

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



Les personnes suivantes ont contribué à la rédaction de ce document :

EXPERT EN PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR

Prof. Serge Marchand, Université de Sherbrooke

MÉDECINS DE SOINS PALLIATIFS ADULTES OU PÉDIATRIQUES

Samir Azzaria, Maison Michel Sarrazin
Yvon Beauchamp, Hôpital du Sacré-Coeur
Andréanne Côté, Hôpital Notre-Dame du CHUM
Michelle Dallaire, Maison Victor-Gadbois
Anne de Médicis, CLSC de la Pommeraie, Farnham
Louise Gagnon, Hôpital Notre-Dame du CHUM
France Gauvin, CHU Sainte-Justine
Lucie Laplante, Hôpital Notre-Dame du CHUM
Bernard Lapointe, Hôpital Général Juif
Michèle Lavoie, Hôtel-Dieu de Québec
Christiane Martel, Maison Victor Gadbois
Simon Prévost, CSSBC de Maria
Édith Villeneuve, CHU Sainte-Justine
Patrick Vinay, Hôpital Notre-Dame du CHUM

PHARMACIENS IMPLIQUÉS EN SOINS PALLIATIFS ADULTES OU PÉDIATRIQUES

Louis Philippe Grenier, Hôtel-Dieu de Québec
Andrée Néron, Hôpital Notre-Dame du CHUM

La Société Québécoise des Médecins de Soins Palliatifs (SQMDSP) exprime sa reconnaissance à toute l'équipe de rédaction pour le travail bénévole effectué pour doter les soignants du Québec d'un outil pratique de consultation et de formation visant à promouvoir le meilleur contrôle de la douleur en soins palliatifs.



Résumé

La DL-méthadone est un opioïde de synthèse qui présente des bénéfices spécifiques pour traiter la douleur neuropathique : elle présente simultanément les effets d'un opioïde classique sur les récepteurs μ par son énantiomorphe L et un effet anti-NMDA par son énantiomorphe D. Une synergie est observée entre les deux énantiomorphes, particulièrement quand le NMDA est stimulé. La méthadone est cependant une molécule à longue action, au métabolisme très variable selon les individus et susceptible d'interactions médicamenteuses multiples. Son utilisation doit donc être prudente et étroitement surveillée. Une utilisation de petites doses en coanalgie avec un opioïde conventionnel apparaît comme une voie plus simple et plus sécuritaire. Nous présentons ici un guide d'utilisation de la méthadone avec une emphase sur son usage à petite dose en coanalgie ainsi que des recommandations pratiques pour le suivi des malades sous méthadone.

Summary

DL methadone is an opiate drug especially useful for the treatment of neuropathic pain. Its effect results from the binding of L-methadone to μ receptors (as a classical opiate) and from an anti-NMDA effect attributable to D-methadone. A synergistic effect of both enantiomers probably explains the efficacy of the drug. However methadone is a long-acting molecule with large individual pharmacokinetic variability and with a potential for multiple drug interactions. Administration of methadone must be closely monitored. We discuss here on the utilisation of small doses of methadone prescribed as a coanalgesic drug together with a conventional opiate as well as recommendations for its safe utilisation.



TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| La douleur et sa transmission par la voie normale..... | 6 |
| La douleur persistante sévère et la douleur neuropathique..... | 10 |
| MÉTHADONE : UN MÉDICAMENT OU DEUX MÉDICAMENTS? | 13 |
| Effet de la L-méthadone sur les récepteurs μ | 13 |
| Effet de la D-méthadone sur les récepteurs NMDA | 13 |
| Efficacité analgésique de la méthadone..... | 14 |
| La méthadone prévient la désensibilisation des récepteurs μ chez l'animal..... | 14 |
| Effet sur la recapture de sérotonine et de norépinephrine..... | 15 |
| Effet bupivacaïne..... | 15 |
| Pharmacologie et informations pertinentes à l'utilisation de la méthadone..... | 15 |
| Permis | 15 |
| Absorption et route..... | 16 |
| Stockage tissulaire..... | 17 |
| Concentration circulante..... | 17 |
| Concentrations tissulaires | 17 |
| Dégradation..... | 18 |
| Excrétion..... | 18 |
| Coût | 19 |
| Effet spécifique de la méthadone..... | 19 |
| Équivalence opioïde | 19 |
| Trois modes d'utilisation de la méthadone | 20 |
| 1-Conversion d'opioïdes vers la méthadone seule..... | 20 |
| 2-La méthadone en coanalgésie..... | 22 |
| 3-La méthadone en minidoses pour éviter l'hyperalgésie..... | 23 |
| EFFICACITÉ DE LA MÉTHADONE À FAIBLE DOSE CHEZ L'HOMME ADULTE..... | 24 |
| Douleur neuropathique non cancéreuse | 24 |
| Cas illustratif 1. Une douleur neuropathique non cancéreuse | 25 |
| Douleur neuropathique cancéreuse | 26 |
| Cas illustratif 2. Une douleur neuropathique cancéreuse | 26 |
| Tolérance et Douleur hyperalgésique : un continuum renversé par la méthadone..... | 28 |
| Cas illustratif 3. Une hyperalgésie pure..... | 29 |
| TRAITER LA DOULEUR NEUROPATHIQUE CHEZ L'ADULTE | 30 |
| Si la douleur neuropathique est le résultat d'une douleur prolongée..... | 30 |
| Si la douleur neuropathique est le résultat d'une atteinte directe du nerf..... | 30 |
| Si la douleur neuropathique est le résultat d'une hyperalgésie..... | 31 |
| Cas illustratif 4. Une hyperalgésie à l'hydromorphone | 32 |
| Ajouter de la kétamine ?..... | 33 |
| UTILISATION CLINIQUE DE LA MÉTHADONE EN SOINS PALLIATIFS | 34 |
| TRAITER LA DOULEUR NEUROPATHIQUE CHEZ L'ENFANT | 37 |
| EFFETS SECONDAIRES DE LA MÉTHADONE | 37 |
| Effets indésirables communs aux opioïdes..... | 38 |
| Intoxication aiguë..... | 38 |
| Allongement du QT et torsade de pointe | 39 |
| Syndrome sérotoninergique..... | 39 |
| Oedème | 40 |
| Rash cutané..... | 40 |
| Autres effets secondaires moins pertinents en soins palliatifs | 40 |



| | |
|---|----|
| Hypoglycémie | 40 |
| Leukoencéphalopathie..... | 40 |
| Hypogonadisme | 41 |
| Déminéralisation osseuse..... | 41 |
| Surdité..... | 41 |
| Santé buccale..... | 41 |
| Tabagisme | 41 |
| Traiter une intoxication à la méthadone | 42 |
| Bibliographie..... | 44 |



La douleur et sa transmission par la voie normale

Nous présenterons ici une lecture très simplifiée des mécanismes mis en cause pour le déclenchement et le contrôle des phénomènes douloureux. Nous sommes pleinement conscients que la recherche a encore beaucoup à faire pour étayer, raffiner ou même remplacer certains aspects de cet échafaudage théorique. Cette lecture fournit un cadre d'analyse utile qui aidera à poser des gestes cliniques prudents.

La douleur fait partie des mécanismes essentiels de protection de notre intégrité corporelle. Elle nous alarme pour nous protéger d'un risque de lésion corporelle. Elle est aussi présente au cours de la maladie et doit alors être contrôlée. Dans les fibres nerveuses C qui véhiculent les signaux de la douleur, une perméabilité accrue au sodium se produit par l'activation des récepteurs sensibles à la température, à la pression, à l'acidité, à des substances générées par une lésion cellulaire ou par des agonistes inflammatoires [1]. Ces récepteurs spécifiques génèrent alors une dépolarisation cellulaire et des potentiels d'action [2] qui courent vers la corne postérieure de la moëlle épinière où un premier synapse permet le passage du message au second neurone qui continuera la transmission de l'information douloureuse vers le cerveau. Cette transmission repose sur l'expulsion d'acides aminés excitateurs (dont le principal est le glutamate) hors du premier neurone, au site de la terminaison de la fibre C, dans l'espace synaptique. Ce neurotransmetteur active alors le second neurone par le biais d'un récepteur (AMPA) qui y module l'entrée de sodium en fonction de la concentration de glutamate présente. Ceci génère de nouveaux potentiels d'action qui courent vers des synapses avec plusieurs nouveaux neurones dans le cerveau, là où la douleur sera ressentie. La pluie de glutamate provenant de la fibre C peut cependant être modulée par différentes influences dont celles des opioïdes endogènes ou exogènes qui entrent en interaction avec des récepteurs μ présents sur cette fibre. En réduisant le glutamate expulsé, cela réduit aussi le signal de douleur transmis. La sensibilité du second neurone peut aussi être directement modifiée par des récepteurs aux hormones de stress, aux opioïdes et à d'autres influences. Tout ceci module le signal douloureux perçu. Les endorphines (des opioïdes endogènes surtout peptidiques) et les exorphines (molécules de la famille des opioïdes) modulent donc la douleur transmise puis ressentie au cerveau. On utilise comme exorphines surtout la morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone et le fentanyl, tous des agonistes du récepteur aux opioïdes μ . La méthadone est aussi un puissant agoniste μ . On trouvera une description plus complète et des illustrations de ces mécanismes dans le chapitre du Grand Livre des Soins Palliatifs [3], sur le site de Palli-Science (www.palli-science.com).

Chez la personne normale, les endorphines effacent ainsi une « douleur » constamment produite par les potentiels d'action spontanés produits par les mouvements des membres, etc. L'absence de perception de douleur signe donc un état d'équilibre entre les signaux pronociceptifs et les influences antinociceptives. Un déficit d'endorphines démasquera la douleur spontanée qui devient maintenant perçue. C'est ainsi que le patient grabataire grimace de douleur lorsqu'on le bouge dans son lit : sévèrement dénutri et immobilisé, il ne peut plus produire d'endorphines. On devra lui donner de la morphine avant de le bouger pour rétablir l'équilibre et le garder confortable.

Les lésions corporelles qui distendent les capsules hépatique, rénale ou la membrane périostique, ou qui compriment les tissus ou les nerfs génèrent une douleur qui peut aussi être atténuée par la



morphine ou par les autres opioïdes avec d'autres utilisés en coanalgesie. L'ajout d'opioïdes peut alors titrer la douleur qui s'abaisse progressivement de 10/10 vers 0/10 avec des doses croissantes (Tableau 1). Cet effet des exorphines sur la douleur passe bien par l'activation des récepteurs μ puisqu'un antagoniste compétitif, la naloxone, renverse cette action.

Si on continue d'accroître les doses de morphine alors que la douleur est disparue, des symptômes aigus de surdosage aux opioïdes apparaissent progressivement (Tableau 1) avec une baisse de l'attention, de la somnolence, puis des hallucinations tactiles, du délirium, de l'agitation et enfin un sommeil de plus en plus profond qui s'accompagne ultimement d'une dépression respiratoire, etc. On vient d'entrer dans une zone de toxicité aux opioïdes qui demandera peut-être l'apport de naloxone pour en renverser les effets.

Tableau 1. Effets aigus de l'administration de doses croissantes d'opioïdes à un patient souffrant jusqu'à un surdosage grave

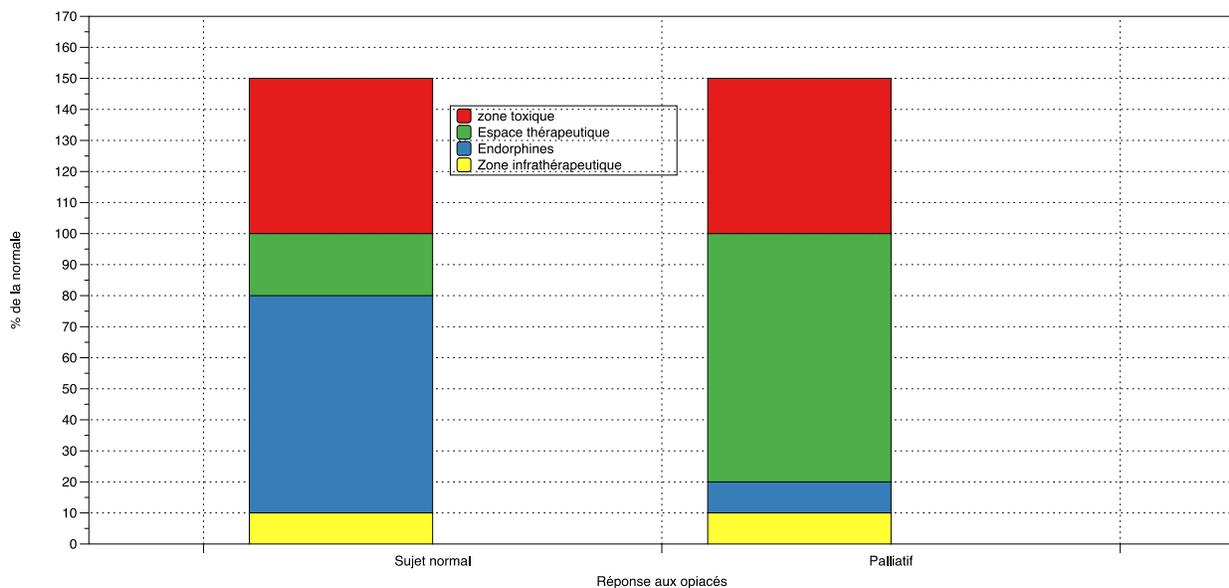
| % de la dose requise | SYMPTÔMES ET SIGNES AIGUS |
|----------------------|--|
| 40 % | Douleur baisse de 50%, prise de 4 entredoses |
| 80% | Douleur baisse de 90%, prise de 2 entredoses |
| 100% | Douleur disparue, attention Normale, 0 entre-dose |
| 120% | Attention fluctuante, myosis (morphine, 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 |

Illustration des effets progressifs de l'administration de doses croissantes d'opioïdes à un sujet souffrant. La dose optimale serait celle qui contrôle la douleur à 100%. Une dose plus grande induira un surdosage de plus en plus grave. Si la douleur répond bien à l'exorphine utilisée, on devrait voir la douleur disparaître avant de voir des signes de surdosage. En présence de douleur neuropathique, ceux-ci peuvent apparaître malgré la présence de douleurs mal soulagées.

Endo- et exorphines agissent en se liant aux mêmes récepteurs μ . On comprend donc que l'addition d'une exorphine produira plus facilement un surdosage opioïde chez les personnes saines ayant un capital normal ou élevé d'endorphines que chez les patients dont les endorphines sont naturellement abaissées par la maladie (Fig 1). À l'inverse, une douleur aiguë allant puiser dans les réserves d'endorphines pour en atténuer la violence, l'espace thérapeutique pour les exorphines (représenté en vert sur la Figure 1) s'accroît : on peut en administrer plus pour réduire la douleur sans produire de surdosage. On comprendra pourquoi on fait attention de bien espacer les doses d'opioïdes en respectant la durée de l'effet analgésique, d'utiliser des bolus iv le moins possible, afin de ne pas élever, même temporairement, la concentration circulante d'exorphine dans la fourchette de concentration excessive qui initie une perte d'effet et une tolérance à l'opioïde utilisé (ceci ne se produit peu ou pas avec une pompe ACP bien utilisée). Une évaluation du statut endorphinique probable des malades est donc utile afin de donner des opioïdes de façon prudente sans entrer dans la zone toxique.

On retiendra également que la littérature spécialisée donnera des indications différentes si elle rapporte l'effet des exorphines administrés à des sujets ou à des animaux souffrants (pas ou peu de surdosage) ou normaux (surdosage immédiat.). C'est ici une clef importante pour la compréhension de la littérature sur les effets biologiques des opioïdes.

Figure 1. L'espace sécuritaire pour les opioïdes



Espace sécuritaire disponible (vert) pour administrer des opioïdes exogènes sans entrer en surdosage (rouge) chez les sujets normaux ou les patients en soins palliatifs (graphique en recomposition). Représentation conceptuelle sous forme de graphique.

