



Pratique avancée de gestion de la douleur: la méthadone en coanalgésie

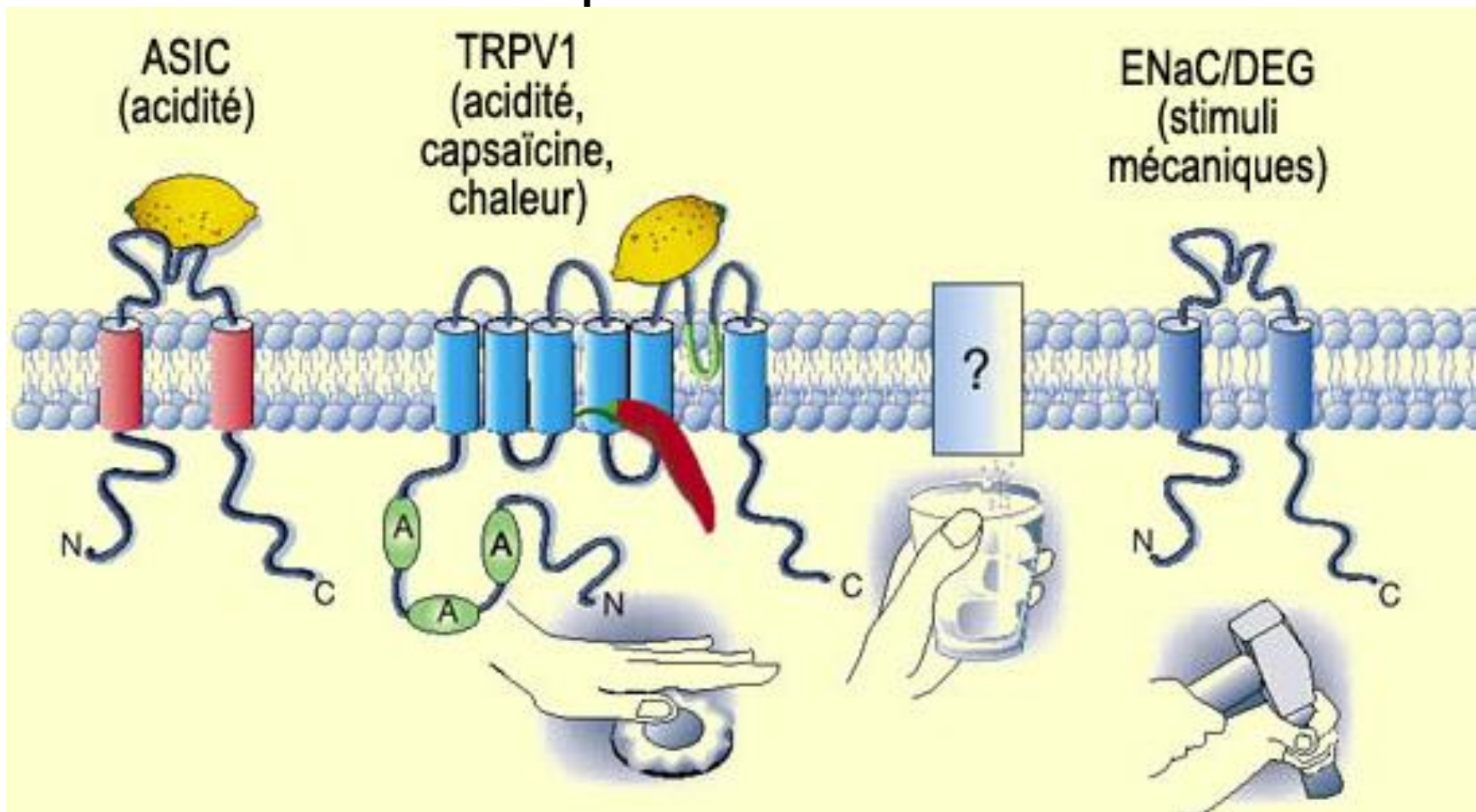
P Vinay MD PhD
U de Montréal



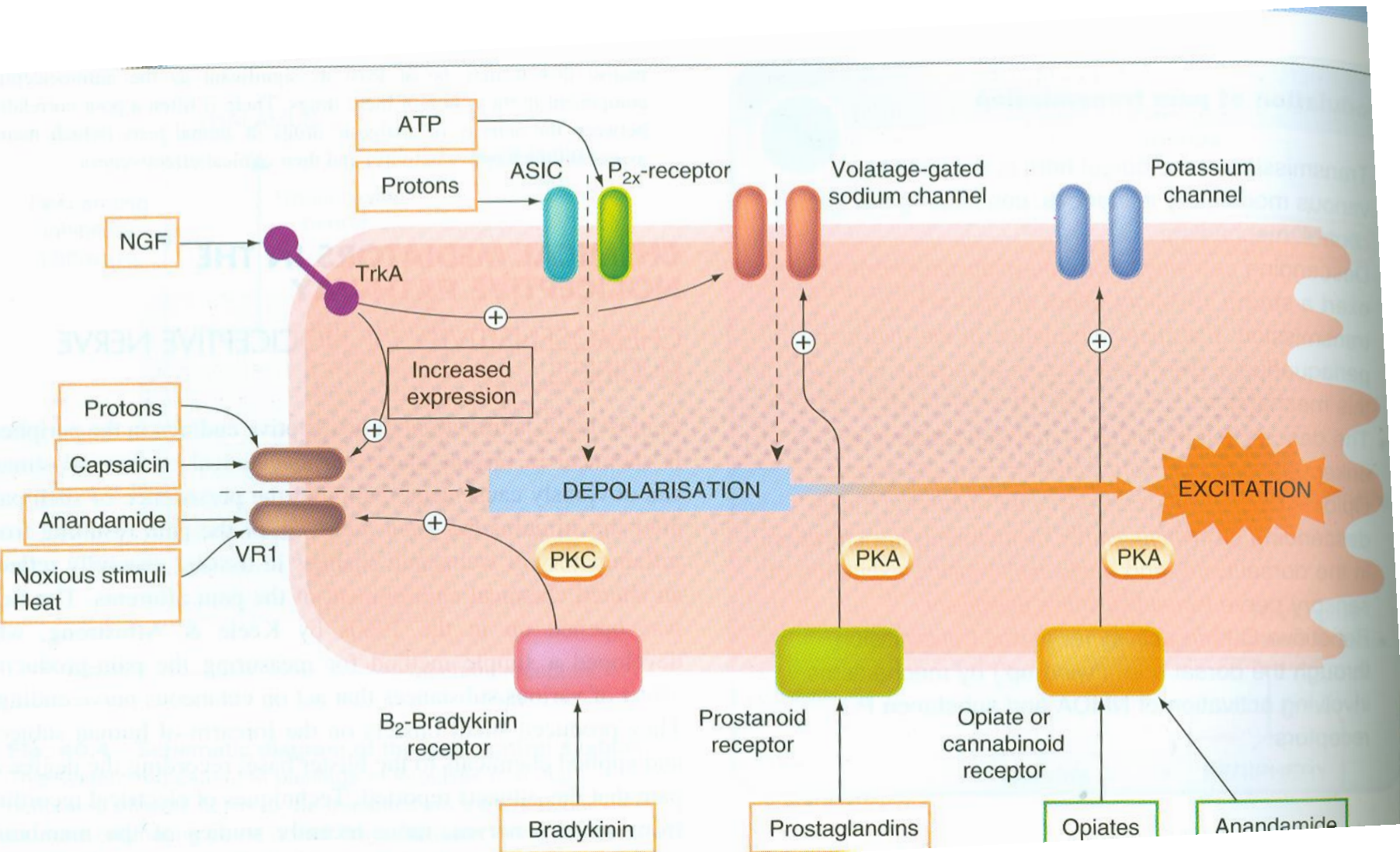
• ***ABSENCE DE LIENS À DÉCLARER***

