

# Actualités médicales

## 9.10.2015



Groupe Hospitalier  
Saint Vincent

Dr. Anna SIMON

Strasbourg

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



# Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis

2015

*Nanna B Finnerup\*, Nadine Attal\*, Simon Haroutounian, Ewan McNicol, Ralf Baron, Robert H Dworkin, Ian Gilron, Majja Haanpää, Per Hansson, Troels S Jensen, Peter R Kamerman, Karen Lund, Andrew Moore, Srinivasa N Raja, Andrew S C Rice, Michael Rowbotham, Emily Sena, Philip Siddall, Blair H Smith, Mark Wallace*

*Lancet Neurol 2015; 162-73*

- Inclus toutes les études randomisées, en double aveugle depuis janvier 1966 à avril 2013
- Traitement oral > 3 semaines ou topique
- 229 Articles inclus dans cette revue de la littérature
- 55% des patients souffrent d'une neuropathie diabétique ou de douleurs postzostériennes
- Calcul du NNT pour un soulagement > 50%

**2015**

|   | Total daily dose and dose regimen  | Recommendations  |
|---|--|--|
| <b>Strong recommendations for use</b>                                     |  |  |
| Gapabentin  | 1200–3600 mg, in three divided doses   | First line   |
| Gabapentin extended release or enacarbil                                  | 1200–3600 mg, in two divided doses   | First line   |
| Pregabalin  | 300–600 mg, in two divided doses   | First line   |
| Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors<br>duloxetine or venlafaxine* | 60–120 mg, once a day (duloxetine);<br>150–225 mg, once a day (venlafaxine extended release) | First line   |
| Tricyclic antidepressants   | 25–150 mg, once a day or in two divided doses  | First line†  |
| <b>Weak recommendations for use</b>                                       |  |  |
| Capsaicin 8% patches  | One to four patches to the painful area for 30–60 min every 3 months                         | Second line ( peripheral neuropathic pain)‡              |
| Lidocaine patches   | One to three patches to the region of pain once a day for up to 12 h                         | Second line ( peripheral neuropathic pain)               |
| Tramadol  | 200–400 mg, in two (tramadol extended release) or three divided doses                        | Second line  |
| Botulinum toxin A (subcutaneously)  | 50–200 units to the painful area every 3 months  | Third line; specialist use (peripheral neuropathic pain) |
| Strong opioids  | Individual titration   | Third line§  |

**Table 2: Drugs or drug classes with strong or weak recommendations for use based on the GRADE classification**

| Classe   | DCI/nom commercial  | NNT   |
|--|---|---|
| Antidépresseurs tricycliques                                 | Amitriptyline - Laroxyl<br>Désipramine – (Pertofran)<br>Maprotiline - Ludiomil<br>Imipramine – Tofranil | 3,6   |
| Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline | Venlafaxine – Effexor<br>Duloxetine – Cymbalta<br>Desvenlafaxine  | 6,4   |
| Antiépileptique  | Prégabaline - Lyrica  | 7,7   |
| Antiépileptique  | Gabapentine – Neurontin<br>Gabapentine LP   | 7,2 (pour gabapentine simple 6,3 et forme LP 8,3) |
| Opiacé palier II   | Tramadol - Topalgic   | 4,7   |
| Opiace palier III  | Morphine (90-240mg/24h)<br>Oxycodone (10-120mg/24h)   | 4,3   |



Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults:  
a systematic review and meta-analysis

*Lancet Neurol* 2015; 162-73

**2015**

**Panel: Drugs or drug classes with inconclusive recommendations for use or recommendations against use based on the GRADE classification**

**Inconclusive recommendations**

- Combination therapy
- Capsaicin cream
- Carbamazepine
- Clonidine topical
- Lacosamide
- Lamotrigine
- NMDA antagonists
- Oxcarbazepine
- SSRI antidepressants
- Tapentadol
- Topiramate
- Zonisamide

**Weak recommendations against use**

- Cannabinoids
- Valproate

**Strong recommendations against use**

- Levetiracetam
- Mexiletine

GRADE=Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (see appendix for details about the GRADE classification).

## A Comparison of Pregabalin and Gabapentin in Palliative Care #289

2015

Jennifer Pruskowski, PharmD and Robert M. Arnold, MD

### Biodisponibilité

| <b>Gabapentine</b>                        | <b>Prégabaline</b>                     |
|---|--|
| 60% à 900mg                               | 90% - sans variation avec la posologie |
| 33% à 3600mg                              |  |
| Pas de liaison aux protéines plasmatiques |  |
| Pas de métabolisation                     |  |
| Excrétion rénale (Demi-vie 5 à 6 heures)  |  |
| Dose minimale efficace: 900 à 1800mg/j    | Efficace même à petite dose            |
| NNT ?                                     | NNT 4 (neuropathie diabétique)         |
|   | Trois fois plus cher que gabapentine   |

# A Comparative Efficacy of Amitriptyline, Gabapentin, and Pregabalin in Neuropathic Cancer Pain: A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study

Seema Mishra, MD<sup>1</sup>, Sushma Bhatnagar, MD<sup>1</sup>,  
Gaurav Nirvani Goyal, MD<sup>1</sup>, Shiv Pratap Singh Rana, MD<sup>1</sup>, and  
Surjya Prasad Upadhyaya, MD<sup>1</sup>

American Journal of Hospice  
& Palliative Medicine®  
29(3) 177-182  
© The Author(s) 2012  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1049909111412539  
<http://ajhpm.sagepub.com>

2012

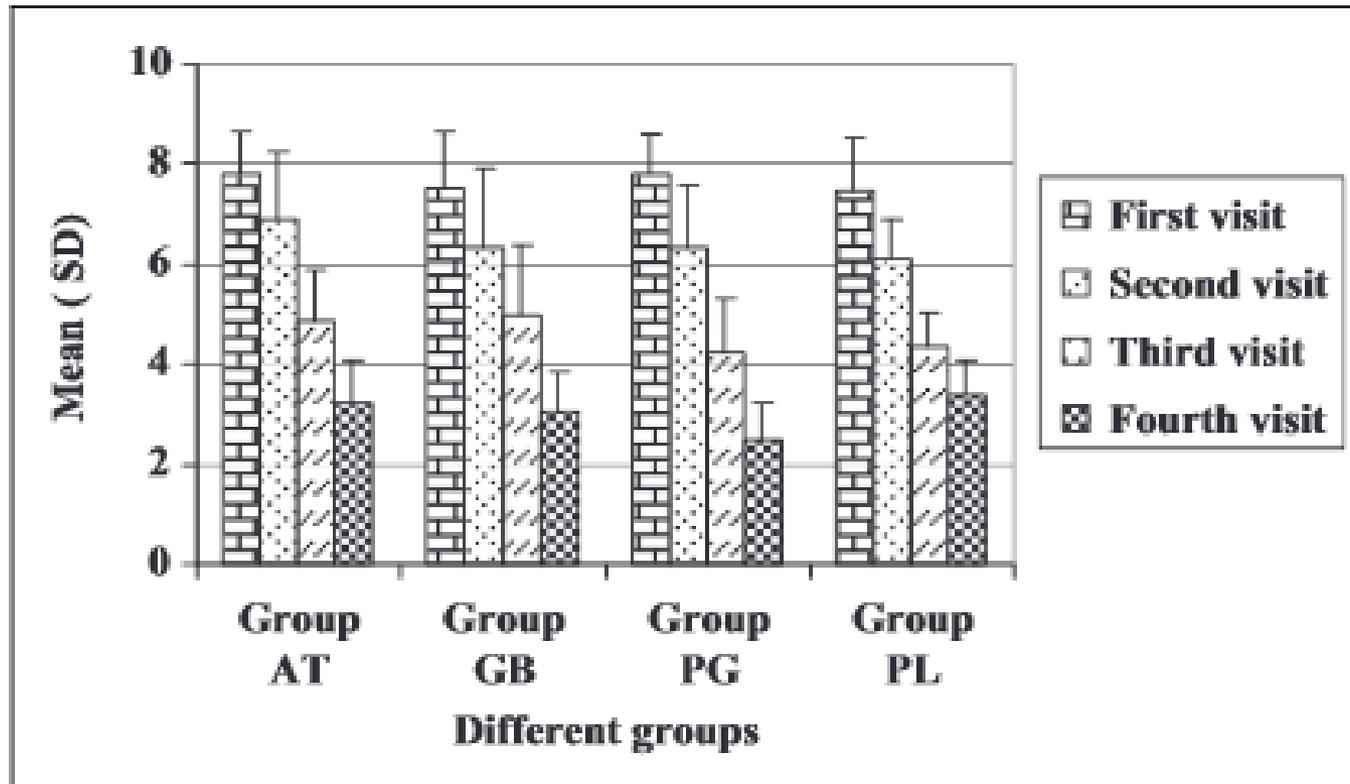
- 120 patients
    - 30 pts: amitriptyline 50mg↗75mg↗100mg/24h
    - 30 pts: gabapentine 900mg↗1200mg↗1800mg/24h
    - 30 pts: pregabaline 150mg↗300mg↗600mg/24h
    - 30 pts: placebo
- (Augmentation des doses tous les 7 jours)

## A Comparative Efficacy of Amitriptyline, Gabapentin, and Pregabalin in Neuropathic Cancer Pain: A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study

Seema Mishra, MD<sup>1</sup>, Sushma Bhatnagar, MD<sup>1</sup>,  
Gaurav Nirvani Goyal, MD<sup>1</sup>, Shiv Pratap Singh Rana, MD<sup>1</sup>, and  
Surjya Prasad Upadhyaya, MD<sup>1</sup>

American Journal of Hospice  
& Palliative Medicine®  
29(3) 177-182  
© The Author(s) 2012  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1049909111412539  
http://ajhpm.sagepub.com

EVA



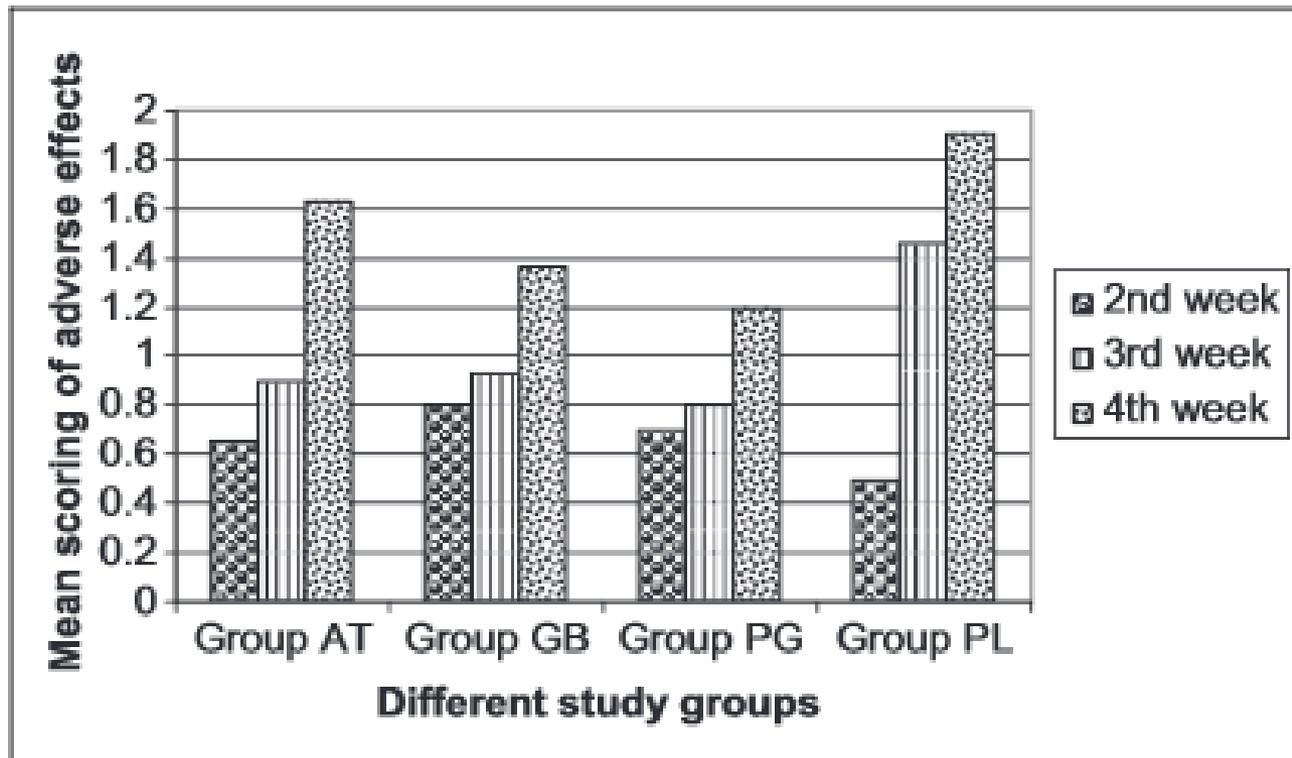
**Figure 1.** Comparison of pain score in different groups at different time periods

## A Comparative Efficacy of Amitriptyline, Gabapentin, and Pregabalin in Neuropathic Cancer Pain: A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study

Seema Mishra, MD<sup>1</sup>, Sushma Bhatnagar, MD<sup>1</sup>,  
Gaurav Nirvani Goyal, MD<sup>1</sup>, Shiv Pratap Singh Rana, MD<sup>1</sup>, and  
Surjya Prasad Upadhyaya, MD<sup>1</sup>

American Journal of Hospice  
& Palliative Medicine<sup>®</sup>  
29(3) 177-182  
© The Author(s) 2012  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1049909111412539  
<http://ajhpm.sagepub.com>

## Effets secondaires



**Figure 5.** Comparison of severity of adverse effects in all study groups at different time periods

## Tramadol in Palliative Care #290 **2015**

Jennifer Pruskowski, PharmD and Robert M. Arnold, MD

- Double mode d'action:
  - Activité sur les récepteurs  $\mu$  et
  - Inhibiteur de la recapture de sérotonine et norépinephrine
- Prodrogue qui doit être métabolisée via le CYP2D6 pour devenir pharmacologiquement active (O-desmethyl tramadol)
- Excrétion rénale à 90% (adaptation de la posologie nécessaire en cas d'insuffisance rénale  $< 30\text{ml/min}$   $\rightarrow$  max 200mg/24h)
- Multiples interactions avec des inhibiteurs du CYP2D6 (fluoxétine, paroxétine et amitryptiline) et du CYP3A4 (ketoconazole, erythromycine)
- 120mg de tramadol per os = 30mg de morphine per os
- Potentiel d'abus!

