

2<sup>ÈME</sup> JOURNÉE

**DOULEUR  
ET CANCER**



VENDREDI 20 SEPT. 2019

BORDEAUX - CITÉ MONDIALE

# Méthadone per os impossible : méthadone IV, kétamine ... ?

Discussions autour de cas cliniques

Stéphane Picard

Unité Soins Palliatifs

GH Diaconesses Croix St Simon

# Il était une fois, depuis avril 2017

- ATU nominative MEPHENON 10 mg/1 ml, sol inj
- Critères d'octroi
  - Douleurs cancéreuses
  - Chez le patient insuffisamment soulagé par les opioïdes de niveau 3 ou présentant des effets indésirables à ces opioïdes
  - ET lorsque les autres voies d'administration ne peuvent être utilisées
- Réservé à l'usage hospitalier
- Réservé aux médecins en soins palliatifs ou spécialisés dans la prise en charge de la douleur



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé



Votre compte a été modifié.

Informations ANSM | Derniers échanges

File active

<input type="checkbox"/>	N° ATUn	Date de transmission ANSM	Type	Statut	Médicament	Protocole	Nom du patient	Prénom du patient	Date de naissance du patient	Sexe du patient	Poids du patient	Nom et Prénom Prescripteur	Site d'exercice Prescripteur	Nom et Prénom Pharmacien	PUI
<input type="checkbox"/>			renouvellement	Brouillon	MEPHENON (méthadone) 10mg/1ml, solution injectable	non		DU		Masculin	60	Dr. PICARD STEPHANE	Service Douleur et Soins palliatifs		Hôpital de la Croix St Simon
<input type="checkbox"/>	1467	02-09-2019 09:09:48	initiale	AF - durée accordée : 1 mois	NOLOTIL (métamizole magnésium) 2 g/5 ml, solution injectable	non		hu		Féminin	50	Dr. PICARD STEPHANE	Service Douleur et Soins palliatifs	Dr. GUILLOT EMMANUELLE	Hôpital de la Croix St Simon
<input type="checkbox"/>	1342	26-08-2019	initiale	AF - durée accordée :	MEPHENON (méthadone) 10mg/1ml	non		da		Féminin	45	Dr. PICARD	Service Douleur et	Dr. GUILLOT	Hôpital de la Croix

Export

## M. B, 67 ans

- Avril 2018 : Carcinome epidermoïde gingivo mandibulaire
- Pelvimandibulectomie, radiothérapie adjuvante, chimiothérapie puis reprise radiothérapie.
- Juillet 2018 : annonce d'arrêt des traitements spécifiques
- Adénopathies nécrotiques : Plaie creusante sous la mâchoire
- Annonce au patient et à sa famille du « décès par hémorragie cataclysmique mais qu'on pourrait le faire dormir après une pique »

- Cachexie ; OMS 4
- Douleurs cervicales et endo buccale 5 à 8/10 ; ralentissement psycho moteur ; confusion
- Anxiété importante, se majorant la nuit
  
- Amitriptyline 15 gttes le soir
- Midazolam : 1 mg/h jour ; 2,5 mg/h nuit
- Kétamine 60 mg/24 h
- Oxycodone en PCA 15 mg/h ; bolus de 20 mg
- Nutrition entérale
- HBPM à visée prophylactique
- Prednisolone 80 mg

# evolution

- Introduction methadone per os en co antalgie (1 mg x 3 puis 2 mg x 3)
- Augmentation amitriptyline 25 mg/j ivse
- J5 : douleurs toujours très présentes, 5 interdoses dans la nuit
- Introduction méthadone iv
- oxynorm iv 400 mg => 800 MEO => /15+15 => mephenon 60 mg ivse + oxynorm 200 mg
- Arrêt kétamine + kétamine à j2 : patient somnolent hors stimulation ; mais se reveille facilement à la parole et répond de façon adapté aux questions. Dit ne pas etre douloureux, se sent etre confortable
- Augmentation progressive du mephenon (jusqu'à 120 mg/j) et de l'amitriptyline (50 mg/j) : la douleur n'est plus au premier plan

## evolution

- Dyspnée avec encombrement. Sensation étau dans la gorge
- Agitation nocturne : midazolam peu efficace ; cyamemazine 25
- Refus sédation par propofol . Lutte contre le sommeil. A peur que cela accélère la mort.
- Efficacité cyamemazine 50 mg
- Troubles de conscience de plus en plus profond aboutissant à son décès.