• ***AUCUN CONFLIT D'INTÉRÊT***

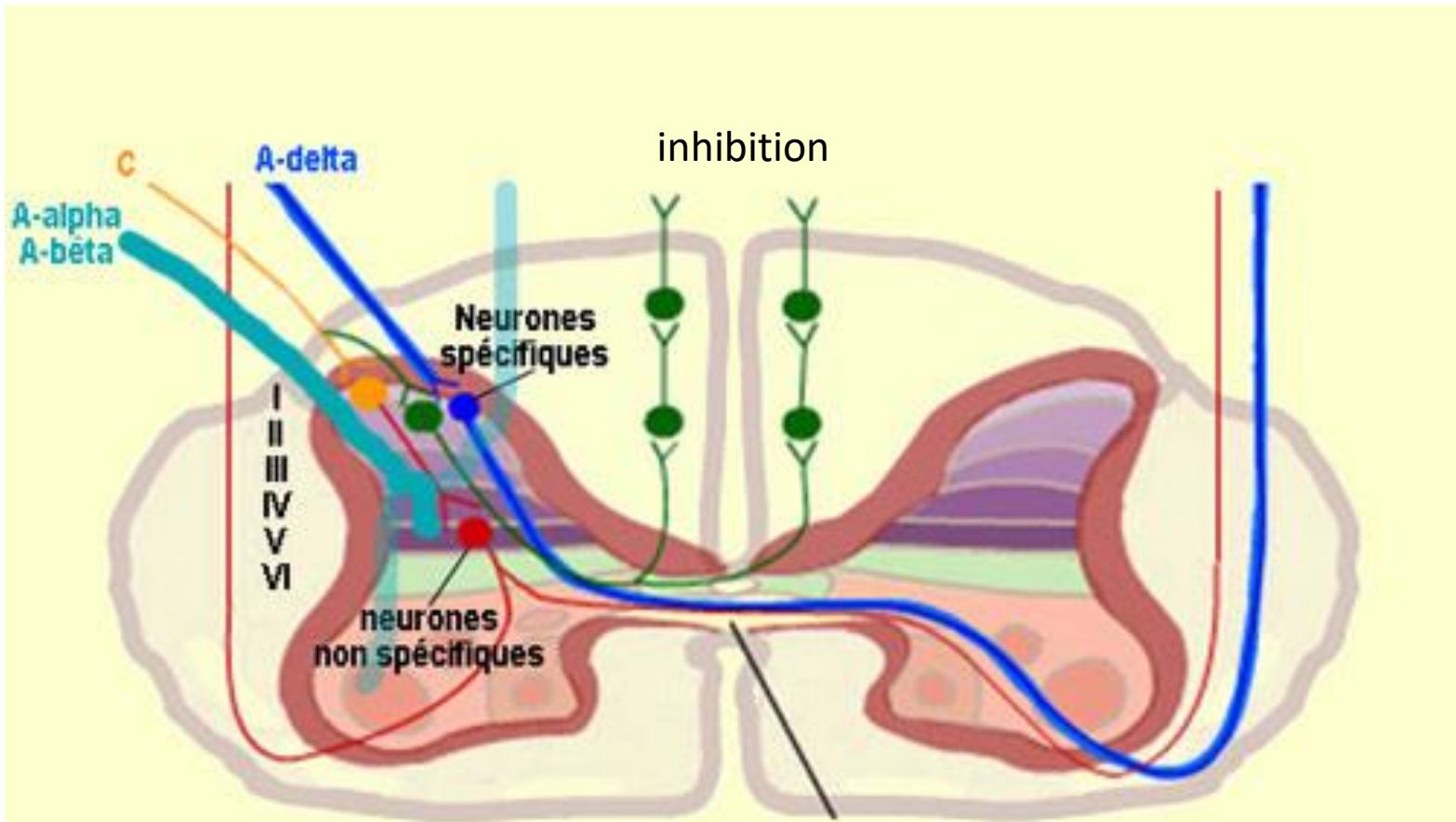
TRP: récepteurs initiant la douleur



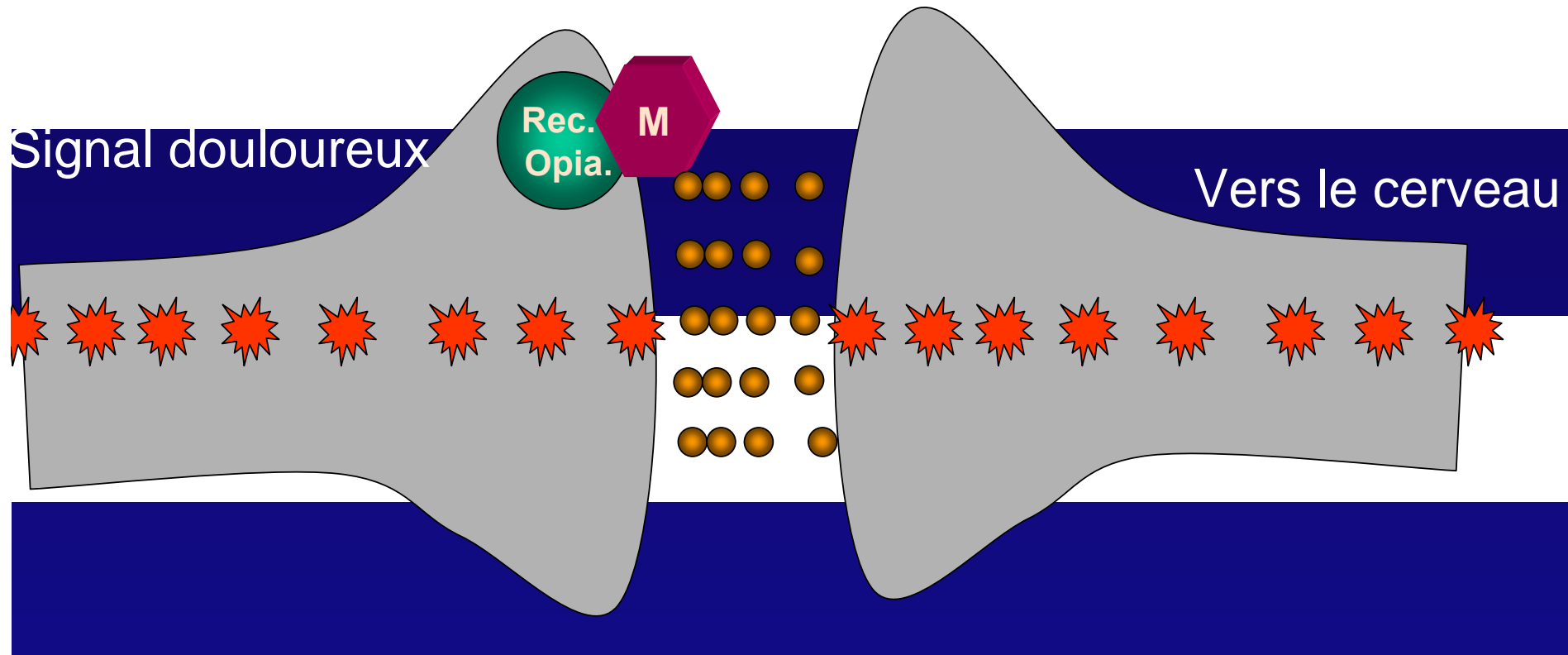
DOULEUR: TRANSDUCTION



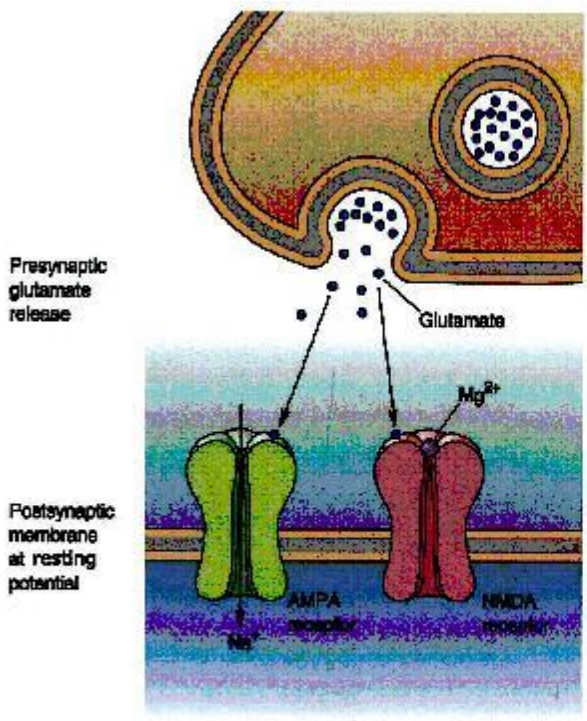
