

L'usage facile et sécuritaire de la Méthadone

Yvon Beauchamp MD

Service de Soins Palliatifs

Clinique Anti-Douleur

Hôpital Sacré-Cœur de Montréal

Professeur-adjoint de clinique

Université de Montréal

AFFILIÉ À
Université 
de Montréal



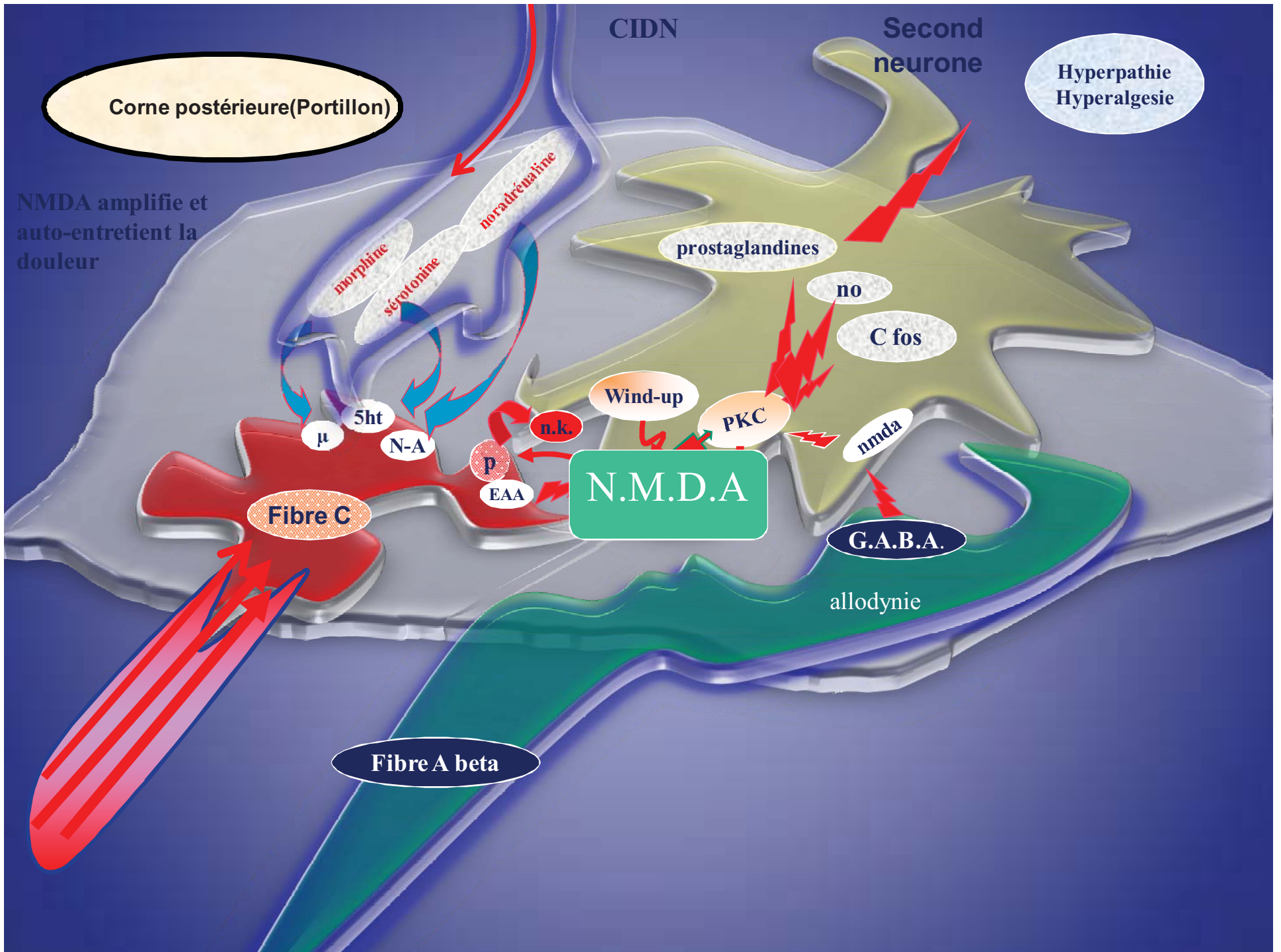
**Hôpital
du Sacré-Cœur
de Montréal**

Vieille Molécule, Nouvelle Indication

- Découverte durant la deuxième guerre mondiale(1941), mais peu employée
- Légendes urbaines: Originellement connue sous le nom de “Dolophine”, non pas en l’honneur de Adolf Hitler mais “ Dolor Fine”
- Découverte fortuite
- Opioïde synthétique
- Sous ses deux formes L et D; c’est la forme L qui est l’isomère le plus puissant des deux

Indications de la Méthadone

- Douleur chronique non cancéreuse ou cancéreuse
- Douleur neuropathique ou mixte
- Tolérance, toxicité ou allergie aux autres opioïdes
- Insuffisance rénale, Occlusion intestinale
- Patients avec une histoire d'abus de médication
- Hyperalgésie causée par les opioïdes



Classification des opioïdes

Selon l'action sur les récepteurs opioïdes

Selon Origine	Agoniste μ	Ago-Anta μ	Ago partiel μ	Anta μ	Anta NMDA
Naturelle	Codéine Morphine				
Semi synthétique	Hydro-morphone Oxycodone	Nubain	Buprénorphine		
Synthétique	Fentanyl Méthadone Tramadol	Talwin		Naloxone Naltrexone Méthyl-Naltrexone	Méthadone

Pharmaco-cinétique des opioïdes

Opioïde	Demi-vie terminale (Heures)	Biodisponibilité (%)	Métabolites actifs
Morphine	2 – 4	10 – 50	M6G, M3G
Mépéridine (Démerol)	3 – 4	30 – 60	Normépéridine
Méthadone	6 – 150	60 – 90	Pas de connu
Fentanyl (Duragesic) transdermique	17	92 %	Pas de connu
Codéine	3 – 4	60 – 90	Morphine
Oxycodone	2 – 6	40 – 80	Oxymorphone
Hydromorphone	2 – 4	35 – 80	H6G, H3G ??

Pharmaco-dynamique

1. Au départ la méthadone a la même puissance analgésique que la morphine
2. L'emploi chronique augmente l'efficacité de la méthadone
Davis and Walsh 2001
3. Aucune relation prédictible entre le niveau de méthadone plasmatique et le soulagement de la douleur (0.04-1.13 µg/ml)
Inturrisi et al 1987
4. La méthadone inhibe la recapture de sérotonine et N-A
5. La méthadone est un antagoniste du récepteur NMDA

Récepteur	Les effets cliniques
Mu récepteur (μ)	Analgésie Euphorie Dépression respiratoire Dépendance physique Miosis Diminution de la motilité gastrique
Kappa récepteur (K)	Analgésie Sédation Dépression respiratoire
Delta récepteur (δ)	Analgésie Dysphorie Hallucinations

D'après Warfield and Fausset, 2002

Absorption

Absorption

- ❖ absorption intestinale quasi complète (80% biodisponibilité)
- ❖ Grande variabilité inter-individuelle
- ❖ Absorbée en ~30 minutes par voie orale
- ❖ très lipophile

Méthadone: début d'action

Administration: b.i.d. ou t.i.d.