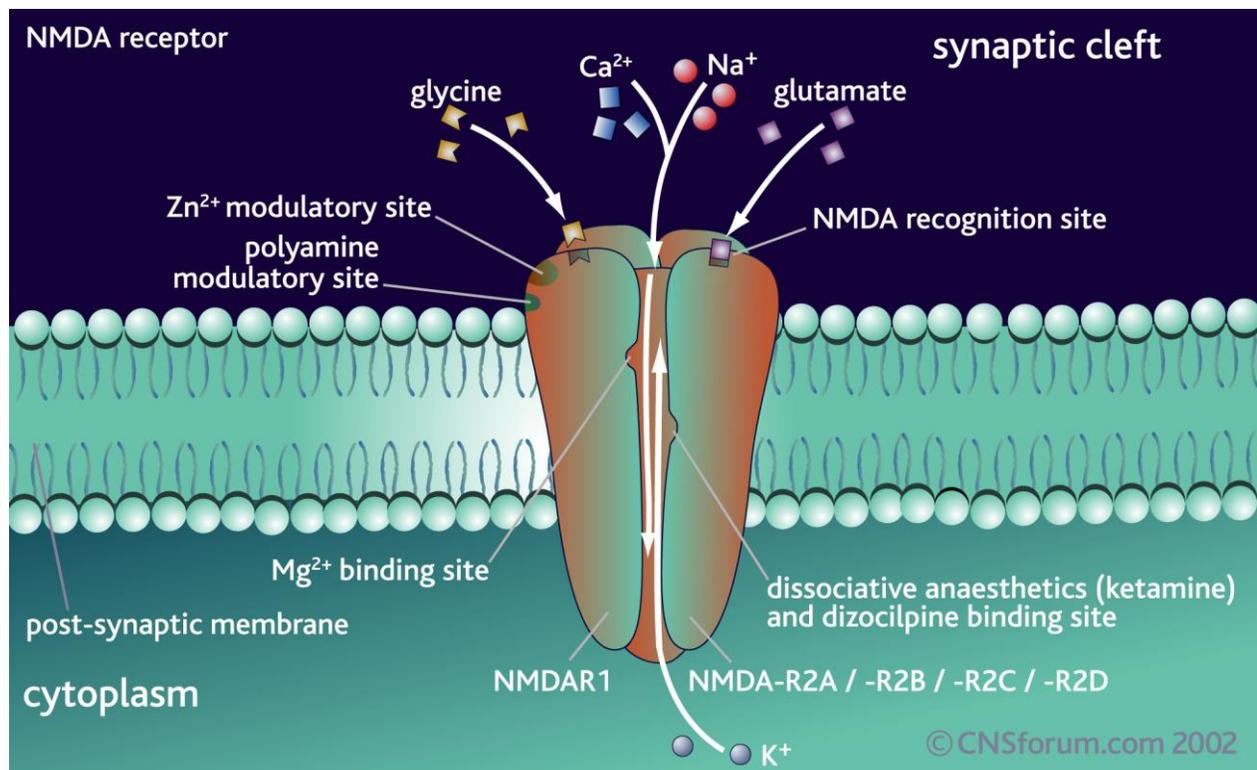


En effet, le système nerveux (moelle et cerveau) se défend contre un surdosage chronique en opioïde: lorsque l'on entre dans la zone de toxicité des opioïdes (représentée en rouge sur la Figure 1), on recrute des mécanismes de défense qui vont réduire progressivement l'effet de l'opioïde par désactivation et/ou internalisation croissante de ses récepteurs : c'est un phénomène de tolérance... Plus tard on observera la génération progressive d'une douleur endogène induite par les opioïdes qui culmine dans le syndrome d'hyperalgésie (voir plus bas). Par ces deux phénomènes, l'opioïde devient d'abord de moins en moins efficace puis crée lui-même de la douleur. Ces phénomènes sont reliés à une activation des récepteurs NMDA qui sensibilisent le neurone de transmission de la corne postérieure. La douleur et les opioïdes s'équilibrent donc mutuellement : la douleur rend tolérant aux opioïdes et les opioïdes peuvent perdre de l'efficacité et même créer de la douleur s'ils sont administrés en excès. Les consommateurs qui utilisent les opioïdes pour des fins récréatives vivent donc un surdosage constant : la privation abrupte d'opioïdes ou la naloxone démasquera l'amplification secondaire de la douleur endogène. Le syndrome de retrait est en effet très désagréable et souvent douloureux. Ces patients auront d'ailleurs besoin de plus d'opioïdes pour faire face à une douleur aiguë. Les inhibiteurs du récepteur NMDA (dont la méthadone), seront donc utilisés dans un contexte de désintoxication.

La douleur persistante sévère et la douleur neuropathique

Si la douleur physique est intense et chroniquement appuyée, si une stimulation inflammatoire locale massive entoure les nerfs, ou si une lésion directe abolit l'intégrité nerveuse, un phénomène d'hypersensibilité survient. On appelle ce phénomène un « wind-up ». Le neurone répond maintenant de façon exagérée même à de faibles stimulations non nociceptives comme le toucher (allodynie) et ceci stimule de nouvelles voies d'activation. La voie des récepteurs NMDA est recrutée. Celui-ci forme un canal transmembranaire sodique et calcique actif en présence de glutamate et de glycine, canal qui est normalement bloqué par un ion magnésium (Mg^{++}) [4] (Figure 2).

Figure 2. Le récepteur NMDA



- *CNS Forum, Lundbeck Institute. Reproduit avec permission. La perte de l'ion magnésium qui obstrue normalement le canal, permet l'irruption de sodium et de calcium dans la cellule, avec activation de la réponse cellulaire. Le site intracanalair de la kétamine (et de la D-méthadone) est indiqué.*



L'expulsion du bouchon de magnésium résultant d'une activation nociceptive répétée ouvre le canal NMDA et une sensibilité nociceptive accrue apparaît.

Simultanément, un récepteur métabotropique s'active pour produire du DAG et du IP3, modulant à leur tour la formation du gaz NO, qui diffuse vers la fibre C, porteur d'un message d'amplification de la sécrétion de glutamate. Une dépolarisation soutenue s'en suit avec un état de surexcitation qui mènera éventuellement à des changements cellulaires chroniques. Des stimuli non douloureux (comme le toucher ou le froid) se traduisent maintenant en douleur, un phénomène nommé allodynie (tactile ou thermique). Le neurone prolifère et sa chevelure synaptique devient plus abondante (« sprouting » en anglais), couvrant une plus grande surface et affectant les dermatomes, largement au-dessus et en dessous de la zone initiale. L'allodynie gagne donc progressivement en surface et en intensité. La douleur localement générée est alors moins sensible aux opioïdes qui ne peuvent la supprimer complètement ou qui peuvent même la favoriser en stimulant directement le récepteur NMDA (hyperalgésie).

C'est ainsi qu'apparaît la douleur neuropathique lorsqu'elle survient. Celle-ci est souvent caractérisée par de la dysesthésie, des picotements, des sensations de brûlure, des crises douloureuses intenses, par des pics soudains ne durant parfois que quelques secondes ou quelques minutes, mais se répétant rapidement de façon insupportable et couvrant le dermatome ou le territoire couvert par ce nerf. La douleur étant de moins en moins sensible aux opioïdes, on assiste souvent à une escalade des doses d'opioïdes consommées sans obtenir de suppression totale de la douleur malgré l'apparition de signes de surdosage opioïde. Des médicaments contre cette douleur neuropathique, plus spécifiquement des anti-NMDA, devront être introduits pour améliorer la situation [5-8]. Certaines molécules comme la kétamine peuvent en effet se lier au récepteur NMDA à l'intérieur du canal et le bloquer comme le faisait le magnésium, restaurant progressivement la sensibilité normale du neurone. La D-méthadone a aussi cet effet.

Mécanismes endogènes de modulation de la douleur

L'équilibre neurophysiologique qui permet d'avoir un signal d'alarme adéquat mais de ne pas ressentir de douleur en l'absence de lésion s'explique donc par l'action de mécanismes endogènes de modulation de la douleur. La douleur chronique s'explique donc fréquemment par des déficits des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur [9, 10]. Ces déficits peuvent être soit une augmentation des mécanismes endogènes excitateurs (sensibilisation centrale), ou une réduction des mécanismes endogènes inhibiteurs (*Conditioned Pain Modulation* – CPM). L'identification des mécanismes endogènes excitateurs et inhibiteurs qui sont en cause dans la douleur chronique semble être un bon indicateur des traitements qui seront efficaces selon les patients, permettant une approche plus ciblée et personnalisée du traitement de la douleur [11-13]. De plus, une faible efficacité des CPM mesurée en préopératoire semble être le meilleur indicateur du développement des douleurs postopératoires [14]. Comme nous venons de le voir, une douleur neuropathique peut résulter du recrutement des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ainsi que d'autres récepteurs impliqués dans la dépolarisation neuronale produira une hyperexcitabilité membranaire et la douleur sera maintenue par l'activation des mécanismes endogènes excitateurs [12]. Mais elle peut aussi résulter d'une perte des mécanismes inhibiteurs endogènes impliquant les voies sérotoninergiques et noradrénergiques en provenance du tronc cérébral, surtout dans les cas de douleur chronique [11, 13]. Même si deux patients présentent des conditions de douleur apparemment similaires, les mécanismes sous-jacents impliqués peuvent différer et ne pas

répondre aux mêmes traitements. Dans le cas de l'hyperactivité excitatrice (sensibilisation centrale), des médicaments qui stabilisent l'activité membranaire des neurones, tels les anticonvulsivants, peuvent être un bon choix de traitement [15]. Toutefois, si un déficit des mécanismes inhibiteurs est impliqué, de meilleurs résultats sont obtenus avec des antidépresseurs pour activer les mécanismes inhibiteurs descendants sérotoninergiques et noradrénergiques [11, 13]. Dans certaines douleurs complexes, les deux mécanismes peuvent être en cause (excitateurs et inhibiteurs) suggérant que l'utilisation de deux approches pharmacologiques concomitantes (*e.g.* anticonvulsivant et antidépresseur) soit nécessaire [16]. Même dans le cas d'un diagnostic identique, l'hyperactivité excitatrice ou la perte d'inhibition peuvent être différemment affectés selon le patient [17]. Il n'est donc pas étonnant qu'en fonction des mécanismes impliqués dans une douleur chronique, la cible thérapeutique devrait être adaptée pour assurer une sélection plus adéquate du traitement. L'hyperalgésie opioïdérique s'explique aussi par une réduction de l'efficacité des CPM par la prise d'opioïdes [18].

Douleurs neuropathiques fréquentes en en soins palliatifs

Toute douleur soutenue, condition fréquemment rencontrée en soins palliatifs, peut provoquer une douleur neuropathique. Les lésions neurales directes le feront encore plus (Tableau 2), ce qu'on retrouve même dans la douleur due aux métastases osseuses [19]. C'est pourquoi on va souvent utiliser, en coanalgesie avec les opioïdes, des agents qui réduisent la transmission douloureuse (acétaminophène, prégabaline, gabapentin) ou des anti-NMDA (kétamine ou méthadone...). Les cancers ORL ou du rectum qui se développent dans des régions richement innervées provoquent souvent des douleurs neuropathiques qui ne peuvent être soulagées sans utiliser des agents anti-NMDA.

Tableau 2. Les causes 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) |

Dans certains cas, des doses élevées d'un opioïde ont été prescrites sans succès pour contrôler la situation clinique. La sensibilité des récepteurs μ spécifiques à cet opioïde s'est émoussée. Une rotation vers un nouvel opioïde (et donc l'utilisation d'une nouvelle famille de récepteurs μ) est alors utilisée avec un certain succès. Cependant, surtout en présence d'une douleur neuropathique partiellement résistante aux opioïdes, la situation se reproduira probablement si on n'ajoute pas un médicament aux propriétés anti-NMDA. La rotation vers la méthadone ou l'ajout de méthadone (ou de kétamine) est alors souvent efficace. Mais les grilles d'équivalences



utilisées pour effectuer une rotation vers la méthadone prescrivent des quantités importantes de méthadone. Et les risques d'utilisation à doses élevées de cet opioïde à très longue action sont significatifs. Un ajout en coanalgie de méthadone à petite dose vient améliorer l'efficacité thérapeutique à moindre risque (voir plus bas) chez les patients qui y répondent. Mais comment agit la méthadone?

MÉTHADONE : UN MÉDICAMENT OU DEUX MÉDICAMENTS?

La méthadone est un opoïde de synthèse développé au siècle dernier [20]. On note la présence d'un carbone chiral dans la molécule. Elle se présente donc sous forme d'un mélange racémique 50% de L-(R) et de 50% D-(S) méthadone. Il y a donc 0,5 mg de L-méthadone et 0,5 mg de D-méthadone dans 1 mg de DL-méthadone, la forme disponible au Canada. Les propriétés respectives de ces deux énantiomorphes ont été étudiées *in vitro*: études de liaison spécifique aux récepteurs, courbes de liaison aux récepteurs en fonction de la concentration; études fonctionnelles en *patch clamp* sur cellules intactes où on peut mesurer leur effet sur les conductances membranaires et l'activation de la cascade cellulaire médiant l'effet de la méthadone... On recense aussi de nombreuses études *in vivo* mesurant les effets analgésiques de la méthadone ou de ses énantiomères purifiés ainsi que leur équivalence avec d'autres opioïdes. Des études cliniques ont été réalisées chez des animaux et chez des patients présentant ou non des douleurs neuropathiques. **Ces études démontrent que les deux énantiomorphes L et D ont des propriétés différentes.** Une interconversion de la forme L en forme D se produit constamment dans l'organisme, si bien qu'on est toujours exposé aux deux formes de méthadone.

Effet de la L-méthadone sur les récepteurs μ

La L-méthadone présente une liaison spécifique à haute affinité avec les récepteurs μ [21] d'où elle active le complexe récepteur-protéine G_i par un mécanisme suppressible par la naloxone comme les autres opioïdes. *In vitro* la L-méthadone se lie de 10 à 60 fois plus sur le récepteur μ (affinité plus grande que la morphine) que la forme D [22]. Elle active aussi une conductance au potassium (KIR3) dans la cellule, ce qui contribue à son effet. La L-méthadone agit donc comme un puissant opioïde classique.

Effet de la D-méthadone sur les récepteurs NMDA

Au contraire, la D-méthadone a peu ou pas d'effet sur le récepteur, μ mais elle est un puissant inhibiteur, probablement non compétitif, des récepteurs NMDA [23, 24]. Elle produit aussi l'inhibition d'une conductance membranaire au K (KIR3) [22, 24]. Cet effet sur le NMDA est aussi observé avec la L-méthadone, mais à plus haute dose. Il n'est pas retrouvé avec les autres opioïdes étudiés aux concentrations usuelles [23], quoiqu'un faible effet puisse être observé [25] à hautes doses d'opioïdes. L'effet anti-NMDA de la méthadone est donc en pratique largement spécifique à l'énantiomorphe D. Cet effet permet de contrer la perte de puissance d'un opioïde



(tolérance) et l'apparition d'hyperalgésie chez le rat. [26, 27]. Un déplacement de la liaison de la kétamine par la D-méthadone est noté, suggérant que les deux molécules exercent leur effet anti-NMDA sur le même site [23, 28].

Efficacité analgésique de la méthadone

Les deux énantiomorphes L et D de la méthadone sont donc susceptibles de bloquer la voie de la douleur passant par le NMDA alors que seule la forme L a un effet analgésique μ significatif. Les deux formes de la méthadone coopèrent donc pour calmer la douleur neuropathique. L'ajout de 1 mg de DL-méthadone est plus efficace que 1 mg de L-méthadone malgré la présence d'une demi-dose de L-méthadone [29, 30]. On savait que l'addition de kétamine potentialisait de même l'effet de la morphine sur la douleur chez le rat [31] et améliorait aussi l'analgésie chez l'homme avec une réduction de la perception cérébrale de la douleur [32]. C'est ce que la méthadone reproduit.

