100mg x 3/24h
- EVA permante 5/10 avec des pics à 10/10
- Ajout de méthadone 1mg x 2/24h puis 1mg x 3/24h, finalement 2mg x 2/24h
- « Very comfortable »



## Méthadone et œdème : une étiologie médicamenteuse peu connue

### Méthadone et œdèmes : à propos d'un cas



Methadone-induced edema: A case report

la Presse  
**Médicale**

tome 44 > n°5 > mai 2015

- Homme de 33 ans
- Méthadone sirop 60mg/24h en substitution
- 2 mois et demi après début de la substitution
- Œdèmes des MI + 12kg
- Réfractaire aux diurétiques
- Diminution de la méthadone à 30mg/24h →
- Disparition des œdèmes



2014



Case Report

## **Methadone and oedema in the palliative care setting: a case report and review of the literature**

**Camilla Dawson<sup>1</sup>, Fiona Paterson<sup>2</sup>, Fiona McFatter<sup>3</sup> and Deans Buchanan<sup>4</sup>**

*Scottish Medical Journal*

2014, Vol. 59(2) e11-e13

© The Author(s) 2014

Reprints and permissions:

[sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](http://sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

DOI: 10.1177/0036933014530057

[scm.sagepub.com](http://scm.sagepub.com)



- 3 à 6 mois après le début du traitement
- Résistant aux diurétiques
- Dose-dépendant
- Par un mécanisme histaminique ?



### Intravenous Lidocaine: An Outdated or Underutilized Treatment for Pain?

2007

GARY McCLEANE, M.D.

- Efficacité de la lidocaïne intraveineuse dans la douleur connue depuis longtemps (première publication en 1943)
- Une perfusion unique peut entraîner une réponse prolongée non expliquée par la pharmacocinétique (demi-vie)
- Surtout étudiée dans la douleur neuropathique: neuropathie diabétique, douleur postzostérienne, douleur d'origine centrale, blessure nerveuse périphérique, douleur radiculaire
- Mais également douleur post-opératoire (épargne morphinique), fibromyalgie, douleur fantôme  $\pm$ , douleur suite à des brûlures, douleur du cancer chez des patients en soins palliatifs



## Subcutaneous Lidocaine Infusion for Pain in Patients with Cancer

Davinia S.E. Seah, MBBS, MPH, FRACP, FACHPM<sup>1-3</sup> Alan Herschtal, PhD<sup>4</sup> Ha Tran, MBBS<sup>4</sup>  
Arti Thakerar, BPharm<sup>4</sup> and Sonia Fullerton, MBBS, FRACP, FACHPM<sup>4</sup>

TABLE 2. TYPES OF ADJUVANT ANALGESICS PATIENTS  
WERE USING BEFORE LIDOCAINE INFUSION

<i>Adjuvant medication</i>	<i>Number of patients (%)</i>
Paracetamol	19 (86)
Pregabalin/gabapentin	19 (86)
Dexamethasone	14 (64)
Ketamine	8 (36)
Tricyclic antidepressant	7 (32)
Nonsteroidal anti-inflammatory drug	6 (27)
Lignocaine patches	6 (27)
Methadone	3 (14)

- Etude rétrospective
- 20 patients, 22 épisodes douloureux (en 4 ans)
- Lidocaine 0,5mg/kg/h (max 1,5mg/kg/h) sur 24 heures
- En moyenne durant 5,5 jours 0,67mg/kg/h
- 15/22 épisodes = 68%
- EVA – 3,2 entre T0 et T2 (8,5 ↘ 5,5)
- MEO T0=425mg T1=362,5mg T2=275mg



JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE  
Volume 19, Number 12, 2016  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/jpm.2016.0356

## Analgesic Effectiveness of Systemic Lidocaine Administration for Abdominal Cancer Pain Caused by Peritoneal Carcinomatosis: A Case Series of 10 Patients

Keita Tagami, MD, PhD,<sup>1,2</sup> Tomofumi Miura, MD,<sup>1</sup> Masami Suzuki, PhD,<sup>3</sup>  
and Motohiro Matoba, MD, PhD<sup>2,4</sup>

- Etude rétrospective sur 7 ans (2007 à 2014)
- 10 patients
- Lidocaïne 480 à 500mg/24h IV
- Diminution de l'EVA douleur de 75% après 72heures
- Diminution des interdoses de 80,5% après 72 heures