## Tramadol in Palliative Care #290

**2015**

Jennifer Pruskowski, PharmD and Robert M. Arnold, MD

### Effets secondaires

- Ceux des opiacés
- Ceux des ISRS
  - Abaissement du seuil épiléptogène (attention aux combinaisons avec des antidépresseurs ISRS ou IRSNa, avec des triptans)
  - Syndrome sérotoninergique avec symptômes
    - Cognitifs: agitation, hallucinations
    - Neuromusculaires: trémor, réflexes ↑ ↑, manque de coordination
    - Autonomes: tachycardie, sueurs, tension artérielle instable
  - Survient en général dans les 24 heures après un changement du traitement
- Hypoglycémies (surtout dans les premiers 30 jours de traitement chez le patient non-diabétiques)
- Augmentation du risque suicidaire

2015

## Intravenous Lidocaine for Cancer Pain without Electrocardiographic Monitoring: A Retrospective Review

Renata D'Alpino Peixoto, MD<sup>1</sup> and Pippa Hawley, BMed, FRCPC<sup>2</sup>

Etude rétrospective sur 11 années de pratique: *Utilisation de la Lidocaïne intraveineuse dans la douleur cancéreuse sévère.*

51 patients (âge moyen: 53 ans) ont reçu au total 122 perfusions de lidocaïne, proposée à des patients avec une douleur sévère après échec de la méthadone

49% réponse majeure (diminution de l'EVA > 3 points)  
23% réponse mineure  
27,5% pas de réponse

Effets secondaires:

30,7% vertiges  
13,4% hypoesthésie periorale  
5,7% nausées  
3,8% variation de la TA

### Douleurs

78,8% douleur neuropathique  
5,8% douleur uniquement par excès de nociception  
7,7% douleur viscérale  
5,7% douleur postzostérienne

2015

## Intravenous Lidocaine for Cancer Pain without Electrocardiographic Monitoring: A Retrospective Review

Renata D'Alpino Peixoto, MD<sup>1</sup> and Pippa Hawley, BMed, FRCPC<sup>2</sup>

### Ont été exclus des patients:

- Avec une allergie connue aux anesthésiques locaux
- Atteints d'insuffisance hépatique (Bilirubine > 251mol/L)
- Insuffisance cardiaque sévère ou AV-Bloc du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré
- Épilepsie non contrôlée
- Tension artérielle systolique > 160 mmHg
- Hypokaliémie

### Précautions:

- ECG chez les hommes > 65ans et les femmes >55ans et chez les patients connus pour avoir des problèmes cardiaques

2015

## Intravenous Lidocaine for Cancer Pain without Electrocardiographic Monitoring: A Retrospective Review

Renata D'Alpino Peixoto, MD<sup>1</sup> and Pippa Hawley, BMed, FRCPC<sup>2</sup>

### Protocole en Hôpital de jour:

5mg/kg en IV sur 60 minutes dans 250ml de sérum physiologique  
Si inefficace augmenter lors des perfusions suivantes par  
incréments de 2mg/kg jusqu'à  
10mg/kg en IV sur 60 minutes

Donc pour 60kg entre 300 et 600mg sur 60 minutes

Si effet secondaire:

Arrêter la perfusion jusqu'à résolution puis reprendre un peu plus  
lentement (perfuser alors sur 90 à 120 minutes)

## Intravenous Lidocaine for Cancer Pain without Electrocardiographic Monitoring: A Retrospective Review

2015

Renata D'Alpino Peixoto, MD<sup>1</sup> and Pippa Hawley, BMed, FRCPC<sup>2</sup>

- L'amélioration survient en cours de perfusion et peut se majorer dans les 2 à 3 jours post-infusion.
- Elle dure de quelques heures à jusqu'à 4 semaines et est en général reproductible par une nouvelle perfusion.

Intravenous Lidocaine: An Outdated  
or Underutilized Treatment for Pain?

2007

GARY McCLEANE, M.D.

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

Intravenous Lidocaine: An Outdated  
or Underutilized Treatment for Pain?

2007

GARY McCLEANE, M.D.

- Peu d'effets secondaires
- Phlébite (évitable par morceau de patch de trinitrine au point de ponction qui aurait des effets anti-inflammatoires et analgésiques)
- Vertiges
- Nausées

Intravenous Lidocaine: An Outdated  
or Underutilized Treatment for Pain?

2007

GARY McCLEANE, M.D.

- **Avantages**
  - L'analgésie obtenue ne dépend pas de la source de la douleur
  - Une administration courte peut entraîner un soulagement prolongé
  - Pas d'effet secondaire prolongé (le temps de la perfusion, mais pas au-delà)
  - Répétition du traitement possible comme nécessaire (pas de tolérance analgésique)
- **Inconvénients**
  - Pas toujours efficace
  - Ne semble pas dangereux, notamment sur le plan cardiaque, mais pas d'étude faite
  - Générateur de thrombophlébites au point de ponction

Intravenous Lidocaine: An Outdated  
or Underutilized Treatment for Pain?

2007

GARY McCLEANE, M.D.

- En pratique clinique (l'auteur revendique > 8000 perfusions à son compte)
- 2 protocoles  
(Il semble que la vitesse de perfusion soit plus importante que la dose absolue administrée)
  - 1000mg de lidocaïne sur 7 heures (diluée à 0,2% en 500ml de « dextrose » = glucosé?)
  - 1200mg sur 30 heures en pousse-seringue: perfusion de lidocaïne % à 2ml/h (donc un total de 60ml sur 30 heures), le point de ponction veineux étant couvert d'un morceau de patch de trinitrine)

**Original Article**

# A Phase II Pilot Study to Evaluate Use of Intravenous Lidocaine for Opioid-Refractory Pain in Cancer Patients

**2009**

Shekhar Sharma, MS, M.R. Rajagopal, MD, DNB, Gayatri Palat, MD, DNB, Charu Singh, MD, Altaf G. Haji, MS, DNB, and Dimpel Jain, DA  
*Amrita Institute of Medical Sciences, Cochin, Kerala, India*

- 50 patients (88 patients approached, 26 refus, 12 drop-out après une perfusion) avec une douleur cancéreuse résistantes aux opiacés

## Demographic Profile of Patients

|  |                           |
|--|---------------------------|
| Age [yr; mean $\pm$ SD (range)]                  | 67.16 $\pm$ 16.21 (34–91) |
| Sex (male/female)                                | 28/22                     |
| Duration of symptoms [mo; mean $\pm$ SD (range)] | 9 $\pm$ 6 (1.5–22)        |
| Nature of pain [n (%)]                           |                           |
| Mixed  | 26 (52)                   |
| Nociceptive                                      | 15 (30)                   |
| Neuropathic                                      | 9 (18)                    |

*Original Article*

A Phase II Pilot Study to Evaluate Use of  
Intravenous Lidocaine for Opioid-Refractory  
Pain in Cancer Patients

2009

Shekhar Sharma, MS, M.R. Rajagopal, MD, DNB, Gayatri Palat, MD, DNB,  
Charu Singh, MD, Altaf G. Haji, MS, DNB, and Dimpel Jain, DA  
*Amrita Institute of Medical Sciences, Cochin, Kerala, India*

- **Protocole:**
  - Bolus sur 20 minutes de 2mg/kg puis
  - Perfusion de 2mg/kg sur 60 minutes  
(Donc total de 4mg/kg sur 80 minutes)
- Pas de changement des traitements analgésiques durant les 48 heures avant et les 24 heures après la perfusion.

**Original Article**

# A Phase II Pilot Study to Evaluate Use of Intravenous Lidocaine for Opioid-Refractory Pain in Cancer Patients

**2009**

Shekhar Sharma, MS, M.R. Rajagopal, MD, DNB, Gayatri Palat, MD, DNB, Charu Singh, MD, Altaf G. Haji, MS, DNB, and Dimpel Jain, DA  
*Amrita Institute of Medical Sciences, Cochin, Kerala, India*

| EVA douleur                        |             |
|------------------------------------|-------------|
| Avant Lidocaïne                    | 8,48 ± 1,05 |
| Avant Placebo                      | 8,68 ± 0,93 |
| Après Lidocaïne                    | ?           |
| Après Placébo                      | ?           |
| Diminution moyenne après lidocaïne | 6,34 ± 1,73 |
| Diminution moyenne après placebo   | 2,30 ± 2,40 |

## Original Article

# A Phase II Pilot Study to Evaluate Use of Intravenous Lidocaine for Opioid-Refractory Pain in Cancer Patients

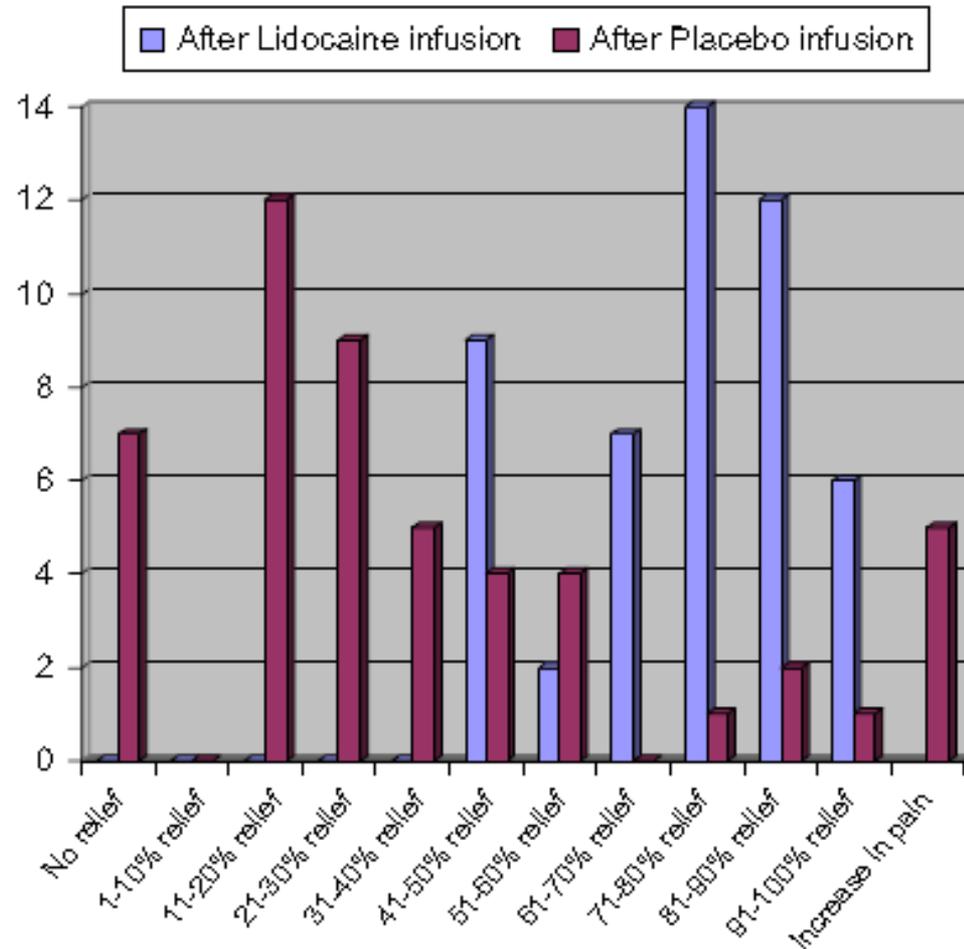
2009

Shekhar Sharma, MS, M.R. Rajagopal, MD, DNB, Gayatri Palat, MD, DNB,  
Charu Singh, MD, Altaf G. Haji, MS, DNB, and Dimpel Jain, DA  
Amrita Institute of Medical Sciences, Cochin, Kerala, India

% de soulagement  
ressenti par le  
patient à la fin de la  
perfusion

Début du  
soulagement après

- $40 \pm 16,28$  min  
lidocaïne
- $74,80 \pm 33,39$  min  
placebo



**Original Article****A Phase II Pilot Study to Evaluate Use of Intravenous Lidocaine for Opioid-Refractory Pain in Cancer Patients****2009**

Shekhar Sharma, MS, M.R. Rajagopal, MD, DNB, Gayatri Palat, MD, DNB, Charu Singh, MD, Altaf G. Haji, MS, DNB, and Dimpel Jain, DA  
*Amrita Institute of Medical Sciences, Cochin, Kerala, India*

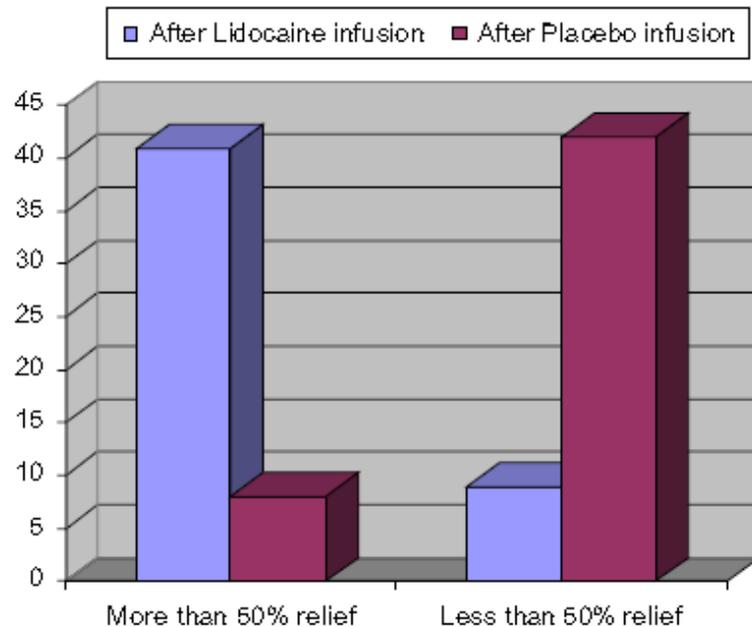


Fig. 4. Chart depicting number of patients showing response (>50% pain relief) after each infusion.