Le potentiel d'action dans la corne postérieure



Synapse et transmission quantitative



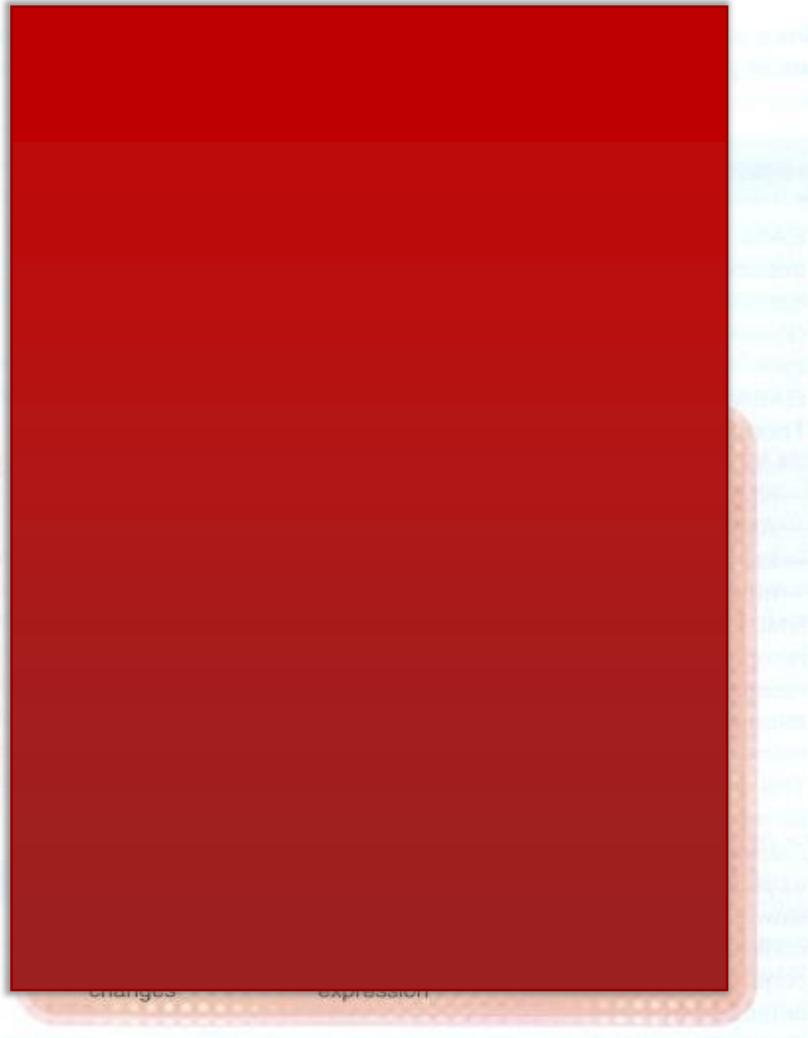
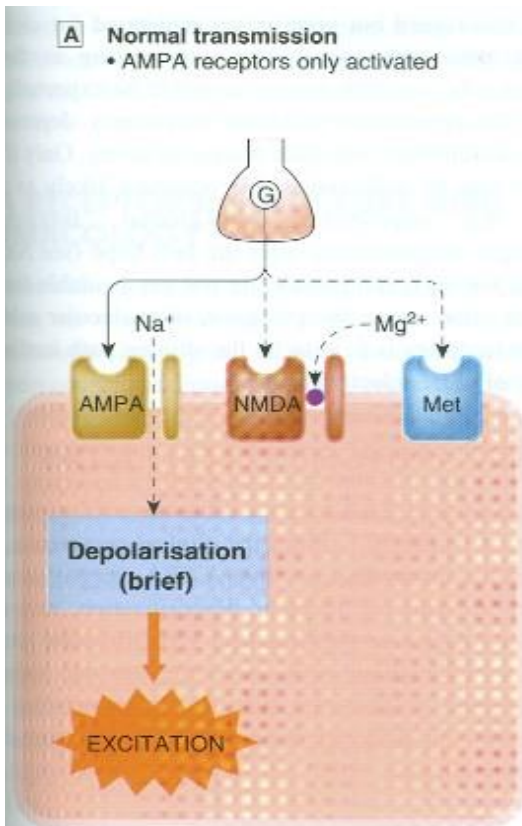
Effet du glutamate