# Pourquoi la méthadone ?

- Reco AFSSAPS 2010 « douleurs rebelles en situation palliative »
  - La douleur ne doit être prescrite qu'en dernier recours après rotation des opioïdes et traitement adjuvant bien conduits.

- Méthadone en coantalgie : P. Vinay



**Contrôler la douleur neuropathique :  
la méthadone en coanalgie**

Société québécoise des médecins de soins palliatifs

**26 février 2015**

version 32



# Indications cliniques pour utiliser la méthadone comme opioïde principal

- Douleurs avec composante neuropathique ne répondant pas ou mal aux opioïdes standards
- Hyperalgésie suspectée
- Insuffisance rénale sévère
- Patients avec histoires d'abus d'opioïdes ou autres médicaments
- Intolérance aux autres opioïdes

# Méthadone en co analgésie

- Petites doses : moins de risques de surdosage
- Effet anti NMDA d'accès facile
- Potentialisation de l'opioïde conventionnel déjà en place
- Acceptabilité meilleure
- Réduction du risque de développer une hyperalgésie
- Peut être maintenu jusqu'au décès

## Principaux généraux utilisation de la méthadone en coanalgésie

- Commencer avec des petites doses (0,5 à 2 mg)
- Augmenter les doses lentement ( tous les 3 à 5 jours)
- Surveiller et maintenir les autres médicaments
- Rechercher les signes de surdosages à J5
- Réduire les doses si la douleur disparaît
- Ajuster les doses selon l'ajout ou le retrait de corticoïdes

# Inconvénients

- Longue  $\frac{1}{2}$  vie : les ajustements à la baisse sont lents
- Variabilité individuelle importante
- Multiples interactions médicamenteuses à surveiller
- Familles et patients souvent mal informés (méthadone = toxicomanie)
- Si surdosage sévère, perfusion de naloxone parfois nécessaire
- Pharmacies de villes parfois réticentes



## 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>

Suivi retrospectif de 146 patients cancéreux sur 60 jours après initiation méthadone en coantalgie

Critere de jugement principal : réduction de la douleur quantifiée par une échelle numérique en 11 points

Résultats :

49 % des patients ont une baisse supérieure de 30 % = bon répondeurs

Temps moyen pour une réponse significative 7 jours.

À 7 jours, les sujets répondeurs ont des besoins moindres en méthadone.

Dose opioïdes de base : 120 mg en Morphine Equivalent Oral.

« A significant reduction in pain can be seen rapidly after the addition of methadone as a coanalgesic, particularly among patients with high pain intensity.”

