



LA METHADONE EN PRATIQUE

Dr Bich DANG VU-HELLET
CETD Hôpital Foch
Suresnes





Liens d'intérêts

Laboratoire Bouchara-Recordati (co-investigatrice de l'étude EQUIMETH2)





1/ QUID ?

2/ COMMENT CA MARCHE ?

3/ QUAND ?

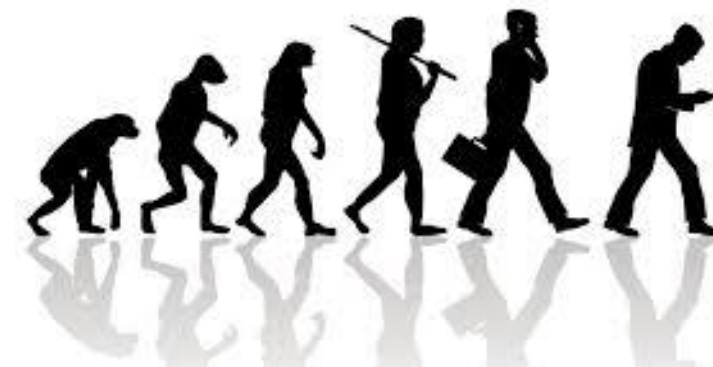
4/ COMMENT ?





QUID ? Chlorhydrate de méthadone

- **1930** : découverte allemande
- **2^e guerre mondiale** : utilisation antalgique (pénurie morphine)
- **1947** : 1^e commercialisation comme antalgique aux USA
- **1995** : substitution (AMM en addictologie) en France
- **Juin 2010** : recommandations AFSSAPS / ANSM
- **Octobre 2018** : AMM en France « adultes et adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de pallier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs ».





PHARMACOLOGIE

- Opioïde fort synthétique agoniste $\mu > \kappa$ et δ + antagoniste NMDA + inhibitrice de la recapture de noradrénaline et de la sérotonine (chez l'animal)
- Début d'action antalgique : 20-30 min
- Durée de l'action antalgique : de 3h à 12h (initiation du ttt ou prises répétées)
- Biodisponibilité de 80 à 95 %

Erwan Treillet. Douleur chronique cancéreuse : place de la méthadone. Médecine humaine et pathologie. 2011. ffdumas-01590357

Clinical pharmacology of methadone for pain, O. M. S. Fredheim et coll, Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 879–889





PHARMACOLOGIE

- **Lipophile +++** (98%) ; adipocytes = réservoir pour délivrance plasmatique en utilisation chronique ++
- Dans plasma, M se lie aux protéines plasmatiques (albumine mais surtout A1 Acide Glycoprotéine 86%) ; K : AAG plus importante → fraction libre diminue → efficacité moindre
- Métabolisation par CYP450 3A4 ++ et 2D6 (polymorphisme génétique, interactions médicamenteuses) ; métabolites inactifs non toxiques (pas de CI en cas d'IR ou de dialyse)
- Elimination longue et variable (prise unique/répétée, stock d'adipocytes, liaison aux protéines) intestinale > rénale ; auto-induction des CYP450
- T1/2 = 15h à 60h ; médiane = 22h (prise chronique)

→ IMPORTANTE VARIABILITE INTRA ET INTER-INDIVIDUELLE !!



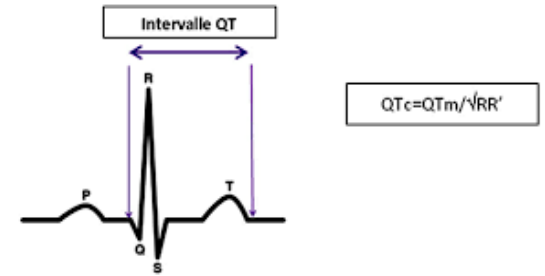
PHARMACOLOGIE

- **Steady State** = état d'équilibre dans métabolisme / élimination de M (auto-induction enzymatique du CYP450, distribution dans les tissus, relargage graisseux)