Parce que la durée d'action plus courte que la demi-vie

Début d'action:

Parentérale: 10 - 20 minutes avec concentration maximale dans le cerveau en
1 - 2 heures

Orale: 30 - 60 minutes avec concentration maximale au cerveau entre 2.5- 4 H

Sublinguale: **pas d'étude encore**

Voie rectale : absorption 2 X plus rapide que voie orale

**(Bryson and al, methadone for treatment of cancer pain, Palliative
medicine, current oncology report 2006,8: 282-288**

Distribution

Distribution

Rapide et extensive

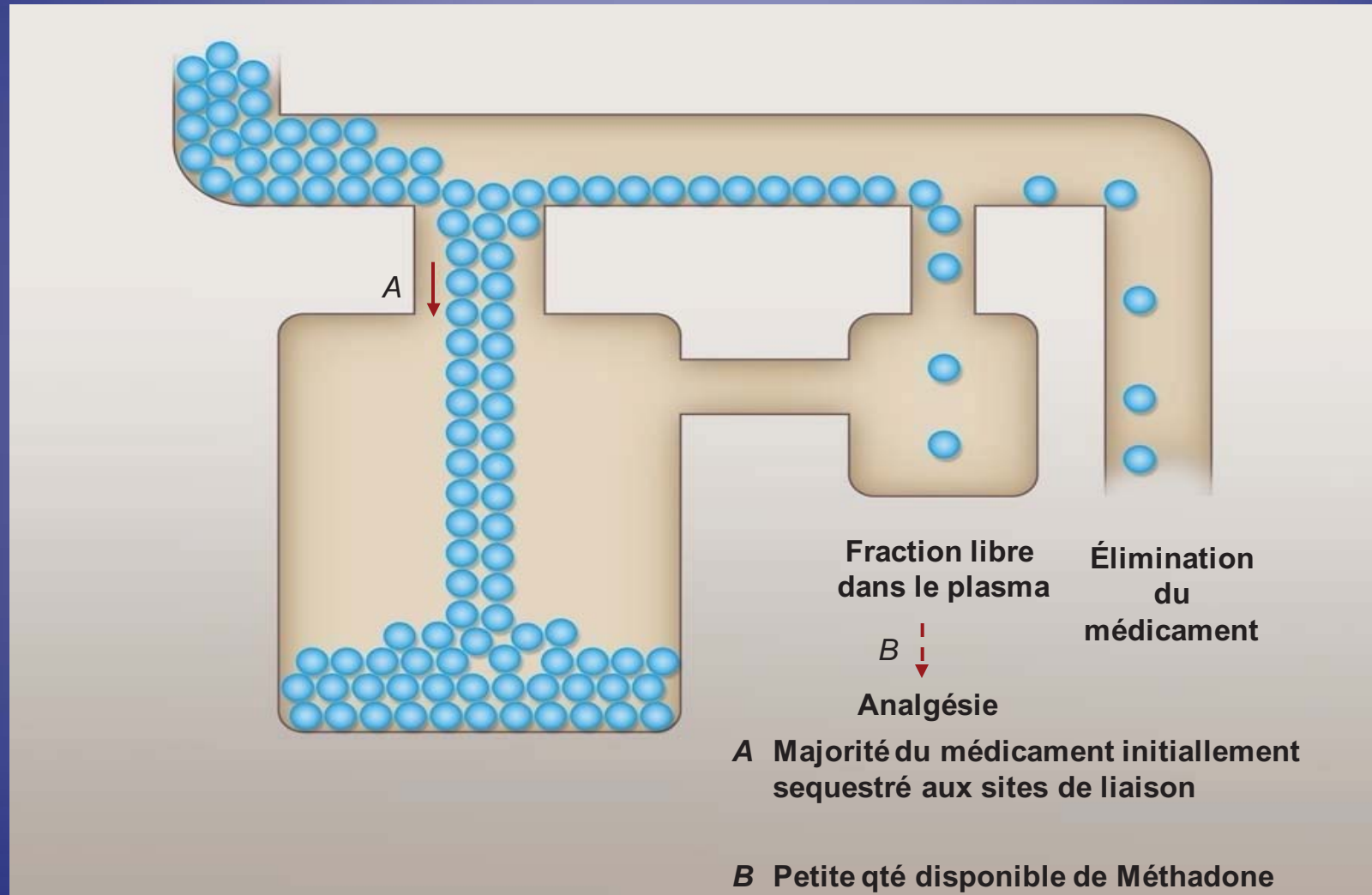
Liée fortement aux protéines (60-90%)
(12% forme libre dans le sang)

Volume de distribution: directement \propto quantité de médicament donnée (D)

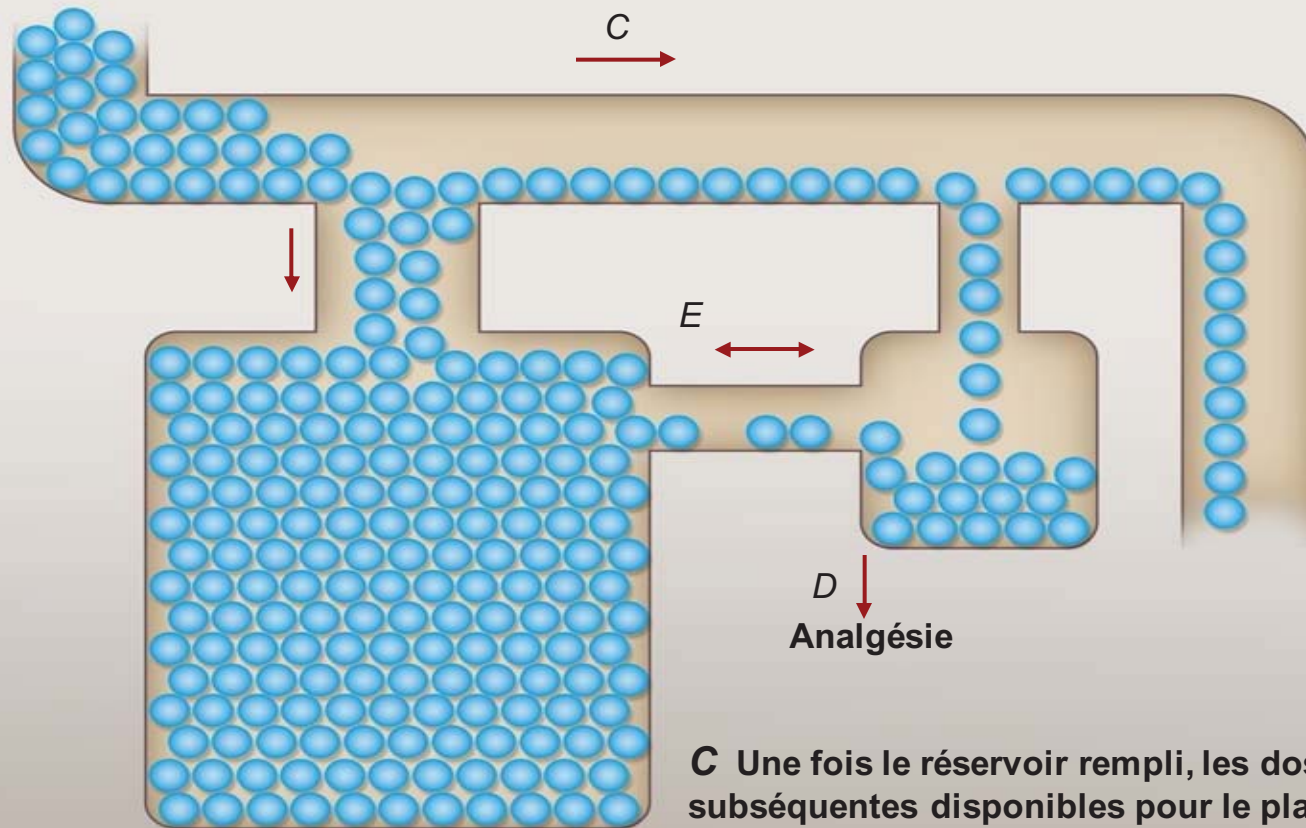
Inversement \propto à la concentration plasmatique(c) du médicament

$$V = D/c$$

Méthadone :durant la période initiale de dosage (0 à 1 jour)