Quand on administre de la DL-méthadone, les deux formes racémiques participent à l'analgésie. La méthadone a donc été utilisée avec succès pour prévenir la douleur neuropathique, les escalades de doses d'opioïdes et l'hyperalgésie induite par les opioïdes, tous des phénomènes dépendant d'une activation du récepteur NMDA. Il est probable que la dualité de l'effet de la méthadone explique aussi pourquoi elle cause moins de neurotoxicité que d'autres opioïdes : moins de myoclonies, de délirium etc.

La méthadone prévient la désensibilisation des récepteurs μ chez l'animal

La DL-méthadone prévient la désensibilisation des récepteurs produite dans les neurones du *locus coeruleus* par l'ajout chronique d'un opioïde chez l'animal sain (animal sans douleur) [33]. Cette particularité, rattachée à la fraction de D-méthadone [26], en fait un outil utile pour la prévention de la tolérance et de l'hyperalgésie.



Effet sur la recapture de sérotonine et de norépinephrine

La méthadone partage avec les antidépresseurs un effet de recapture de la sérotonine et de la norépinephrine, un effet qui peut contribuer à son effet analgésiant [34]. L'isomère L est environ 20 fois plus puissant que la forme D sur l'effet de blocage de la recapture de la norépinephrine et 70 fois plus puissant que la forme D sur l'effet de blocage de la sérotonine. Ces effets de la méthadone sur les monoamines ne sont pas en corrélation avec son affinité pour les récepteurs μ mais avec l'effet anti-NMDA. Les antagonistes NMDA sont d'ailleurs utilisés pour leur effet antidépresseur [35] dans les cas de dépression majeure résistants aux traitements conventionnels.

Effet bupivacaïne

La méthadone a aussi des propriétés d'un anesthésique local : elle bloque comme la bupivacaïne un canal sodique voltage dépendant chez la souris, [36] ou dans des cellules en culture exprimant la forme humaine de ce canal [37]. Cet effet pourrait contribuer à l'effet analgésique au niveau des nerfs, mais aussi être mis en cause dans la cardiotoxicité (allongement du QT, arythmies et torsade de pointe) rapportée avec des hautes doses de méthadone.

Pharmacologie et informations pertinentes à l'utilisation de la méthadone

La méthadone est disponible sous forme de comprimés de DL-méthadone de 1, 5, 10 et 25 mg ou en solution contenant 1, 10 ou 50 mg/ml. On peut également préparer diverses concentrations liquides à partir de la poudre (préparations magistrales par le pharmacien). La solution a un goût amer. On peut la diluer dans du jus de pomme par exemple. Elle sera alors stable environ 8 jours à 20 C° et 60 jours à 4 C°. Diluée ou non diluée, elle peut être administrée par la bouche, par sonde gastrique ou duodénale, ou par voie transmuqueuse (tm) [38] ou intrarectale. La voie tm est particulièrement utile : elle permet de maintenir le traitement analgésique alors qu'un patient est dysphagique, ne peut plus avaler ou ne peut plus collaborer aux soins parce qu'il est devenu comateux. Il n'existe pas de forme commerciale permettant une administration iv ou sc au Canada.

Permis

Au Canada la prescription de méthadone demande d'obtenir un permis spécial auprès de Santé Canada. Les Collèges provinciaux des médecins facilitent les démarches administratives pour l'obtention d'un permis. Un permis distinct permet de prescrire la méthadone dans le cadre du contrôle de la douleur (les doses généralement plus petites) alors qu'un autre permis autorise son utilisation dans le contexte du traitement de désintoxication ou de l'abus d'opioïdes (doses hautes généralement de 80 mg/j et plus). En situation d'urgence hospitalière, un médecin peut remplir un



formulaire de dérogation par Santé Canada pour un patient donné. Le pharmacien de l'établissement peut assister le prescripteur le cas échéant.

Toutefois, pour sa prescription au long cours, l'obtention d'un permis spécial restreint le nombre de médecins généralistes qui suivent efficacement les patients qui requièrent la méthadone dans le contexte de l'analgésie en fin de vie. Souvent, les patients ne peuvent continuer un traitement efficace institué à l'hôpital s'ils ne trouvent pas un médecin habilité à prescrire la méthadone. Une étude sur les médecins généralistes de Colombie-Britannique montre bien l'étendue de ce problème, [39] et ce, même si le processus d'obtention de ce permis n'est pas perçu comme lourd ou onéreux. Devrait-on revoir la nécessité d'un permis spécial pour pouvoir prescrire la méthadone à petite dose en coanalgie ?

Absorption et route

La méthadone ingérée par voie orale est en général rapidement et presque totalement absorbée (80-90%) par l'estomac et l'intestin (voie PO ou IR [40]). L'utilisation de sondes gastrique ou duodénale est possible, quoique les deux voies ne soient pas équivalentes en terme d'absorption. Une variabilité interindividuelle significative existe également. Des cas existent où une malabsorption digestive sélective de méthadone est probablement présente [41]. Cette variabilité commande un accroissement prudent des doses.

Il n'y a pas de premier passage hépatique important, contrairement à la morphine [42]. On peut donc calculer la méthadone po comme proche de la méthadone sc. On décèle la présence de méthadone dans le sang 20 minutes après une absorption orale et le pic de concentration est observé après 3-4 heures[42]. L'effet analgésique commence après 30-60 minutes.

L'absorption transmuqueuse (tm) est bonne chez les patients en soins palliatifs (supérieure à 40%) et monte à plus de 70% si le pH de la solution utilisée est alcalin. La voie transmuqueuse permet de continuer la médication quand les autres voies d'accès deviennent impossibles [43]. La forme à 50 mg/ml est ici utile pour limiter le volume de médicament à donner en tm à chaque prise. De façon pratique et prudente, on emploie un ratio 1 :1 lors du transfert vers la voie sublinguale ou transmuqueuse buccale ; on administre donc la même dose que celle donnée par voie orale et cette dose est par la suite ajustée en fonction des besoins.

On peut aussi utiliser une voie transcutanée en dissolvant la méthadone dans une crème de Lipoderm™(2 à 10 mg de méthadone/0,2ml de gel) [44, 45] ou crème Stomahesive [46]. L'absorption est proportionnelle à la surface de peau utilisée, mais elle n'est pas quantifiée.

La voie parentérale (sc, iv) n'est pas normalement disponible au Canada, mais peut l'être sur permission spéciale de Santé Canada.

La molécule à une demi-vie longue (24 h et ad 190 heures !), mais la durée de l'effet analgésique est en général de huit heures, commandant un prescription TID en général (quoiqu'une prescription aux 12 et même aux 24 heures soit possible, surtout chez des patients recevant la molécule depuis longtemps (mois) [47]). Pour éviter toute accumulation, on ne devrait jamais



donner de méthadone plus fréquemment qu'aux huit heures (sauf très exceptionnellement : patient porteur d'iléostomie à haut débit, de pathologie gastrique...).

Stockage tissulaire

La molécule est lipophile et s'accumule rapidement dans les graisses corporelles. Environ 1% de la méthadone demeure en circulation. L'espace de distribution calculé est de 160 L chez un homme normal de 70 Kg. L'obésité morbide ou la cachexie peuvent moduler l'importance de ce stockage. La méthadone est ensuite lentement relarguée des tissus adipeux vers le sang. Ce phénomène retarde le plein effet clinique tant qu'un état d'équilibre entre les réserves tissulaires et le plasma n'est pas atteint. L'équilibre est en général obtenu après 3 à 5 jours. Normalement, le plein effet analgésique suit cet état d'équilibre. À ce moment le retour de la méthadone du tissu vers le plasma devient maximal. C'est pourquoi il faudra parfois réduire de 20-30% la dose de méthadone 3 à 5 jours après le début d'utilisation pour maintenir un effet optimal sans surdosage. Si le malade est soulagé très rapidement (1-2 jours), indiquant une sensibilité NMDA importante, il faudra réduire plus précocement la dose prescrite de 40 à 50 % pour éviter de causer un surdosage au second ou au troisième jour.

Concentration circulante

Les taux plasmatiques observés avec des effets cliniques optimaux sont de 100 à 600 ug/L de DL-méthadone alors que des taux de 1000-2000 ug/L indiquent un surdosage. On dose rarement la méthadone en pratique. La méthadone circulante (1% de la méthadone totale) est extensivement liée (88%) à une glycoprotéine plasmatique ne laissant qu'environ 12% de la méthadone disponible dans le compartiment central pour son effet thérapeutique [48]. Certains rapports suggèrent que des changements aigus de liaison aux protéines plasmatique et un accroissement secondaire de la fraction libre (déplacement de la méthadone liée par des molécules compétitives, ici le letrozole) puisse entraîner un surdosage en méthadone chez certains patients [49].

Concentrations tissulaires

Le cerveau, un organe lipidique, est un site d'action et aussi un site potentiel important de stockage de méthadone. Les deux isomères sont cependant substrat de la glycoprotéine P impliquée dans la barrière hémato-encéphalique qui peut en limiter l'accumulation dans le cerveau [50], et ainsi moduler l'efficacité de la méthadone [51] et protéger contre un surdosage.

Les concentrations tissulaires obtenues dans le système nerveux ne sont pas connues et certains vont postuler qu'il n'y a pas assez de méthadone pour obtenir *in vivo* tous les effets observés *in vitro*.

Dégradation

Le catabolisme de la méthadone implique le système hépatique des cytochromes CP450. Plusieurs isoformes de ce cytochrome sont impliquées : le 3A4 et le 2B6 surtout, mais aussi 2D6, 2C9, 2C19, 1A2 [52]. Des variations génétiques dans le polymorphisme de certaines isoformes (dont le 2D6, le 2C19) expliquent en partie la grande variation interindividuelle du métabolisme de la méthadone. Ceci oblige à individualiser les doses [52-55]. La dégradation de la méthadone passe probablement par la forme L(R) [56]. Ceci implique un catabolisme préférentiel de la forme L, en particulier par le cytochrome 2B6 [57] et donc une transformation requise de D en L. Il est possible que cela explique en partie pourquoi la demi-vie de l'effet analgésique est plus courte que la demi-vie moléculaire (il faut en général l'administrer aux 8 heures pour soulager la douleur). Après 24 heures, la forme D- circulante peut prédominer légèrement sur la forme L [58].

Cette pléthore de cytochromes impliqués explique les nombreuses interactions médicamenteuses retrouvées avec la méthadone [48]. Cela rend en effet la dégradation de la méthadone très sensible à une compétition inhibitrice par plusieurs médicaments qui utilisent ces cytochromes préférentiellement à la méthadone: leur présence peut augmenter les concentrations circulantes et mener à une accumulation de méthadone et à un surdosage. L'inverse, l'induction enzymatique des CP450 va accélérer le métabolisme de la méthadone, réduire les niveaux circulants et exiger un accroissement des apports pour maintenir l'effet clinique. On s'entend pour penser que l'ingestion de jus de pamplemousse ne devrait pas être utilisée chez les patients sous méthadone à cause de la modeste inhibition qu'il produit sur le CYP 3A4 [59].

Tableau 3. Médicaments courants causant une interaction avec la méthadone

| | |
|--|---|
| Principaux médicaments menant à un surdosage | fluconazole, kétoconazole, amiodarone, ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, antidépresseurs tricycliques |
| Principaux médicaments menant à un sousdosage | déxaméthasone, phénobarbital, rifampicine, phénytoïn, carbamazépine, spironolactone, |

Excrétion

On retrouve deux métabolites principaux de la méthadone qui sont inactifs et excrétés par voie fécale : la méthadone peut donc être utilisée en insuffisance rénale même sévère. Une fraction minime de méthadone se retrouve inchangée dans l'urine (modulé par le pH du liquide tubulaire). On recommande néanmoins la prudence en présence d'une insuffisance rénale avancée si la dose quotidienne est élevée (> 55 mg/jour).



Coût

La méthadone n'est pas un médicament dispendieux. Elle possède des caractéristiques qui en font un agent très utile, pouvant remplacer avantageusement des molécules plus onéreuses [20].

Effet spécifique de la méthadone

La dualité de l'effet de la méthadone en fait une molécule exceptionnellement utile pour le soulagement de la douleur en clinique, lorsqu'il existe une composante neuropathique. Ceci est bien démontré chez l'animal [60]. Pourtant ni les analyses Cochrane de 2007 [61] portant sur des malades porteurs de cancer ni celle de Haroutinian [62] portant sur des malades non cancéreux ne permettent de démontrer chez l'homme une efficacité supérieure à la morphine (tenant compte de la différence de puissance entre les deux médicaments). Cependant la diversité méthodologique des études regroupées ne permettait pas de faire de vraies métaanalyses. De plus, les études publiées ne présentaient pas spécifiquement des patients porteurs de douleurs neuropathiques. Dans une population générale, on retrouve seulement 7% des patients qui présentent de la douleur neuropathique [63]. En absence de douleur neuropathique, c'est donc essentiellement l'effet μ de la L-méthadone qui est observé, un effet comparable à celui de la morphine et qui se produit sur les mêmes sites : on ne peut donc pas trouver de supériorité d'un agent sur l'autre. Il faut également se souvenir que la diversité génétique populationnelle s'appliquant aux anti-NMDA ou aux cytochromes vient diversifier la réponse observée avec la méthadone.

Au contraire, si les populations étudiées comprennent surtout des patients avec une composante neuropathique, la méthadone apparaît beaucoup plus efficace que la morphine seule, l'effet sur le NMDA venant ajouter à l'effet analgésique observé. En Norvège, les patients placés sous méthadone pour contrôler une douleur neuropathique liée au cancer ont un meilleur soulagement et en prennent encore deux ans après [64]. En 2012 il existait encore trop peu d'étude de grande amplitude chez l'homme pour faire une solide métaanalyse [65]. Son efficacité fait pourtant partie de l'expérience courante en soins palliatifs [66] et émane des différentes études présentées ici.

Équivalence opioïde

La L-méthadone a un effet analgésique comparable à 10 fois celui de la morphine chez le rat in vivo [60]. La DL-méthadone (50% de L méthadone) est un analgésique opioïde qui est donc environ 5 fois plus puissant que la morphine (L-morphine). Ce rapport est constant à faibles doses en absence de douleur neuropathique. Ainsi, 1 mg de DL méthadone a grossièrement le même effet que 0,5 mg de L-méthadone [67] ou que 5 mg de morphine (ou 1 mg d'hydromorphone) pris par la même voie. La conversion entre opioïdes comme le calcul des entredoses est alors simple. Mais tel n'est pas le cas lorsqu'une douleur neuropathique significative est présente et qu'un opioïde est prescrit à doses élevées. Plus la douleur neuropathique est importante et plus la dose d'opioïde consommée est grande, plus la méthadone

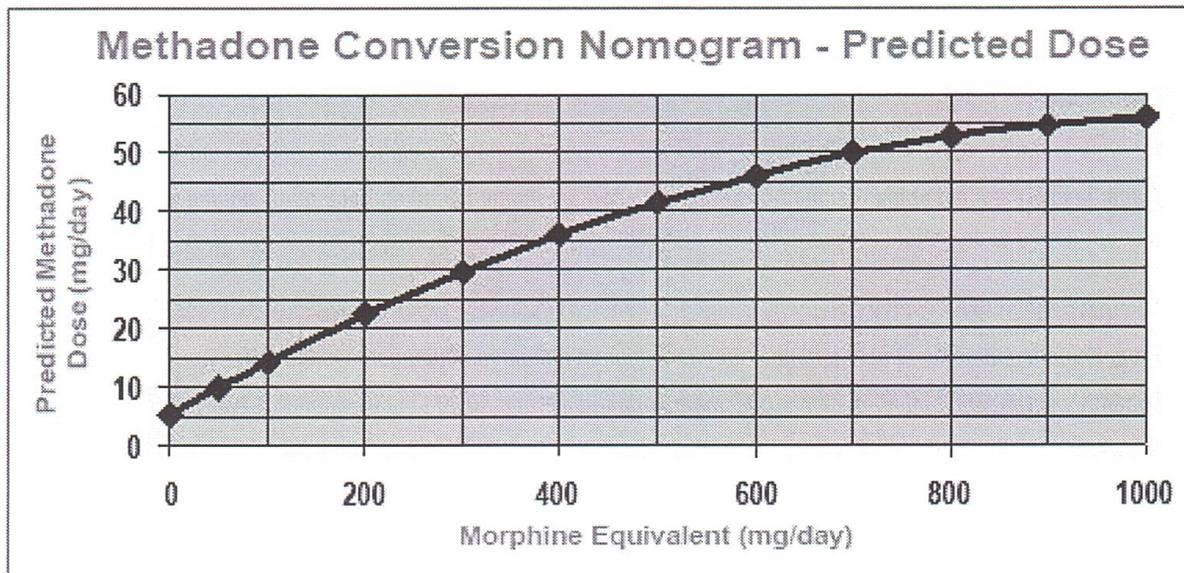
devient efficace (Figure 2), probablement parce que la fraction D amène un effet spécifique anti-NMDA de plus en plus prédominant. L'équivalence morphine/DL-méthadone po est de 5 :1 (à équivalent morphine inférieur à 100 mg/j), mais augmente à 10 :1 (entre 100 et 300 mg/j d'équivalent morphine) puis à 20 :1 à plus haute dose d'équivalent morphine [68-70].