# Journée d'actualités médicales 2017



THE BRITISH PAIN SOCIETY

Review

## The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review

Harriet Daykin

British Journal of Pain  
2017, Vol 11(1) 23-31  
© The British Pain Society 2016  
Reprints and permissions:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/2049463716676205  
journals.sagepub.com/home/bjp  


Lidocaïne semble utile chez la personne âgée (diminution de la consommation d'opioïdes et des nausées et vomissements post-opératoires)

- Après chirurgie abdominale et urologique (la lidocaïne soulagerait la douleur viscérale)
- Pour la douleur cancéreuse réfractaire
- Pour la douleur neuropathique
- Pour la douleur ischémique



ARTICLE

## Continuous Intravenous Lidocaine Infusion for the Management of Pain Uncontrolled by Opioid Medications

David J. Reeves and Alexandra E. Foster

**ARTICLE HISTORY**

Received 27 January 2017

Revised 21 March 2017

Accepted 27 March 2017

- Lidocaïne aurait une action anti-NMDA
- Perfusion continue: posologie recommandée 0,5 à 2mg/kg/h
- Dose Bolus (« challenge dose ») sur 20 à 30min de 1-3mg/kg

### Résultats

- 21 patients dont 19 avec un cancer
- Posologie Lidocaïne: 0,25 à 1,8mg/kg/h durant 64 heures



# Journée d'actualités médicales 2017

JOURNAL OF PAIN & PALLIATIVE CARE PHARMACOTHERAPY  
<https://doi.org/10.1080/15360288.2017.131356>



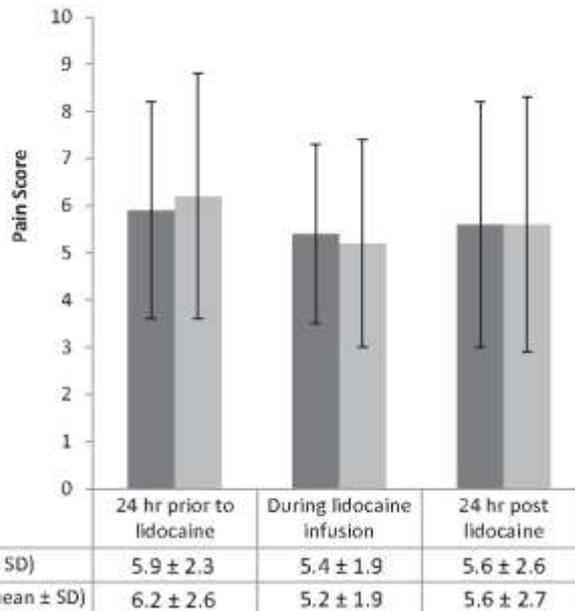
ARTICLE

ARTICLE HISTORY

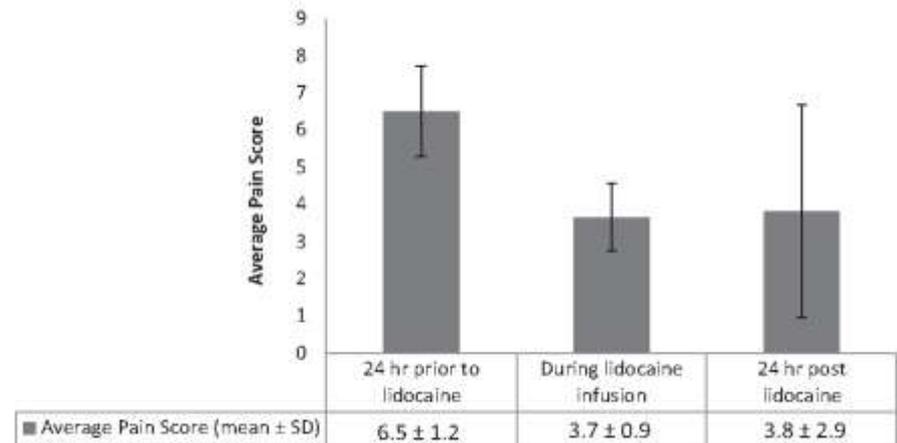
Received 27 January 2017  
 Revised 21 March 2017  
 Accepted 27 March 2017