**Durée du soulagement**

- Lidocaïne  
 $9,34 \pm 2,58$  jours
- Placebo  
 $3,82 \pm 1,87$  jours

*Original Article*

# A Phase II Pilot Study to Evaluate Use of Intravenous Lidocaine for Opioid-Refractory Pain in Cancer Patients

**2009**

Shekhar Sharma, MS, M.R. Rajagopal, MD, DNB, Gayatri Palat, MD, DNB,  
Charu Singh, MD, Altaf G. Haji, MS, DNB, and Dimpel Jain, DA  
*Amrita Institute of Medical Sciences, Cochin, Kerala, India*

*Table 4*  
**Side Effects Observed During Infusion  
of Lidocaine or Placebo**

| Side Effects         | During<br>Lidocaine<br>Infusion <i>n</i> (%) | During<br>Placebo<br>Infusion <i>n</i> (%) | <i>P</i>      |
|----------------------|--|--|---------------|
| Sedation             | 10 (20)                                      | 13 (26)                                    | 0.6353        |
| Perioral<br>numbness | 7 (14)                                       | 0 (0)                                      | <b>0.0125</b> |
| Lightheadedness      | 6 (12)                                       | 3 (6)                                      | 0.4870        |
| Tinnitus             | 8 (16)                                       | 0 (0)                                      | <b>0.0058</b> |
| Headache             | 9 (18)                                       | 4 (8)                                      | 0.2336        |
| Any side effect      | 26 (52)                                      | 18 (36)                                    | <0.20         |

Bold numbers represent significant values of *P* (*P* < 0.05).

# AFSSAPS 2010

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

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

# Role of Haloperidol in Palliative Medicine: An Update

Eric Prommer, MD<sup>1</sup>

2012

American Journal of Hospice  
& Palliative Medicine<sup>®</sup>

29(4) 295-301

© The Author(s) 2012

Reprints and permission:

sagepub.com/journalsPermissions.nav



palliativeDrugs.com

Essential independent drug information for palliative and hospice care

Découverte 1958

Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>

Activité anti-sérotonine 5HT<sub>2</sub>

Interaction minimale avec les récepteurs histaminique, muscariniques et opiacés

Biodisponibilité per os

45-75%

Passage voie PO à IV/SC

diviser la posologie par 2

Début d'action

10-15min en SC et IV, > 1H per os

Demi-vie

15 à 37 heures

Temps d'action

> 24 h

Métabolisation hépatique

adapter les posologies en cas d'insuffisance  
hépatique

Interactions médicamenteuses

CYP3A4 (Tegretol, Prozac, Effexor etc)

Insuffisance rénale

pas de nécessité d'adapter les posologies

# Role of Haloperidol in Palliative Medicine: An Update

Eric Prommer, MD<sup>1</sup>

2012

American Journal of Hospice  
& Palliative Medicine®

29(4) 295-301

© The Author(s) 2012

Reprints and permission:

sagepub.com/journalsPermissions.nav



palliative drugs.com

Essential independent drug information for palliative and hospice care

## Effets secondaires

- Extrapyramidaux
- Prolongation de l'intervalle QT et risque de torsades de pointe
- Diminution du seuil épileptogène (risque faible)
- Syndrome malin des neuroleptiques (surtout si posologie > 15mg/24h et augmentation rapide de la posologie, mais possible à tout moment du traitement)
- Prise de poids

# Role of Haloperidol in Palliative Medicine: An Update

Eric Prommer, MD<sup>1</sup>

2012

American Journal of Hospice  
& Palliative Medicine®  
29(4) 295-301  
© The Author(s) 2012  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav



palliative drugs.com

Essential independent drug information for palliative and hospice care

## Indications

- **Nausée et vomissements** (fort inhibiteur de l'area postrema – zone chimiosensible sous le plancher du IV. ventricule)
  - 0,5 à 1,5mg per os le soir, si inefficace matin ET soir, donc 1 à 3mg/24h, si nécessaire jusqu'à 10mg/24h (si inefficace, préférer le levomepromazine Nozinan®)
- **Délirium**
  - Modéré: 0,5mg per os, à répéter toutes les deux heures en fonction du résultat
  - Agité: 1 à 2mg en IV (> 60ans 0,25 à 0,5mg), à répéter toutes les deux heures en fonction du résultat
  - Dose moyenne en général  $\leq 5\text{mg}/24\text{h}$
- **Hoquet**
  - 1,5mg PO x 3/24h puis dose d'entretien 1 à 3mg au coucher

0022-3565/11/3381-164-172\$25.00

THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS  
Copyright © 2011 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics  
JPET 338:164-172, 2011

Vol. 338, No. 1  
175539/3692388  
Printed in U.S.A.

# Haloperidol Disrupts Opioid-Antinociceptive Tolerance and Physical Dependence

Cheng Yang, Yan Chen, Lei Tang, and Zaijie Jim Wang

Department of Biopharmaceutical Sciences and Cancer Center, University of Illinois, Chicago, Illinois

Received September 24, 2010; accepted March 23, 2011

« by suppressing CaMKII activity »

CaMKII active les récepteurs NMDA

Original Investigation

Psychopharmacology

November 2005, Volume 182, Issue 4, pp 485-493

First online: 02 August 2005

## Antinociceptive effects of haloperidol and its metabolites in the formalin test in mice

Cruz M. Cendán, José M. Pujalte, Enrique Portillo-Salido, José M. Baeyens 

# The Use of Very-Low-Dose Methadone and Haloperidol for Pain Control in the Hospital Setting: A Preliminary Report

2015

Shelley R. Salpeter, MD,<sup>1</sup> Jacob S. Buckley,<sup>2</sup> Nicholas S. Buckley, BS,<sup>3</sup> and Eduardo Bruera, MD<sup>4</sup>

Méthadone à petite dose comme antalgique et antagoniste des récepteurs NMDA +  
Halopéridol pour son activité antinociceptive

43 patients

Sous opiacés MEO = 78,5mg/24h

Rotation d'opiacés vers méthadone:

2,5 à 15mg/24h

5mg/24h en moyenne

Halopéridol

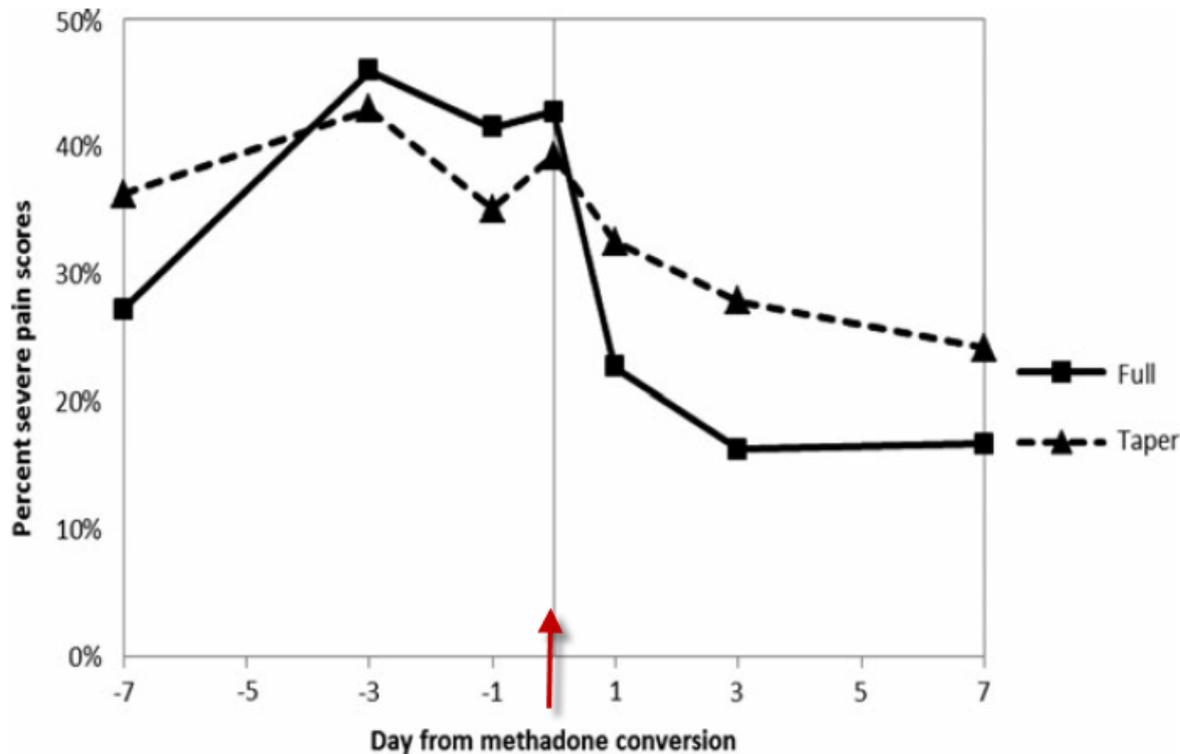
1,5mg/24h en moyenne

Pour des accès douloureux transitoires de la morphine LI 10mg ou de  
l'halopéridol (selon le centre où était inclus le patient) était administré.

# The Use of Very-Low-Dose Methadone and Haloperidol for Pain Control in the Hospital Setting: A Preliminary Report

2015

Shelley R. Salpeter, MD,<sup>1</sup> Jacob S. Buckley,<sup>2</sup> Nicholas S. Buckley, BS,<sup>3</sup> and Eduardo Bruera, MD<sup>4</sup>



« severe pain score »  
> 7/10

Amélioration plus importante chez les patients prenant des posologies d'opiacés importantes (patient prenant MEO 1600mg/24h soulagé par 7,5mg/24h de méthadone + halopéridol)

## **Review Article**

# Methods of Rotation From Another Strong Opioid to Methadone for the Management of Cancer Pain: A Systematic Review of the Available Evidence

2015

Sarah McLean, MB, MAO, BCh, MRCPI, and Feargal Twomey, MB, MRCPI

*Our Lady's Hospice and Care Services (S.M.), Blackrock Hospice, Dublin; and Milford Hospice and University Hospital Limerick (F.T.), Limerick, Ireland*

## Quelques généralités sur la méthadone:

- Mode d'action unique sur récepteurs  $\mu$  ET récepteurs NMDA
- Pas de métabolite actif
- Opiacé idéal en cas d'insuffisance rénale (pas d'accumulation)
- Prolongation de l'intervalle QTc (surtout pour posologies > 300mg/24h)
- Biodisponibilité 80%
- Demi-vie très variable de 13 à 58 heures
- Métabolisme hépatique CYP3A4, CYP2D6 avec de nombreux interactions médicamenteuses
- Pas de ratio d'équianalgésie fixe, mais dépendant de la posologie de l'opiacé antérieurement utilisé

# POSOLOGIE DE LA MÉTHADONE

## MÉTHADONE

Cancer January 15, 2010

Original Article

Methadone Initiation and Rotation  
in the Outpatient Setting for Patients  
With Cancer Pain

Henrique A. Parsons, MD; Maxine de la Cruz, MD; Badi El Osta, MD; Zhijun Li, MS; Bianca Calderon, PharmD;  
J. Lynn Palmer, PhD; and Eduardo Bruera, MD

2010

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

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

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

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

# Articles entre 1946 et 2012

Retenus 25 articles

93% de succès pour rotation sur 3 jours et pour la rotation ad libitum, evt avec une dose de charge

## Review Article

Methods of Rotation From Another Strong Opioid to Methadone for the Management of Cancer Pain: A Systematic Review of the Available Evidence

Sarah McLean, MB, MAO, BCh, MRCPI, and Feargal Twomey, MB, MRCPI  
*Our Lady's Hospice and Care Services (S.M.), Blackrock Hospice, Dublin; and Milford Hospice and University Hospital Limerick (F.T.), Limerick, Ireland*

*Table 1*  
**Summary of Main Methods of Rotation to Methadone**

| Rotation Method      | Description  |
|----------------------|--|
| 3DS                  | Day 1—30% of original opioid replaced with an equianalgesic dose of methadone given in three daily divided doses<br>Days 2 and 3—dose of methadone is increased by 30% and dose of original opioid reduced by 30% each day   |
| RC stop and go       | Original opioid is discontinued<br>Daily methadone dose is calculated according to evidence-based conversion ratios and given in three regular divided daily doses<br>Regular methadone dose titrated to achieve effective analgesia<br>It has been argued that a higher priming dose of methadone (20%–30% higher than as calculated using published conversion ratios) may be required initially <sup>30</sup>                             |
| AL stop and go       | Original opioid is discontinued<br>A fixed dose of methadone that is 1/10th of the actual or calculated morphine equivalent oral daily dose up to a maximum of 30 mg is calculated<br>The fixed dose is taken orally as required but not more frequently than three hourly<br>On Day 6, the methadone requirement of the previous two days is noted and converted into a regular q12-hourly regime   |
| German model         | Original opioid is discontinued<br>Methadone is prescribed at a dose of 5–10 mg orally every four hours and every one hour as needed<br>On Days 2–3, the dose of methadone is titrated up by 30% until analgesia is achieved. After 72 hours, methadone dosing is changed to an every eight-hour and every three-hour as-needed regime as the same dose as prescribed on Days 2–3. Methadone dose is titrated up until analgesia is achieved |
| Outpatient titration | Original opioid continued at same dose<br>Methadone commenced at 5 mg orally every four hours and increased by 5 mg/dose every three days until improved analgesia is noted<br>Original opioid then reduced by one-third, and the methadone dose increased according to breakthrough requirements. The original opioid dose is reduced, and the methadone dose increased accordingly over a variable period                                  |

3DS = three-day switch; RC = rapid conversion; AL = ad libitum.

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



## Indications de la méthadone

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

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



## Patient naïf d'opiacé

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

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



## Patient sous d'opiacé

Per os opiacé vers per os méthadone

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

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



## Exemple:

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

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



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

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



palliative drugs.com

Essential independent drug information for palliative and hospice care

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

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

# Quick Prescribing Guide: Use of methadone for cancer pain

---

Juin 2014



palliative drugs.com

Essential independent drug information for palliative and hospice care

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

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

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

# *Methadone for Pain: What to Do When the Oral Route Is Not Available*

*J Pain Symptom Manage*  
*Vol. 49 No. 6 June 2015*

---

## **Application rectale**

(dans une ampoule rectale vide)

Solution aqueuse 10mg/ml (non commercialisée en France)

Biodisponibilité: 80%

Donc ratio per os : rectal = 1 : 1

## **Application transdermale**

## **Application sublinguale transmuqueuse**

Ratio per os : transmuqueux = 1 : 1

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE  
Volume 17, Number 11, 2014  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/jpm.2013.0522

2014

Effectiveness of the Buccal Mucosa Route for Methadone Administration at the End of Life

Donna Spaner, MD<sup>1,2</sup>

## Opioid-Induced Androgen Deficiency #284

Sara Healy, MD, Amber Hartman, PharmD, and Jillian Gustin, MD

Présente chez 50 à 100% des patients qui reçoivent quotidiennement des doses > 100-200mg de MEO pendant > à un mois!