Trois modes d'utilisation de la méthadone

1 - Conversion d'opioïdes vers la méthadone seule

La méthadone est souvent utilisée pour faire face à des situations d'escalade d'opioïdes dans le contexte de l'établissement d'une hyperalgésie et, dans ce contexte, il faut le plus souvent effectuer une rotation d'opioïde vers la méthadone seule. Cette rotation implique des calculs d'équivalence qui sont notoirement difficiles, puisque la puissance de remplacement de la méthadone varie en fonction de la dose de l'opioïde initial, de l'intensité de la douleur neuropathique présente et de la pharmacodynamie particulière chez le sujet en question.

Fig 3. Nomogramme de conversion morphine : méthadone



Toombs, JD. Methadone dosing for chronic pain in ambulatory patients. A clinician's perspective. <http://www.Pain-topics.com>

Le concept d'équivalence qui est si simple [40] avec une médication pure est plus complexe à appliquer lorsque deux médicaments sont coadministrés (D- et L-méthadone) et agissent de façon complémentaire à des sites différents. Ce nomogramme est néanmoins utile et permet en plus de



calculer l'ajustement des entredoses requis par l'addition de méthadone. L'effet de l'âge sur les équivalences utilisées pour la rotation n'a pu être mis en évidence [71].

Tableau 4. Indications cliniques pour utiliser la méthadone comme opioïde principal

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

Procédures rapportées de conversion

La conversion opioïde vers la méthadone a été la méthode normale d'utilisation longtemps. Elle est toujours requise dans les cas d'hyperalgésie. Cette conversion mène à un remplacement de l'opioïde principal vers la méthadone. Plusieurs des méthodes proposées pour effectuer la conversion ont été rapportées [40, 68, 72-74] revues et critiquées par Pollock en 2011 [75]. Cette diversité d'approche reflète la singularité individuelle qui conduit à une large fourchette de doses efficaces.

La méthode suivante nous semble la plus simple :

1. Calculer la charge moyenne en opioïde en équivalent morphine po/24 heures au moyen des observations des 2 ou 3 derniers jours;
2. Calculer la dose équivalente de méthadone (avec un rapport morphine : méthadone de 5 à 20 :1 selon les doses en causes. Voir le nomogramme de Toombs);
3. Cesser l'opioïde à remplacer et donner la dose journalière de méthadone en trois doses par prises orales aux 8 heures;
4. Les entredoses, calculées à 10% de la dose quotidienne d'équivalent morphine (EM), seront données avec un opioïde courte action autre que l'opioïde initial ou, plus rarement avec de la méthadone (prudence, car c'est un opioïde à longue action : la prise d'entredoses sera prescrite

aux 4 heures et non aux deux heures!) [20]. Il convient alors de prescrire le nombre maximal d'entredoses de méthadone que le patient peut recevoir par jour.

Les autres procédures publiées présentant une rotation sur trois jours présentées dans la littérature citée plus haut sont sécuritaires et utiles. Nous ne les discuterons pas plus avant étant donné notre intérêt ici sur l'utilisation en coanalgie.

2 - La méthadone en coanalgie

La méthadone est efficace pour traiter la douleur neuropathique cancéreuse ou non cancéreuse ainsi que l'hyperalgésie. L'ajout d'un peu de méthadone en coanalgie, c'est-à-dire en petites doses ajoutées par-dessus les doses existantes d'opioïdes, ne change pas beaucoup la charge en opioïdes agissant sur les récepteurs, μ mais introduit un agent anti-NMDA susceptible de potentialiser l'effet de ces opioïdes conventionnels [76]. La coanalgie vise donc à introduire de la D-méthadone en limitant la quantité de méthadone administrée à la plus petite dose efficace. Ceci est vu comme plus sécuritaire qu'une rotation complète vers la méthadone. L'expérience clinique de la coanalgie à la méthadone le confirme.

Tableau 5. Avantages de la méthadone en coanalgie

| |
|---|
| 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 |

En effet, la littérature fournit maintenant de plus en plus d'évidences dans ce sens, et McKenna le propose formellement [77]. L'addition de petites doses de méthadone en coanalgie par-dessus un opioïde conventionnel s'est avérée utile chez des patients avec une douleur neuropathique non cancéreuse [78] ou cancéreuse [79]. Mc Kenna, rapporte 10 cas de douleurs sévères où l'addition de méthadone à moins de 15 mg/jour aux opioïdes déjà utilisés a été effectuée et montre l'efficacité de ces petites doses [77]. Haughey présente 3 cas chez qui la coanalgie améliore considérablement le confort [80]. Wallace 2013 ajoute 2-15 mg/jour de méthadone à 300 mg/jour d'EM et démontre un effet positif chez des patients avec douleur neuropathique [81]. Notre expérience à l'Hôpital Notre-Dame du CHUM indique qu'un soulagement adéquat de la douleur



neuropathique est souvent obtenu avec des petites doses de méthadone (1/2 à 1/5 de la dose requise pour une rotation vers la méthadone), donc à moindre risque [82]. Il nous manque encore cependant d'études de grande envergure méthodologiquement inattaquables pour démontrer définitivement que cette voie est sécuritaire et efficace.

À cause de sa longue demi-vie, des variations interindividuelles importantes, des complications reliées aux interactions médicamenteuses qui surviennent parfois quand la méthadone est prescrite comme seul opioïde (rotation), etc., la méthadone a été perçue comme relevant d'une pratique surspécialisée [61]. L'utilisation en coanalgie simplifie beaucoup son utilisation sécuritaire. Il convient cependant de suivre les principes expliqués ici (Tableaux 5 à 10).

Tableau 6. Principes généraux pour l'utilisation de la méthadone en coanalgie

| |
|---|
| 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, ou considérer 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 |

3 - La méthadone en minidoses pour éviter l'hyperalgésie

Dans une autre étude [83]), des petites doses de méthadone (2.5 à 15 mg/jour) avec de l'halopéridol (Haldol) sont utilisées d'emblée en coanalgie avec un opioïde conventionnel (5 mg d'équivalent morphine *6= 30 mg/j po) chez 93 patients de soins palliatifs. Ce régime a permis un bon contrôle de la douleur sans escalade des doses ni apparition d'hyperalgésie. La contribution de l'effet de l'halopéridol est ici incertaine. D'autres auteurs montrent que l'effet de la méthadone surajoutée en petite dose prévient l'hyperalgésie [84]. Nous pensons cependant qu'une prescription adéquate d'opioïdes évitant tout surdosage est la façon normale d'éviter l'hyperalgésie.

Les avantages et désavantages de l'utilisation de méthadone sont présentés au Tableau 6.

Tableau 7. Avantages et inconvénients de la méthadone

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

EFFICACITÉ DE LA MÉTHADONE À FAIBLE DOSE CHEZ L'HOMME ADULTE

Douleur neuropathique non cancéreuse

La méthadone à faible dose est particulièrement utile pour contrôler la douleur neuropathique pure [85] que l'on retrouve dans les lésions post herpétiques [86], la névralgie trijumeau [85, 87], la neuropathie diabétique [88] ou d'autres conditions non cancéreuses [89]. La DL-méthadone produit alors à la fois l'effet d'un opioïde conventionnel (forme L) et un effet anti-NMDA (forme D). On peut l'utiliser seule ou avec des gabapentinoïdes en coanalgie. Nous avons suivi des patients qui se sont trouvés remarquablement soulagés avec des doses très inférieures à 15 mg par jour (en trois prises de 0,5 à 5 mg). Elle peut aussi être utilisée en analgésie post op [90].

Nous présentons ici un cas clinique concret permettant d'illustrer le mode d'administration et la réponse à la méthadone donnée pour une douleur neuropathique non cancéreuse.

Les principes utilisés pour calculer les équivalences entre opioïdes et les entredoses sont présentés ailleurs [91].



Cas illustratif 1. Une douleur neuropathique non cancéreuse

Un homme de 68 ans, est porteur d'une névralgie du trijumeau droit depuis plusieurs années. Il a été opéré neurochirurgie avec une réponse partielle maintenant disparue. Il nous est référé par son neurologue, car il est devenu intolérant au Tégrétol (carbamazépine) qui lui provoque un SIADH. Le Tégrétol est cessé depuis quelques jours.

Lors de la première rencontre, il souffre d'une douleur lancinante à 7/10 avec des pics fréquents à 10/10. Il présente une allodynie faciale droite sévère et un tableau dépressif avec des idées suicidaires.

Médication initiale

Oxycontin (oxycodone LA, (Longue Action), pas de l'oxynéo)

10 mg BID = 20 mg/j = 40 mg po d'équivalent morphine avec un ratio oxycodone : morphine de 1 : 2.

Entre-doses : 4 Oxycodone CA (Courte Action) 10 mg par jour = 40 mg/j = 80 mg/j po équivalent morphine. (Attention : les entredoses ne sont pas ici appropriées à la dose d'oxycodone LA, mais prises ainsi par le malade à cause de la douleur mal soulagée. Il aurait dû recevoir des entredoses de 2 mg d'oxycodone CA po en fonction de la dose de LA prise).

Il prend donc au total 120 mg d'équivalent morphine po/j.

Il ne présente aucun signe de surdosage opioïde.

Il n'est pas soulagé, très affecté et veut mourir.

Nous ajoutons à la médication

Methadone 2 mg TID en co-analgésie

Nous ne changeons pas les entredoses

Résultats

Après 3 jours la douleur a diminué à 1-2/10

Après 10 jours, il cesse spontanément l'oxycodone LA et CA

Le patient demeure soulagé!

Suivi durant 12 mois, il demeure soulagé sans opioïdes conventionnels.

- *Notons que si nous avons effectué une rotation vers la méthadone, il aurait fallu lui donner 16 mg de méthadone par jour (calculé à 70% de l'équivalence pour une dose de 80 mg donc < 100 mg/j d'équivalent morphine po et avec une équivalence morphine : méthadone de 5 :1 (voir nomogramme).*
- *En coanalgie il n'a reçu que 6 mg méthadone par jour et la quantité totale d'équivalent morphine additionnel consommée est passée à 0 mg/j. Il reçoit maintenant 30 mg/j d'équivalent morphine sous forme de méthadone seule.*

Douleur neuropathique cancéreuse

Plusieurs études montrent l'efficacité de la méthadone à faible dose pour contrôler la douleur neuropathique chronique surgissant dans le contexte du cancer [20, 47, 89, 92]. Dès 2005 Altier puis Moulin [78, 87] démontrent que des patients résistants aux opioïdes conventionnels peuvent répondre à la méthadone. La revue de Leppert [93] est éclairante sur son efficacité. Une rotation prudente permet un meilleur contrôle de la douleur [94]. Utilisée comme seul analgésique à petite dose ou en coanalgie avec autre opioïde chez des patients palliatifs [39, 77, 80, 81, 83] la méthadone s'est également avérée très efficace. Il y a cependant des cas où la dose requise de méthadone est élevée [41].

On peut aussi utiliser la méthadone per voie sublinguale comme entredose pour soulager des épisodes douloureux d'allure neuropathique (break through pain) [95, 96] surtout dans la phase de titration initiale. On retiendra ici qu'il ne s'agit pas d'un opioïde à courte action et que le délai entre les entredoses doit donc être de 4 à 6 heures, et non de deux heures comme avec un opioïde à courte action.

Nous présentons ici un cas clinique concret permettant d'illustrer le mode d'administration et la réponse à la méthadone donnée pour une douleur neuropathique cancéreuse.

Cas illustratif 2. Une douleur neuropathique cancéreuse

Un homme de 68 ans est porteur d'un cancer au lobe supérieur pulmonaire G avec syndrome de Pancoast et de multiples métastases osseuses. Il est aussi porteur de métastases cérébelleuses avec récurrence post radiothérapie. Il se présente à l'urgence avec des douleurs intenses évoluant en pic au bras gauche et irradiant du cou jusqu'au coude. Il est incapable de monter les bras en l'air et incapable de tousser, car sa douleur augmente à 8/10 au bras et au cou. On note une forte allodynie cutanée à l'épaule gauche et au cou et au bras gauche. Il a une longue histoire de consommation de substances variées et il a pris de la méthadone pour sevrage à deux reprises, la dernière il y plus d'un an.

Une IRM montre une compression médullaire cervicale sur 22 mm.

Une radiothérapie au niveau cervical a déjà été effectuée et n'est pas répétable.



Médication à l'admission,

HydromorphContin 6 mg BID = 12 mg/j po (hydromorphone LA)

ED de dilaudid 1 mg po (il en prend 8/jour) = 8 mg po (hydromorphone CA)

12 + 8 = 20 mg/j HM (1mg hydromorphone = 5 mg morphine)

Il prend donc 20*5 = 100 mg d'équivalent morphine po/j

Lyrica 75 mg q 8h po

Acétaminophène 325 mg q 4h (1,9 g/j) po

Il répond partiellement aux ED et ne présente pas de signes de surdosage. À cause du mauvais contrôle de la douleur, il est déprimé. Il ne veut pas retourner à domicile où il vit seul.

Modification de la médication

Une coanalgie à la méthadone est débutée en plus des opioïdes en cours. Nous débutons de la DL-méthadone 3 mg TID q 8h po. La dose choisie est inhabituellement haute en raison du contexte de consommation. Nous avons donc ajouté 3 x 3 = 9 mg po de DL-méthadone à son régime journalier : ceci correspond à 9 x 5 = 45 mg d'équivalent morphine de plus.

Nous ne changeons pas les entredoses pour le moment.

Résultats

Après 3 jours on note :

Une disparition des douleurs en pics aux bras et une régression significative de l'allodynie

Une mobilisation normale des bras

Aucune évidence de surdosage

La douleur moyenne est descendue autour de 1-2/10, et il ne prend qu'une seule entre-dose par jour (5 mg d'équivalent morphine). Nous réduisons alors la méthadone à 2 mg po TID (donc à 30 mg d'équivalent morphine). On aurait pu réduire aussi l'hydromorphone et laisser la méthadone inchangée.

Nous concluons à un effet puissant anti NMDA de la D-méthadone en coanalgie.

Le malade a congé et est transféré en CHSLD où il décédera relativement confortable quelques semaines plus tard.



Notons que si nous avions effectué une rotation vers la méthadone, il aurait fallu lui donner 20 mg de méthadone par jour (calculé pour une dose 100 mg/j d'équivalent morphine prise po et avec une équivalence morphine : méthadone de 5 :1 (voir nomogramme)).

En coanalgésie il n'a reçu que 9 mg méthadone par jour et la quantité totale d'équivalents morphine consommée est passée de 100 mg/j avant à 90 mg/j après obtention d'un état stable.

La coanalgésie à la méthadone a permis de contrôler la douleur, de limiter l'utilisation d'opioïdes et de protéger contre une hyperalgésie en s'adressant au problème neuropathique à moindre dose de méthadone.