Methadone :À l'état d'équilibre (3 – 5 jours et +)



C Une fois le réservoir rempli, les doses subséquentes disponibles pour le plasma (besoins diminués)

D augmentation de la fraction analgésique

E À l'état d'équilibre : réservoir de relâche lent

Élimination

Hépatique

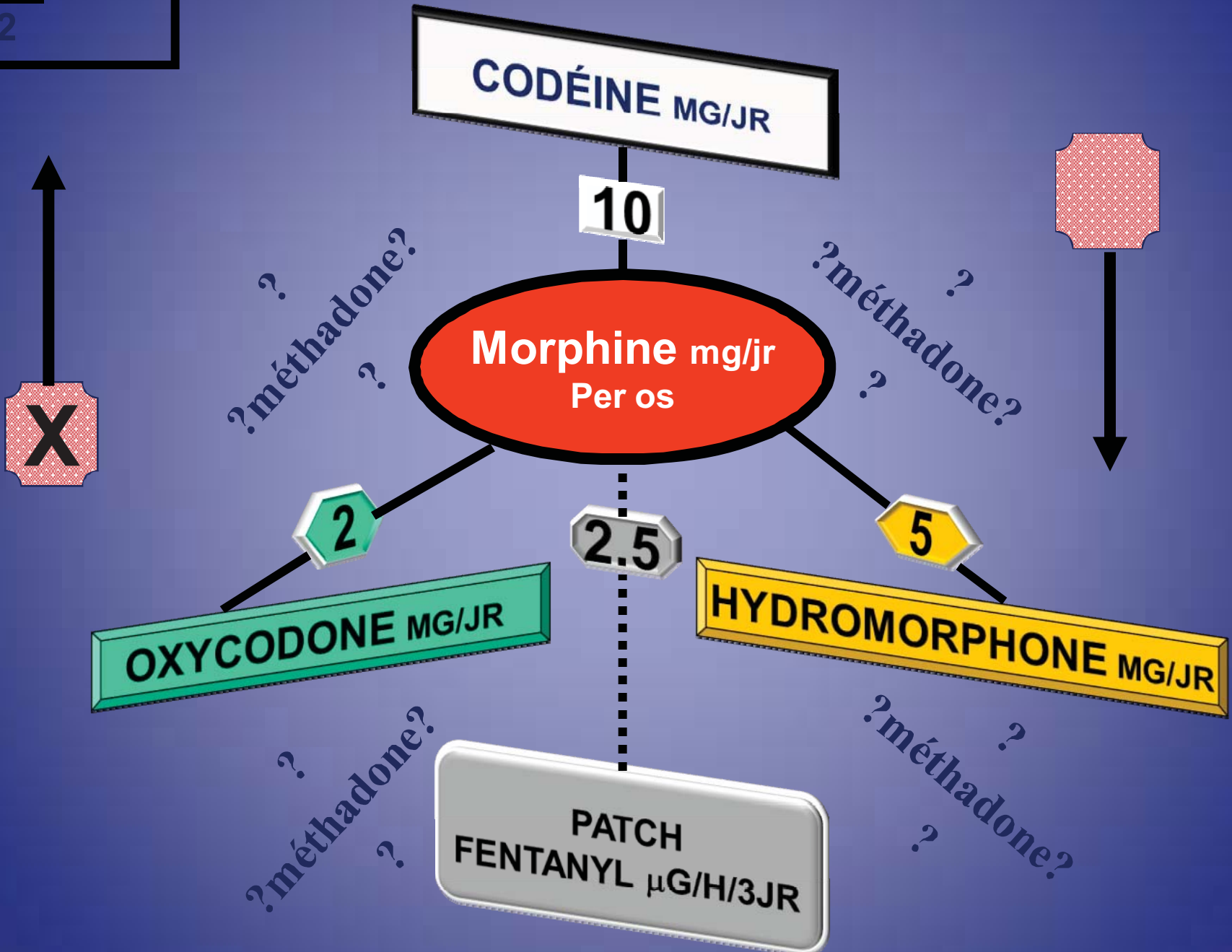
Molécule propre: pas de métabolite actif

Élimination par voie rénale ou gastro-entérique

$t_{1/2}$ vie de 8.5 à 75 hres, avec des cas rapportés de 190 hres. Donc l'état d'équilibre est atteint en 2-9 jrs

E.D. = 10% dose die

$$\frac{P.O = S.C}{2}$$



Ratio Dose-Équianalgésie: conversion de morphine vers méthadone

Morphine mg/jr PO	30-90	90-300	300 et plus
Mo:Mé ratio	4:1	6:1	10:1

Ripamonti et al., 1998

Morphine mg/jr PO	30-90	90-300	300 et plus
Mo:Mé ratio	4:1	8:1	12:1

Mercadante et al., 2001

Morphine mg/jr PO	Moins que 100	101-300	301-600	601-800	801-1000	Plus que 1001
Mo:Mé ratio	3:1	5:1	10:1	12:1	15:1	20:1

Ayonride, 2000

Équivalence Mo:Me

1. Logarithmique
2. Équivalence fixe 10:1 est plus ou moins vrai
3. L'équivalence inverse de la méthadone vers la morphine est indéterminée

Morphine po	Méthadone
1-100 mg	3:1
101-300	5:1
301-600	10:1
601-800	12:1
801-1000	15:1
➤ 1000	20:1