= J4-J6

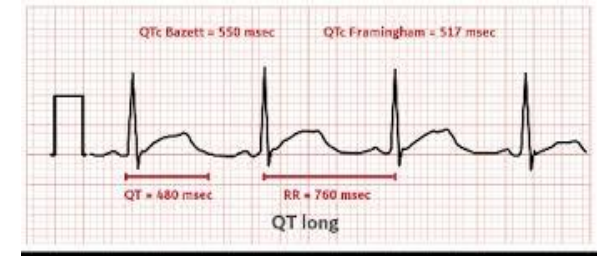
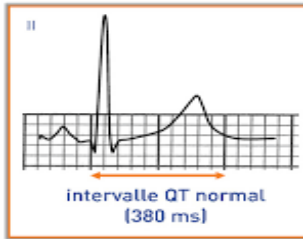
ATTENTION! AU SURDOSAGE +++

PRECAUTIONS D'EMPLOI



1/ Allongement QT (QT corrigé) et torsades de pointe (qq cas rapportés) :

- Patients toxicomanes
- posologies supérieures à 120 mg/j.



→ surveillance **clinique, électrolytique et ECG**, pour les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, une hypokaliémie, ou une association à des médicaments connus pour allonger le QT.

2/ Mêmes effets que tous les opioïdes (constipation, N/V transitoires,...)

+ **risques cardiovasculaires** (flush facial, bradycardie, palpitation, hypotension artérielle symptomatique)

Torsade de pointe



L'association d'un QRS sinusal (1) avec une extrasystole ventriculaire à couplage court (2) est suivie par un repos compensateur et un allongement du QT du complexe sinusal suivant (3). L'allongement du QT (déjà long de base) favorise la torsade qui survient lorsqu'une autre ESV (4) tombe au sommet de l'onde T, dans la période vulnérable de la repolarisation ventriculaire (phénomène R/T).



INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Augmentation de l'effet de la méthadone (inhibiteur enzymatique des CYP450) :

- Vérapamil : ↑ glycoprot G donc ↑ absorption
- Fluoroquinolone : inhibiteur de CYP3A4
- Macrolides : inhibe CYP3A4 (trolandomycine, erythromycine, clarithromycine, teithromycine)
- Nelfinavir (inhibiteur de protéase) inhibe 3A4 (et augmente glycoprot P intestinale)
- ISRS Inhibent CYT et augmentent QT (Fluvoxamine ; Fluoxetine puissant inhibiteur de CYP450 et risque de torsade de pointe ; Paroxetine inhibe 2D6 ; Sertraline inhibiteur mineur ; Citalopram inhibiteur faible de 2D6, idem pour duloxetine)
- Antidépresseurs tricycliques : inhibent CYP2D6 (amitriptiline qui se lie compétitivement à l'AAG ++)
- Antifongique : Ketoconazol inhibe 3A4 in vitro ; Fluconazol inhibe 2D6 et/ou 2C
- alcool en Aigue inhibe 3A4



INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Diminution de l'effet de la méthadone (inducteur enzymatique):

- **Rifamycine**
- **Inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase** (Nevirapin, Efavirenz induit 2B6)
- **Antiépileptique** : Phenobarbital , Carbamazepine et, phenytoine
- **alcoolisme chronique** : active 3A4

Actual and Potential Drug Interactions Associated with Methadone, Douglas J. Weschules, Kevin T. Bain, and Steven Richeimer, PAIN MEDICINE Volume 9 Number 3 2008 pp315–344

Cytochromes P450—Their impact on drug treatment. Tredger JM, Stoll S. Hosp Pharm 2002;9:167–73.





INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Augmentation du QT :

- levofloxacin , ofloxacin gatifloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin
- Macrolides
- ISRS, risque important de torsade de pointe ; sertraline
- Antidépresseurs tricycliques ; augmentation de l'effet méthadone notamment pour l'amitriptiline (inhibiteurs enzymatiques)

Drugs that prolong the QT interval and/or induce Torsades de Pointes ventricular arrhythmia. ArizonaCERT

QT interval prolongation in patients on methadone with concomitant drugs Piguet V, Desmeules J, Ehret G, Stoller R, Dayer P. J Clin Psychopharmacol 2004;24(4):446–8.



INDICATIONS

- **AMM :**

« adultes et adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de pallier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs ».

- **ZORYON** 5, 10, 20, 40 mg gélule/sirop (méthadone) en flacons unidose
- Les conditions de prescription et de délivrance proposées prévoient une prescription initiale hospitalière, limitée à 28 jours, sur ordonnance sécurisée, avec une surveillance particulière durant le traitement

ANSM oct 2018





EN PRATIQUE : 2 protocoles possibles

(Recommandations AFSSAPS 2010)

1/ Protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone par autocontrôle de la dose sans chevauchement : STOP and GO

- l'équilibration se fait par « **auto-analgésie** », à la demande du patient (pas de prise fixe)
 - arrêter l'opioïde précédent et faire le relais d'emblée avec la méthadone **sans chevauchement**
 - Il est recommandé un relais selon les modalités suivantes :
 - convertir la posologie de l'opioïde à arrêter en Morphine Equivalent Oral (MEO) selon les ratios habituels
 - **vérifier les autres médicaments** pris par le patient susceptibles de pouvoir interagir avec la méthadone + **ECG + iono**
 - arrêt de l'opioïde précédent et administration de la méthadone d'emblée, à la demande jusqu'à équilibration du traitement, entre le 4ème et le 6ème jour
 - la **dose unitaire de méthadone** représente **10% de la dose en MEO par 24 h, sans dépasser 30 mg par prise**
 - après une 1ère dose, une 2ème dose peut être administrée au bout d'une heure en cas de douleur résiduelle sans dépasser 6 prises/jour,
 - évaluation quotidienne : si le patient a pris plus de 3 doses/24h, la dose unitaire est augmentée de 30 à 50%
 - à partir de J6, possibilité de passer à **2 prises/jour si dose stable depuis 48 heures**
- Interdose = 1/6ème de la dose fixe des 24h pourra être administrée toutes les 3h, max 6/j



EN PRATIQUE : 2 protocoles possibles

2/ Protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone à dose fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur :

- principe d'un relais progressif pour éviter un syndrome de sevrage et laisser le temps à la méthadone pour saturer les graisses
- convertir la posologie de l'opioïde à arrêter en Morphine Equivalent Oral (MEO) selon les ratios habituels
- **vérifier les autres médicaments** pris par le patient susceptibles de pouvoir interagir avec la méthadone + **ECG + iono**
- utiliser un ratio de conversion (MEO : méthadone) variable selon la posologie en MEO de l'ancien opioïde :
 - 4 : 1** pour les patients qui recevaient entre **30 et 90 mg de MEO/j** (diviser par la dose de MEO pour obtenir la dose de méthadone à administrer)
 - 6 : 1** pour les patients qui recevaient entre **90 et 300 mg de MEO/j**
 - 8 : 1** pour les patients qui recevaient plus de **300 mg de MEO/j**



EN PRATIQUE : 2 protocoles possibles

- répartir la méthadone en 3 prises (dose de 24h/3) par voie orale sur 24heures sans dépasser 30 mg par prise
- Continuer l'ancien opioïde à 50% de la posologie au moment de la rotation puis 25% le lendemain puis Arrêt (chevauchement des deux opioïdes pendant 2 jours)
- le patient peut prendre 3 doses supplémentaires de même posologie de méthadone que la titration en cas de réapparition de la douleur de J1 à J3
- évaluer le risque de surdosage à J4 – J5 : somnolence surtout (**état d'équilibre**)
- Adapter la posologie de la méthadone en fonction de la qualité du soulagement et de la tolérance et maintenir 3 prises par jour