2<sup>ÈME</sup> JOURNÉE

**DOULEUR  
ET CANCER**



VENDREDI 20 SEPT. 2019

BORDEAUX - CITÉ MONDIALE

# Clinical trail NCT00558870

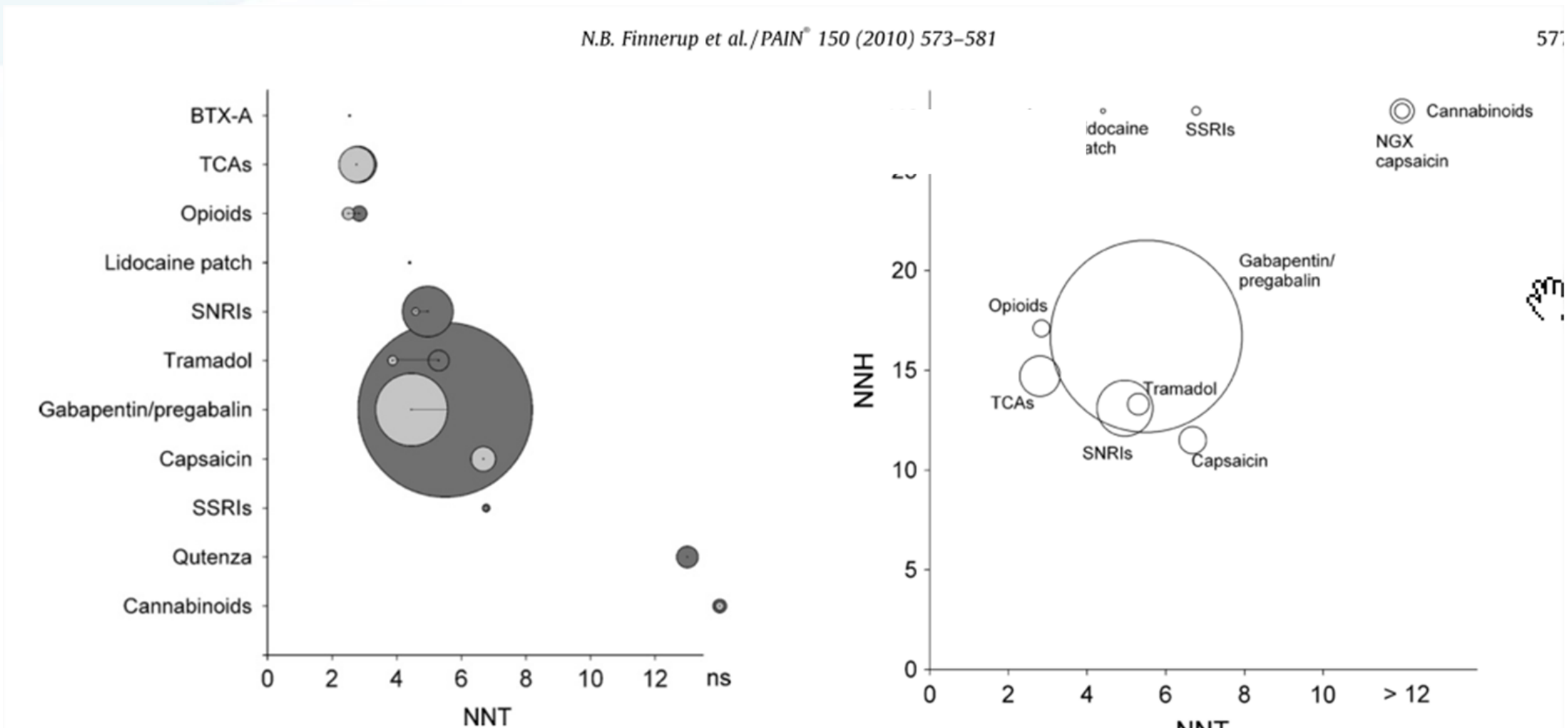
THE UNIVERSITY OF TEXAS

**MD Anderson  
~~Cancer~~ Center**

- To determine whether the addition of low dose methadone to morphine (in the methadone group) has a lower dose escalation index as compared to the morphine alone (in the morphine group) at Day 15 (+/- 3 days)
- Arrêt en 2015 pour défaut inclusion