Conseils d'ami

Ces tables de conversion sont des approximations

Toujours plus certain d'être trop prudent que pas assez

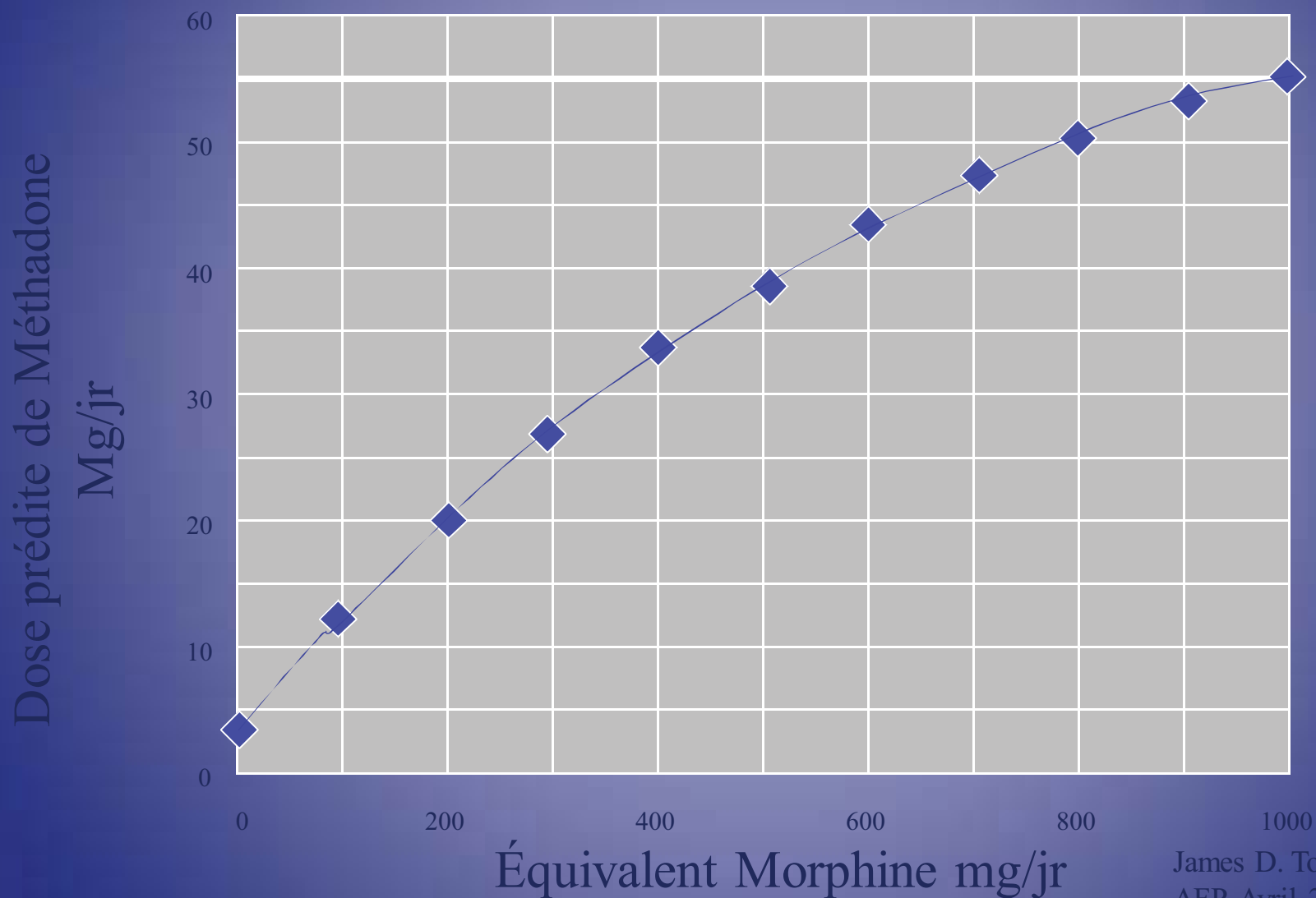
L'équivalence est non linéaire p/r à la morphine

N'oubliez pas votre 25-30% de marge de sécurité lors de la substitution initiale

Apparition d'une tolérance lors de l'emploi chronique

Concentration sérique analgésique variable d'un patient à l'autre pour des doses identiques

Nomogramme de conversion: dose prédite



James D. Toombs, MD
AFP, Avril 2005 et 2007

Rotation vers Méthadone

BRUERA: en 3 jrs ou 6 jrs

Diminuer chaque jour (ou q 2j) la dose totale de morphine de 1/3 et introduire 1/3 de la dose calculée de méthadone. Ne pas donner plus de 30-60 mg de méthadone le premier jour.

Ex: si 300 mg de morphine /jr

Ratio 10:1(8:1, 12:1)

Premier jr. 200 mg morphine et 10 mg de méthadone

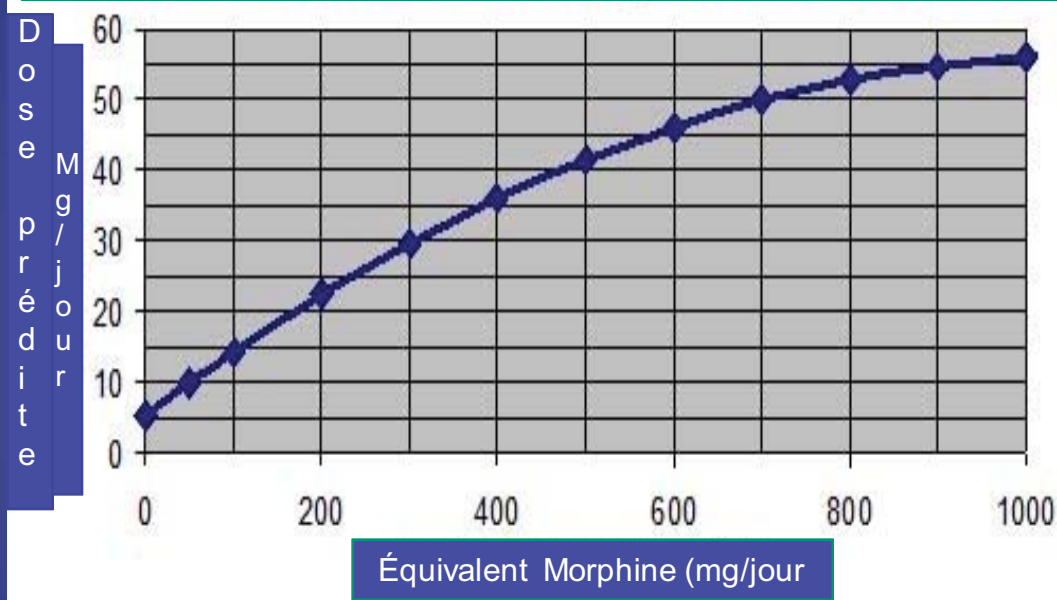
Deuxième jr. 100 mg morphine et 20 mg de méthadone

Troisième jr 30 mg méthadone

Méthadone 1-2-3

Étape 1 : Quelle est votre dose de Morphine per os/ jour ? trouvez l'équivalence de méthadone sur le nomogramme ci-dessous

Nomogramme de conversion– Dose Prédite de Méthadone



Étape 2 : Prenez 75 % de cette dose de méthadone; ce sera la dose qu'il vous faudra appliquer

N.B. : N'oubliez pas d'attendre au-moins 5 jours entre chaque changement de posologie de méthadone. On peut continuer avec nos entre-doses de l'opioïde initial pendant la titration, puis on donnera les entredoses en méthadone (chaque entre dose = 10% de la dose de 24 H.) q 4 H par la suite.