Les opiacés inhibent la sécrétion du GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) dans l'hypothalamus

Diagnostic:

chez l'homme: doser testostérone totale à 8 heures de matin (N = 300-800ng/dl) ↘↘

Chez la femme: ?

Traitement:

Arrêt des opiacés ou hormonothérapie avec testostérone chez l'homme, pas de thérapie connue chez la femme

# Effets endocrines des opiacés

|   | Effet | Conséquences  |
|---|-------|---|
| <b>Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH)</b> | ↓↓    |   |
| <b>Hormone lutéinisante (LH)</b>                                      | ↓     | Libido ↓, infertilité ↓, aménorrhée, ostéoporose, galactorrhée                                |
| <b>Prolactine</b>   | ↗     |   |
| <b>Testostérone</b>   | ↓↓    | Libido ↓, infertilité ↓, diminution de la masse musculaire ↓ fatigue, dépression, ostéoporose |
|   |       | Dépression, anxiété, fatigue  |
| <b>Cortisol</b>   | (?) ↘ | Diminution de l'immunité  |

**Special Article****Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH): A Real Clinical Problem  
or Just an Experimental Phenomenon?****2015**

Elon Eisenberg, MD, Erica Suzan, MSc, and Dorit Pud, PhD

*Rappaport Faculty of Medicine (E.E., E.S.), Technion—Israel Institute of Technology, Haifa; Institute of Pain Medicine (E.E., E.S.), Rambam Health Care Campus, Haifa; and Faculty of Social Welfare and Health Sciences (D.P.), University of Haifa, Haifa, Israel*

| <b>Tolérance aux opiacés</b>                                 | <b>Hyperalgésie due aux opiacés</b>   |
|--|---|
| L'effet d'une même dose d'opiacé diminue                     | La douleur est liée à la prise d'opiacé   |
| La douleur reste limitée au siège initial                    | La douleur augmente et s'étend au-delà du siège initial; elle est souvent étendue (widespread pain)   |
| La douleur diminue avec une augmentation de la dose d'opiacé | La douleur ne diminue pas avec l'augmentation de la dose d'opiacé, elle s'aggrave même éventuellement |

# OIN - OPIOÏD-INDUCED NEUROTOXICITÉ

Facteur favorisant:

- Posologies d'opiacés importantes
- Opioides durant un long laps de temps
- Déshydratation
- Insuffisance rénale
- Augmentation rapide des posologies (plus probable dans un contexte de douleur neuropathique, d'accès douloureux transitoires, atcd de toxicomanie)
- Réduction des besoins antalgiques suite à une radiothérapie, ajout d'antalgiques adjuvants etc.)
- Utilisation d'autres médicaments psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs etc)
- Patient âgé

**Focused Review**

# **A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia**

Marion Lee, MD<sup>1</sup>, Sanford Silverman, MD<sup>2</sup>, Hans Hansen, MD<sup>3</sup>, Vikram Patel, MD<sup>4</sup>, and Laxmaiah Manchikanti, MD<sup>5</sup>

OIH = Sensibilisation nociceptive (une effet pronociceptif) du à une exposition aux opiacés

**Mécanismes  
neurobiologiques  
multifactoriels**

- Influence génétique
- Système glutaminergique central (récepteurs NMDA)
- Libération de dynorphine au niveau spinal
- Activation de voies facilitatrices descendantes
- Inhibition de la recapture de neurotransmetteurs
- Changements neuroplastiques du système nerveux central niveau spinal et supraspinal)

## A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia

Marion Lee, MD<sup>1</sup>, Sanford Silverman, MD<sup>2</sup>, Hans Hansen, MD<sup>3</sup>, Vikram Patel, MD<sup>4</sup>, and Laxmaiah Manchikanti, MD<sup>5</sup>

# Prévalence ??? Semble largement sous-estimée

## Etudes positives

- Anciens toxicomanes dans un programmes de maintenance par méthadone (sensibilité accrue au froid douloureux)
- Dans le contexte péri-opératoire - posologies opiacés intra-opératoires importantes entraînent une consommation d'opiacés post-opératoire plus importante
- Chez des volontaires en bonnes santé: exposition brève à des opiacés entraîne une sensibilité accrue au froid douloureux
- Plusieurs études montrant une sensibilisation à la douleur chez des douloureux chroniques sous opiacés au long cours
- **Après utilisation de posologies d'opiacés très importantes – mais peut survenir à toute posologie!**

Special Article

# Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH): A Real Clinical Problem or Just an Experimental Phenomenon?

2015

Elon Eisenberg, MD, Erica Suzan, MSc, and Dorit Pud, PhD

Rappaport Faculty of Medicine (E.E., E.S.),  
Rambam Health Care Campus, Haifa; and

Pain:

November 2003 - Volume 106 - Issue 1-2 - p 49-57

doi: 10.1016/S0304-3959(03)00276-8

Articles

2003

## Critique concernant les

Short-term infusion of the  $\mu$ -opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal

Wolfgang<sup>b</sup>; Pahl, Ilka<sup>b</sup>; Clark, David J<sup>a,c</sup>; Schmelz,

© 2005 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

### Remifentanyl-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine

Vincent Joly, M.D.,\* Philippe Richebe, M.D.,† Bruno Guignard, M.D.,\* Dominique Fletcher, M.D.,‡ Pierre Maurette, M.D.,§  
Daniel I. Sessler, M.D.,|| Marcel Chauvin, M.D.#

2005

Anesthesiology  
2000; 93:409-17  
© 2000 American Society of Anesthesiologists, Inc.  
Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

### Acute Opioid Tolerance

2000

opiacés?

### Intraoperative Remifentanyl Increases Postoperative Pain and Morphine Requirement

Bruno Guignard, M.D.,\* Anne Elisabeth Bossard, M.D.,† Carole Coste, M.D.,‡ Daniel I. Sessler, M.D.,§  
Claude Lebrault, M.D.,\* Pascal Alfonsi, M.D.,\* Dominique Fletcher, M.D.,\* Marcel Chauvin, M.D.||

***Special Article*****Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH): A Real Clinical Problem  
or Just an Experimental Phenomenon?**

Elon Eisenberg, MD, Erica Suzan, MSc, and Dorit Pud, PhD

*Rappaport Faculty of Medicine (E.E., E.S.), Technion—Israel Institute of Technology, Haifa; Institute of Pain Medicine (E.E., E.S.), Rambam Health Care Campus, Haifa; and Faculty of Social Welfare and Health Sciences (D.P.), University of Haifa, Haifa, Israel***2015****Critères diagnostiques d'un OIH**

- Douleur augmente sous traitement par opiacé
- Pas d'évidence pour progression de la maladie
- Pas d'évidence d'un syndrome de manque/sevrage, par exemple douleur augmentée juste avant la prise suivante d'un opiacé LP
- Pas d'évidence pour une tolérance aux opiacés: la douleur diminue avec la prise d'une dose d'opiacé
- Pas de comportement addictif
- La douleur diminue avec la diminution de la dose d'opiacé

## Tramadol Induced Paradoxical Hyperalgesia

Seong Heon Lee, MD, Soo Young Cho, MD, Hyung Gon Lee, MD, PhD, Jeong Il Choi, MD, PhD, Myung Ha Yoon, MD, PhD, and Woong Mo Kim, MD, PhD

### Trois sortes d'OIH

- Lors d'un traitement par substitution par tolérance et evt. sevrage
- Avec des posologies importante rapidement progressives
- Avec des doses minimales d'opiacés

Homme de 67 ans, Douleur post-zostérienne depuis 1 an, bien contrôlé;  
Aggravation douleur à 7/10; Traitement tramadol 400mg/24h + prégabaline 225mg/24h ↗ à 600mg/24h puis addition d'oxycodone de 40mg/24h puis à la place après 2 semaines fentanyl 25µg/h pour 2 semaines  
Augmentation de la douleur qui devient généralisée, le + important 2 heures après la prise de médicaments, allodynie au toucher léger  
Càt: perfusion de kétamine: 0,5mg/kg augmenté à 0,75mg/kg sur une heure tous les jours

## Case Report

# Improved Opioid Analgesic Effect Following Opioid Dose Reduction

2008

Yakov Vorobeychik, MD, PhD,\* Lucy Chen, MD,† Mary Chasko Bush, MD,\* and Jianren Mao, MD, PhD†

## 5 mois

Homme de 56 ans, adénocarcinome du poumon

Chirurgie, chimiothérapie

Douleur post-thoracotomie bien contrôlée pendant 1 an

Puis douleur dorsolombaire →→ métastases osseuses T12 et L1 avec extension paraspinale

Morphine LP 120mg x 3 et radiothérapie

Retour à domicile avec Oxycodone 140mg x 2 + Ibuprofène 800mg x 3

Réhospitalisation après < un mois

Fentanyl patch 100µg/h x 2 + Oxycodone 60mg x 2 + PCA de morphine à 6mg/h (144mg/24h) + bolus à 3mg/6min →→ Douleur intolérable

Rotation PCA d'hydromorphone 9mg/h + bolus 4,5mg/12min

Puis ↗↗ hydromorphone 27mg/h + bolus 13mg/10min

**Morphine Equivalent Oral = > 50g** (ce qui est sans doute exagéré, car le patient aurait alors pris tous les bolus et même encore un peu plus!)

**Case Report**

2008

**Improved Opioid Analgesic Effect Following Opioid  
Dose Reduction**

Yakov Vorobeychik, MD, PhD,\* Lucy Chen, MD,† Mary Chasko Bush, MD,\* and  
Jianren Mao, MD, PhD†

Douleur 8/10, nausée et vomissements, somnolence

Réduction de dose de 50% + méthadone 10mg x 2

Après 4 jours EVA 3/10

Sortie d'hôpital avec PCA d'hydromorphone 20mg/h + bolus  
10mg/15min

Douleur tolérable jusqu'au décès un mois plus tard.

# HYPERALGÉSIE DU AUX OPIOÏDES (OIH)

## Traitement

- Diminuer la posologie de l'opioïde de 25%
- Rotation vers un opioïde présentant un moindre risque d'OIH:

**Fentanyl (le plus important) → Morphine → Méthadone → Buprénorphine**

- Utiliser des antalgiques adjuvants, paracétamol et surtout gabapentine ou AINS
- Ajouter de la kétamine per os ou en injectable

Si insuffisant:

- Corriger une hypomagnésémie qui peut aggraver OIH
- Ajouter des doses minimales d'un antagoniste, par exemple naloxone
- Penser à une anesthésie locorégionale ou spinale

**+ en 2015: ajout d'une petite dose de méthadone?**

*Original Article*

# Morphine or Oxycodone for Cancer-Related Pain? A Randomized, Open-Label, Controlled Trial

2015

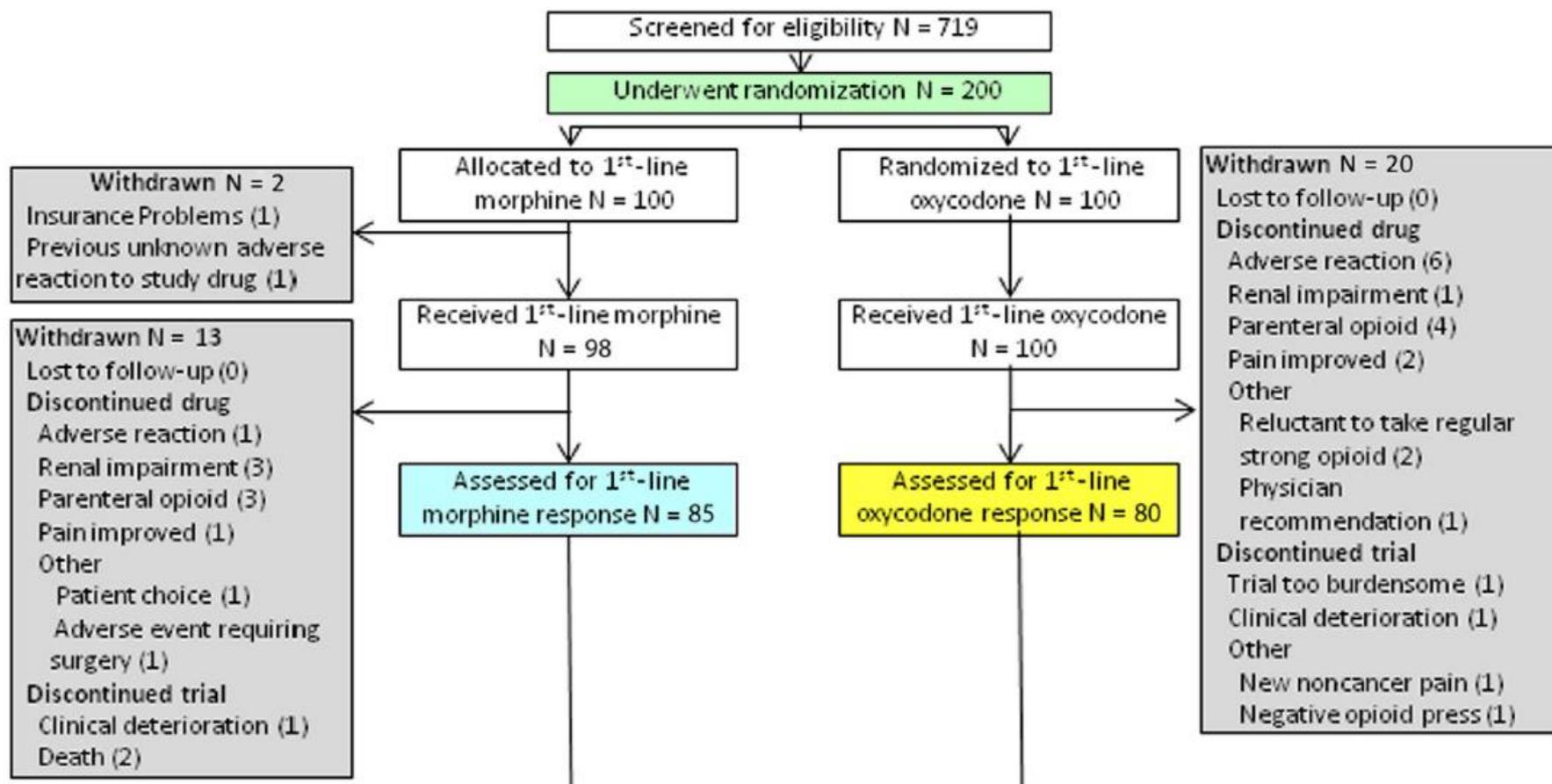
Julia Riley, FRCP, MD, Ruth Branford, MRCP, PhD, Joanne Droney, MRCP, PhD, Sophy Gretton, MRCP, PhD, Hiroe Sato, MD, PhD, Alison Kennett, RGN, Christina Oyeboode, BSc, Michael Thick, FRCS, Athol Wells, FRCP, MD, John Williams, FRCA, Ken Welsh, FRCP (Hons), PhD, and Joy Ross, FRCP, PhD  
*Royal Marsden NHS Foundation Trust (J.Ri., R.B., J.D., S.G., A.K., C.O., M.T., J.W., J.Ro.); National Heart & Lung Institute (J.Ri., R.B., J.D., S.G., H.S., A.W., K.W., J.Ro.), Imperial College London; and St. Joseph's Hospice (R.B.), London, United Kingdom*