Recommandations AFSSAPS 2010

Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: The EQUIMETH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain), P, Poulain et EQUIMETH2 Study Group, Journal of Pain and Symptom Management Volume 52, Issue 5, November 2016, Pages 626-636.e1



Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception (ratio calculés à partir de passage par la morphine orale)

1 morphine orale = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV - Doses action approximative de morphine LI : Par os : 40 mg, SC : 20 mg, IV : 10 mg.
 1 morphine orale = 1/2-1 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale.
 1 morphine IV = 1 de codeine IV ou SC.
 1 oxycodone orale = 1/2 de codeine SC ou IV (en pratique, le ratio d'équianalgésie est entre 1/2 et 1 du fait de la variabilité inter-individuelle).

Version 5 - Janvier 2010
 Fédération soins de support - soins palliatifs - CHU de Grenoble
 coordination.support@chu-grenoble.fr - soins.palliatifs@chu-grenoble.fr

Morphine en mg									Oxycodone en mg						Hydromorphone en mg	Fentanyl en µg	
Dose / 24h	PO		SC			IV			PO			SC - IV			PO Dose / 24h	Transdermique Dose / 72h	Transmuqueux Dose du bolus
	Dose du bolus**		Dose par 24 heures	Dose du bolus**		Dose par 24 heures	Dose du bolus**		Dose / 24h	Dose / 24h	Dose du bolus**	Dose par 24 heures	Dose du bolus**				
Morcontin [®] cp LP Stésien gel LP 10 - 30 - 60 100 - 200 mg	1/10	1/6		Morphine sol inj 5 - 10 - 20 - 30 mg Sévéral [®] cp LI 10 - 20 mg Dramorph sol liq unitaire LI 10 - 30 - 100 mg/5ml	1/10		1/6	Dose par 24 heures					1/10	1/6	OxyCodin [®] cp LP 5 - 10 - 20 - 40 - 80 - 120 mg	Targinact [®] oxycodone / naloxone [®] cp LP 5/2,5 - 10/5 - 20/10 - 40/20 mg	OxyNorm gel LI 5 - 10 - 20 mg
20	2	3,5	10		1	1,5	6,5		0,5	1	10	10	1	1,5	6,5	0,5	1
30	3	5	15	1,5	2,5	10	1	1,5	15	15	1,5	2,5	10	1	1,5		
60	6	10	30	3	5	20	2	3	30	30	3	5	20	2	3	8	25
90	9	15	45	4,5	7,5	30	3	5	45	45	4,5	7,5	30	3	5		37
120	12	20	60	6	10	40	4	7	60	60	6	10	40	4	7	16	50
160	16	27	80	8	13	53	5	9	80	80	8	13	53	5	9		
180	18	30	90	9	15	60	6	10	90	90 + 10*	9	15	60	6	10	24	75
200	20	33	100	10	17	67	7	11	100	90 + 20*	10	17	67	7	11		
240	24	40	120	12	20	80	8	13	120	80 + 40*	12	20	80	8	13	32	100
280	28	47	140	14	23	93	9	16	140	80 + 60*	14	23	93	9	16		
300	30	50	150	15	25	100	10	17	150	80 + 70*	15	25	100	10	17	40	125
360	36	60	180	18	30	120	12	20	180	80 + 100*	18	30	120	12	20	48	150
400	40	67	200	20	33	133	13	22	200	80 + 120*	20	33	133	13	22		
480	48	80	240	24	40	160	16	27	240	80 + 160*	24	40	160	16	27	64	200
540	54	90	270	27	45	180	18	30	270	80 + 180*	27	45	180	18	30	72	225
600	60	100	300	30	50	200	20	33	300	80 + 220*	30	50	200	20	33	80	250
720	72	120	360	36	60	240	24	40	360	80 + 280*	36	60	240	24	40	96	300
900	90	150	450	45	75	300	30	50	450	80 + 370*	45	75	300	30	50	120	375
1000	100	167	500	50	83	333	33	56	500	80 + 420*	50	83	333	33	56		412

* à éviter. ** Dose de suppléant = 1/10 à 1/100 de la dose totale par 24 heures par la même voie. LP = Libération prolongée = durée d'action 12 h. LI = Libération immédiate = durée d'action 4 à 6 h.
 † Ajouté d'une dose de 10 mg par 24h, l'augmentation de la posologie se fait en accordant OxyCodin[®] à Targinact.