# Finnerup et al. Pain 150(2010) 573-581



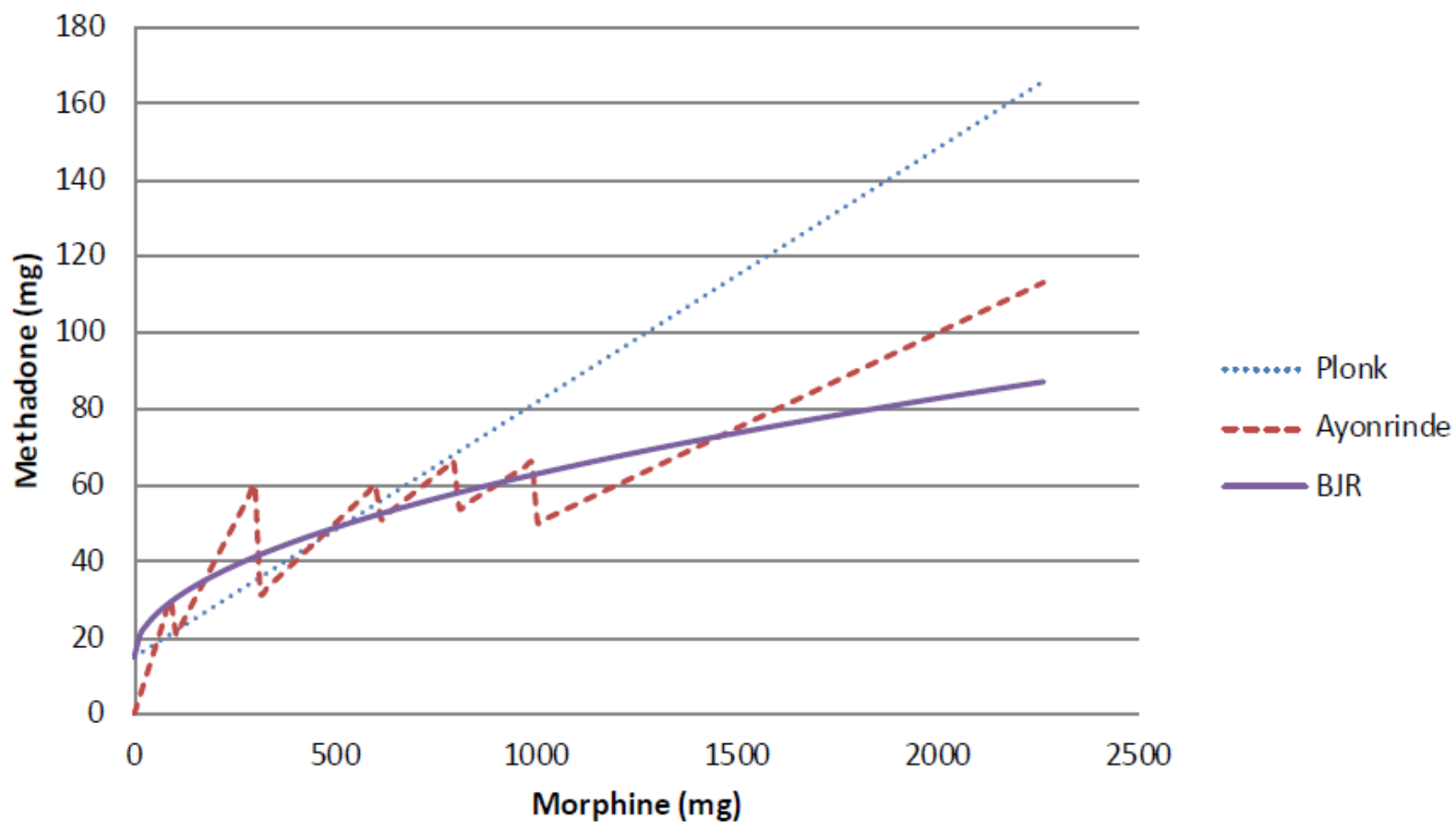


## New Mathematical Approach to Methadone Conversion

Research - January 2016

Steven J Baumrucker, MD, FAAHPM, FAAFP<sup>1</sup>, Manar Jbara, MD<sup>2</sup>, R. Marc Rogers, MD<sup>3</sup>