- Morphine ou Oxycodone en première intention pour traiter la douleur cancéreuse?
- Recrutement entre mai 2006 et juillet 2011 de 200 patients naïfs d'opiacés forts au long cours.
- Attribution randomisée à un traitement par morphine ou oxycodone (non-aveugle)

**Original Article**

# Morphine or Oxycodone for Cancer-Related Pain? A Randomized, Open-Label, Controlled Trial

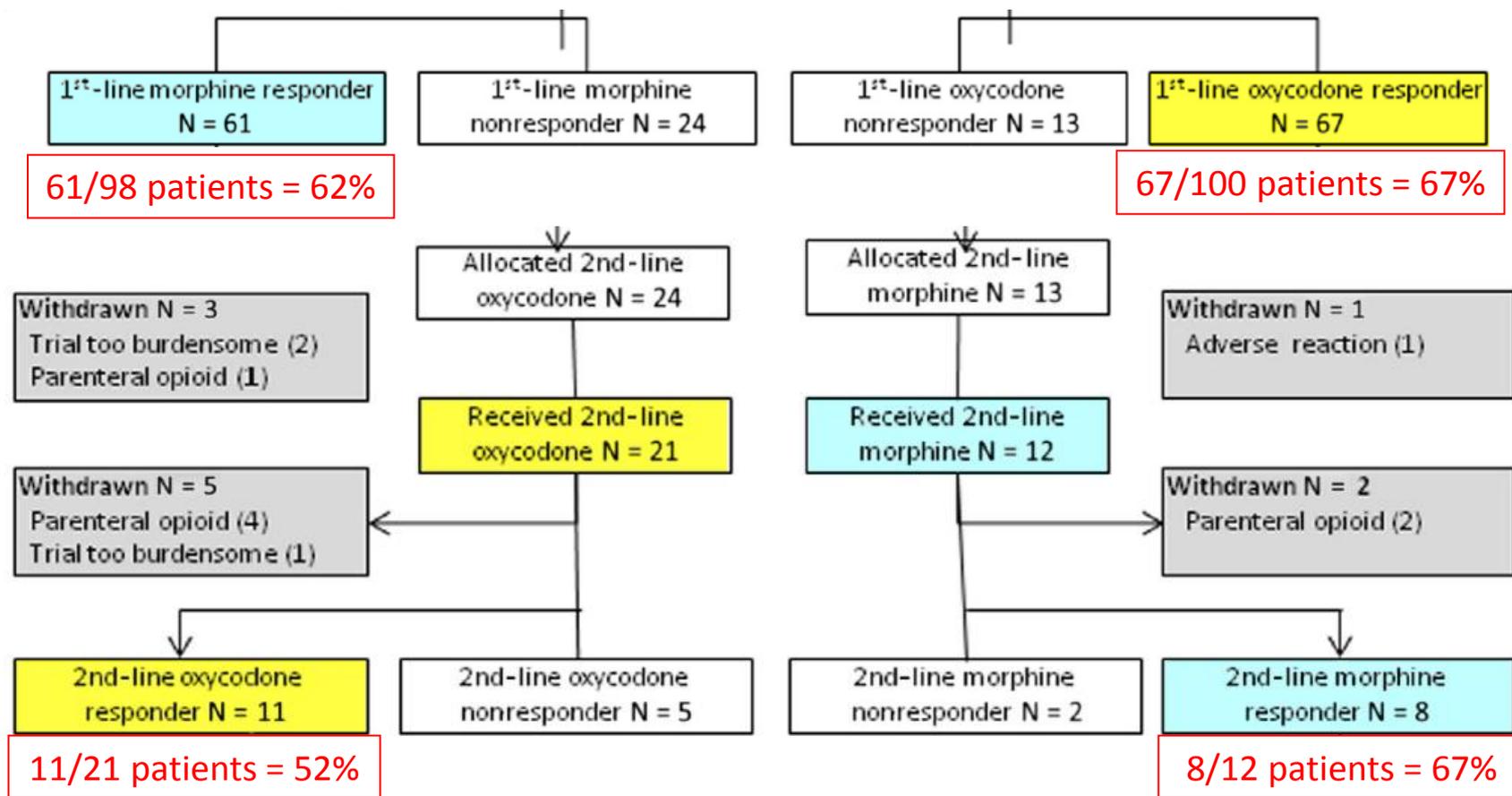
2015



Original Article

Morphine or Oxycodone for Cancer-Related Pain? A Randomized, Open-Label, Controlled Trial

2015



*Original Article*

# Morphine or Oxycodone for Cancer-Related Pain? A Randomized, Open-Label, Controlled Trial

**2015**

Total des réponses à un 1<sup>er</sup> opiacé + une rotation:

Morphine

61/98 patients

11/21 patients

Total: 72/98 patients = 73%

Oxycodone

67/100 patients

8/12 patients

Total: 75/100 patients = 75%

- Il n'y a **pas de différence significative** entre morphine ou oxycodone en première intention concernant le pourcentage des patients qui atteignent un bon contrôle de la douleur. Morphine et Oxycodone semblent avoir une efficacité équivalente.
- Les effets secondaires des deux opiacés sont similaires.
- Le temps médian avant l'initiation d'une rotation d'opiacé était de 7 jours. La rotation était bénéfique pour environ 2/3 des patients.

REVIEW ARTICLE

# The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review

2008

Raymond Viola · Cathy Kiteley · Nancy S. Lloyd ·  
Jean A. Mackay · Julie Wilson · Rebecca K. S. Wong ·  
Supportive Care Guidelines Group of the Cancer Care  
Ontario Program in Evidence-Based Care

Received: 1 May 2007 / Accepted: 5 December 2007 / Published online: 24 January 2008

© Springer-Verlag 2007

Ce que nous savons (plusieurs revues de la littérature dans ce sens):

- Des opiacés par voie systémique (per os, injectable) diminuent la sensation de dyspnée (études faites surtout avec la morphine, également dihydrocodéine et diamorphine).
- La morphine nébulisée n'a aucun effet bénéfique sur la dyspnée.
- En règle général il n'y a pas de diminution de la saturation en oxygène observée, par contre on constate une légère diminution de la fréquence respiratoire.
- Les benzodiazépines ne sont pas bénéfique dans le traitement de la dyspnée

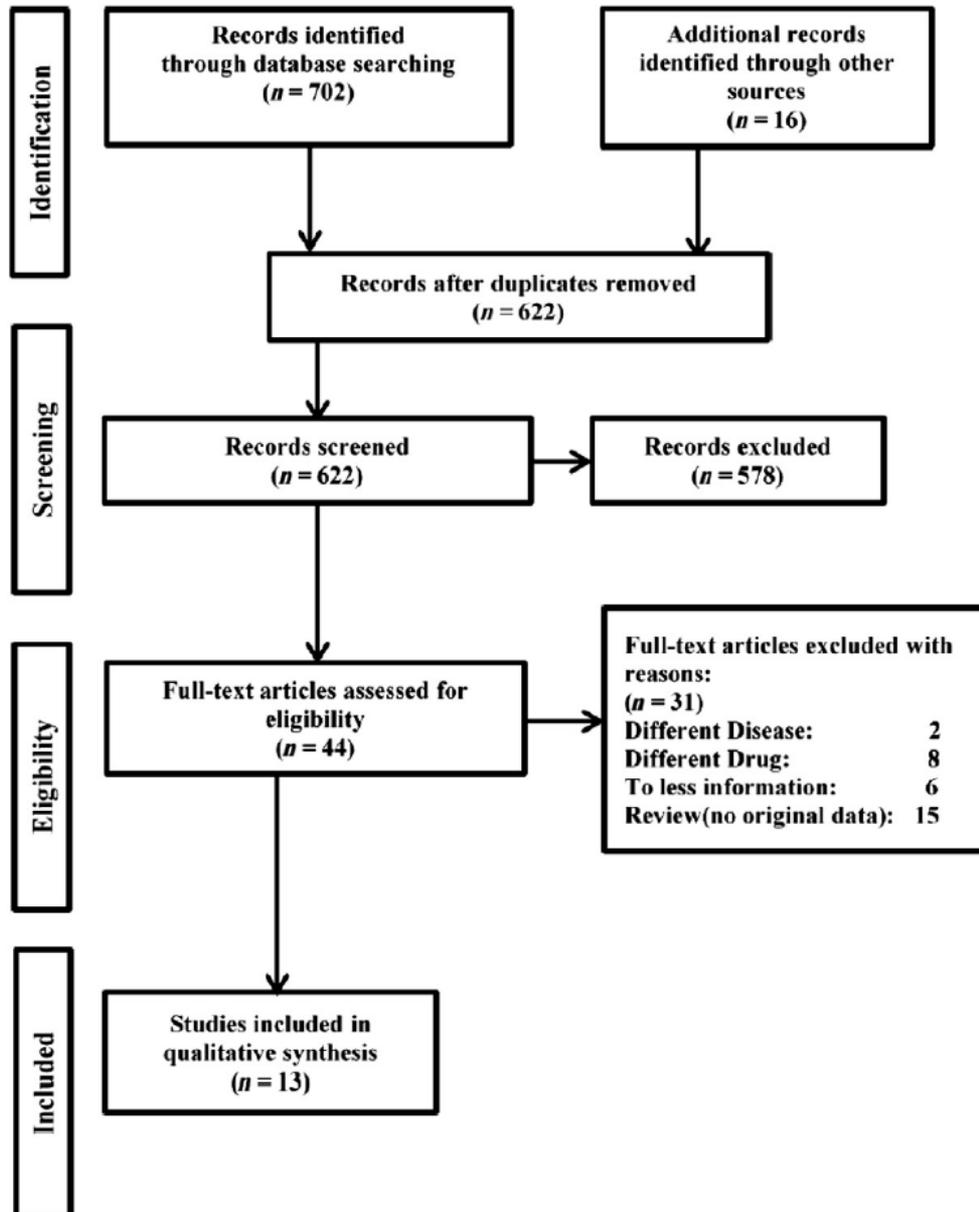
*Review Article*

# Fentanyl for the Relief of Refractory Breathlessness: A Systematic Review

2013

Steffen T. Simon, MD, MSc, Peyla Köskeroglu, Jan Gaertner, MD,  
and Raymond Voltz, MD

*Center of Palliative Medicine and Clinical Trials Unit (BMBF 01KN1106) (S.T.S., P.K., R.V.) and  
Center for Integrated Oncology Cologne-Bonn (S.T.S., R.V.), University Hospital of Cologne, Cologne;  
and Department of Palliative Care (J.G.), University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany*

**Review Article****Fentanyl for the Relief of Refractory  
Breathlessness: A Systematic Review**Steffen T. Simon, MD, MSc, Peyla Köskeroglu, Jan Gaertner, MD,  
and Raymond Voltz, MD*Center of Palliative Medicine and Clinical Trials Unit (BMBF 01KN1106) (S.T.S., P.K., R.V.) and  
Center for Integrated Oncology Cologne-Bonn (S.T.S., R.V.), University Hospital of Cologne, Cologne;  
and Department of Palliative Care (J.G.), University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany*

Recherche de la littérature:  
1950 à juin 2012

13 études incluses dans  
cette revue de la littérature

Table 1  
Characteristics of Included Studies

| Author/Year/Country <sup>a</sup>                         | Design                       | Aim   | Participants/Setting/<br>Opioid-Tolerant (Yes/No/<br>NS)                      | Sample<br>Size | Age/Gender                                       | Outcome/Outcome<br>Measurement                                     | SIGN<br>Score |
|--|------------------------------|---|---|----------------|--|--|---------------|
| Benitez-Rosario, 2005, <sup>17</sup><br>Spain            | Case reports                 | To present four cases in which OTFC was effectively used in the control of dyspnea crises in terminally ill cancer patients   | Lung cancer (one patient: lung metastases to colon cancer)/PCU/yes            | 4              | Mean 62 years (range 52–72 years) two m/two f    | Episodic breathlessness/<br>presumably NRS, but not clearly stated | 3             |
| Burburan, 2009 (oral presentation), <sup>18</sup> Brazil | Before-after                 | To test the hypothesis that nebulized fentanyl may relieve dyspnea in terminally ill patients   | End-stage cancer/hospice inpatients/yes                                       | 20             | Range 29–66 years; 13 females and seven males    | Refractory dyspnea/VAS   | (2+)          |
| Coyne, 2002, <sup>19</sup> USA                           | Before-after                 | To answer: 1) Did the patient's perception of breathing improve? 2) Did the respiratory rate significantly decrease over time? and 3) Did the oxygen saturation significantly increase over time? | Cancer patients/oncology unit/NS  | 35             | Mean 56 years; 20 women and 15 men               | Breathlessness/NS  | 2+            |
| Gauna et al., 2008, <sup>20</sup> USA                    | Case series                  | To evaluate the efficacy and safety of OTFC in terminally ill patients experiencing dyspnea   | COPD (two patients), lung cancer (two patients with SCLC)/hospice and PCU/yes | 4              | Mean 68.75 years (range 52–85 years) two m/two f | Episodic breathlessness/<br>VAS                                    | 3             |
| Gika et al., 2010, <sup>21</sup> Japan (Japanese)        | Case report                  | To describe a case about the use of transdermal fentanyl and fentanyl injection   | NSCLC with bone metastasis and lymphangiosis carcinomatosa/inpatient/yes      | 1              | 50-year-old woman                                | Breathlessness/NS  | 3             |
| Graff, 2004, <sup>22</sup> USA                           | Case report                  | To describe a case about the successful use of inhaled fentanyl for the subjective feeling of less air hunger   | Terminal CF lung disease/inpatient/NS   | 1              | 17-year-old girl                                 | Shortness of breath/<br>Modified Borg Scale                        | 3             |
| Jensen et al., 2012, <sup>23</sup> Canada                | RCT, double-blind, crossover | To determine the effect of single-dose inhalation of nebulized fentanyl citrate on exercise tolerance and dyspnea in COPD   | COPD/hospital/yes   | 12             | Mean 70.5 years; seven male and five female      | Exercise tolerance and dyspnea/Modified Borg Scale                 | 1+            |
| Mercadante, 1999, <sup>24</sup> Italy                    | Case report                  | To describe a case of the successful use of remifentanyl to relieve dyspnea and anguish in a patient with advanced  | Metastatic intestinal cancer/ICU/NS   | 1              | 50-year-old man                                  | Dyspnea/NS   | 3             |