Faire ECG au début du traitement pour un espace QT < 500 msec et doser K et Mg

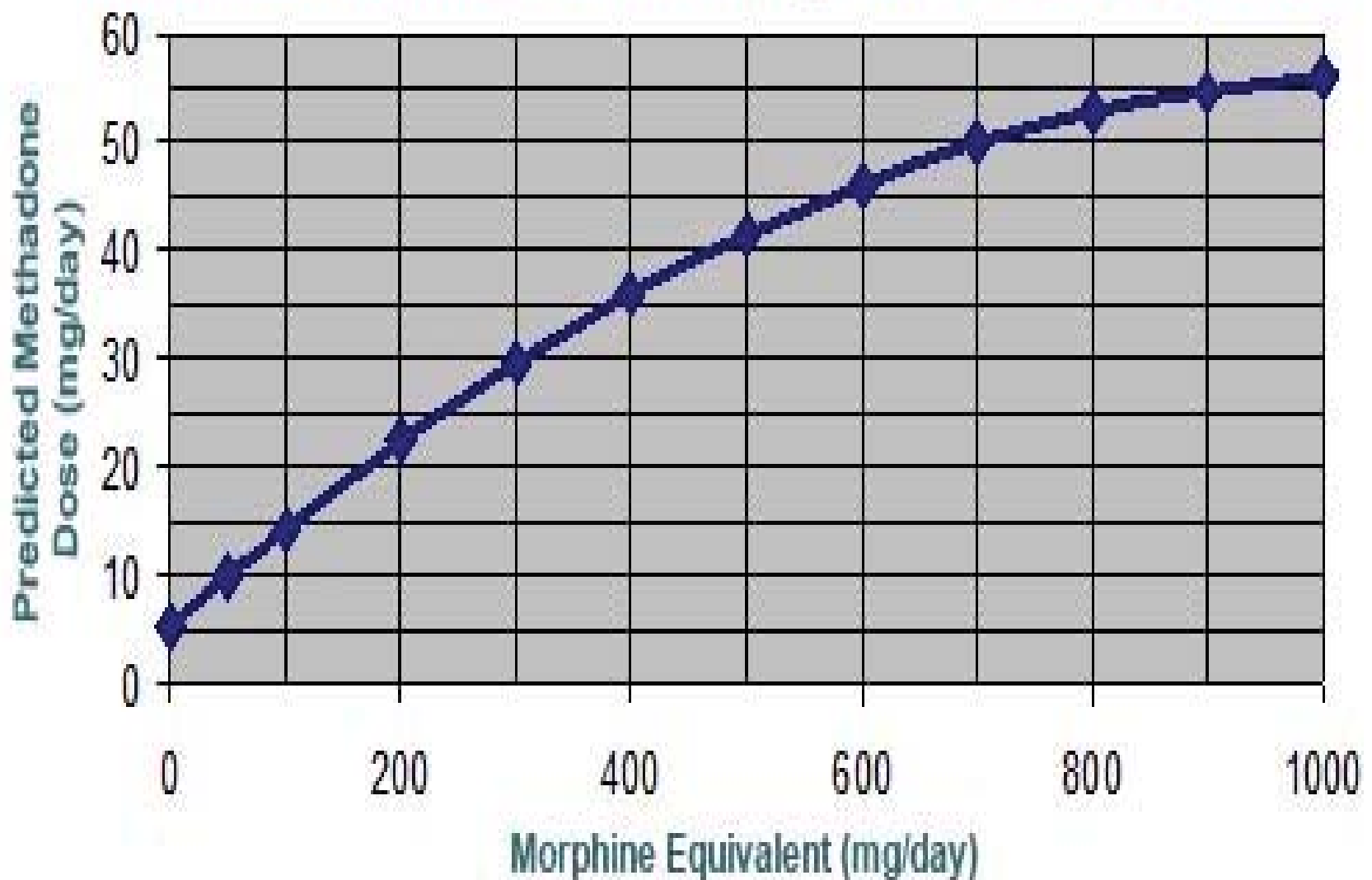
Étape 3 :

Appliquer la conversion en 3 ou 6 jours selon la méthode Edmonton :
A) jour 1 (et 2) : conserver 2/3 de votre dose de morphine initiale et donner 1/3 de votre dose calculée de méthadone en 3 prises sur 24 H
B) jour 2 (ou 3 et 4) : conserver 1/3 de la dose initiale de morphine et donner 2/3 de votre dose calculée de méthadone en 3 prises sur 24 H.
C) jour 3 (ou 5 et 6) : dose totale en méthadone en 3 prises sur 24 H.

Ou

Étape 3 : enlever totalement l'opioïde initial et remplacer le par votre dose calculée de méthadone en 3 ou 4 prises par jour.

Methadone Conversion Nomogram - Predicted Dose



Titrer un patient naïf

Semaine	Dosage PO	Dose totale/jour
1	2.5 mg BID	5 mg
2	5 mg BID	10 mg
3	7.5 mg BID	15 mg
4	10 mg BID	20 mg
5	10 mg TID	30 mg
6	20 mg BID Ou 10 mg QID	40 mg

Mode de présentation

En liquide 10mg/ml ou 1 mg/ml

Comprimés de 1-5-10-25 mg et sécables

Peut se donner en ir (lavement à 10 mg / ml

Peut se donner en suppositoire q 6 hres

Peut se donner en transmuqueuse

Pourrait se donner im et iv et it et épidural, mais pas dans nos milieux

Est maintenant au formulaire de la RAMQ

Effets secondaires et sécurité

- Bradypnée
- Œdème
- Nausée
- Constipation
- Dysphorie
- Sédation
- Urticaire
- Plus que 200-300 mg par jour: danger QT allongé et torsade de pointe; fortement suggéré de faire ECG avant de débiter + bilan potassique et magnésium

Follow-up

Toujours jouer la prudence

En externe au début évaluer quotidiennement
(téléphone)

Si beaucoup de somnolence ou si le soulagement
est complet réévaluez à la baisse votre dosage

Intoxication

Le nalcant est l'antagoniste par excellence dans le cas d'intoxication à la méthadone et des troubles de diminution du rythme respiratoire.

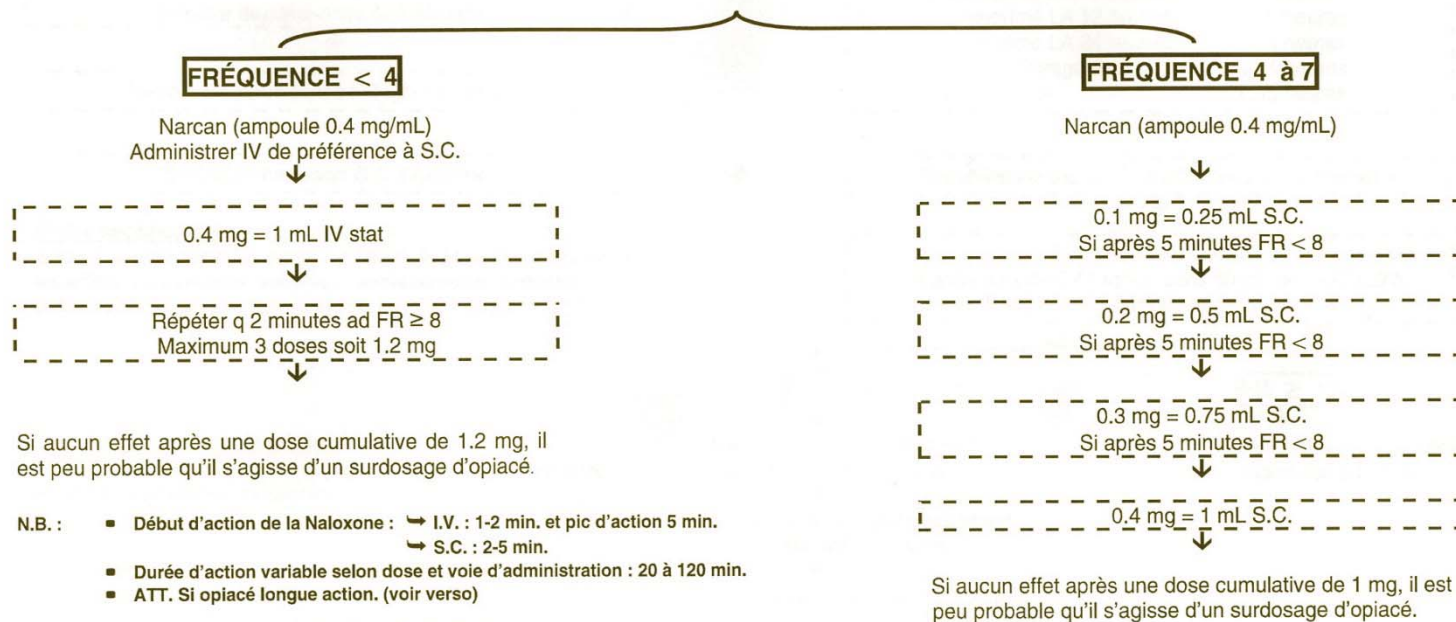
On peut commencer avec 0.1 mg et répéter aux 30-60 minutes puisque la demi-vie est de 64 minutes