A ↑ C' AMP

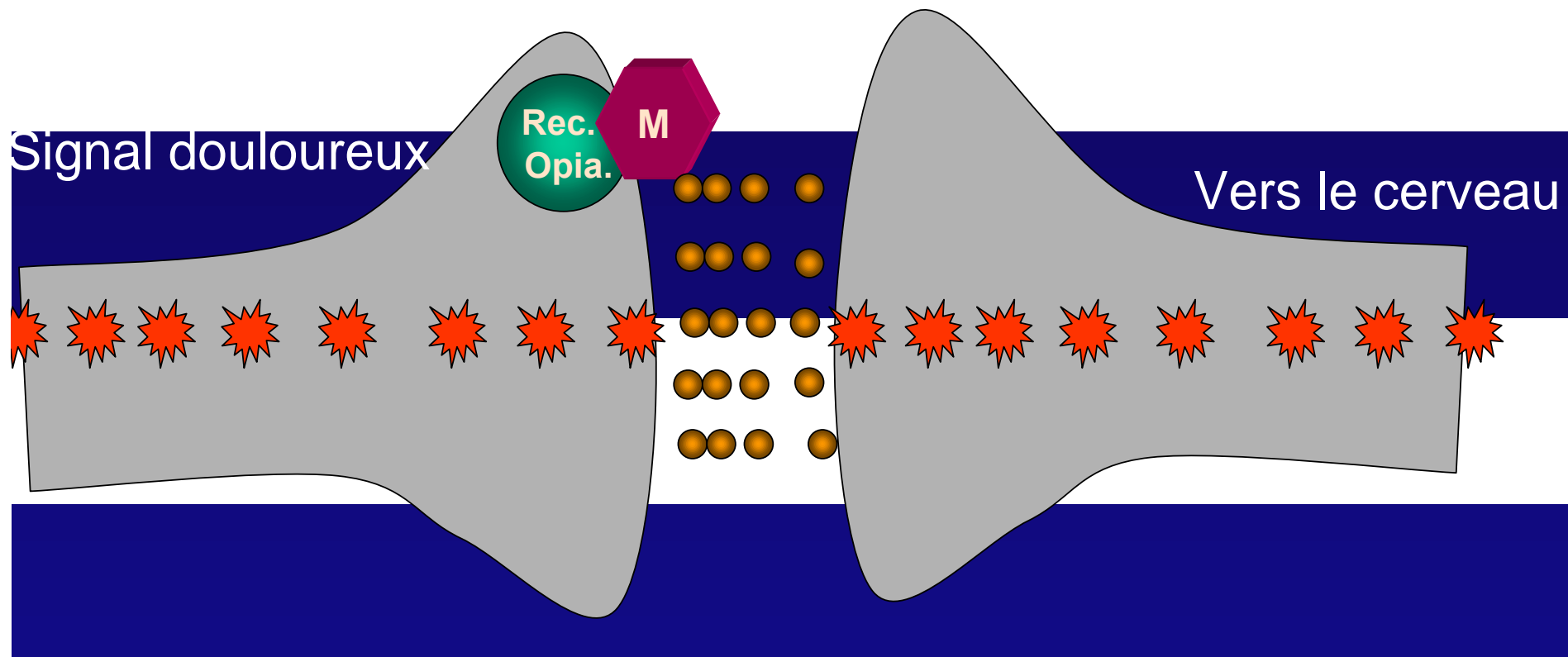


Transmission de la douleur normale





Synapse et transmission modulée





Douleur contrôlée: Effets de l'opioïde

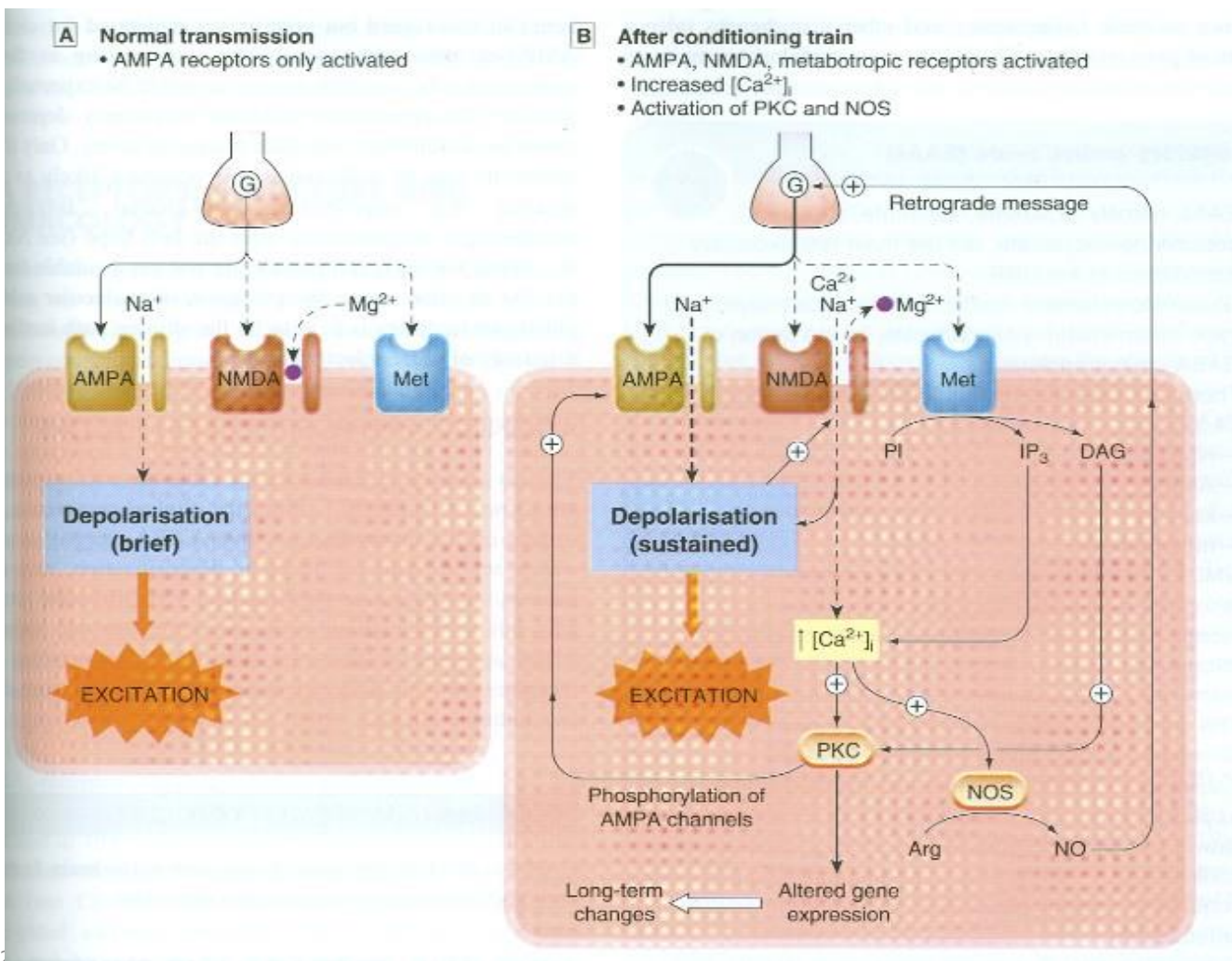
% de la dose requise	SYMPTÔMES ET SIGNES AIGUS
40 %	Douleur baisse de 50%, prise de 4 entredoses
80%	Douleur baisse de 90%, prise de 2 entredoses
100%	Douleur disparue, attention normale, 0 entre-dose
120%	Attention fluctuante, myosis (morphine, hydromorphone)
150%	Travail cognitif nouveau difficile ou impossible
170%	Myoclonies, hallucinations tactiles ou visuelles, délirium
180%	Somnolence
200%	Très endormi, non-éveillable à la stimulation, ronfle
250%	Rythme respiratoire <8/min



CAUSE DE DOULEUR NEUROPATHIQUE

- 1. Stimulation douloureuse intense et prolongée**
- 2. Exposition directe prolongée des fibres nerveuses à une intense activité inflammatoire**
- 3. Lésion nerveuse directe (lacération, compression, envahissement néoplasique...)**