### Superposition of Plonk, Ayonrinde, and BJR





2<sup>ÈME</sup> JOURNÉE

**DOULEUR  
ET CANCER**



VENDREDI 20 SEPT. 2019

**BORDEAUX - CITÉ MONDIALE**



*Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art. No.: CD003351.*

**Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain (Review)**

Bell RF, Eccleston C, Kalso EA

- Étude bibliographique jusqu'à Janvier 2017

N=145

Dose morphine de base 300 mg

Augmentation par palier journalier de 100 mg SC :  
 si diminution douleur < 2 et utilisation de plus de 4  
 rescue dose

NNT = 25

NNH = 6

## Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Toxicity of Subcutaneous Ketamine in the Management of Cancer Pain

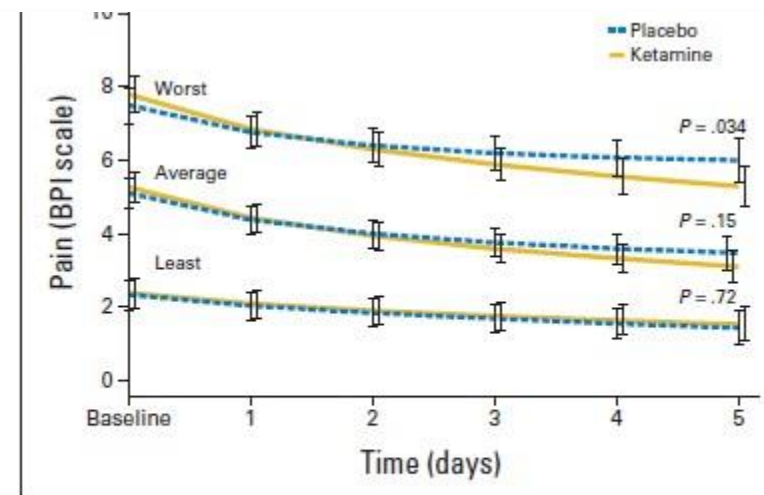
Janet Hardy, Stephen Quinn, Belinda Fazekas, John Plummer, Simon Eckermann, Meera Agar, Odette Spruyt, Debra Rowett, and David C. Currow

**Table 2.** Maximum Dose Received by Participants in Each Arm

Ketamine/Placebo Dose (mg)*	No. of Patients Who Received Ketamine	No. of Patients Who Received Placebo
< 100	6†	7‡
100	16	12
300	35	19
500	36	54

\*Participants were required to have received at least 80% of planned dose to complete that dose level.

†Two patients withdrew before start of treatment, and four withdrew during



**Fig 4.** Mean pain scores over time (adjusted for arm, time, arm × time, ln[time], background opioid dose, age, sex, and pain type [n = 181]). P values are differences between arms at study end. Error bars represent 95% CIs. BPI, Brief Pain Inventory.



## Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Toxicity of Subcutaneous Ketamine in the Management of Cancer Pain

*Janet Hardy, Stephen Quinn, Belinda Fazekas, John Plummer, Simon Eckermann, Meera Agar, Odette Spruyt, Debra Rowett, and David C. Currow*

Janet Hardy, Mater Health Services,  
Brisbane, Queensland; Stephen Quinn,  
Belinda Fazekas, John Plummer, Simon Eckermann,  
Meera Agar, Odette Spruyt, Debra Rowett, and David C. Currow

- Cette étude bien conçue échoue à valider l'utilisation très large de la kétamine SC comme adjuvant des opioïdes en traitement de la douleur réfractaire en phase avancé d'un cancer.