## Review Article

Fentanyl for the Relief of Refractory  
Breathlessness: A Systematic ReviewSteffen T. Simon, MD, MSc, Peyla Köskeroglu, Jan Gaertner, MD,  
and Raymond Voltz, MDCenter of Palliative Medicine and Clinical Trials Unit (BMBF 01KN1106) (S.T.S., P.K., R.V.) and  
Center for Integrated Oncology Cologne-Bonn (S.T.S., R.V.), University Hospital of Cologne, Cologne;  
and Department of Palliative Care (J.G.), University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany

|  |                                |  |  |              |  |                               |   |
|--|--------------------------------|--|--|--------------|--|-------------------------------|---|
| O'Siorain, 1998, <sup>25</sup> Ireland               | Case report                    | cancer<br>To describe the use of <b>transdermal fentanyl</b> at Lady's Hospice and demonstrate how this new delivery system can be used in conjunction with oral and <b>subcutaneous opioids</b> , as the patients' needs change | Cancer patient and patient with COPD/hospice/yes | 2 (out of 5) | 70-year old man and elderly woman                | Dyspnea/NS                    | 3 |
| Sitte, 2009, <sup>29</sup> Germany (German)          | Case report                    | To present two typical cases about the use of <b>inhaled fentanyl</b> for the relief of dyspnea  | COPD and lung cancer/home care/yes (1), NS (2)   | 2            | 85 years and 53 years; two m                     | Episodic breathlessness/NRS   | 3 |
| Sitte and Bausewein, 2008, <sup>28</sup> Germany     | Case reports                   | To present three cases in which severe dyspnea in patients receiving palliative home care was treated with <b>intranasal fentanyl</b>  | Lung cancer, CHF + COPD, ILD + CHF/home care/NS  | 3            | Mean 77.6 years (range 72–88 years); two m/one f | Episodic breathlessness/NS    | 3 |
| Smith, 2009, <sup>26</sup> USA                       | RCT (description of two cases) | An attempt to perform a double-blind, allocation-concealed, placebo-controlled randomized trial of <b>nebulized fentanyl</b> vs. placebo; however, only two patients were accrued in 18 months                                   | Cancer patients/PCU/NS                           | 2            | 59-year-old woman and 49-year-old woman          | Dyspnea/Dyspnea scale (1–100) | 1 |
| Trujillo et al., 2005, <sup>27</sup> Spain (Spanish) | Case report                    | To describe a case of dyspnea in a patient with advanced lung cancer resistant to conventional treatment with morphine, which was controlled with <b>OTFC</b>  | Metastatic lung cancer/inpatient/NS              | 1            | 62-year-old man                                  | Dyspnea/NS                    | 3 |

NS – not stated; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Networks; OTFC – oral transmucosal fentanyl citrate; PCU – palliative care unit; m – men; f – female; NRS – numeric rating scale; VAS – visual analogue scale; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; SCLC/NSCLC – small cell lung cancer/non-small cell lung cancer; CF – cystic fibrosis; RCT – randomized controlled trial; ICU – intensive care unit; CHF – chronic heart failure; ILD – interstitial lung disease.

<sup>a</sup>All studies were in English unless otherwise noted.

**Review Article**

# Fentanyl for the Relief of Refractory Breathlessness: A Systematic Review

2013

Steffen T. Simon, MD, MSc, Peyla Köskeroglu, Jan Gaertner, MD,  
and Raymond Voltz, MD

*Center of Palliative Medicine and Clinical Trials Unit (BMBF 01KN1106) (S.T.S., P.K., R.V.) and  
Center for Integrated Oncology Cologne-Bonn (S.T.S., R.V.), University Hospital of Cologne, Cologne;  
and Department of Palliative Care (J.G.), University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany*

- Pas d'évidence pour l'utilisation du fentanyl.
- Qualité des études trop mauvaise pour tirer une conclusion.
- Toutes les études décrivent une amélioration clinique de la sensation de dyspnée mais très peu d'études utilisent un outil de mesure validé.
- Aucune de ces études fait état d'une diminution de la saturation d'oxygène ni de dépression respiratoire.

# A Randomized Crossover Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in the Treatment of Dyspnea on Exertion in Patients With Advanced Cancer

Miguel Ángel Cuervo Pinna, MD<sup>1</sup>, Eduardo Bruera, MD<sup>2</sup>,  
María José Redondo Moralo, MD<sup>1</sup>, Miguel Ángel Sánchez Correas, MD<sup>1</sup>,  
and Rafael Mota Vargas, MD<sup>1</sup>

American Journal of Hospice  
& Palliative Medicine®  
2015, Vol. 32(3) 298-304  
© The Author(s) 2013  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1049909113513063  
ajhpm.sagepub.com



2015

- Etudé randomisée, en double aveugle, cross over contre placebo.
- Traitement testé: Fentanyl transmuqueux oral – 200µg pour les patients naïfs d’opiacés, 400µg pour les patients sous opiacés comme antalgique.
- Marche de 6 minutes avec ou sans traitement à deux jours différents.
  
- Questions:
- Quelle distance de marche avec ou sans traitement?
- Influence du traitement sur la saturation d’oxygène au départ?
- Score à l’Edmonton Symptom Assessment System ESAS

SVP encercler le chiffre qui correspond le mieux à ce que vous ressentez présentement

Aucune douleur      0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10    La pire douleur possible

Aucune fatigue      0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10    La pire fatigue possible  
*(fatigue = manque d'énergie)*

Aucune somnolence   0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10    La pire somnolence possible  
*(sommolence = se sentir endormi)*

Aucune nausée      0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10    La pire nausée possible  
*(envie de vomir)*

Aucun manque d'appétit      0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10    Le pire manque d'appétit possible

Aucun essoufflement   0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10    Le pire essoufflement possible

Aucune dépression   0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10    La pire dépression possible  
*(dépression = tristesse)*

Aucune anxiété      0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10    La pire anxiété possible  
*(anxiété = se sentir nerveux)*

Meilleure sensation de bien-être      0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10    Aucune sensation de bien-être  
*(bien-être = comment vous vous sentez en général)*

Aucun(e): \_\_\_\_\_ 0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10    Le pire possible  
*Autre problème (par exemple: constipation)*

### Visit 0 (day 1)

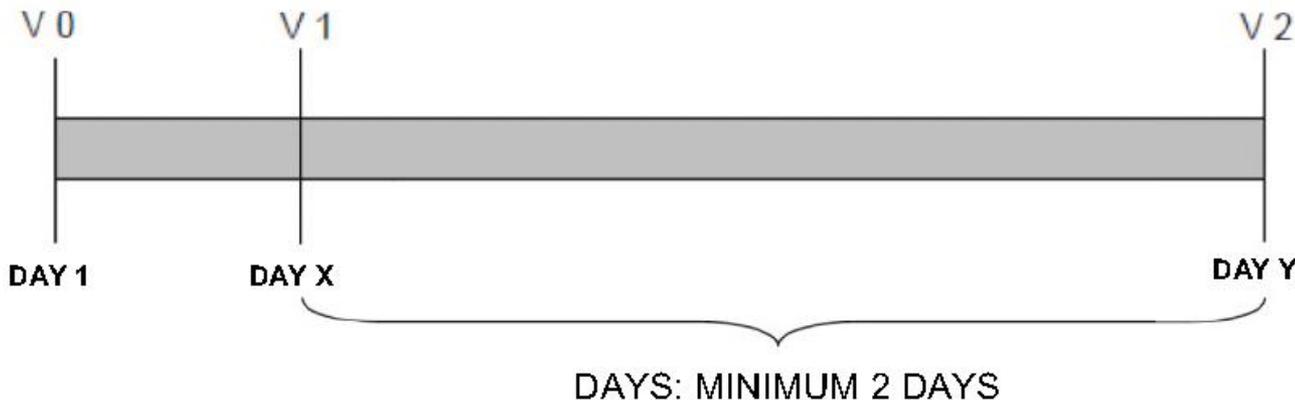
- - Signing of informed consent
- - Review of inclusion and exclusion criteria
- - Clinical history: system review, general examination, Karnofsky index and blood pressure.
- - Blood count, Biochemistry and Study of coagulation.
- - Chest radiograph
- - Electrocardiogram
- - Basal oxygen saturation
- - ESAS questionnaire completely
- - Concomitant Medication

### Visit1 (day X)

- - ESAS questionnaire completely, before starting walk
- - Concomitant medication
- - Dispensing of medication 15 minutes before the start of the test
- - Start of test:
  1. At least five minutes before the test the patient will be at rest, remains sitting
  2. Basal oxygen saturation before the start, respiratory rate and heart rate
  3. Intensity of dyspnea using the ESAS scale at 3 minutes after starting the test
  4. Intensity of dyspnea and other symptoms included in the ESAS scale immediately after you finish the test.
  5. Heart rate, respiratory rate and extent of saturation oxygen immediately after you finish the test
  6. Walking distance measurement (using a pedometer) and the number of stops during the test
  7. Intensity of dyspnea using the ESAS scale at 30 minutes and hour after the end of the test.

### Visit 2 (day Y)

- - ESAS questionnaire completely, before starting walk
- - Concomitant medication
- - Dispensing of medication 15 minutes before the start of the test
- - Start of test:
  1. At least five minutes before the test the patient will be at rest, remains sitting
  2. Basal oxygen saturation before the start, respiratory rate and heart rate
  3. Intensity of dyspnea using the ESAS scale at 3 minutes after starting the test
  4. Intensity of dyspnea and other symptoms included in the ESAS scale immediately after you finish the test.
  5. Heart rate, respiratory rate and extent of saturation oxygen immediately after you finish the test.
  6. Walking distance measurement (using a pedometer) and the number of stops during the test
  7. Intensity of dyspnea using the ESAS scale at 30 minutes and hour after the end of the test.



# A Randomized Crossover Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in the Treatment of Dyspnea on Exertion in Patients With Advanced Cancer

Miguel Ángel Cuervo Pinna, MD<sup>1</sup>, Eduardo Bruera, MD<sup>2</sup>,  
María José Redondo Moralo, MD<sup>1</sup>, Miguel Ángel Sánchez Correas, MD<sup>1</sup>,  
and Rafael Mota Vargas, MD<sup>1</sup>

American Journal of Hospice  
& Palliative Medicine®  
2015, Vol. 32(3) 298-304  
© The Author(s) 2013  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1049909113513063  
ajhpm.sagepub.com



2015

- 13 patients, 11 hommes, 2 femmes, tous atteints de cancer (poumon x 10, sein x 1, rein x 1, estomac x 1)
- 65,2 ans

à jour 1:

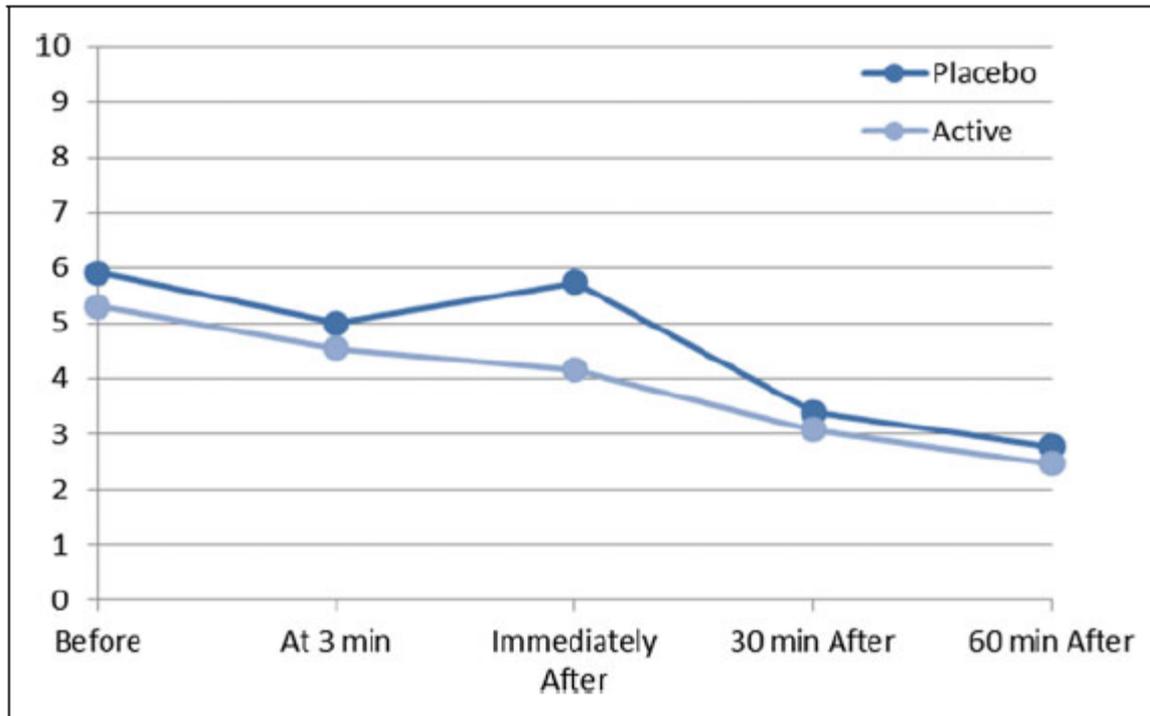
- Hémoglobine 11,8 d/dL
- Fréquence respiratoire 20,8
- Saturation d'oxygène 94,2%
- Dyspnée ESAS Score 6,5

## A Randomized Crossover Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in the Treatment of Dyspnea on Exertion in Patients With Advanced Cancer

Miguel Ángel Cuervo Pinna, MD<sup>1</sup>, Eduardo Bruera, MD<sup>2</sup>,  
 María José Redondo Moralo, MD<sup>1</sup>, Miguel Ángel Sánchez Correias, MD<sup>1</sup>,  
 and Rafael Mota Vargas, MD<sup>1</sup>

American Journal of Hospice  
& Palliative Medicine®  
 2015, Vol. 32(3) 298-304  
 © The Author(s) 2013  
 Reprints and permission:  
 sagepub.com/journalsPermissions.nav  
 DOI: 10.1177/1049909113513063  
 ajhpm.sagepub.com  
 SAGE

2015



**Figure 2.** Dyspnea Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) Score by treatment over time (before: dyspnea caused by basic activities of daily living in the previous 24 hours).