Tolérance et Douleur hyperalgésique : un continuum renversé par la méthadone

Tolérance. L'utilisation prolongée d'opioïdes au-delà des besoins analgésiques va induire une tolérance (perte partielle ou totale de l'effet spécifique de l'opioïde) avec le temps [97]. Celle-ci repose chez l'animal sur une internalisation et une désensibilisation de la famille des récepteurs μ liants l'opioïde en cause (liaison à la β arrestine, phosphorylation, etc..). Ce phénomène est relié à une activation du récepteur NMDA et est donc renversé chez l'animal par l'ajout kétamine [98, 99]. La D-méthadone fait de même.

Hyperalgésie. Si l'opioïde continue d'être administré au-delà des besoins analgésiques, une hyperalgésie apparaît progressivement. La balance de l'effet produit par les récepteurs couplés avec une protéine G stimulant (Gs) ou inhibant (Gi) la douleur change lentement pour annuler l'effet analgésique (Gi) ou même faire ultimement apparaître un effet pronociceptif de l'opioïde (Gs) [98]. La tolérance était en fait le début d'un phénomène d'hyperalgésie [100]. La même tolérance se produit sous l'effet d'un surdosage chez l'homme et l'excellente analyse de Fishbain [101] le confirme. Il faut noter que la présence d'endorphines normales (chez l'homme ou l'animal sain) mène beaucoup plus facilement à un surdosage chronique et donc à une tolérance précoce aux opioïdes (la somme des opioïdes endogènes et exogènes étant plus grande) que chez les malades déplétés en endorphines (Figure 1). Ces derniers devront recevoir plus d'exorphines (opioïdes exogènes) pour produire un surdosage aigu ou initier une tolérance chronique. L'arrêt de l'opioïde responsable de l'hyperalgésie et l'introduction de la méthadone (équivalent kétamine par sa forme D-méthadone) est très efficace pour prévenir ou corriger la situation hyperalgésique, souvent avec des doses bien inférieures à celles que les protocoles de conversion proposent [102, 103].

Nous présentons ici un cas clinique concret permettant d'illustrer le mode d'administration et la réponse à la méthadone donnée pour corriger une hyperalgésie.



Cas illustratif 3. Une hyperalgésie pure

Patiente de 62 ans, avec cancer rectum opéré depuis 2 ans. Elle est porteuse d'une maladie de Crohn et d'une iléostomie depuis 25 ans.

Hypercalcémie modeste fluctuante (sous Ca++ et Vit D!)

Elle se plaint de douleurs sourdes périmrectales constantes, mais qui augmentent depuis quelques semaines avec escalade de prise d'entredoses. Elle note une perte de l'efficacité des entredoses, mais pas une augmentation marquée de sa douleur rectale.

Elle est suivie en chirurgie digestive qui nous demande une consultation en soins palliatifs pour optimiser l'analgésie.

Sa médication

Rx: Oxycontin 20 mg TID po = 60 mg d'oxycodone LA

Entre-doses : Oxycodone CA 6 mg po (maintenant pris 5 fois par jour) = 30 mg

Elle consomme donc un total de 90 mg = 180 mg d'équivalent morphine po

Co-analgésie : Lyrica 50 mg TID; Tylenol 650 mg QID

On découvre au questionnaire que la patiente CROQUE sa médication longue action!

Elle est donc surdosée 3 fois par jour!

On retient la perte d'effet des entredoses!

Elle ne présente pas encore de douleurs cutanées.

Parce qu'elle se surdose trois fois par jour, on retient la possibilité d'une Hyperalgie Induite par Opiacés (HIO)

Modification de la médication

Nous décidons de cesser l'oxycodone et de changer d'opioïdes dans un premier temps. Nous décidons d'utiliser du fentanyl transdermique pour court-circuiter le tube digestif le plus possible (cancer digestif bas) et de réduire les doses dans un contexte d'hyperalgésie suspectée.

Équivalence : 180 mg/j morphine po = 90 mcg/h Fentanyl td

Devrait avoir environ 60 mcg/h q 72h (70% de la dose) de Fentanyl td

Nous effectuons une rotation avec 25 mcg/h, 1/3 de la dose équivalente calculée : ceci est une diminution majeure des doses dans un contexte d'hyperalgésie suspectée.



Des entredoses de morphine 5 mg po q 2h prn sont prescrites.

Résultats

3 jours après, la patiente est franchement surdosée: elle dort +++

Un MD de soins palliatifs à domicile enlève le timbre.

20 jours après, elle ne prend aucun opioïde : elle est bien contrôlée avec le Lyrica et le tylenol seulement. Nous concluons à une HIO pure. Nous n'avons pas eu à introduire de méthadone.

TRAITER LA DOULEUR NEUROPATHIQUE CHEZ L'ADULTE

Si la douleur neuropathique est le résultat d'une douleur prolongée

Si la douleur neuropathique est le résultat d'une douleur prolongée mal soulagée, on considérera

- 1- un ajustement des doses ou une rotation de l'opioïde principal;
- 2- la prescription d'une coanalgie appropriée (prégabaline (Lyrica) gabapentin (Neurontin) antidépresseur, antiinflammatoire);
- 3- l'adjonction de formes topiques d'analgésiques susceptibles d'aider localement (kétamine, antiinflammatoire, xylocaïne, autres);
- 4- l'ajout d'un médicament anti-NMDA comme la méthadone en plus de l'acétaminophène déjà présent si ces mesures ne suffisent pas.¹

L'acétaminophène a des propriétés antineuropathiques modestes, mais utiles [104, 105] dont le mécanisme n'est pas entièrement élucidé. Cet effet passe par une action anti-NMDA, par l'inhibition de la production du NO [106] ou encore par le système cannabinoïde [107]. Notons que le granisétron et les autres molécules de cette famille abolissent l'effet analgésique de l'acétaminophène chez l'homme [108] suggérant une voie d'action sérotoninergique.

Si la douleur neuropathique est le résultat d'une atteinte directe du nerf

Si la douleur neuropathique est le résultat d'une atteinte directe du nerf (envahissement, compression ou inflammation sévère) on considérera une rotation d'opioïdes et on procédera plus précocement à l'ajout d'une médication anti NMDA (méthadone, kétamine) en plus des gabapentinoïdes déjà en place. On considérera parfois l'ajout de dexaméthasone (Décadron) pour décompresser le nerf. On tiendra compte des effets propres du dexaméthasone sur le métabolisme de la méthadone (selon la dose et la durée du traitement avec la dexaméthasone).



Les patients ayant une contribution NMDA significative à leur douleur peuvent répondre de façon marquée à de très petites doses de méthadone (répondeurs). Ceux qui ont plus de douleur somatique ne répondront pas de façon aussi claire (non-répondeurs).

Il faut se rappeler que, chez un malade présentant une douleur neuropathique mal soulagée par des doses importantes d'un opioïde conventionnel, l'apport d'un anti-NMDA peut être rapidement efficace et réduire la douleur rapidement. Ceci est susceptible de faire apparaître ou d'exagérer des signes de surdosage dus à l'opioïde conventionnel maintenant administré en excès majoré. C'est pourquoi on recommande une surveillance particulière au cours des deux premiers jours de traitement avec un anti-NMDA.

Si la douleur neuropathique est le résultat d'une hyperalgésie.

Les malades anxieux qui cherchent à prévenir une douleur appréhendée plutôt qu'à réduire une douleur existante avec leurs entredoses, ceux qui voient leur douleur diminuer sans qu'on ait procédé à un ajustement à la baisse de leur médication, ceux qui sont des consommateurs d'opioïdes (anciens ou actifs) pourront vivre une surconsommation occulte ou évidente d'opioïdes. Exposés à des doses excessives, ils vont développer les mécanismes de défense contre celui-ci. Cliniquement, l'opioïde devient de moins en moins efficace et on assiste à une escalade du nombre d'entredoses utilisées pour obtenir le même effet analgésique avec parfois apparition d'effets indésirables tels myoclonies, somnolence, etc. Si ce phénomène est plus avancé, l'opioïde en cause peut générer lui-même de la douleur en changeant la balance entre les protéines G activatrices et inhibitrices de la douleur couplées aux récepteurs μ . Voilà que les entredoses accroissent maintenant directement la douleur et/ou qu'une douleur allodymique généralisée se déclare. Souvent la peau devient douloureuse même aux endroits cliniquement sains : cela est un signe important à rechercher. Cette évolution demande une réponse immédiate.

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 retrospectif) |



Dans le cas d'une hyperalgésie, on réduira ou on arrêtera immédiatement l'opioïde en cause et on effectuera le plus souvent une rotation vers la méthadone seule (nous utilisons souvent une dose de départ à 50% du calcul d'équivalence). Les entredoses sont données en méthadone ou dans un autre opioïde de courte durée en face duquel le patient est naïf. Nous présentons ici un cas clinique concret illustrant le mode d'administration et la réponse à la méthadone donnée pour une hyperalgésie suspectée chez un patient consommateur.

Cas illustratif 4. Une hyperalgésie à l'hydromorphone

Un homme de 55 ans, est suivi pour un mélanome multimétastatique.

Il présente des douleurs neuropathiques aux membres supérieurs et inférieurs qui s'aggravent en dépit du fait que les masses métastatiques cutanées aient régressé d'environ 30% depuis une chimiothérapie récente. La maladie semble mieux, mais la douleur est pire.

Il consulte pour obtenir un meilleur contrôle de douleur : ses entredoses sont devenues inefficaces. C'est un ancien consommateur récréatif et il prend ses ED régulièrement aux 4 heures par voie sc. Il ne présente pas de signes de surdosage, mais de l'allodynie aux membres inférieurs. Nous suspectons une évolution vers une hyperalgésie aux opioïdes.

Sa médication

Dilaudid (hydromorphone) 12 mg sc q 4 h sic = 72 mg/j sc

Entre-doses : Dilaudid 6 mg sc q 4h (6/j sic) 36 mg/j sc

Total : 108 mg d'hydromorphone CA sc = morphine 540 mg/j sc (ou 1080 mg po)

Lyrica 75 mg TID

Décadron 4 mg TID

Tylenol 650 mg QID

Modification de la médication

Nous décidons de procéder à une rotation d'opioïdes et d'introduire de la méthadone.

Nous commençons par ajouter 2 mg de DL méthadone TID pour 2 j

Puis nous cessons le Dilaudid et effectuons une rotation vers Fentanyl 125 mcg/h

Dose de fentanyl théoriquement requise : $540 \times 0,7 = 378$ mcg/j (nous donnons 70% de la dose équivalente lors de la rotation vers un nouvel opioïde pour tenir compte d'une tolérance partielle à l'opioïde original). Dans ce cas de suspicion d'hyperalgésie, nous réduisons davantage la dose équivalente pour obtenir une prescription de 125 mcg/h de Fentanyl.



Dose prescrite : 125 mcg/h = (1/3 de la dose équivalente :)

Entredoses d'oxycodone 10 mg q 2 h po PRN

La méthadone est maintenue à 2mg po aux huit heures.

Résultats

Le patient note une réduction rapide de sa douleur: Il ne prend plus que 4 entredoses par jour 3 jours après l'introduction de la méthadone. La rotation vers le Fentanyl est effectuée comme prévu au jour 3

Le patient redevient confortable et prend 2 entredoses par jour par la suite.

Il ne présente aucun signe de surdosage

Il répond normalement à l'oxycodone

Il retourne à domicile et sera suivi en externe pendant plusieurs mois.

Notons que si nous avions effectué une rotation vers la méthadone, il aurait fallu lui donner 54 mg de méthadone par jour (calculé pour une dose de 1080 mg/j d'équivalent morphine prise po et avec une équivalence morphine : méthadone de 20 :1 (voir nomogramme)).

En coanalgésie il n'a reçu que 6 mg méthadone par jour et la quantité totale d'équivalents morphine additionnels consommée est passée de 1080 à 250 + 40 mg + 30 mg = 320 équivalent morphine/j dont 30 mg/j d'équivalent morphine sous forme de méthadone.

Les entredoses devraient être de 32 mg de morphine ou 16 mg d'oxycodone aux 2 heures prn (10% de la dose journalière d'opioïdes), mais nous avons laissé 10 mg parce que cela suffisait au confort.

Il est malgré tout possible qu'un excès de méthadone puisse entraîner aussi, dans certaines circonstances rares, un tableau hyperalgésique qui répondra à une baisse des doses administrées. Nous avons vu un patient traité avec succès pour une hyperalgésie à l'hydromorphone répondre à la rotation vers la méthadone puis redevenir hyperalgésique jusqu'à ce que la méthadone elle-même soit abaissée. La littérature rapporte quelques cas semblables chez l'animal [109]. La physiopathologie en cause n'est pas claire.

Ajouter de la kétamine ?

La kétamine est l'agent anti-NMDA de référence. Comme la méthadone, il s'agit d'un mélange racémique. Elle permet d'éviter le développement de tolérance aux opioïdes et renverse l'hyperalgésie chez l'animal [110-113] et chez l'homme [111, 114, 115]. Sa forme liquide, destinée à un usage par voie parentérale, permet aussi son utilisation po. Il est possible de l'administrer aussi par voie sc. (On peut aussi utiliser une préparation magistrale faite par le



pharmacien (on fait une préparation dosée à 5mg/ml dans du sirop simple ou dans l'eau). On peut faire une demande de remboursement comme patient d'exception auprès de la RAMQ et certaines compagnies d'assurance remboursent les frais de la préparation.) On associe habituellement une benzodiazépine ou de l'halopéridol pour éviter un effet dissociatif parfois observé, surtout à plus hautes doses. Elle n'est pas remboursée et donc est chère pour le malade. Une demande de patient d'exception peut être faite dans ce cas, mais il y aura un certain délai avant d'avoir une réponse à la demande, qui ne sera pas nécessairement acceptée.

Bien que la kétamine et la méthadone (forme D) agissent probablement sur le même site d'inhibition allostérique du NMDA et sont donc possiblement compétitives entre elles, quelques études montrent que la combinaison de ces deux bloqueurs NMDA peut être profitable [116]. Nous ne pensons pas que cela soit une pratique appelée à se répandre.

Il faut se souvenir que la douleur peut rester mieux contrôlée longtemps après avoir cessé la kétamine. L'ajout de gabapentinoïdes améliore aussi le contrôle de la douleur neuropathique chez les patients sous méthadone [117, 118].

UTILISATION CLINIQUE DE LA MÉTHADONE EN SOINS PALLIATIFS

Pour la douleur neuropathique

En coanalgesie, on utilisera une titration prudente de méthadone, surtout chez les patients naïfs aux opioïdes, de l'ordre de 0,5 à 2 mg par 8h (1,5 à 6 mg/jour). On tiendra compte de la présence de la méthadone pour le calcul des entredoses. Comme chez les patients tolérants aux opioïdes ou hyperalgésiques qu'on veut mettre sous méthadone comme principal opioïde, on s'inspirera pour ce faire du nomogramme de conversion de Toombs [20] et des ratio morphine : méthadone présentés plus haut. La médication est ajustée aux 3-5 jours.

La méthadone est donnée po en comprimés ou en solution de 1mg/ml. Celle-ci est facile d'utilisation, stable et sécuritaire. La voie transmuqueuse est particulièrement utile en soins palliatifs quand la voie po est impossible. Elle exige une concentration de 10 ou de 50 mg/ml pour maintenir un volume de charge de moins de 0,5 ml quelle que soit la dose. Les prescriptions doivent être très claires pour éviter toute erreur d'administration : la longue demi-vie exige cette précaution, particulièrement avec la forme de 10 ou 50 mg/ml utilisée en tm.

Pour la dyspnée

La méthadone est rarement utilisée pour soulager la dyspnée, un opioïde à courte action étant souvent préféré.

Pour la toux

La méthadone peut-être utilisée pour ses effets anti-tussifs comme les autres opioïdes. Cet usage est très mal documenté. Le Cophylac, utilisé en soins palliatifs pour les toux rebelles, contient de la norméthadone et de l'hydroxyéphédrine.



Pour le ténesme rectal

La méthadone offre une solution pour les problèmes graves de ténesme rectal associé à un cancer de l'anوس ou du sigmoïde [119].