SURDOSAGE D'OPIACÉS

GUIDE D'UTILISATION DE LA NALOXONE (Narcan)

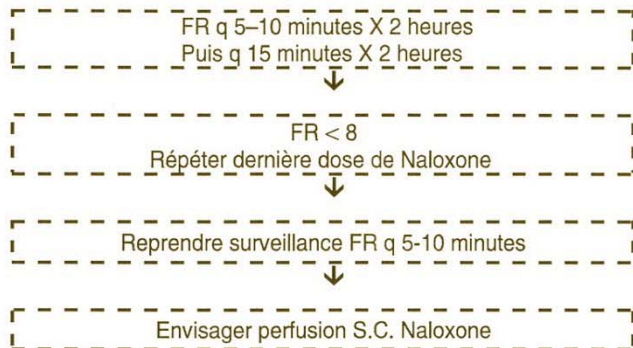
- Prendre la fréquence respiratoire (FR)
- S'il y a lieu : ➔ cesser la perfusion de l'opiacé
➔ retirer le timbre de Duragésic
- S'assurer de la disponibilité de 2 ampoules de Naloxone
- Vérifier si le patient reçoit d'autres médicaments qui potentialisent l'effet dépresseur
 - BENZODIAZÉPINES : Ativan, Versed, Sérax, Rivotril, Dalmane, Valium
 - NEUROLEPTIQUES : Séroquel, Zyprexa, Nozinan, Largactil, Stémétil
 - AUTRES : Atarax, Bénadryl, Graval, etc.

ALGORITHME SELON LA FRÉQUENCE RESPIRATOIRE



SURVEILLANCE POST-ADMINISTRATION NALOXONE (Narcan)

OPIACÉ COURTE ACTION (Morphine, Stalex, Dilaudid, Codéine, Supeudol)



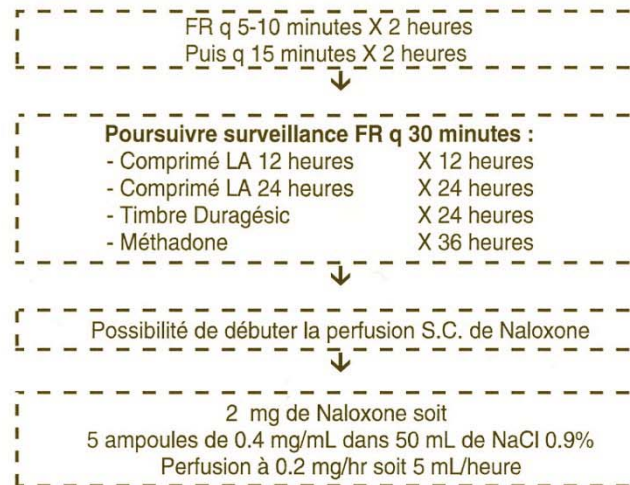
Effets secondaires :

Surtout si renversement rapide de l'effet de l'opioïde, on observe les effets d'un sevrage : nausées, vomissements, sudation, tachycardie, augmentation de la TA, agitation, tremblements.

Surveillance soins infirmiers :

FR, TA, pouls, soulagement de la douleur, état de conscience et effets secondaires du Narcan

OPIACÉ LONGUE ACTION (M-Eslon, Kadian, Hydromorph contin, Oxycontin, Duragésic, Méthadone, Codéine Contin)



FR < 8

Narcan (ampoule 0.4mg/mL)
0.4 mg = 1 mL S.C. Stat

↑ Vitesse de perfusion Naloxone
0.3 mg/hr soit 7.5 mL/hr

Reprendre surveillance q 5-10 min.

FR ≥ 12

↓ Vitesse de perfusion Naloxone
à 0.1 mg/hr soit 2.5 mL/hr

N.B. : Cesser progressivement la perfusion en 1 à 2 heures pour éviter rebond.

CYP450 3A4



Principaux substrats d'intérêt pour le traitement de la douleur

	Inhibiteurs	Substrats Affinité Élevée	Substrats Affinité Intermédiaire	Substrats Affinité Faible	Inducteurs				
1A2	Fluvoxamine Luvox Ciprofloxacine Cipro		Clozapine Clozaril Olanzapine Zyprexa	Acétaminoph. Tylenol Clomipramine Anafranil Imipramine Tofranil	Fumée de cigarette Cuisson sur charbon de bois				
2C9	Sulfapyrazone Accolate Fluconazole Diflucan Sulfaphenazole	Celecoxib Celebrex Warfarine Coumadin	Ibuprofène Motrin Naproxen Naprosyn Diclofenac Voltaren Phénytoïne Tolbutamide Orinase	Glyburide Diabeta Irbesartan Avapro Losartan Cozaar					
2C19	Fluconazole Diflucan	Omeprazole Losec		Citalopram Celexa					
2D6	Quinidine	Flécaïnide Tambocor Paroxétine Paxil Fluoxétine Prozac Propafenone Rythmol	Halopéridol Haldol Risperidone Risperdal Propranolol Inderal Metoprolol Lopresor	Codéine (<i>prodrug</i>) Dextrométhorphan Hydrocodone Méxilétiline Mexitil Méthadone Oxycodone Clomipramine Anafranil Nortriptyline Aventyl Venlafaxine Effexor Amitriptyline Elavil Désipramine Norpramin Imipramine Tofranil					
3A4	Clarithromycine Biaxin Fluconazole Diflucan Erythromycine Metronidazole Flagyl Miconazole Micozole Ketoconazole Nizoral Pamplemousse Itraconazole Sporanox Troleandomycine	Diltiazem Cardizem Verapamil Isopstin Indinavir Crixivan Saquinavir Fortovase Ritonavir Norvir Nelfinavir Viracept	Néfazodone Serzone Sertraline Zoloft Nifédipine Adalat Amlodipine Norvasc Félodipine Plendil Atorvastatine Lipitor Lovastatine Mevacor Simvastatine Zocor	Méthadone Diazepam Valium Alprazolam Xanax Pravastatine Pravacol Clopidogrel Plavix Sildenafil Viagra	Carbamazépine Tegretol Phénytoïne Dilantin				
	Analgés.	Antidépres.	Anticonvuls.	I.P.P.	Hypnotiq.	Antipsych.	Hypoglyc.	Cardio-Vas.	Hypolipid.