Pas de différence significative avec ou sans traitement:

- Score ESAS (une tendance?)
- Saturation O<sub>2</sub>
- Distance de marche
- Pas d'effet secondaire lié au traitement
- Un fort effet placebo pour tous les patients

# Nebulized Morphine for Intractable Cough in Advanced Cancer: Two Case Reports

2015

Ho Jung An, MD,<sup>1</sup> Il-Kyu Kim, MD,<sup>1</sup> Jung Eun Lee, MD,<sup>1</sup> Yi-Jin Kang, RN,<sup>2</sup>  
Chi Hong Kim, MD, PhD,<sup>3</sup> and Hoon-Kyo Kim, MD, PhD<sup>1</sup>

5 – 10 ou 15mg de chlorhydrate de morphine nébulisée dans 3ml de sérum physiologique

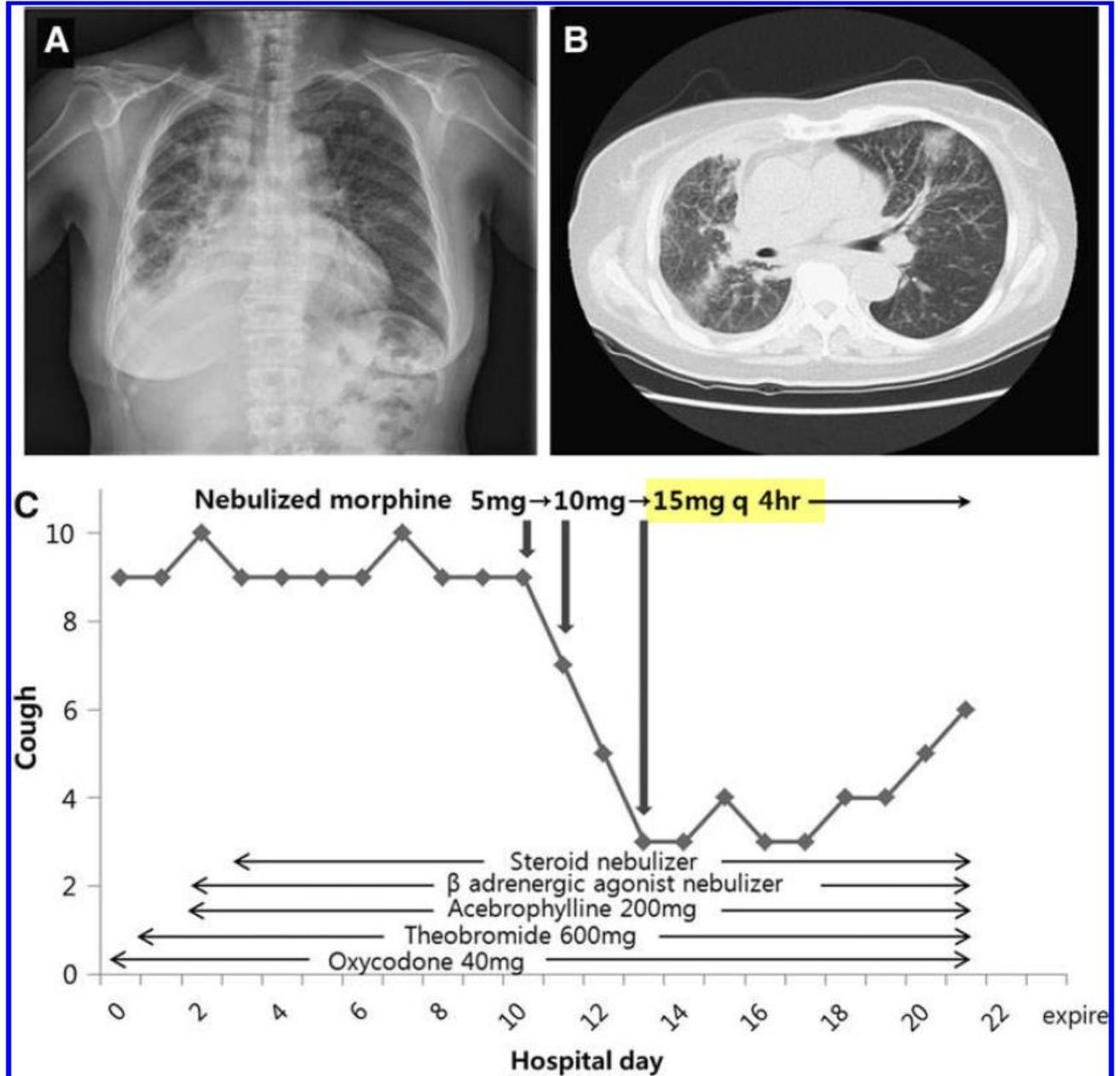
Passage systémique de la morphine inhalée 4 à 8% (59% chez le volontaire sain?),

Mécanisme d'action périphérique sur des récepteurs d'opiacés situés dans le poumon

Femme de 63 ans, atteinte d'un cancer du poumon, avec lymphangite carcinomateuse, sous Oxycodone 40mg/24h. EVA toux = 9/10 malgré ajout de codéine 160mg, de corticoïdes de  $\beta$ -stimulants inhalés

### Nebulized Morphine for Intractable Cough in Advanced Cancer: Two Case Reports 2015

Ho Jung An, MD,<sup>1</sup> Il-Kyu Kim, MD,<sup>2</sup> Jung Eun Lee, MD,<sup>1</sup> Yi-Jin Kang, RN,<sup>2</sup>  
Chi Hong Kim, MD, PhD,<sup>3</sup> and Hoon-Kyo Kim, MD, PhD<sup>4</sup>



**FIG. 1.** Radiological images on admission (A,B) and the hospital course (C) of Case 1.

Nebulized Morphine for Intractable  
Cough in Advanced Cancer:  
Two Case Reports 2015

Ho Jung An, MD,<sup>1</sup> Il-Kyu Kim, MD,<sup>1</sup> Jung Eun Lee, MD,<sup>1</sup> Yi-Jin Kang, RN,<sup>2</sup>  
Chi Hong Kim, MD, PhD,<sup>3</sup> and Hoon-Kyo Kim, MD, PhD<sup>4</sup>

Femme de 53 ans,  
thymome avec  
métastases  
pulmonaires, sous  
oxycodone  
80mg/24h,  
prednisone  
50mg/24h,  
levodropropizine  
180mg/24h  
(antitussif)

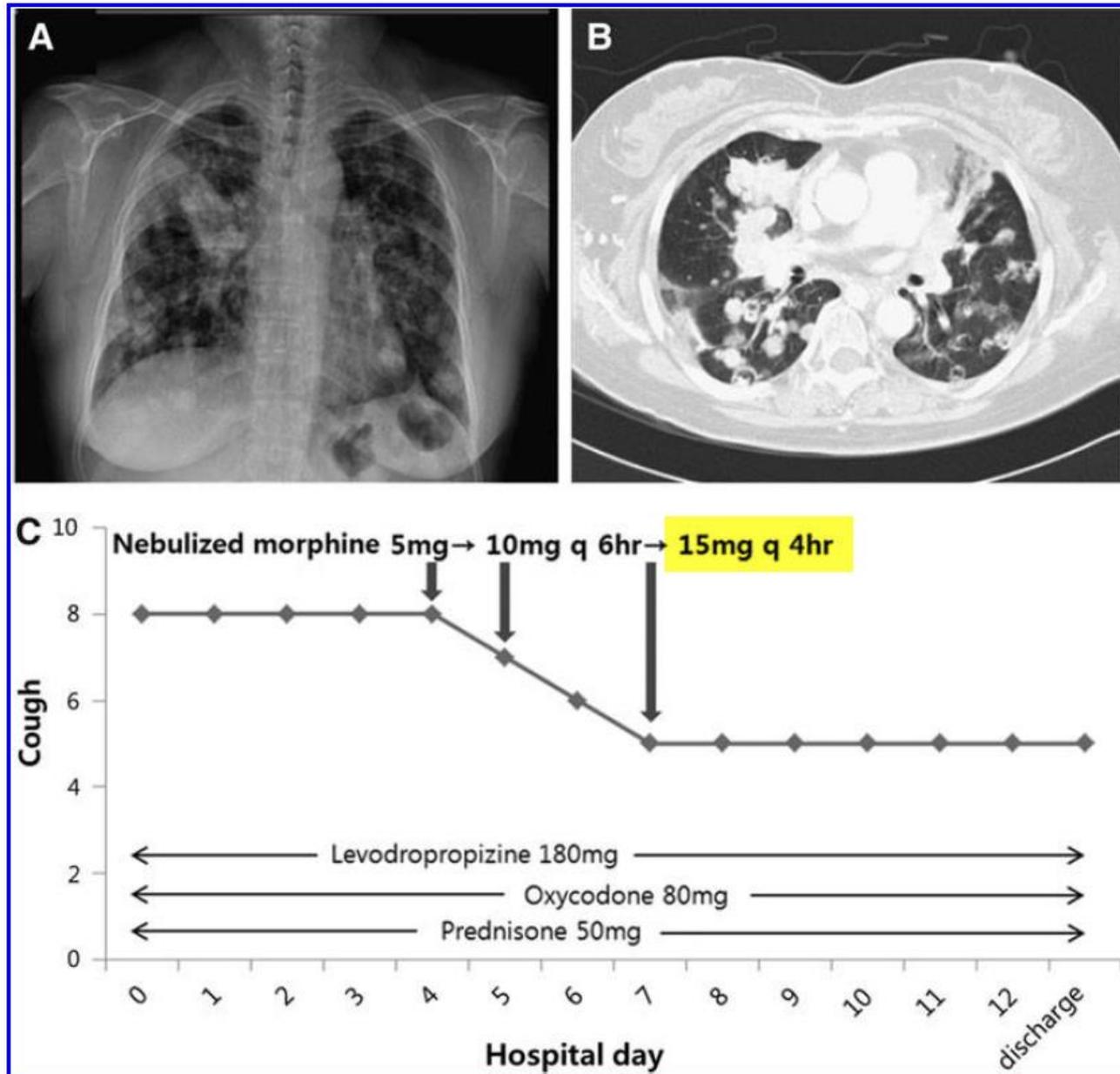
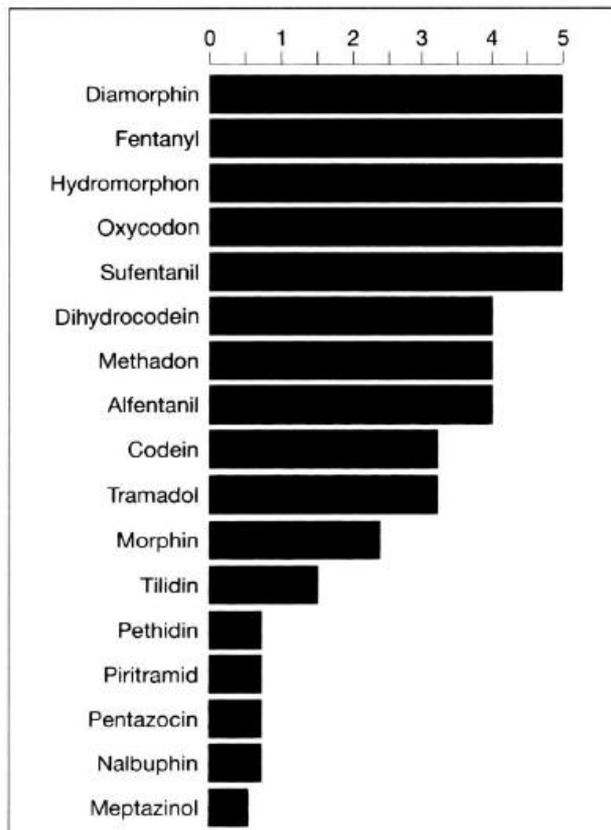


FIG. 2. Radiological images on admission (A,B) and the hospital course (C) of Case 2.

# Activité antitussive des opiacés



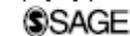
Activité antitussive de différents opiacés après application de doses équianalgésiques



# Interest of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in the management of refractory cancer pain in palliative care: Two case reports

Julien Nizard<sup>1</sup>, Amélie Levesque<sup>1</sup>, Nathalie Denis<sup>1</sup>, Edwige de Chauvigny<sup>1</sup>, Aurélie Lepeintre<sup>1</sup>, Sylvie Raoul<sup>2</sup>, Jean-Jacques Labat<sup>1</sup>, Samuel Bulteau<sup>3</sup>, Benoît Maillard<sup>1</sup>, Kevin Buffenoir<sup>2</sup>, Gilles Potel<sup>1</sup>, Jean-Pascal Lefaucheur<sup>4</sup> and Jean Paul Nguyen<sup>2</sup>

*Palliative Medicine*  
2015, Vol. 29(6) 564–568  
© The Author(s) 2015  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0269216315574260  
pmj.sagepub.com



**2012**

Stimulation magnétique transcraniale efficace dans

- Dépression
- Douleur, surtout douleur neuropathique (évidence A)  
évidence B/C pour CRPS, Fibromyalgie, etc.