Rince-bouche analgésique

L'utilisation de la méthadone en rince-bouche analgésique (gargarisme avec 5 ml d'une solution de méthadone à 1 mg/ml) est rapportée dans la littérature pour traiter la mucosite post radiothérapie dans les cas de cancer ORL [120]

Tableau 9. Pour prescrire la méthadone en coanalgie, il faut....

| |
|---|
| Être détenteur d'un permis spécifique du Collège des Médecins du Québec |
| Évaluer la douleur neuropathique initiale (intensité de la douleur de base et des pics, fréquence des pics, surface de l'allodynie tactile ou au froid, manoeuvres déclenchantes) |
| Évaluer l'état cognitif de base du patient et son habileté à effectuer des tâches mentales simples (dire les mois à l'envers, calcul, épeler,...) avec la médication actuelle (pour établir un point de comparaison pour les évaluations futures) |
| Optimiser la coanalgie |
| Évaluer la médication déjà présente et les effets potentiels d'un retrait éventuel de ces médicaments sur le métabolisme de la méthadone prescrite (réduire ou accélérer le métabolisme de la méthadone) |
| Si jugé cliniquement pertinent, faire un ECG avant la prise de méthadone puis 7-15 jours après. Ceci peut être considéré si la dose de méthadone est significative (plus de 50 mg/jour), si le QT est déjà long ou si le malade prend déjà un médicament qui allonge le QT avant l'introduction de la méthadone. Cette précaution est souvent non appliquée en contexte de soins palliatifs terminaux, pour les malades à domicile. |
| Maintenir l'opioïde principal, de préférence en Longue Action (libération prolongée) |
| Commencer avec de doses petites (0,5-2 mg TID) de méthadone |
| Utiliser les ED de l'opioïde principal en forme courte-action aux doses ajustées pour l'apport de méthadone dans la prise journalière totale d'opioïde (donc calculer 10% de la dose totale) |



| |
|---|
| d'opioïde quotidien incluant l'opioïde principal et la méthadone) |
| Si le malade est hospitalisé, faire une note au dossier pour avertir les confrères de considérer la présence de méthadone pour leurs prescriptions futures (ajouts ou retraits de médicaments) |
| 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. |
| Augmenter lentement aux 3-5 jours jusqu'à obtention d'un effet optimal |
| Toujours évaluer l'habileté cognitive avant d'augmenter les doses |
| Considérer réduire la dose de 20% si on note une réduction adéquate de la douleur neuropathique après 3-5 jours (les sites de stockage tissulaires étant maintenant saturés) |
| Remettre au malade des informations sur la méthadone destinées au médecin qui le suivra à domicile (attention aux nouveaux médicaments !) |
| N'ajuster les doses qu'aux semaines ad obtention de la dose de maintien. |
| Toujours faire une évaluation cognitive avant de changer les doses. |
| Recommander au patient de rapporter tout état de somnolence au personnel soignant |
| Surveiller et traiter la constipation |
| Recommander au patient d'éviter la conduite automobile [121, 122] tant qu'il n'est pas parfaitement stabilisé ou s'il y a changement de doses |
| Administrer la méthadone par voie transmuqueuse si la route orale devient impossible (même si le malade est comateux en raison de l'évolution de sa maladie) |



TRAITER LA DOULEUR NEUROPATHIQUE CHEZ L'ENFANT

Bien que marginal, l'usage de la méthadone en douleur pédiatrique répond, en général, aux mêmes indications que celles rencontrées auprès de la clientèle adulte. L'équipe de Roth [123] a publié en 2013, les résultats d'un sondage effectué auprès d'oncologues pédiatriques. La majorité des répondants déclaraient utiliser la méthadone chez moins de 10% de leurs patients. Le principal obstacle perçu par les cliniciens était leur manque de familiarité avec la pharmacologie du médicament. En effet, les articles traitant de ce sujet sont peu nombreux et regroupent essentiellement des séries de cas ou des compilations rétrospectives de patients présentant des douleurs chroniques réfractaires, avec ou sans composante neuropathique. La série du Dre Anghelescu, au St. Jude Children's Hospital [124] porte sur le suivi de 151 patients souffrant de cancer et ayant subi des chirurgies orthopédiques visant la résection du tissu tumoral et la reconstruction du membre atteint. Seulement 4% de ces enfants avaient reçu de la méthadone, essentiellement, ceux pour qui les tricycliques et les gabapentanoïdes s'étaient montrés inefficaces. Au CHU Sainte-Justine, la méthadone est utilisée chez quelques patients par année. En plus des indications citées précédemment, elle fait partie des options de troisième ligne lorsque les autres approches échouent. Par exemple, un nourrisson encéphalopathe, présentant de l'agitation sévère réfractaire, s'est apaisé sous méthadone et est traité avec succès depuis plus de 3 ans. Dans le contexte pédiatrique où plusieurs patients ne peuvent avaler des comprimés ou des capsules, la suspension de méthadone permet l'administration d'un opioïde à effet prolongé. Dans notre institution, l'introduction ou la conversion vers la méthadone se fait sous surveillance étroite et sur une période de plusieurs jours, en milieu hospitalier. Comme les informations pharmacologiques et rapports de conversion de conversion sont limités [125] en pédiatrie, les calculs reposent principalement sur l'extrapolation de données adultes.

EFFETS SECONDAIRES DE LA MÉTHADONE

L'usage de la méthadone comme seul opioïde demande un suivi par un soignant qui a des connaissances et de l'expérience. La méthadone est un médicament qui peut donner des complications et dont la prescription doit être soigneusement individualisée. Elle est d'autant plus délicate à utiliser que les doses prescrites sont élevées. Lorsque la méthadone est le seul opioïde prescrit, il n'est pas rare de voir des prises de 50 à 90 mg/jour. Un rapport du CDC américain rappelle que cela n'est pas sans risque ([126]). Environ 1/3 des décès dus à une intoxication aux opioïdes est relié à la prise de méthadone [126] dans des conditions inappropriées, alors que l'usage de la méthadone représente moins de 10% des opioïdes consommés. C'est pourquoi Santé Canada et le Collège des Médecins exigent que les prescripteurs aient un permis spécial assurant qu'ils ont tous l'information requise pour faire des prescriptions sécuritaires pour les malades.

En coanalgie, la méthadone est donnée à plus petite dose (souvent moins de 15 mg/jour) et elle peut être efficace avec moins de 3 mg/jour. Mais même à petite dose, il convient de suivre le malade avec attention : un surdosage peut quand même apparaître. La variabilité individuelle d'absorption et de métabolisme ainsi que la réponse pharmacodynamique de la méthadone est toujours imprévisible. Les changements de médication susceptibles de ralentir le métabolisme ou l'excrétion de la méthadone et d'élever les taux sériques ne sont pas toujours prévisibles. Les

changements de médication parallèlement à l'introduction de la méthadone ajoutent donc des éléments de difficultés supplémentaires, c'est pourquoi il peut être préférable d'agir par étapes.

Il faut donc être prudent et avertir le malade de rapporter toute somnolence et de déclarer aux autres soignants qu'il prend de la méthadone. La médication doit être réservée au malade qui doit la recevoir et être conservée hors d'atteinte des autres. La médication doit être servie fractionnée pour éviter de stocker des quantités importantes à domicile.

Cependant, en présence de douleurs neuropathiques, les avantages de l'apport de méthadone peuvent être très importants et on doit considérer cette option comme un risque calculé. Le but de ce travail est de fournir l'information utile pour les soignants et de faciliter l'utilisation sécuritaire de ce médicament en soins palliatifs.

Effets indésirables communs aux opioïdes

La méthadone donne, surtout au début du traitement, les complications courantes des autres opioïdes : nausées, prurit, constipation. Notons qu'elle pourrait avoir moins d'effet secondaire de constipation [127, 128].

Intoxication aiguë

La méthadone administrée en trop grande quantité aura le plus souvent les mêmes effets que les autres opioïdes quant aux signes et symptômes de surdosage : somnolence, coma, hypoventilation. Typiquement, un surdosage surviendra 3 à 5 jours après un changement de dose ou une modification des autres médicaments. Notons que le myosis classique des opioïdes est souvent modeste voire absent. On voit également moins d'irritations neuronales (myoclonies, délirium, hallucination) qu'avec d'autres opioïdes.

Un surdosage peut cependant se manifester abruptement si la dose est mal évaluée et trop élevée, si la médication est prise plus fréquemment que trois fois par jour (accumulation), si le patient est un métaboliseur lent, si des inhibiteurs (compétitif ou non) des cytochromes impliqués dans son métabolisme sont présents ou introduits. Une intoxication sévère à la méthadone va donner des symptômes d'atteinte multi-systémique comme avec les autres opioïdes en excès. Il faut inclure ici un coma, une rhabdomyolyse avec une insuffisance rénale aiguë secondaire [129], un syndrome de détresse respiratoire aigu [130, 131], avec ou sans aspiration pulmonaire, et toutes les complications attendues d'un coma opioïde toxique. Une potentialisation de la toxicité par les benzodiazépines est connue et ceci est très pertinent en soins palliatifs. Un syndrome hépatopulmonaire qui s'est résolu après cessation de la méthadone a été rapporté [132]. On verra plus de surdosages graves avec la méthadone utilisée comme seul opioïde et à haute dose qu'avec la coanalgesie impliquant des doses 2 à 5 fois moindres.

La longue demi-vie de la molécule et son accumulation dans les graisses entraîneront la nécessité d'un suivi prolongé des patients entrés en surdosage, car ceux-ci seront susceptibles de présenter



des rebonds d'intoxication. Cela exigera parfois l'administration de naloxone sur plusieurs heures au moyen d'une perfusion intraveineuse pour renverser la situation.

Allongement du QT et torsade de pointe

On sait depuis les années 2000 que la méthadone à haute dose (100 à 600 mg/j) peut provoquer une bradycardie [133] et des arythmies ventriculaires [134] et une torsade de pointe [135]. Cela est lié à un allongement du QT. Cet intervalle QT mesuré à l'ECG est normalement de 430 ms chez l'homme et 450 ms chez la femme. Une allongement du QT au-delà de 500 ms peut être produit par la méthadone, plus spécifiquement par l'énantiomorphe D-[136] qui bloque des canaux potassiques (I_{kr}) [37, 137]. On peut démontrer une corrélation entre la concentration de D- et de L- méthadone dans le sang des patients et la présence d'un QT allongé : en moyenne, l'apport de 50 mg de DL-méthadone allongerait le QT de 10 ms. [138].

Une cardiotoxicité est rarement observée à faibles doses de méthadone (moins que 50 mg/jour) utilisées pour le contrôle de la douleur [139]. Mais cinq pour cent des patients suivis pour douleur chronique sont déjà à risque en raison d'un l'intervalle QT préalablement prolongé [140] et 2% ont présenté des complications cardiaques [141]. L'ajout d'inhibiteur des CP450 3A4 (dont la méthadone), des médicaments qui allongent le QT (antidépresseurs), un QT long congénital, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie sont des facteurs additionnels de risque. Obtenir un ECG est donc utile avant de commencer, puis une semaine après, l'apport de doses importantes de méthadone [140, 142-145] comme après l'ajout de médicaments augmentant l'intervalle QT. Certains ont voulu proposer de produire de la L-méthadone pure, pour exclure la forme D vue comme principalement responsable de la cardiotoxicité [146]. Cette mesure priverait cependant de l'effet anti-NMDA et ne paraît donc pas avantageuse en analgésie de soins palliatifs. Des recommandations récentes ont été proposées pour baliser une pratique clinique sécuritaire pour le cœur lors de l'usage de la méthadone [147]. Le risque de cardiotoxicité est cependant moins problématique en soins palliatifs où sont utilisées avec profit des doses basses ou très basses de méthadone [141]. Si la médication permet d'obtenir le confort d'un patient souffrant en toute fin de vie, on peut juger qu'il s'agit d'un risque calculé.

Syndrome sérotoninergique

Un syndrome sérotoninergique caractérisé par de l'agitation, de l'akathisie, des tremblements, une mydriase, de la rigidité musculaire, de la diaphorèse, des diarrhées et pouvant évoluer vers des convulsions et/ou le coma peut être rencontré avec l'addition de méthadone [148] et de plusieurs autres médicaments qui influencent la recapture de la sérotonine [149].



Oedème

Un œdème périphérique a été rapporté chez un patient en situation de soins palliatifs recevant de la méthadone pour contrôle de la douleur [150].

Rash cutané

On peut rencontrer des rashes cutanés comme avec d'autres opioïdes [151].

Autres effets secondaires moins pertinents en soins palliatifs

D'autres effets secondaires de la méthadone utilisée de façon chronique sont rapportés dans la littérature. Ils proviennent surtout de patients devenus tolérants aux opioïdes et consommant depuis longtemps des doses élevées de méthadone dans le cadre d'une cure de désintoxication ou de leur suivi. Ces effets doivent donc être évalués en regard de la situation clinique différente de la fin de vie en soins palliatifs, soit une utilisation brève de petites doses de méthadone.

Hypoglycémie

Une hypoglycémie a été rapportée chez des patients consommateurs mis à la méthadone dans le cadre de leur traitement de désintoxication. Un modèle murin confirme que la méthadone, mais pas les autres opioïdes, abaisse en effet la glycémie de façon dose-dépendante [152]. La titration rapide de la méthadone utilisée pour le contrôle de la douleur chez des patients tolérants aux opioïdes peut s'accompagner d'hypoglycémie chez environ 5 % d'entre eux [153], justifiant de mesurer la glycémie si des symptômes de palpitations, de sudation, de léthargie ou une somnolence apparaissent au cours de la titration à la méthadone.

Leukoencéphalopathie

Le traitement chronique à la méthadone des personnes dépendantes à d'autres opioïdes et en particulier à l'héroïne [154] produit des déficits neuropsychologiques [155] qu'on a pu mettre en relation avec une leukoencéphalopathie cérébrale [156, 157]. Le rôle respectif des différents opioïdes en cause n'est pas clair. Cet effet semble réversible au moins partiellement avec l'arrêt de toute consommation d'opioïdes [158]. Ceci n'est pas pertinent en soins palliatifs.



Hypogonadisme

La prise chronique de méthadone mène à un hypogonadisme, à un défaut de production de testostérone [159] possiblement relié à une hyperprolactinémie [160]. Cet effet secondaire n'est pas pertinent en soins palliatifs.

Déminéralisation osseuse

L'usage chronique de méthadone mènerait à une déminéralisation osseuse chez les hommes plus que chez les femmes [161, 162]. Ceci n'est pas pertinent en soins palliatifs.

Surdité

La consommation prolongée de méthadone à haute dose peut conduire à une surdité sensorielle [163-165].

Santé buccale

La sécheresse buccale et une pauvre hygiène buccale menant à des caries et à d'autres problèmes buccaux ont été observés chez des patients consommateurs placés sous méthadone [166, 167]. Il s'agit probablement plus d'un problème multi-factoriel que d'une complication directe de l'usage de la méthadone. Ce problème n'a pas été rapporté dans le contexte des soins palliatifs.

Tabagisme

Le tabagisme affecte 19% de la population adulte aux  .-U., mais entre 73 et 94% de la population de consommateurs mis à la méthadone. Les efforts d'arrêt du tabagisme en utilisant de la nicotine en substitution semblent moins efficaces chez ces consommateurs (Zirakzadeh, Shuman et al. 2013) soulevant la possibilité que des interactions pharmacodynamiques entre la nicotine et la méthadone soient en cause [168].