- 4. Hyperalgésie liée à une défense contre une prise chronique et excessive d'opioïdes (comme médication antalgique ou en consommation dite récréative)**

Douleur neuropathique et NMDA





EFFETS

- Surexcitabilité: Apparition/Extension des niveaux d'allodynie
- Instabilité: Crises douloureuses en pics intenses
- Conduit à prise augmentée des Opioides, souvent sans réponse optimale, et donc mène à souvent à surdosage qui exagère le problème
(cercle vicieux avec conséquences désastreuses)





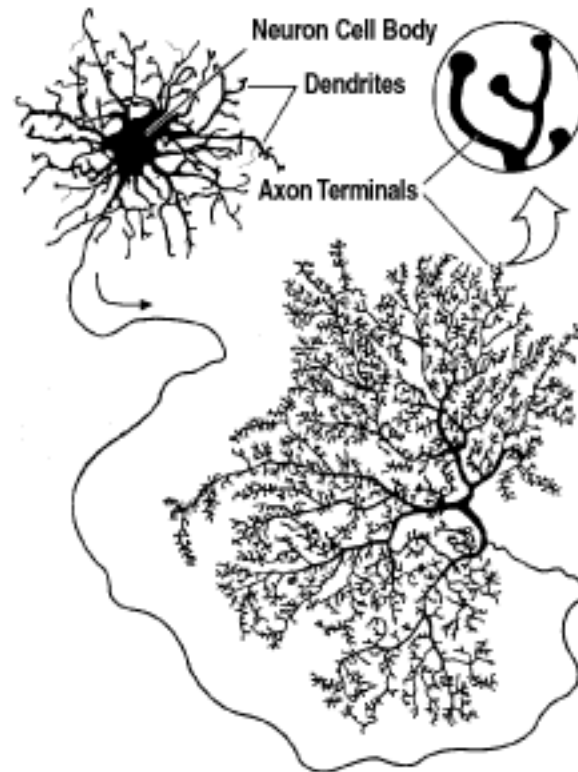
WIND-UP

- NMDA stimulé chroniquement
- Stimulations douloureuses répétées
- Croissance du neurone au dessus et au dessous du niveau initial (sprouting) qui couvre un plus grand dermatome (allodynie plus large)





Sprouting





Douleur neuropathique

- MOINS SENSIBLE AUX Opioides!!
 - Soulagement partiel par Opioides
 - Signes toxicité avec mauvais contrôle de douleur
- Parfois très problématique
 - Douleur intense, pics, allodynie...
- **NB:** Toujours un peu présent puisque produit par la douleur (d'où acétaminophène, prégabaline...)





BLOQUER LE NMDA!