## Continuous Intravenous Lidocaine Infusion for the Management of Pain Uncontrolled by Opioid Medications

David J. Reeves and Alexandra E. Foster



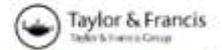
Réduction de la douleur chez 8/21 patients = 38% de répondeurs





# Journée d'actualités médicales 2017

JOURNAL OF PAIN & PALLIATIVE CARE PHARMACOTHERAPY  
<https://doi.org/10.1007/s12028-017-0335-6>

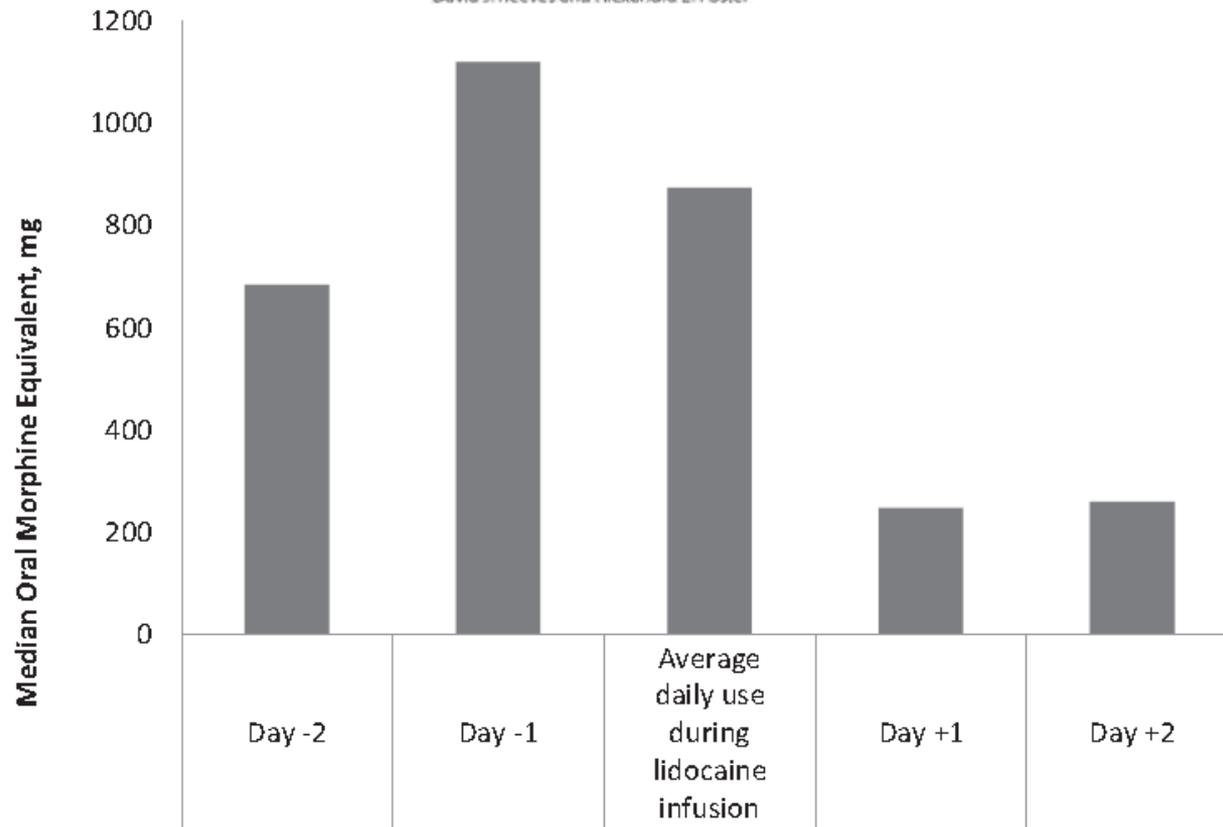


ARTICLE

## Continuous Intravenous Lidocaine Infusion for the Management of Pain Uncontrolled by Opioid Medications

David J. Reeves and Alexandra E. Foster

**ARTICLE HISTORY**  
 Received 27 January 2017  
 Revised 21 March 2017  
 Accepted 27 March 2017



Oral Morphine Equivalent, mg, Median ± IQR	685 ± 1619	1120 ± 1179	874 ± 1673	249 ± 716	260 ± 486
--	------------	-------------	------------	-----------	-----------