Tableau 10. Précautions additionnelles à prendre pour suivre les patients sous méthadone

| | |
|---|---|
| 1 | Identifier et surveiller les patients ayant des problèmes de consommation |
| 2 | Ne prescrire la méthadone que pour la douleur qui le justifie: laisser la prescription de méthadone pour dépendance aux spécialistes de la désintoxication. |
| 3 | Utiliser la plus petite dose efficace |
| 4 | Prescrire la méthadone en quantités fractionnées pour que la médication en réserve à la maison soit inférieure à 1 mois de traitement |
| 5 | Identifier les patients qui ne suivent pas les recommandations et ré-évaluer les risques de l'utilisation de méthadone |
| 6 | Donner au malade une carte informative qu'il devra montrer à tout soignant qui souhaiterait ajouter ou retirer un médicament de son traitement |
| 7 | Avertir le malade des signes et symptômes d'un surdosage |
| 8 | Avertir le malade de prévenir s'il change sa médication |
| 9 | Avertir le malade de ne JAMAIS partager sa médication |

Traiter une intoxication à la méthadone

Il est sage d'avoir toujours 2 ampoules de naloxone (Narcan) 0,4 mg dans sa trousse d'urgence ou à portée de main quand on traite des patients avec des opioïdes. Le Narcan renverse l'effet des opioïdes en excès sur le système respiratoire, mais aussi sur la douleur. Il est également sage d'avoir préalablement discuté avec les patients de leur accord pour un traitement au Narcan en cas de surdosage, à cause du risque de retour de la douleur. On essaiera par ailleurs de ne pas renverser la totalité de l'effet analgésique des opioïdes pour que le malade garde un bénéfice antalgique.

Si les symptômes de surdosage incluent de la somnolence légère (patient éveillable) et que le patient ne se dégrade pas, que le rythme respiratoire demeure stable autour de 9/min ou plus, une surveillance étroite doit être apportée et tout apport d'opioïde est temporairement suspendu. On suivra le rythme respiratoire et l'état de conscience. On s'assure que les voies respiratoires sont libres et on administrera de l'oxygène si c'est disponible. On attend avant d'introduire du Narcan d'observer une indication claire à son utilisation. On installe une perfusion de NaCl 0,9% en débit minimal pour avoir un accès iv en cas de besoin.



Si la respiration descend autour de 8/min et que le patient est endormi, mais stable, on administrera 0,04mg (0,10 ml) à 0,1mg (0,25 ml) de Narcan iv. Un bolus de 0,1 ml iv commence à agir en moins de 5 minutes et l'effet dure environ 1 heure. On répétera l'administration de bolus aux 5-10 min si la respiration ne se maintient pas et tant qu'elle reste entre 8 et 10/min. Le rythme respiratoire est suivie aux 5 minutes, puis, dès qu'il dépasse 10/min, aux 10-30 min. Le métabolisme de l'opioïde fera graduellement disparaître le surdosage.

Si la respiration est égale ou inférieure à 4/min ou si le malade se détériore rapidement, on administre immédiatement 0,1 mg (0,25 ml) iv et on attend 2 minutes. S'il n'y a pas d'effet après 2 minutes, on administre 0,2 mg (0,5 ml). S'il n'y a pas d'effet après 2 minutes, on administre 0,3 mg (0,75 ml). S'il n'y a pas d'effet après 2 minutes, on administre 0,4 mg (1,0 ml). On a donc administré 1 mg de Narcan à la fin de ce protocole. On attend un éveil du patient et un retour de la respiration à 10-12/min. L'intervalle posologique normal est de 0,25 à 2 mg/heure. Si le malade ne répond pas à l'administration de 1 mg de Narcan, il est probable que son état n'est pas dû à un surdosage opioïde.

On peut également mettre 0,8 mg (2 ml = 2 ampoules) de Narcan dans 10 ml de NaCl 0,9% et donner des bolus de cette solution par voie iv, 1 à 2 ml à la fois, aux 2-5 minutes (0,4 à 0,8 mg seront reçus après 5 bolus). On cesse quand la respiration dépasse 9/min ou si le patient est bien éveillé. On poursuit la surveillance aux 15-30 min pendant 4 heures pour dépister tout rebond de somnolence.

Si une intoxication grave à la méthadone (ou à une forme longue action d'un autre opioïde) est suspectée, le retour de méthadone dans le sang à partir des réserves tissulaires peut entraîner des récives d'intoxication (rebond de somnolence et d'hypoventilation). Une perfusion iv d'une solution qui contient 0,8 mg de Narcan dans 250 ml de salin peut-être administrée. Après administration d'un bolus initial standard de 0,2-0,4 mg iv on démarre la perfusion à 25-50 ml/h ou plus selon le besoin. On réduira puis on cessera la perfusion graduellement sur 4 heures quand le patient est bien éveillé.

Un excellent chapitre sur la question est présent dans le *GUIDE PRATIQUE des soins palliatifs : gestion de la douleur et des autres symptômes* produits par le regroupement des pharmaciens en établissement de santé [169].

Bibliographie

1. Julius, D. and A. Basbaum, *Molecular mechanisms of nociception*. Nature, 2001. **413**: p. 203-10.
2. Marchand, S., *Neurophysiologie de la douleur*, in *Pharmacologie de la douleur*, P. Beaulieu, Editor. 2005, Les Presses de l'Université de Montréal: Montréal.
3. Beauchamp, Y. *Le Grand Livre des Soins Palliatifs*. 2013; Tome I chap IV C et IV D]. Available from: <http://www.palli-science.com/>, .
4. Lee, C.H., et al., *NMDA receptor structures reveal subunit arrangement and pore architecture*. Nature, 2014. **511**(7508): p. 191-7.
5. Dickenson, A.H., *A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics*. Trends Pharmacol Sci, 1990. **11**(8): p. 307-9.
6. Eide, P.K., *Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective*. Eur J Pain, 2000. **4**(1): p. 5-15.
7. Kristensen, J.D., B. Svensson, and T. Gordh, Jr., *The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes neurogenic 'wind-up pain' after intrathecal administration in humans*. Pain, 1992. **51**(2): p. 249-53.
8. Ren, K., *Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans*. Pain, 1994. **59**(2): p. 157-8.
9. Granovsky, Y., *Conditioned pain modulation: a predictor for development and treatment of neuropathic pain*. Curr Pain Headache Rep, 2013. **17**(9): p. 361.
10. Marchand, S., *The phenomenon of pain*. 2012, Seattle: IASP Press. p.
11. Yarnitsky, D., et al., *Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy*. Pain, 2012. **153**(6): p. 1193-8.
12. Eide, P.K., *Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective*. Eur.J.Pain, 2000. **4**(1): p. 5-15.
13. Niesters, M., et al., *Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy*. Br J Anaesth, 2014. **113**(1): p. 148-56.
14. Landau, R., et al., *An experimental paradigm for the prediction of Post-Operative Pain (PPOP)*. J Vis Exp, 2010(35).
15. Olesen, S.S., et al., *Quantitative sensory testing predicts pregabalin efficacy in painful chronic pancreatitis*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e57963.
16. Angeletti, C., et al., *Duloxetine and Pregabalin for Pain Management in Multiple Rheumatic Diseases Associated with Fibromyalgia*. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain, 2012.
17. Potvin, S., et al., *Temporal summation of pain is not amplified in a large proportion of fibromyalgia patients*. Pain research and treatment, 2012. **2012**: p. 938595.
18. Ram, K.C., et al., *Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain - new perspective of opioid-induced hyperalgesia*. Pain, 2008. **139**(2): p. 431-8.
19. Mantyh, P., *Bone cancer pain: from mechanism to therapy*. Curr Opin Support Palliat Care, 2014. **8**(2): p. 83-90.



20. Toombs, J.D., *Methadone dosing for chronic pain in ambulatory patients. A clinician perspective*. Pain treatment topics, 2006. <http://www.Pain.topics.com>.
21. Kristensen, K., C.B. Christensen, and L.L. Christrup, *The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine*. Life Sci, 1995. **56**(2): p. PL45-50.
22. Matsui, A. and J.T. Williams, *Activation of micro-opioid receptors and block of Kir3 potassium channels and NMDA receptor conductance by L- and D-methadone in rat locus coeruleus*. Br J Pharmacol, 2010. **161**(6): p. 1403-13.
23. Gorman, A.L., K.J. Elliott, and C.E. Inturrisi, *The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord*. Neurosci Lett, 1997. **223**(1): p. 5-8.
24. Ebert, B., et al., *Review Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists*. Biochem Pharmacol, 1998. **56**(5): p. 553-9.
25. Yamakura, T., K. Sakimura, and K. Shimoji, *Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentration of opioids*. Anesthesiology, 1999. **91**(4): p. 1053-63.
26. Inturrisi, C.E., *Pharmacology of methadone and its isomers*. Minerva Anesthesiol, 2005. **71**(7-8): p. 435-7.
27. Lemberg, K., et al., *Morphine, oxycodone, methadone and its enantiomers in different models of nociception in the rat*. Anesth Analg, 2006. **102**(6): p. 1768-74.
28. Ebert, B., S. Andersen, and P. Krosgaard-Larsen, *Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord*. Neurosci Lett, 1995. **187**(3): p. 165-8.
29. Schoofs, N., et al., *[Methadone and levomethadone - dosage and side effects]*. Psychiatr Prax, 2014. **41**(2): p. 82-7.
30. Sotgiu, M.L., et al., *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*. Pharmacol Res, 2009. **60**(4): p. 284-90.
31. Grass, S., et al., *N-methyl-D-aspartate receptor antagonists potentiate morphine's antinociceptive effect in the rat*. Acta Physiol Scand, 1996. **158**.
32. Gustin, S., et al., *NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation*. Pain, 2010. **151**(1): p. 69-76.
33. Quillinan, N., et al., *Recovery from mu-opioid receptor desensitization after chronic treatment with morphine and methadone*. J Neurosci, 2011. **31**(12): p. 4434-43.
34. Bryson, J., et al., *Methadone for the treatment of cancer pain*. Curr Oncol Rep, 2006. **8**: p. 282-8.
35. Gosek, P., et al., *[Antidepressant effect of ketamine, a N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonist, in the therapy of treatment-resistant depression]*. Psychiatr Pol, 2012. **46**(2): p. 283-94.
36. Stoetzer, C., et al., *Methadone is a local anaesthetic-like inhibitor of neuronal Na⁺ channels and blocks excitability of mouse peripheral nerves*. Br J Anaesth, 2014.
37. Schulze, V., et al., *The opioid methadone induces a local anaesthetic-like inhibition of the cardiac Na⁽⁺⁾ channel, Na^(v)1.5*. Br J Pharmacol, 2014. **171**(2): p. 427-37.

38. Lu, W.J., N. Thong, and D.A. Flockhart, *Reduced methadone clearance during aromatase inhibition*. J Clin Psychopharmacol, 2012. **32**(4): p. 511-7.
39. Hawley, P., R. Liebscher, and J. Wilford, *Continuing methadone for pain in palliative care*. Pain Res Manag, 2013. **18**(2): p. 83-6.
40. Bruera, E., S.M. Watanabe, and R. Faisinger, *Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain*. Pain, 1995. **62**(2): p. 141-6.
41. Latuga, N.M. and R.G. Wahler, *Very-high-dose methadone with minimal toxicity and inadequate pain control in a hospice patient with cancer*. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2013. **27**(2): p. 143-9.
42. Eap, C., T. Buclin, and P. Baumann, *Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of oral methadone and morphine*. ClinPharmakokinet, 2002. **41**(14): p. 1153-93.
43. Spaner, D., *Effectiveness of the Buccal Mucosa Route for Methadone Administration at the End of Life*. J Palliat Med, 2014.
44. Love, R. and K. Bourgeois, *Topical methadone: an alternative for pain control in end-of-life management*. J Palliat Med, 2014. **17**(2): p. 128.
45. Sylvester, R.K., et al., *Evaluation of methadone absorption after topical administration to hospice patients*. J Pain Symptom Manage, 2011. **41**(5): p. 828-35.
46. Gallagher, R.E., D.R. Arndt, and K.L. Hunt, *Analgesic effects of topical methadone: a report of four cases*. Clin J Pain, 2005. **21**(2): p. 190-2.
47. Bruera, E. and C. Sweeney, *Methadone use in cancer patients with pain: a review*. J Palliative Med, 2002. **5**(1): p. 127-38.
48. Kapur, B.M., et al., *Methadone: a review of drug-drug and pathophysiological interactions*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2011. **48**(4): p. 171-95.
49. Lu, W.J., et al., *Methadone adverse reaction presenting with large increase in plasma methadone binding: a case series*. J Med Case Rep, 2011. **5**: p. 513.
50. Wang, J.S., et al., *Brain penetration of methadone (R)- and (S)-enantiomers is greatly increased by P-glycoprotein deficiency in the blood-brain barrier of Abcb1a gene knockout mice*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **173**(1-2): p. 132-8.
51. Hung, C.C., et al., *Functional impact of ABCB1 variants on interactions between P-glycoprotein and methadone*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e59419.
52. Tsai, H.J., et al., *Assessment of CYP450 genetic variability effect on methadone dose and tolerance*. Pharmacogenomics, 2014. **15**(7): p. 977-86.
53. Levran, O., et al., *Association of genetic variation in pharmacodynamic factors with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction*. Pharmacogenomics, 2013. **14**(7): p. 755-68.
54. Kharasch, E.D. and K. Stubbert, *Role of cytochrome P4502B6 in methadone metabolism and clearance*. J Clin Pharmacol, 2013. **53**(3): p. 305-13.
55. Gadel, S., et al., *Methadone N-demethylation by the common CYP2B6 allelic variant CYP2B6.6*. Drug Metab Dispos, 2013. **41**(4): p. 709-13.
56. Lanz, M. and W. Thormann, *Characterization of the stereoselective metabolism of methadone and its primary metabolite via cyclodextrin capillary electrophoretic determination of their urinary enantiomers*. Electrophoresis, 1996. **17**(12): p. 1945-9.



57. Chang, Y., et al., *Stereo-selective metabolism of methadone by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450s: a reconciliation*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2011. **108**(1): p. 55-62.
58. Auret, K., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers in hospice patients with cancer pain*. Ther Drug Monit, 2006. **28**(3): p. 359-66.
59. Benmebarek, M., et al., *Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone*. Clin Pharmacol Ther, 2004. **76**(1): p. 55-63.
60. Fischer, B.D., K.A. Carrigan, and L.A. Dykstra, *Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on acute morphine-induced and l-methadone-induced antinociception in mice*. J Pain, 2005. **6**(7): p. 425-33.
61. Nicholson, A., *Methadone for cancer pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. **17**(4): p. CD003971.
62. Haroutiunian, S., E.D. McNicol, and A.G. Lipman, *Methadone for chronic non-cancer pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **11**: p. CD008025.
63. Bouhassira, D., et al., *Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population*. Pain, 2008. **136**(3): p. 380-7.
64. Fredheim, O.M., et al., *[Opioid switching and methadone in pain relief]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2006. **126**(17): p. 2272-4.
65. Good, P., et al., *Therapeutic challenges in cancer pain management: a systematic review of methadone*. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2014. **28**(3): p. 197-205.
66. Mercadante, S., *Switching methadone: a 10-year experience of 345 patients in an acute palliative care unit*. Pain Med, 2012. **13**(3): p. 399-404.
67. Verthein, U., et al., *The effects of racemic D,L-methadone and L-methadone in substituted patients--a randomized controlled study*. Drug Alcohol Depend, 2005. **80**(2): p. 267-71.
68. Ayonrinde, O. and D. Bridge, *The rediscovery of methadone for cancer pain management*. Med J Aust, 2000. **173**: p. 536-40.
69. Mercadante, S. and A. Caraceni, *Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review*. Palliat Med, 2011. **25**(5): p. 504-15.
70. Ripamonti, C., et al., *Switching from morphine to oral methadone in treating cancer patients*. J Clin Oncol, 1998. **16**(10): p. 3216-21.
71. Mercadante, S. and E. Bruera, *The effect of age on opioid switching to methadone: a systematic review*. J Palliat Med, 2012. **15**(3): p. 347-51.
72. Lawlor, P., et al., *Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study*. Cancer, 1998. **82**(6): p. 1167-73.
73. Hagen, N. and E. Wasylenko, *Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients*. J Pain Sympt Manag, 1999. **18**(5): p. 369-75.
74. Ripamonti, C., F. De Conne, and L. Groff, *Equianalgesic dose/ratio between metgadonbe and other opioid agonists in cancer pain: comparison of two clinical experiences*. Am J Oncol, 1998. **9**(1): p. 79-83.
75. Pollock, A.B., et al., *Morphine to methadone conversion: an interpretation of published data*. Am J Hosp Palliat Care, 2011. **28**(2): p. 135-40.
76. Mercadante, S., *The marvelous carousel of opioids*. Expert opinion on drug safety, 2014: p. 2-3.