Réintroduire un équivalent Mg++
Un bouchon dans le canal NMDA

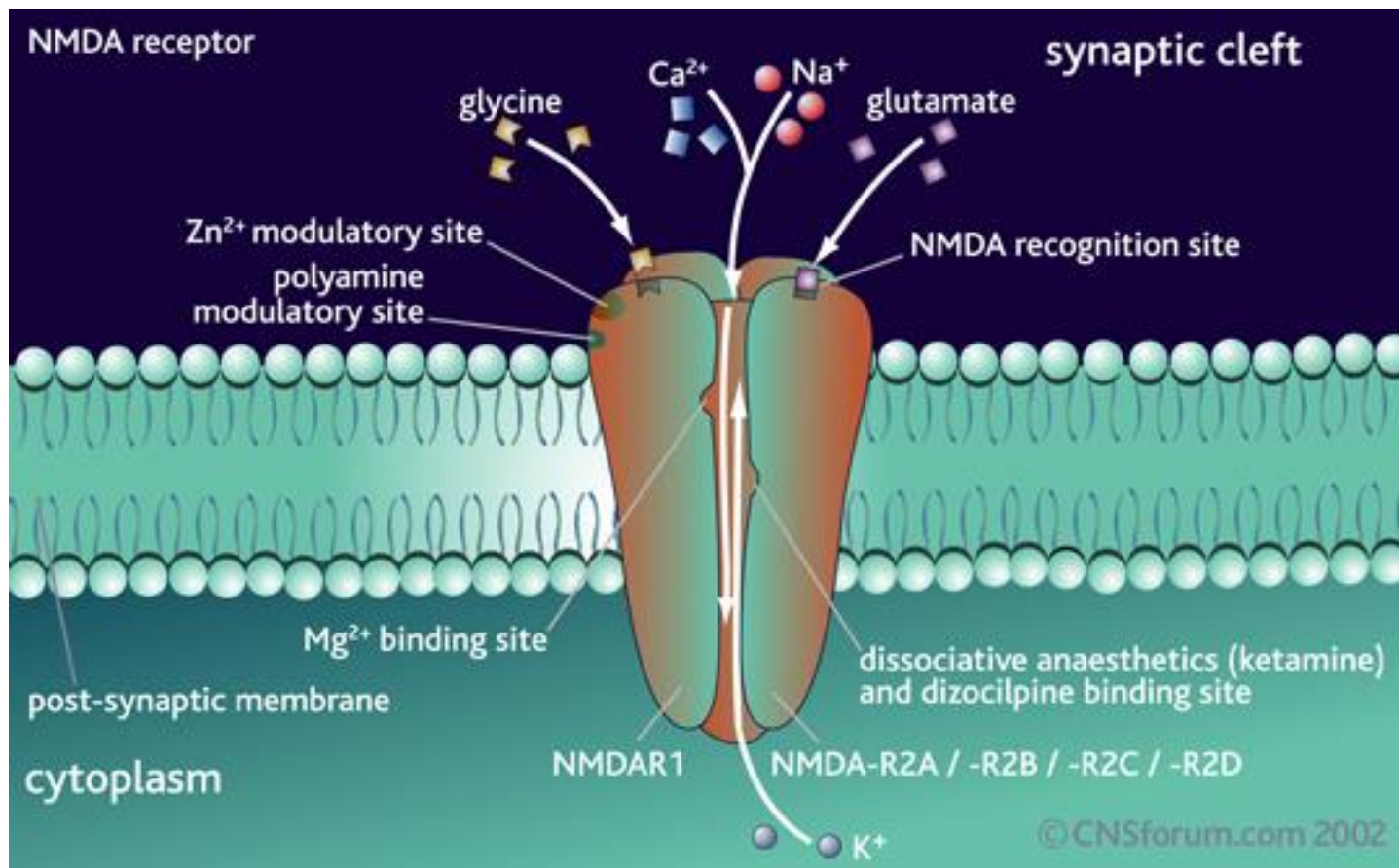




LA MÉTHADONE



Inhibition par kétamine/méthadone





Méthadone= deux médicaments!

- Deux énantiomères racémiques (présent 50:50)
- (R)-méthadone (Forme L) 50 %
- (S)-méthadone (Forme D) 50 %
- L= **agoniste μ** , = environ 10 fois la morphine
- L-D = environ 5 fois la morphine (<100 mg)
- D= **antagoniste NMDA non-compétitif**
- Antagoniste NMDA puissant, **peu effet μ**





LA MÉTHADONE

Propriétés pharmacologiques

- **Analgésique opioïde synthétique puissant** (activité agoniste des récepteurs $\mu > \delta > \kappa$);
- **Antagoniste récepteurs NMDA** (N-méthyl-D-aspartate);
- **Inhibiteur recapture sérotonine et norépinéphrine;**
- **Propriétés analgésique, antitussive, anxiolytique, antidépressive...**
- **Molécule capricieuse: cinétique et dynamique variables inter et intra-sujet.**



2019-06-27

coanalésie à la méthadone



23



CO-ANALGÉSIE

- **IL SUFFIT SOUVENT DE PEU DE MÉTHADONE POUR BLOQUER LE R-NMDA ET RESTAURER LE CONFORT**
- **BASE DE L'UTILISATION EN COANALGÉSIE**



Absorption

- **absorption orale : rapide et presque complète**
- **biodisponibilité orale : 80 % (36 à 99 %)**
- **absorption sublinguale : 34 % (↑ à 75 % si pH buccal est à 8,5)**
- **ratio per os : intra-rectale : 1 : 1**
- **début action : \cong 30 minutes; pic d' action : 2,5 à 4 heures**





Distribution

- **distribution rapide et extensive**
- **très lipophile, 1% du Rx reste dans le compartiment sanguin)**
- **liaison protéines plasmatiques : $\cong 90$ %**
- **$T_{1/2}$ vie de distribution : 2 à 3 heures**
- **Redistribution rapide dans les tissus.**
- **Ceci s'applique au début de Tx.**
- **Equilibre obtenu en 5-8 jours**





Métabolisme et élimination

Métabolisme

- N-déméthylation au foie via CYP 3A4 principalement, aussi CYP 2B6 >2D6>> 2C9, 2C19, 1A2
- métabolites inactifs
- *interactions médicamenteuses multiples*

Élimination

- Excrétion surtout intestinale (fécale)
- excrétion rénale faible : 4 % (↑ si pH urine < 6)
- $t_{1/2}$ vie d'élimination : 15 à 60 heures (variation 4-190 h)
- durée d'action (dose unique/multiples) : 4 h/8 à 24 h
- temps pour atteindre l'état d'équilibre : \cong 5-8 jours