## AFSSAPS 2010

- Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte - Recommandations:

« La lidocaïne peut être instaurée à la dose de 5mg/kg/j en perfusion IV continue sur 24 heures. La dose maximale est de 8mg/kg/j (Accord professionnel) »



# Journée d'actualités médicales 2017



**Merci**

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



## Indications de la méthadone

- Douleur neuropathique ou douleur nociceptive-neuropathique qui ne répond pas aux AINS + morphine + antalgiques adjuvants (antidépresseur, antiépileptique)
- Neurotoxicité avec morphine (myoclonie, allodynie, hyperalgesie) qui ne répond pas à une réduction des posologies et/ou à une rotation d'opiacés vers fentanyl/oxycodone/hydromorphone
- Insuffisance rénale sévère

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



## Patient naïf d'opiacé

- Méthadone 2,5mg x 2/24h (1 à 2 mg personne âgée)  
+ interdose de 2,5mg (1 à 2mg) à la demande, max. toutes les 3 heures
- Si nécessaire, ajuster la dose régulière (matin et soir) **une fois/semaine** en fonction de la consommation d'interdoses. Garder les interdoses à 2,5mg (1 à 2mg).
- Uniquement si la dose régulière dépasse 30mg/12h, ajuster les interdoses à 1/6 – 1/10<sup>ème</sup> de la dose de 24h

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



## Patient sous d'opiacé

Per os opiacé vers per os méthadone

- Calculer Morphine-Equivalent-Oral MEO
- Arrêt Morphine LP (ou autre) à H0
- 1<sup>ère</sup> dose de méthadone  $\geq$  6h après (si douloureux) ou 12h après (si pas de douleur) l'arrêt de l'opiacé LP
- La première dose de méthadone est une dose de charge =  $1/10^{\text{ème}}$  de la dose totale de MEO/24h, mais limitée à un maximum de 30mg
- Puis continuer avec des interdoses à la demande maximum toutes les 3 heures de  $1/30^{\text{ème}}$  de la dose totale de MEO, mais limitée à un maximum de 30mg

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



## Exemple:

- MEO = 300mg/24h
  - 1<sup>ère</sup> dose de méthadone 30mg
  - Puis 10mg/3heures à la demande
  
- MEO = 1200mg/24h
  - 1<sup>ère</sup> dose de méthadone 30mg (et NON 120mg)
  - Puis 30mg/3 heures à la demande (et NON 40mg)
  
- S'il y avait une augmentation rapide des posologies juste avant la décision de traiter par méthadone, partir plutôt sur la posologie avant l'augmentation

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



- Le 6<sup>ème</sup> jour, comptabiliser la quantité de méthadone prise sur les dernières 48 heures et diviser la dose obtenue par 4. La quantité obtenue sera prescrit matin et soir comme dose fixe.
- Exemple:        **méthadone 80mg sur 48h (:4) = 20mg matin et soir**
- *Pour les **interdoses:***
- La dose de 48 heures et divisée par 2 = **dose/24h**. L'interdose est 1/10<sup>ème</sup> à 1/6<sup>ème</sup> de la dose des 24 heures maximum toutes les 3 heures donc, dans cet exemple, **5mg toutes les 3 heures si nécessaire**.
- Si régulièrement > 2 interdoses sont pris tous les jours, ajuster au bout de 7 jours la dose de base matin et soir en tenant compte de ces interdoses.

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



palliative drugs.com

Essential independent drug information for palliative and hospice care

## **Patient très douloureux, nécessitant une interdose < 3 heures**

- Donner une interdose (max toutes les heures) de l'opiacé LI utilisé avant la rotation
- Si neurotoxicité avec l'opiacé avant la rotation, utiliser un autre opiacé LI fort à la place
- Ajouter de la kétamine

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



palliative drugs.com

Essential independent drug information for palliative and hospice care

La rotation vers la méthadone est efficace (douleur améliorée et moins d'effets secondaires) dans 75% des patients

Si un patient devient très somnolent, diminuer la dose de méthadone/24h de 33-50%

Si un patient développe un syndrome de sevrage lors de la rotation, lui donner des interdoses de l'opiacé utilisée avant la rotation.