Rares effets secondaires, evt céphalées transitoires

# Zones de stimulation

## Principales zones visées par la stimulation magnétique (et pathologies traitées)

**CORTEX PRÉFRONTAL  
DORSOLATÉRAL**  
(dépression,  
addictions...)

**CORTEX AUDITIF**  
(hallucinations  
auditives,  
acouphènes)

**CORTEX MOTEUR**  
(douleur)

La variation rapide du  
champ magnétique  
induit un champ  
électrique qui modifie  
l'activité des neurones  
reliés à cette  
zone.

Neurone

Dans des douleurs médianes ou bilatérales, la stimulation d'un seul côté peut être suffisante

# Cas clinique 1

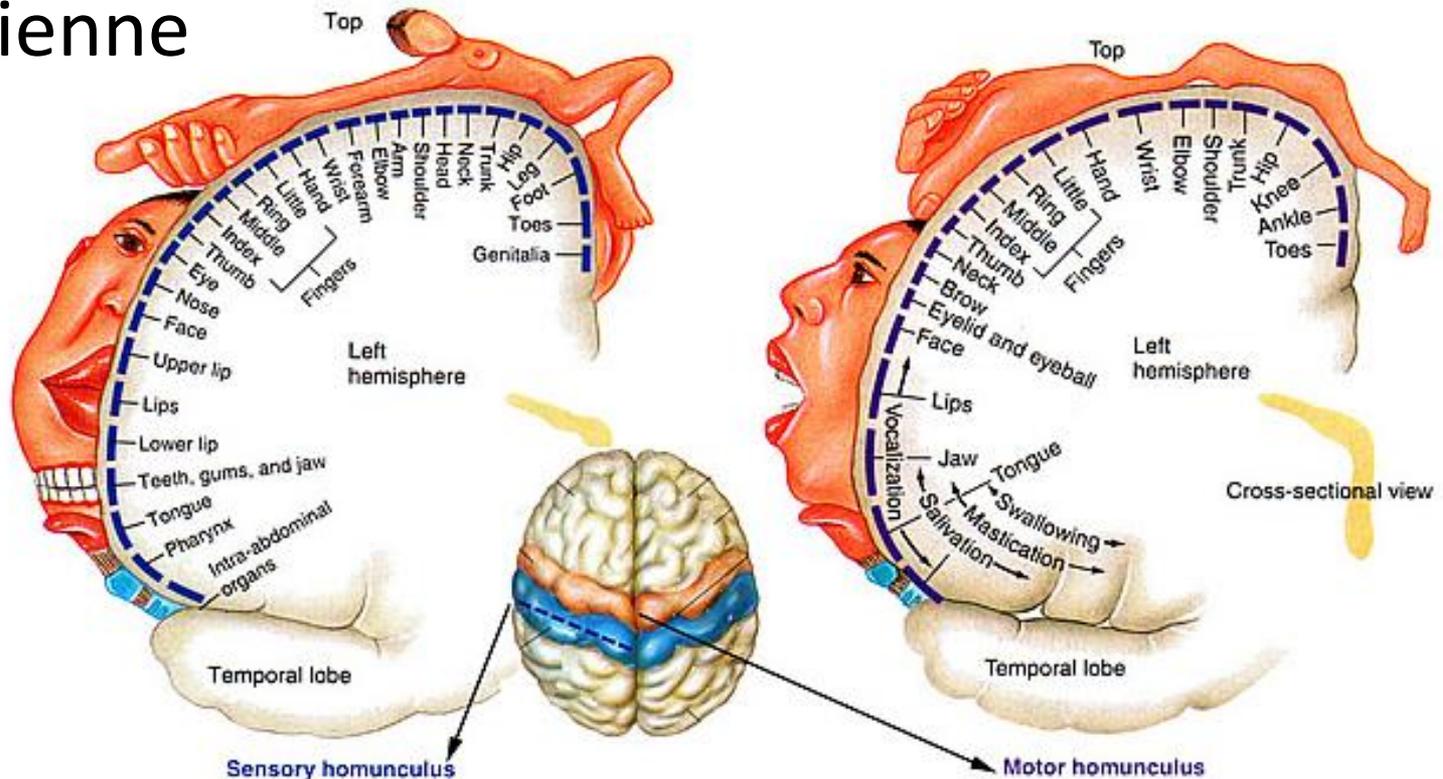
- Patiente de 23 ans
- Adénocarcinome du rectum, traité par radiothérapie, puis résection abdomino-pelvique, puis chimiothérapie.
- Rechute locale, puis carcinomatose péritonéale
- Douleur par excès de nociception et probablement également neuropathique (DN4 7/10)
- Traitement par morphine + prégabaline + amitryptiline
- EVA 8 à 10/10

# Suite cas clinique 1

- Admission à l'USP
  - Kétamine puis
  - Morphine par voie intrathécale puis
  - Midazolam
  - Consultation du neurochirurgien: pas de possibilité de traitement compte tenu de l'espérance de vie courte (même pas de cordotomie?????)
  - Medication Quantification Scale (MQS) à 126

# Suite cas clinique 1

- Stimulation magnétique au niveau du cortex moteur droit correspondant à la zone pelvienne

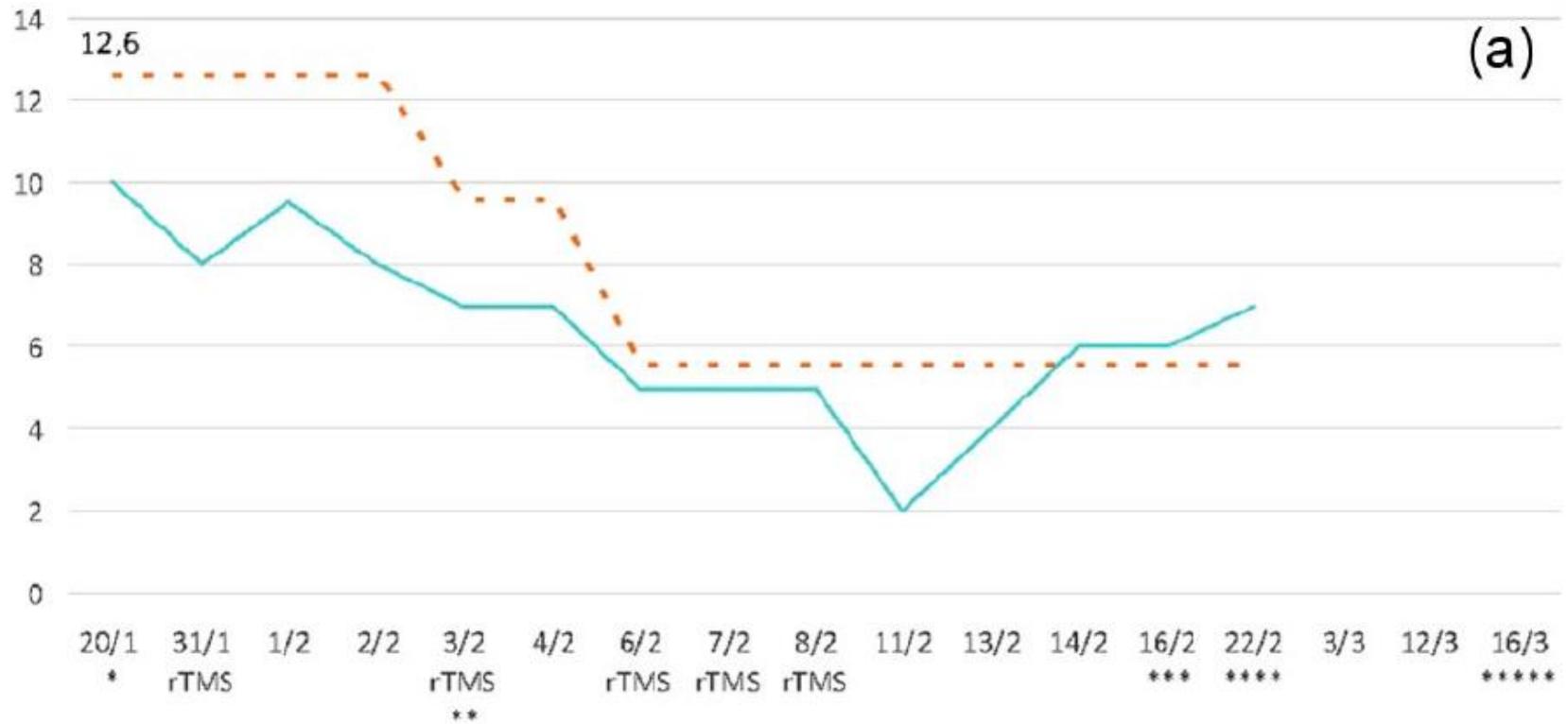


## The Hollow Homunculus

# Suite cas clinique 1

- 5 séances de 20 minutes à 5 jours consécutifs, puis 1 séances par semaine
- Diminution de 40% du traitement médical  
MQS à 56
- Reprise de la marche
- Diminution de la dépression
- Décès 6 semaines plus tard

# Suite cas clinique 1



**Figure 1.** Course of the numerical rating scale (NRS) of pain (solid line) and treatment (Medication Quantification Scale (MQS)) (dotted line) between January 20 and March 16 (a: patient 1) and between February 25 and May 5 (b: patient 2). (a) Evolution of the NRS and MQS in Patient 1. For greater simplicity, MQS was calculated with a decimal (12.6 instead of 126 on January 20). Sessions performed on 31/1, 3/2, 6/2, 7/2 and 8/2. (\*Start of treatment with midazolam; \*\*Discontinuation of treatment with midazolam; \*\*\*Wedding; \*\*\*\*Discharge from the palliative care unit; 3/3: Return to the palliative care unit; 12/3: Onset of terminal phase; \*\*\*\*\*Death).

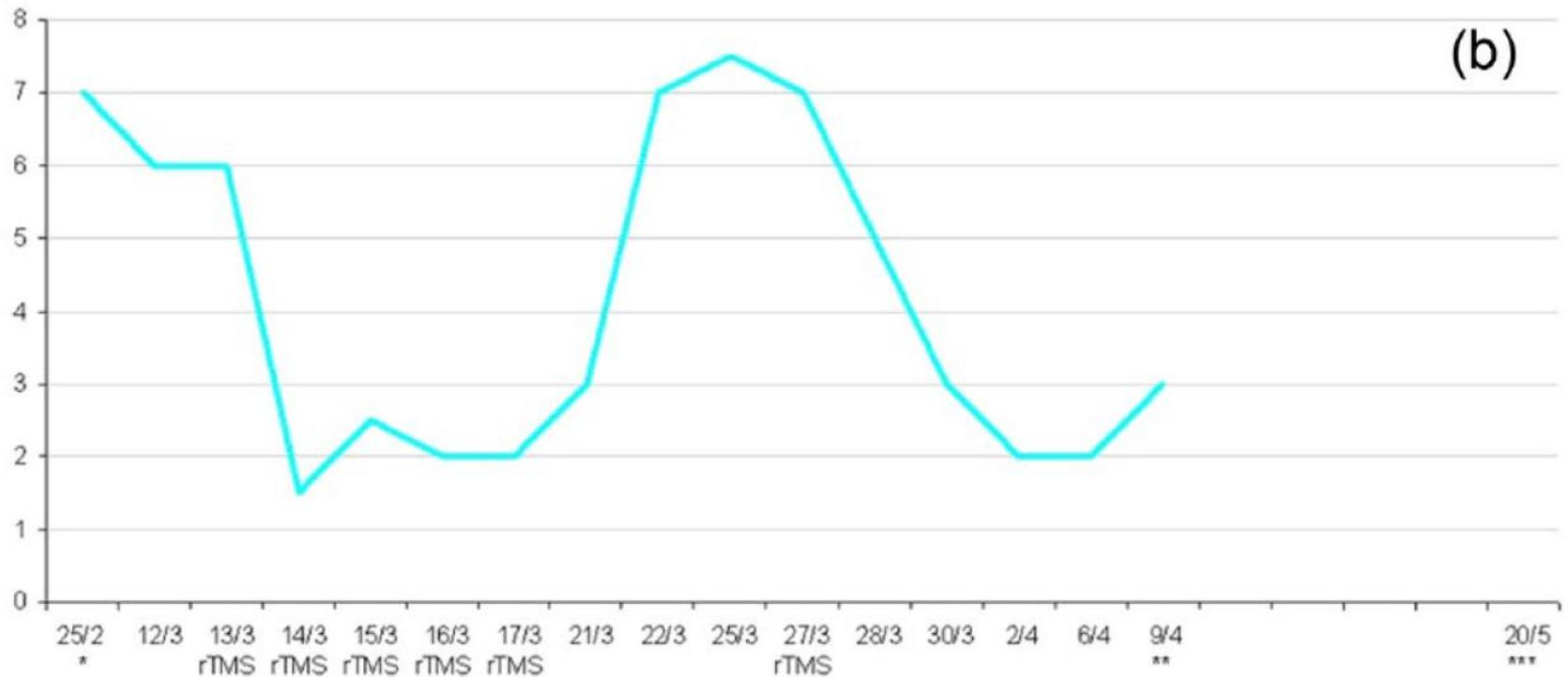
# Cas clinique 2

- Patiente de 69 ans
- Lymphome T cutané (LTC) (= lymphome non Hogkinien)
- Prurit intense et réfractaire + douleur diffuse des membres (DN4 5/10) + dépression majeure
- Amitryptilin non efficace, remplacé par escitalopram
- EVA 7/10

# Suite cas clinique 2

- 5 séances de 20 minutes de stimulation du cortex moteur cérébral, 5 jours consécutifs
- EVA 2/10
- HAD D 7/21  $\searrow$  à 3/21 et A 9/21  $\searrow$  1/21 (mais également traitement par escitalopram depuis 3 semaines)
- Stimulation magnétique transcrânienne 1 fois/semaine pour maintien du résultat

# Suite cas clinique 2



(b) Evolution of the NRS in patient 2. Initial MQS score of 12 was relatively low in this second case, and decreased to 4 after rTMS. (\*Admission in palliative care unit; \*\*Admission in rest house; \*\*\*Death.)  
rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation.



**MERCI**