FORMES DISPONIBLES

➤ Formulation orale:

➤ Comprimé action rapide : **1, 5, 10, 25 mg**

➤ Solution orale : **1mg/ml, 10 mg/ml**

➤ Solution orale: toutes concentrations (magistrale)

➤ Formulation parentérale (chlorobutanol, pas au Canada)





Indications Méthadone en Coanalgésie

- Douleur réfractaire aux Opioides conventionnels (ex.: douleur neuropathique), allodynie ou hyperalgésie;
- Douleur réfractaire aux coanalgésiques de 1^{ère} intention (antidépresseurs – anticonvulsivants);
- Il suffit souvent de peu de méthadone pour bloquer le NMDA et restaurer le confort;





Méthadone: comment introduire

- **Sans changer autres Opioides si pas de Sx de surdosage.**
- **Examen mini-mental et niveau douleur, pics douloureux et allodynie évaluée avant instauration Tx ou ↑ doses.**
- **Rechercher déficience cognitive préexistante, somnolence spontanée...**
- **Révision des interactions avec autres Rx en place.**





Méthadone en coanalgie

Administration

➤ **Débuter avec des doses peu élevées:**

➤ **1-2 mg per os bid-tid;**

➤ **↑ q 3-5 jours (attention aux tentations ↑ rapide);**

➤ **↑ paliers de 25 % (certains tolèrent plus);**

➤ **Stock obtenu le plus souvent après 5-7 jours)**





Méthadone en coanalgésie

- **Surveiller avec attention, somnolence...**
- **Si somnolence légère : Sauter une dose, et réduire opiacé conventionnel avant de reprendre**
- **Si disparition rapide de la douleur : Sauter une dose et réduire aussi méthadone de 50%**
- **Réduire méthadone de 30% après 5 jours (équilibre tissulaire)**



CAS ILLUSTRATIFS



Cas 1-Pancoast et plexopathie

- Homme de 68 ans, TS hospitalier
- **Antécédents de consommation opioïdes ++**
- Néo sommet pulmonaire G, pancoast, Mets osseuses
- Mets cérébelleuses avec récurrence post RÖRx
- Douleurs intenses bras G > D ad coudes
- Intolérance à toux (douleur augmente à 8/10 bras/cou)



Cas 1-Compression médullaire cervicale

- Ne peut pas lever le bras
- Allodynie cutanée épaule gauche, cou +++
- IRM: Compression médullaire cervicale sur 22 mm
- RöRx cervicale déjà effectuée: stop



Cas 1-Médication Opioides et autres

- Sous hydromorphone LA
 - 6 mg BID = 12 mg/j po
- ED hydromorphone CA
 - 1 mg po (8/jour) = 8 mg po
- $12 + 8 = 20$ mg/j hydromorphone po
- $20 * 5 = 100$ mg/j EQM po



Cas 1-Médication Opioides et autres

- Prégabaline 75 mg q 8h
- Acétaminophène 300 mg q 4h (1,8 g/j)
- Réponse **partielle** aux ED
- **Pas de signe de surdosage**
- **Mauvais contrôle de la douleur, déprimé, ne peut pas retourner à domicile**
- ECG normal au dossier (QTc = 450 ms)



Cas 1-Méthadone débutée J3

- Début méthadone **3** mg q 8h po (NB: **ex-cons.**)
- EN PLUS DES Opioïdes EN COURS
- (dose ++ ; Atcd. Consommation++)
- APRÈS 3 JOURS
 - Disparition des douleurs aux bras
 - Mobilisation normale des bras
 - Aucune évidence de surdosage
 - Ne consomme plus d'entredoses
 - Douleur moyenne = autour de 1/10, ED = 1



Cas 1- Méthadone

- Méthadone 3 mg * 3 = 9 mg/jour
- Absorption = $\cong 100\%$ = 9 mg
- = + 45 mg EQM pour L-D méthadone
- **100** + 45 = 145 mg EQM (1/3 de plus)
- Effet anti NMDA de la D-méthadone recherché



Cas 1-Suivi J6

- Coanalgésie efficace
- Douleur 3/10, régression de l'allodynie
- ED réduites à 2 par/j
- Réduction Méthadone à 2 mg TID après 5 jours (accumulation tissulaire ~ 5-8 jours)
- Congé en transfert en CHSLD (EHPAD)
- Décèdera 3 semaines après, plus confortable



Conclusion cas 1

- **La coanalgésie à la méthadone a permis de contrôler la douleur, de limiter l'utilisation d'Opioides et de protéger contre hyperalgésie (suspectée/présumée) en s'adressant au problème neuropathique à moindre dose de méthadone.**





Cas 2-Néo du pancréas

- H 51 ans, Néo pancréas étendu, **clin. externe**
 - Rein G , rate, estomac, surrénales G et D, poumons
 - Ganglions ++ : masses para-aortique
 - Lyse de L2, dlr Hanche G , sacrum
- Douleur dorsale intense avec pics: ne peut pas marcher ni se coucher : RöRx impossible!
- Sous Fentanyl 50 mcg/h
- ED hydromorphone **4 mg po q 4h sic =24 mg**
- Prégabaline 75 mg *3 po



2-Coanalgésie méthadone

- **RAD demandé.** Conduite:
 - Fentanyl augmenté à 75 mcg/h (150 mg EQM/j po)
 - **Méthadone 1 mg TID (= 3 mg = 15 mg EQM/j po)**
 - **ED pour 150+15 EMOS= 165 mg=16 mg \approx 3mg Hydromorphone**
 - ED de Hydromorphone maintenues à 4 mg po **prn (pas sic)**
 - Naproxen 500 mg BID
 - Prégabaline 75mg TID



2-Après 8 jours

- Douleur diminuée à 3/10
- Radiothérapie faite en externe
- Évolution pendant 1 mois avec contrôle acceptable
- Dlr 3-5/10, disparition des pics et allodynie
- Puis arrêt spontané de médication à la maison
- DCD après 3 jours





2-Méthadone utilisée

- Prenait 220 mg po EQM
- Conversion avec 10:1 = 22 mg/jour méthadone
- Coanalgésie efficace obtenue avec 3 mg\jour méthadone!