# Ketamine : to use or not to use ?

- Faut il rester sur de l'EBM ou accepter des études de moindre valeur méthodologique ?
- « Plus un patient est douloureux longtemps avec de nombreux traitements essayés, plus la probabilité de subir des traitements à faible niveau de preuve est grande » Currow 2012
- Persistance de protocoles variant selon la voie, la dose et le temps
- Réel risque d'effets secondaires que certains traitent de façon prophylactique par haloperidol ou midazolam.
- Conclusion Cochrane : les données actuelles ne sont pas suffisantes pour étudier le bénéfice/risque de la kétamine en douleurs cancéreuses réfractaires. La qualité de ces données est jugée très basse.

M. M..... 57 ans

- 2017 : adénocarcinome bronchique, métastates T12, L4 et cérébrale
- 2018 : compression médullaire : laminectomie T7-T11
- 02/2019 : kétamine + majoration oxycodone
- 04/2019 : Radiothérapie antalgique et palliative au niveau du sacrum
- Mai 2019 : Transfert en usp pour adaptation du ttt antalgique
- Lombalgies avec trajet sciatique. Allodynies et paresthésies mieux sous kétamine 300 mg (et oxycodone (220 mg LP) mais douleur de fond permanente
- Passage méthadone . Oxyc 220 => 330 MEO => 37 mg j methadone
- Introduction méthadone à 15 mg x 3

- J 1 Un peu somnolent mais non douloureux
  - Diminution méthadone à 10 mg x3
  - Arrêt kétamine
  - Reprise corticothérapie (1 mg/kg/j)
- J 6 : Difficulté à prendre les gélules ; il reste une sensation presque douloureuse de fourmillements à caractère désagréable
  - Relais méthadone iv
- J 14 : pas de somnolente mais augmentation méthadone à 40 mg /j puis 60 mg
- J 20 : PCA 12 demandes sur 8 reçues ; majoration meth à 75 mg puis diminué à 60
- J 28 : retour au domicile avec reprise méthadone per os 20 mg x 3

## Mme B 52 ans

- 2016 : adénocarcinome rectal avec carcinose péritonéale, métastases ovariennes et hépatiques
- 2019 : transfert en USP pour équilibration antalgique
- Douleurs hypogastrique intense lancinante parfois à type de coup de poignard ; parfois transfixante et s'associe parfois à un ténesme.
- Bouffée d'angoisse lors des accès douloureux.
- La possibilité d'une dernière ligne de chimio n'est pas exclue (...)



- IVL sérum physiologique 500 ml/j
- IVL OLIMEL N7E 1500 ml/j + Cernevit / Decan
- IVL **NOLOTIL** 2 g x 3/j
- IVL **LAROXYL** 25 mg sur 3h la nuit
- IVL **PARACETAMOL** 1 g x 3/j
- IVL **METHYLPREDNISOLONE** 16 mg/j
- IVL **DEBRIDAT** 50 mg x 4/j
- IVL **SPASFON** 40 mg/4h si douleurs abdominales
- IVL OMEPRAZOLE 40 mg le soir
- IVSE **SUFENTANIL** 200 µg/j + bolus
- IVSE MIDAZOLAM 0,5 mg/h
- IVL AUGMENTIN 1 gx 3/j depuis le 6/06
- PO **ARGACTIL** 5 gouttes le soir
- PO **PROSOYL** 1 dosette le matin
- PO **PROVICOL** 2 sachets le matin
- PO **NEFOPAM** 1 ampoule sur un sucre x 3/j si douleurs
- PO MOVENTIG 25 me/j
- CUT **VERSATIS** 5% 1 patch par 12h

**EMSP AT  
WORK**



# Rotation méthadone

- Sufenta 200 µg => 200 mg /j MEO =>  $200/15 + 15 = 28$  Meth Equi Oral
- J1 : 10 mg methadone x 3
- J 7 : 20 mg methadone x 2
- J 10 : 20 - 10 - 20 mg méthadone
- J 14 : 20 mg x 3 méthadone
- J 28 : passage voie iv 60 mg per os => 80 mg ivse
  - => réel soulagement des douleurs
  - => quasi plus traces de plaintes douloureuses dans les transmission IDE.