Prescrire la méthadone : Exemption de la LRCDAS

- ***Exemption temporaire (utilisation hospitalière/institutionnelle au cas par cas) :***
 - Les médecins qui souhaitent prescrire de la méthadone pour un usage analgésique chez leurs patients doivent obtenir une exemption du ministère fédéral en vertu de la section 56 de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances (composer le 1-866-358-0453)
- ***Exemption générale (demandée par les médecins) :***
 - Les conditions et la marche à suivre varient selon les provinces; s'informer auprès du Collège ou du programme fédéral sur la méthadone (composer le 1-613-957-1063)

Exercices de conversion

Votre patient qui a un pancoast et un envahissement du plexus brachial se promène avec Codéinecontin 150 mg q 12 heures et prends 4 empracet par jour en entre-dose.

Vous voulez substituer pour oxycodone ?

Quelle sera votre substitution?

Après 7 jours le patient vomit,
s'endort et est peu soulagé; il
prenait 5 e.d. par jour.
Ferez- vous le grand saut??

Vous êtes encore bien jeune et malgré votre désir d'aller à la méthadone vous avez des craintes de sagesse car vous n'avez pas eu encore le cours du Dr Beauchamp.

Vous vous dites, je vais essayer une autre molécule comme Fentanyl qui est 100 fois plus puissante que la morphine.

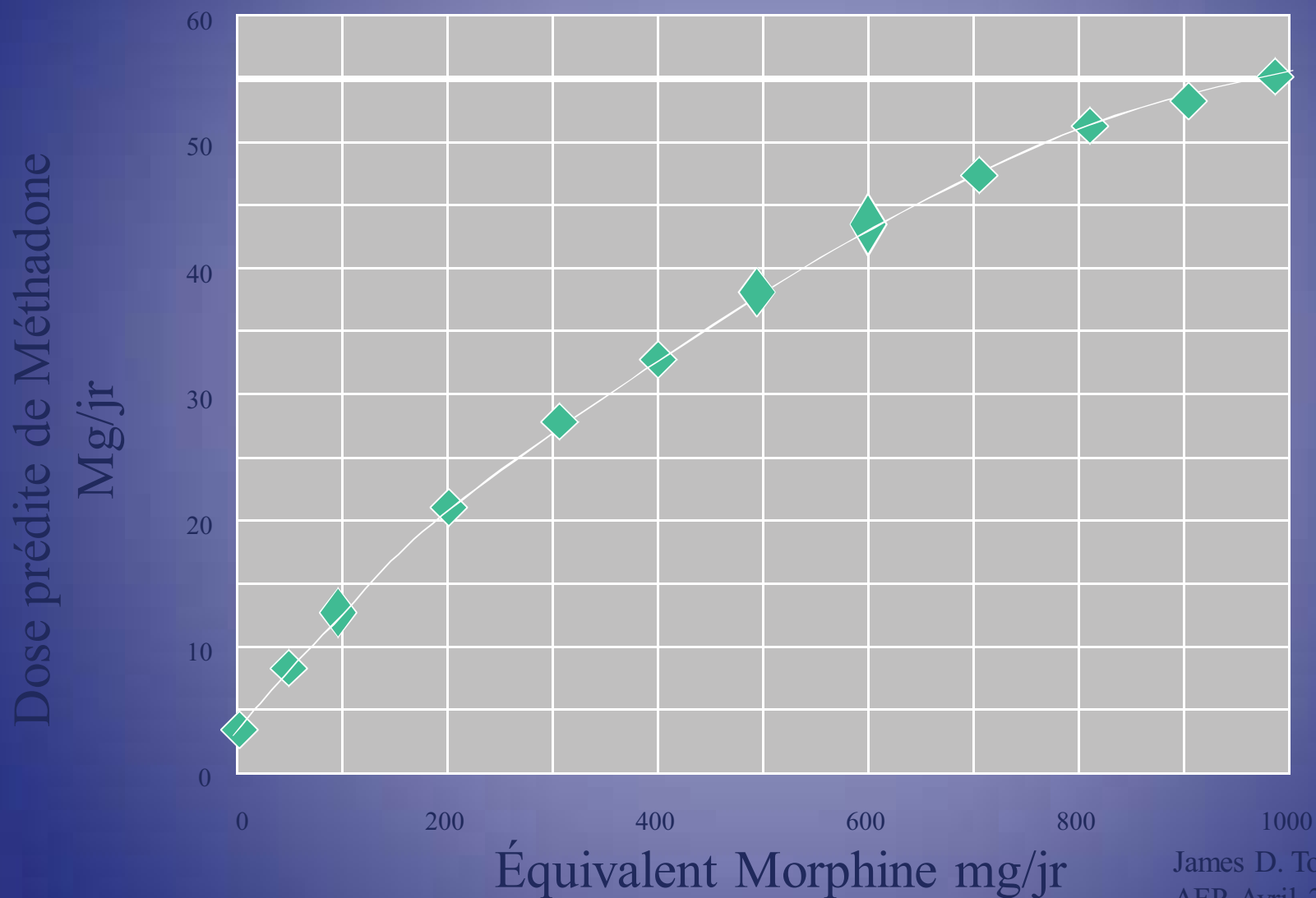
Quel sera votre calcul?? Pour Fentanyl avec des entredoses de Dilaudid

Çà ne va pas mieux. Le patient n'est pas soulagé malgré 8 e.d. de dilaudid par jour.

Vous avez eu le cours de méthadone et votre doctorat en mathématique

Que ferez-vous enfin??

Nomogramme de conversion: dose prédite



James D. Toombs, MD
AFP, Avril 2005

Bravo ça va mieux puisque sa douleur qui
était de 10/10 vient de passer à 7/10

Il vous en demande plus comme
soulagement! Que ferez vous?

La Co-analgésie

Présentation du cas : Jean

- Homme de 46 ans
- Non fumeur, aucun usage de drogues
- Adénocarcinome du poumon (non à petites cellules) au lobe inférieur gauche, diagnostiqué il y a 2 ans
- Aucun antécédent médical par ailleurs
- A bien répondu initialement à : chimiothérapie néoadjuvante et pneumonectomie gauche

Présentation du cas : Jean (suite)

- Apparition de douleur thoracique gauche importante il y a 6 mois; récurrence de cancer à la paroi thoracique gauche constatée
- La radiothérapie ne soulage pas la douleur
- Divers traitements de la douleur sont tentés, dont tous les types d'opiacés et co-analgésiques
- Reçoit actuellement : timbres de Fentanyl 50 mcg/h, Hydromorphone LA 24 mg p.o. 2 f.p.j., interdoses d'Hydromorphone 4 mg p.o. q 2 h (moyenne de 3 die, laxatifs et lorazépam 1 mg p.o. au coucher
- Douleur évaluée à 6-7 sur 10, avec sensation de brûlure autour du thorax à la hauteur de sa cicatrice de thoracotomie

Point didactique 1

Comment passer à la méthadone?

Passage à la méthadone : notions essentielles

Calculer la dose quotidienne en équivalent morphine DQEM = ?

Quel est le rapport morphine:méthadone à utiliser ?

Quelle est la dose finale probable de méthadone par jour

Quelle est la posologie de départ ?