Cas 3-Douleur neuropathique: cancer ORL

- Homme de 55 ans
- Néo ORL (parotide G)
- Chirurgie récente ORL
- Dlr neuropathique hémiface G
- Pics douloureux hémiface G
- Allodynie exacerbée, ne se rase plus
- Dlr = 10/10: Opioïdes +++
- Ralentissement psychomoteur



Cas 3-Médication

- Hydromorphone 3.5 mg **sc** q 4 h =21 mg/j
- ED 2mg **sc** 6 par jour **sic** = 12 mg sc
- Prend 33 mg sc HM=165 EQM sc = 330 EQM po
- Demeure souffrant et somnolent



3-Douleur neuropathique

- Douleur allodynique face, cou G
 - Tactile (rasage)
 - Au froid
- Tube de Levine en place narine D
- Caractère neuropathique clair
- Réponse partielle à hydromorphone



3-Traitement

- Méthadone 2 mg (0,2 ml de 10 mg/ml) q 8 h **sub-lingual** (effet local désiré)
- $2 * 3 = 6$ mg/j méth = 6 mg/j hydromorphone
- Hydromorphone 3.5 mg **sc** q 4 h = 21 mg sc
- Total Eq hydromorphone: $21 + 6 = 27$ mg HM
- ED Hydromorphone 3 mg sc **prn**
- Prégabaline 25, 25, 50 mg instauré





3-Traitement

- En 24 h
 - Allodynie disparue
 - Douleur largement disparue
 - Mange de nouveau
 - ED 0 par jour!





Cas 3-Méthadone utilisée

- Prenait 330 mg EQM po/j
- Conversion avec 10:1 demanderait
 - $330/10 = 33$ mg/j
- Coanalgésie: 6 mg/j (1/5 de la dose de rotation)





Questions cas 3

- Tube Levine ; irritation locale: plus de douleur?
- Méthadone apportée localement (TM) efficace?
 - (Effet direct sur les nerfs de la région affectée?)





Cas 4-Névralgie du trijumeau

- Pt 68 ans,
- Névralgie trijumeau depuis des années
- Opéré neurochir. avec réponse quelques mois. Intolérance au carbamazépine (SIADH)
- Retour douleur 7-9/10
- Tableau dépressif avec idées suicidaires
- Référé par neurologue





Cas 4-Névralgie du trijumeau

- Dlr lancinante 7-9/10 avec pics 10/10
- Allodynie faciale sévère
- Oxycodone LA 10 mg BID = 20 mg/j
= 40 mg/j po EQM
- ED Oxycodone 10 mg QID = 40 mg/j
= 80 mg/j po EQM
- Total 120 EQM po/j
- Non soulagé, très affecté, veut mourir



Cas 4-Névralgie du trijumeau

- Méthadone 2 mg TID débutée
- Prégabaline 25-25-50 mg débuté
- Après 3 jours Rx Dlr = 1-2/10
- **Arrête oxycodone LA et CA spontanément**
- Pt soulagé! Garde méthadone seule
- Suivi durant 12 mois: soulagé SANS les Opioides conventionnels



4-Méthadone utilisée

- Prenait 120 mg EQM po/j
- Coanalgésie: 6 mg sl/j méthadone= 30 mg EQM
- Cesse autre analgésie: Méthadone seule
- Prend 30 mg EQM po/j au lieu de 120!



7- Interaction Fluconazole

- Patient de 68 ans, néo ORL
- Sous Fentanyl 25 ucg/h
- ED 1mg HM po q 2h prn (pas utilisé)
- Méthadone 3 mg po TID
- Confortable depuis 3 semaines
- Candidose buccale, voix rauque



7-Fluconazole

- Son MD lui prescrit Fluconazole pour candidose tenace
- 2 jours après: surdosage évident
 - Dort tout le temps

DANGER IMMÉDIAT

Arrête tout Rx méthadone

- Retour à la normale en 3 jours
- Retour de la douleur en 7 jours



Méthadone: comment arrêter

- Arrêter sur trois jours
- Continuer Rx conventionnel
- **L'effet de la méthadone pourra durer plusieurs mois, même si arrêt complet: rétablit la sensibilité**



Avantages et inconvénients de la méthadone

AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
<p>Peu coûteux</p> <p>Très efficace pour douleur neuropathique</p> <p>Peut-être administré jusqu'à la fin de vie (voie tm ou sl)</p> <p>Demi-vie longue (dose die possible en chronique)</p> <p>Excrétion digestive : possible en insuffisance rénale</p> <p>Peu de toxicité neuro-excitatoire (moins de délirium, de myoclonies...)</p> <p>Prévient ou supprime l'hyperalgie</p>	<p>Longue demi-vie : les ajustements à la baisse sont lents</p> <p>Variabilité interindividuelle importante</p> <p>Multiples interactions médicamenteuses à surveiller++ (surtout si hautes doses)</p> <p>Famille et patients souvent mal informés (ils ont peur d'être jugés toxicomanes : la compliance en est affectée)</p> <p>En cas de surdosage sévère, la naloxone en perfusion parfois nécessaire, pas souvent requise</p>



Avantages de la méthadone en coanalgésie

Demande de petites doses : minimise les risques de surdosage et de toxicité

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





Principes généraux pour l'utilisation de la méthadone en coanalgésie

Commencer toujours avec de petites doses (0,5-2 mg TID)

Augmenter les doses lentement (aux 3-5 jours)

Surveiller et maintenir les autres médicaments (pas d'ajout ni retrait si possible)

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



Pour prescrire la méthadone en coanalgésie, il faut....

Utiliser les ED de l'opioïde principal en forme courte-action aux doses ajustées pour l'apport de méthadone

Si le malade est hospitalisé, faire une note au dossier

Surveiller fréquemment la fonction cognitive, la somnolence et la douleur les premiers jours d'administration, même à petite dose

Revoir le malade 24 h après avoir débuté la méthadone pour évaluer la tolérance et éliminer tout surdosage

Réduire la dose de 50% si on note une amélioration précoce (en moins de 3 jours) et importante de la douleur neuropathique. Considérer réduire les doses de l'opioïde principal également (surtout si l'apport d'un anti-NMDA a exagéré des signes de surdosage). Ne pas donner (= sauter une dose) si le patient est somnolent et soulagé.



DOCUMENT

Contrôler la douleur neuropathique : la méthadone en coanalgésie



Comité de rédaction de la SQMDSP
www.Palli-Science.com



Méthadone en coanalgésie

MERCI!