FORME INJECTABLE

- **MEPHENON**® 10mg/1ml, solution injectable (Chlorhydrate de méthadone) ; laboratoire belge (STEROP)
- ATU nominative
- 40 mg IV = 80 mg PO (sécuritaire)
- Douleurs cancéreuses Chez le patient insuffisamment soulagé par les opioïdes de niveau 3 ou présentant des effets indésirables à ces opioïdes

ET

les autres voies d'administration ne peuvent être utilisées

- Réservé à l'usage hospitalier
- Réservé aux médecins en soins palliatifs ou spécialisés dans la prise en charge de la douleur





- **RCP mephenon**
- **RCP methadone Xanodyne Pharmacoticals Inc**
- **Cochrane 2017**

	Equivalence (+)	Début de l'action (*)	Max. de l'action (*)	Durée de l'action
Méthadone orale	20	30-60	90-120	4-6 h
Intramusculaire	10	10-20	60-120	4-5 h
Intraveineuse	10	0,01	15-30	3-4 h

CS Scanned with CamScanner





Protocole de conversion méthadone vers opioïdes :

- En l'absence de ratio possible à déterminer, une nouvelle titration doit être réalisée :

arrêt de la méthadone et nouvelle équilibration du traitement selon l'opioïde choisi

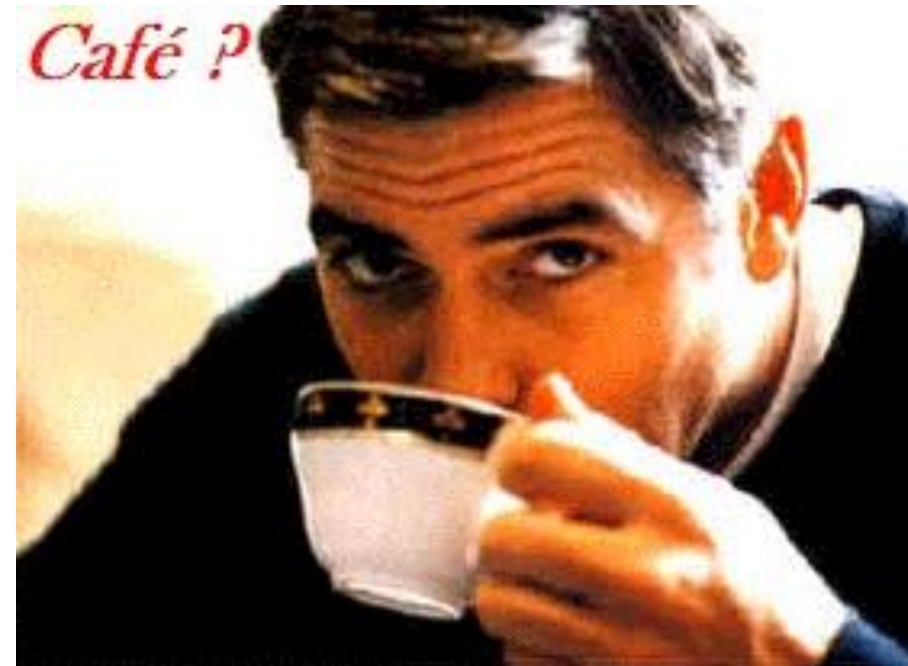
- Si besoin, le passage de la méthadone aux autres opioïdes est possible avec un ratio de conversion de

1/1 de la dose des 24 heures pour passer à la morphine IV ou SC (recommandations ANSM 2010)



WHAT ELSE ?

QUESTIONS ?



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