77. McKenna, M. and A.B. Nicholson, *Use of methadone as a coanalgesic*. J Pain Symptom Manage, 2011. **42**(6): p. e4-6.
78. Altier, N., et al., *Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases*. Clin J Pain, 2005. **21**(4): p. 364-9.
79. Reddy, A., S. Yennurajalingam, and E. Bruera, *Dual opioid therapy using methadone as a coanalgesic*. Expert Opin Drug Saf, 2014: p. 1-2.
80. Haughey, C., M. Watson, and C. White, *Use of methadone as a coanalgesic: response to McKenna and Nicholson*. J Pain Symptom Manage, 2012. **43**(4): p. e5-6.
81. Wallace, E., et al., *Addition of methadone to another opioid in the management of moderate to severe cancer pain: a case series*. J Palliat Med, 2013. **16**(3): p. 305-9.
82. Courtemanche, F., et al., *Methadone as a coanalgesic for palliative care cancer patients: prospective and retrospective cohort studies*. En cours de publication, 2015().
83. Salpeter, S.R., J.S. Buckley, and E. Bruera, *The use of very-low-dose methadone for palliative pain control and the prevention of opioid hyperalgesia*. J Palliat Med, 2013. **16**(6): p. 616-22.
84. Craig, D.S., *Very-low-dose methadone for the prevention of opioid hyperalgesia*. J Palliat Med, 2013. **16**(10): p. 1172-3.
85. Juver, J.P., et al., *Methadone to treat non-oncologic neuropathic pain. Case reports*. Rev Bras Anesthesiol, 2005. **55**(4): p. 450-9.
86. Teixeira, M.J., et al., *Methadone in post-herpetic neuralgia: A pilot proof-of-concept study*. Clinics (Sao Paulo), 2013. **68**(7): p. 1057-60.
87. Moulin, D.E., et al., *Methadone in the management of intractable neuropathic noncancer pain*. Can J Neurol Sci, 2005. **32**(3): p. 340-3.
88. Hays, L., et al., *Use of methadone for the treatment of diabetic neuropathy*. Diabetes Care, 2005. **28**(2): p. 485-7.
89. Morley, J., et al., *Low dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized crossover trial*. Palliat Med, 2003. **17**: p. 576-87.
90. Neto, J.O., et al., *Methadone patient-controlled analgesia for postoperative pain: a randomized, controlled, double-blind study*. J Anesth, 2014. **28**(4): p. 505-10.
91. Vinay, P., et al. *Docteur, J'ai mal!* 2007; Available from: <http://www.palliscience.com/>, .
92. Mercadente, S., et al., *Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study*. J Clin Oncol, 2001. **19**(11): p. 2898-2904.
93. Leppert, W., *The role of methadone in cancer pain treatment- a review*. Int J Clin Pract, 2009. **63**(7): p. 1095-1109.
94. Parsons, H.A., et al., *Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain*. Cancer, 2010. **116**(2): p. 520-8.
95. Kapoor, S., *Sublingual methadone as an alternative to oral methadone for the treatment of breakthrough cancer pain*. J Clin Psychopharmacol, 2013. **33**(6): p. 834.
96. Hagen, N.A., et al., *A formal feasibility study of sublingual methadone for breakthrough cancer pain*. Palliat Med, 2010. **24**(7): p. 696-706.



97. Chu, L.F., D.J. Clark, and M.S. Angst, *Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study*. *J Pain*, 2006. **7**(1): p. 43-8.
98. Simonnet, G., *Acute tolerance to opioids: methodological, theoretical and clinical implications*. *Pain*, 2009. **142**(1-2): p. 3-4.
99. Silverman, S.M., *Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner*. *Pain Physician*, 2009. **12**(3): p. 679-84.
100. Gao, J.L., W.H. Zhou, and G.D. Yang, [*Opioid tolerance: a phenomenon of latent hyperalgesia*]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*, 2001. **32**(3): p. 265-8.
101. Fishbain, D.A., et al., *Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review*. *Pain Med*, 2009. **10**(5): p. 829-39.
102. Zimmermann, C., et al., *Rotation to methadone after opioid dose escalation: How should individualization of dosing occur?* *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2005. **19**(2): p. 25-31.
103. Lee, M. and S. Silverman, *A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia*. *Pain Physician*, 2011. **14**(2): p. 145-61.
104. Im, K.S., et al., *The antinociceptive effect of acetaminophen in a rat model of neuropathic pain*. *Kaohsiung J Med Sci*, 2012. **28**(5): p. 251-8.
105. Shinozaki, T., et al., *Acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs interact with morphine and tramadol analgesia for the treatment of neuropathic pain in rats*. *J Anesth*, 2014.
106. Bjorkman, R., et al., *Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P*. *Pain*, 1994. **57**(3): p. 259-64.
107. Hama, A.T. and J. Sagen, *Cannabinoid receptor-mediated antinociception with acetaminophen drug combinations in rats with neuropathic spinal cord injury pain*. *Neuropharmacology*, 2010. **58**(4-5): p. 758-66.
108. Pickering, G., et al., *Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism*. *Clin Pharmacol Ther*, 2006. **79**(4): p. 371-8.
109. Hay, J.L., et al., *Model of methadone-induced hyperalgesia in rats and effect of memantine*. *Eur J Pharmacol*, 2010. **626**(2-3): p. 229-33.
110. Mercadante, S., *Ketamine in cancer pain: an update*. *Palliat Med*, 1996. **10**(3): p. 225-30.
111. Laulin, J.P., et al., *The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance*. *Anesth Analg*, 2002. **94**(5): p. 1263-9, table of contents.
112. Miyamoto, H., et al., *Spinal coadministration of ketamine reduces the development of tolerance to visceral as well as somatic antinociception during spinal morphine infusion*. *Anesth Analg*, 2000. **90**(1): p. 136-41.
113. Kissin, I., C.A. Bright, and E.L. Bradley, Jr., *The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations?* *Anesth Analg*, 2000. **91**(6): p. 1483-8.
114. Mercadante, S., P. Villari, and P. Ferrera, *Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain*. *J Pain Symptom Manage*, 2003. **25**(4): p. 302-5.
115. Chazan, S., et al., *Ketamine for acute and subacute pain in opioid-tolerant patients*. *J Opioid Manag*, 2008. **4**(3): p. 173-80.



116. Godoy, M.C., et al., *Management of chronic neuropathic pain of different causes with the combination of oral methadone along with ketamine: A report of 18 cases*. Eur J Anaesthesiol, 2013.
117. Compton, P., et al., *Gabapentin improves cold-pressor pain responses in methadone-maintained patients*. Drug Alcohol Depend, 2010. **109**(1-3): p. 213-9.
118. Moulin, D.E., *Methadone--an old analgesic with new tricks*. Pain Res Manag, 2005. **10**(3): p. 131.
119. Mercadante, S., F. Fulfaro, and M. Dabbene, *Methadone in treatment of tenesmus not responding to morphine escalation*. Support Care Cancer, 2001. **9**: p. 129-30.
120. Gallagher, R., *Methadone mouthwash for the management of oral ulcer pain*. J Pain Sympt Manag, 2004. **27**: p. 390-1.
121. Strand, M.C., et al., *Can patients receiving opioid maintenance therapy safely drive? A systematic review of epidemiological and experimental studies on driving ability with a focus on concomitant methadone or buprenorphine administration*. Traffic Inj Prev, 2013. **14**(1): p. 26-38.
122. Giacomuzzi, S.M., et al., *Driving capacity of patients treated with methadone and slow-release oral morphine*. Addiction, 2005. **100**(7): p. 1027.
123. Roth, M., et al., *Attitudes and practices of pediatric oncologists regarding methadone use in the treatment of cancer-related pain: results of a North American Survey*. J Pediatr Hematol Oncol, 2013. **35**(2): p. 103-7.
124. Anghelescu, D.L., et al., *Methadone use in children and young adults at a cancer center: a retrospective study*. J Opioid Manag, 2011. **7**(5): p. 353-61.
125. Davies, D., D. De Vlaming, and C. Haines, *Methadone analgesia for children with advanced cancer*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **51**(3): p. 393-7.
126. CDC. *Prescription Painkiller Overdoses: Methadone*. 2014; Available from: <http://www.cdc.gov/Features/VitalSigns/MethadoneOverdoses/>
127. Daeninck, P.J. and E. Bruera, *Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases*. J Pain Symptom Manage, 1999. **18**(4): p. 303-9.
128. Mancini, H., et al., *Opioid type and other clinical predictors of laxative dose in advanced cancer patients: a retrospective study*. J Palliat Med, 2000. **3**: p. 49-56.
129. Valga-Amado, F., et al., *Rhabdomyolysis with acute renal failure secondary to taking methadone*. Nefrologia, 2012. **32**(2): p. 262-3.
130. Martin, M., et al., *[Inhaled methadone-induced non cardiogenic pulmonary edema with Acute Respiratory Distress Syndrome]*. Presse Med, 2011. **40**(4 Pt 1): p. 436-8.
131. Aghabiklooei, A., et al., *Acute respiratory distress syndrome caused by methadone syrup*. Arh Hig Rada Toksikol, 2013. **64**(3): p. 439-43.
132. Kitzing, B., P.J. Torzillo, and K.C. Allman, *Resolution of hepatopulmonary syndrome after methadone withdrawal as demonstrated by right to left shunt study*. Clin Nucl Med, 2011. **36**(2): p. 152-3.
133. Ashwath, M.L., M. Ajjan, and T. Culclasure, *Methadone-induced bradycardia*. J Emerg Med, 2005. **29**(1): p. 73-5.
134. Walker, P., D. Klein, and L. Kasza, *High dose methadone and ventricular arrhythmias: e report of three cases*. Pain, 2003. **103**: p. 501-4.



135. Gil, M., et al., *QT prolongation and torsades de pointe in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone*. *Am J Cardiol*, 2330. **92**: p. 995-7.
136. Ansermot, N., et al., *Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval*. *Arch Intern Med*, 2010. **170**(6): p. 529-36.
137. Lin, C., et al., *The effect of chiral isolates of methadone on the cardiac potassium channel IKr*. *Cardiology*, 2009. **113**: p. 59-65.
138. Skjervold, B., J. Bathen, and O. Spigset, *Methadone and the QT interval: relations to the serum concentrations of methadone and its enantiomers (R)-methadone and (S)-methadone*. *J Clin Psychopharmacol*, 2006. **26**(6): p. 687-9.
139. Stallvik, M., et al., *Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine--relation to doses and serum concentrations*. *Drug Alcohol Depend*, 2013. **129**(1-2): p. 88-93.
140. van den Beuken-van Everdingen, M.H., J.W. Geurts, and J. Patijn, *Prolonged QT interval by methadone: relevance for daily practice? A prospective study in patients with cancer and noncancer pain*. *J Opioid Manag*, 2013. **9**(4): p. 263-7.
141. Price, L.C., et al., *Methadone for pain and the risk of adverse cardiac outcomes*. *J Pain Symptom Manage*, 2014. **48**(3): p. 333-42 e1.
142. Byrne, A., R. Hallinan, and R.G. Newman, *Does electrocardiography improve methadone safety?* *Am J Health Syst Pharm*, 2010. **67**(12): p. 968-9.
143. Stimmel, B., *QT or not QT, that is the question: routine electrocardiograms for individuals in methadone maintenance treatment*. *J Addict Dis*, 2011. **30**(4): p. 307-8.
144. Ostvold, C. and M. Topper, *[Methadone-induced heart arrhythmia]*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2005. **125**(15): p. 2021-2.
145. Katz, D., et al., *QTc interval screening in an opioid treatment program*. *Am J Cardiol*, 2013. **112**: p. 1013-18.
146. Karch, S.B., *Another chance to reformulate racemic methadone*. *J Addict Med*, 2014. **8**(3): p. 217-9.
147. Chou, R., et al., *A clinical practice guideline from the American Pain Society and College on problems of drug dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society*. *J Pain*, 2014. **15**: p. 321-37.
148. Lee, J., L. Franz, and H.W. Goforth, *Serotonin syndrome in a chronic-pain patient receiving concurrent methadone, ciprofloxacin, and venlafaxine*. *Psychosomatics*, 2009. **50**(6): p. 638-9.
149. Boyer, E., *The serotonin syndrome*. *New Eng J Med*, 2005. **352**: p. 1112-20.
150. Dawson, C., et al., *Methadone and oedema in the palliative care setting: a case report and review of the literature*. *Scott Med J*, 2014. **59**(2): p. e11-3.
151. Sinclair, R.D., *A syndromic rash in patients attending methadone clinics in New South Wales*. *Med J Aust*, 2005. **182**(12): p. 653-4; author reply 654.
152. Faskowitz, A.J., V.N. Kramskiy, and G.W. Pasternak, *Methadone-induced hypoglycemia*. *Cell Mol Neurobiol*, 2013. **33**(4): p. 537-42.
153. Moryl, N., J. Pope, and E. Obbens, *Hypoglycemia during rapid methadone dose escalation*. *J Opioid Manag*, 2013. **9**(1): p. 29-34.
154. Lin, W.C., et al., *White matter abnormalities correlating with memory and depression in heroin users under methadone maintenance treatment*. *PLoS One*, 2012. **7**(4): p. e33809.



155. Wang, G.Y., T.A. Woules, and B.R. Russell, *Methadone maintenance treatment and cognitive function: a systematic review*. *Curr Drug Abuse Rev*, 2013. **6**(3): p. 220-30.
156. Bileviciute-Ljungar, I., et al., *Clinical and radiological findings in methadone-induced delayed leukoencephalopathy*. *J Rehabil Med*, 2014. **46**(8): p. 828-30.
157. Cerase, A., et al., *Methadone-induced toxic leukoencephalopathy: diagnosis and follow-up by magnetic resonance imaging including diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient maps*. *J Neuroimaging*, 2011. **21**(3): p. 283-6.
158. Wang, Y., et al., *White matter impairment in heroin addicts undergoing methadone maintenance treatment and prolonged abstinence: a preliminary DTI study*. *Neurosci Lett*, 2011. **494**(1): p. 49-53.
159. Fareed, A., *Hypogonadism and low testosterone levels as a side effect of methadone and buprenorphine*. *Int J High Risk Behav Addict*, 2012. **1**(2): p. 84-5.
160. Trajanovska, A.S., et al., *Sexual dysfunction as a side effect of hyperprolactinemia in methadone maintenance therapy*. *Med Arch*, 2013. **67**(1): p. 48-50.
161. Grey, A., et al., *Decreased bone density in men on methadone maintenance therapy*. *Addiction*, 2011. **106**(2): p. 349-54.
162. Milos, G., et al., *Bone mineral density in young women on methadone substitution*. *Calcif Tissue Int*, 2011. **89**(3): p. 228-33.
163. Vorasubin, N., A.P. Calzada, and A. Ishiyama, *Methadone-induced bilateral severe sensorineural hearing loss*. *Am J Otolaryngol*, 2013. **34**(6): p. 735-8.
164. Saifan, C., et al., *Methadone induced sensorineural hearing loss*. *Case Rep Med*, 2013. **2013**: p. 242730.
165. Christenson, B.J. and A.R. Marjala, *Two cases of sudden sensorineural hearing loss after methadone overdose*. *Ann Pharmacother*, 2010. **44**(1): p. 207-10.
166. Graham, C.H. and J.G. Meechan, *Dental management of patients taking methadone*. *Dent Update*, 2005. **32**(8): p. 477-8, 481-2, 485.
167. Brondani, M. and P.E. Park, *Methadone and oral health--a brief review*. *J Dent Hyg*, 2011. **85**(2): p. 92-8.
168. Talka, R., O. Salminen, and R.K. Tuominen, *Methadone is a Non-Competitive Antagonist at the alpha4beta2 and alpha3* Nicotinic Acetylcholine Receptors and an Agonist at the alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014.
169. APES, *Guide pratique des soins palliatifs: gestion de la douleur et autres symptômes*. 4 ed. 2008, Montréal.