(Fentanyl 50 µg/H = 120 mg Morphine po die)

+

(HMC 48 mg die po = 240 mg Morphine po die)

= 360 mg die po Morphine

+

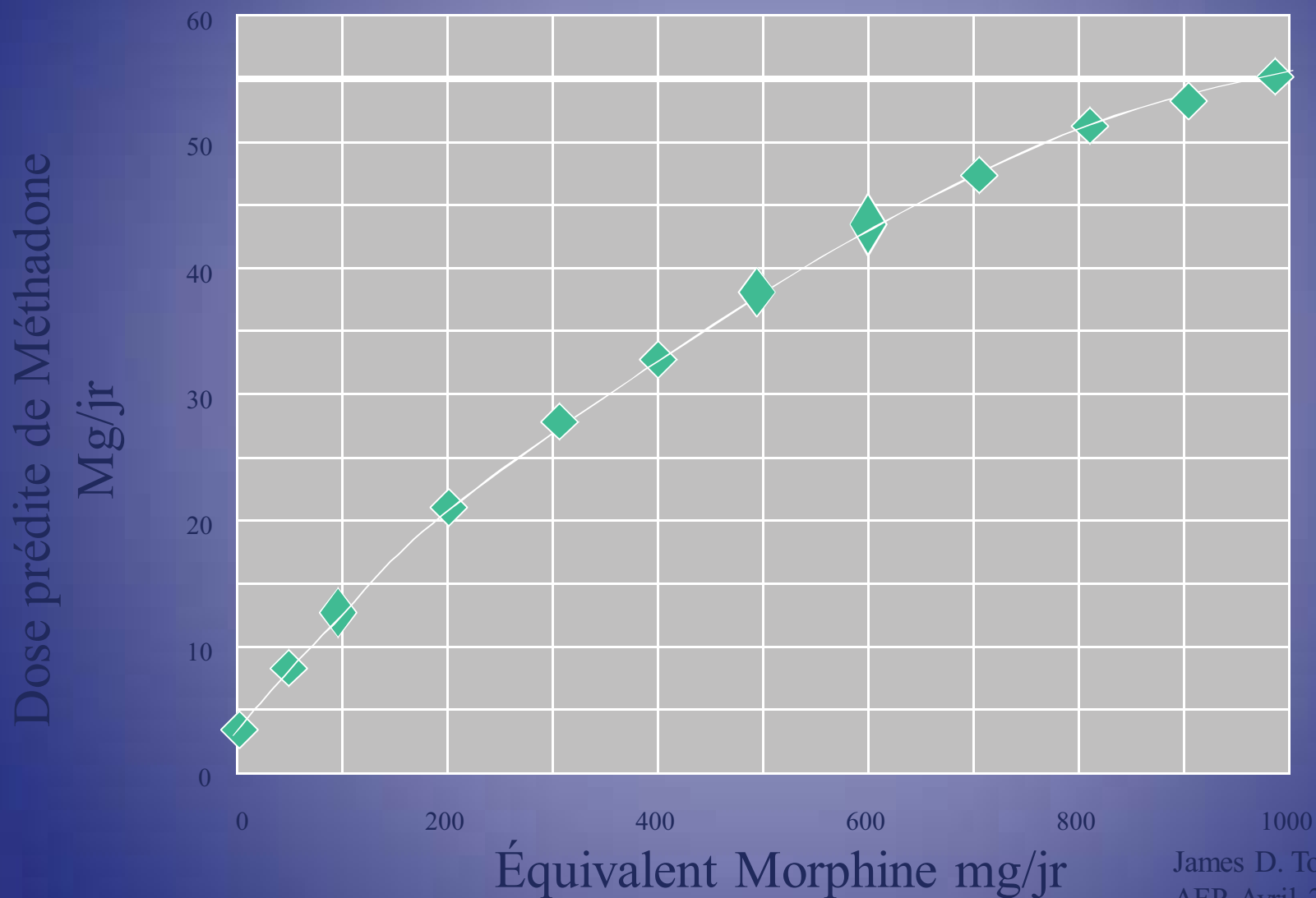
E.D. Hydromorphone 4 mg X 3 = 12 mg, soit 60 mg de Morphine

Total d'équivalent morphine: 420 mg / die

Nomogramme de Toombs = 33 mg de méthadone die

Sécurité: 75% de 33 = 25 mg

Nomogramme de conversion: dose prédite



James D. Toombs, MD
AFP, Avril 2005

Passage à la méthadone : notions essentielles (suite)

- Quels aspects du traitement de la douleur peuvent nous inquiéter chez ce patient ?
 - Il faut tenir compte du fait que le fentanyl continuera à agir encore 12 à 18 heures après retrait du timbre
 - Il vaut mieux cesser le fentanyl d'abord, puis diminuer progressivement l'hydromorphone
- Doit-on ajuster les interdoses d'analgésique ?
 - Afin de prévenir des percées douloureuses graves durant le passage à la méthadone, il faudrait augmenter les interdoses d'analgésique, qui sont trop faibles par rapport à la DQEM totale

Conclusion : après passage à la méthadone

- La douleur était maîtrisée par la méthadone à raison de 10 mg p.o. 3 f.p.j.
- Avec le temps et la progression de la maladie, il a fallu augmenter la dose jusqu'à 45 mg p.o. 3 f.p.j.
- Durant ses trois derniers jours, le patient était inconscient et a donc été placé sous méthadone trans-muqueuse

Présentation du cas : Wilma

- Veuve de 86 ans
- Il y a 6 mois, diagnostic de carcinome du poumon (non à petites cellules) probable
 - La tomodensitométrie révélait un envahissement étendu de la paroi thoracique supérieure postérieure
 - La patiente a refusé toute évaluation supplémentaire et tout traitement
- Au cours des 6 derniers mois, plexopathie brachiale gauche très sévère
- Divers essais de médicaments : ATC, Oxycodone, Hydromorphone ont donné peu de résultats, mais effets indésirables intolérables
- Reçoit actuellement : Morphine LA 30 mg p.o. 2 f.p.j. et Gabapentine 200 mg p.o. 3 f.p.j.

Présentation du cas : Wilma (suite)

- Douleur évaluée à 10 sur 10 (échelle visuelle analogique), décrite comme un brûlement de la région postérieure haute du thorax, irradiant vers la région antérieure et vers la face interne du bras droit
- Somnolence et siestes fréquentes
- Antécédents sans particularités sauf cholécystectomie il y a 20 ans
- ECG pré-op : anomalies (Wilma a oublié lesquelles)
- Examen: signes vitaux normaux, bruits cardiaques normaux avec quelques extrasystoles, murmure vésiculaire réduit dans les régions supérieures

Point didactique 1

***Faut-il envisager un traitement à la méthadone chez
Wilma ?***

La Méthadone est-elle appropriée pour Wilma ?

- Cas type pour utilisation de la méthadone
- Un essai à la méthadone serait approprié

Point didactique 2

Faut-il effectuer certains examens avant de prescrire la méthadone, dans le cas de Wilma ?

Examen(s) à effectuer avant de prescrire la méthadone, dans le cas de Wilma ?

- 1. ECG pour éliminer un allongement du segment QT
- Allongement significatif du QTc défini par: > 500 msec
- Le QTc normal peut aller jusqu'à 460 msec chez la femme et jusqu'à 440 msec chez l'homme
- Un changement de 40 à 60 msec par rapport au départ ou une valeur absolue supérieure à 500 sont considérés significatifs

- 2. Facteurs de risque incluent : K⁺ ou Mg⁺ abaissés
- Effet secondaire du traitement par cisplatine, antécédents d'ICC, bradycardie ou QT long au départ, maladie hépatique, utilisation ou mauvaise utilisation concomitantes de médicaments ou réduction des taux de protéines plasmatiques qui abaisse ensuite la concentration de la méthadone
- Semble rare avec les doses de méthadone < 50 mg/jour et plus fréquent avec les doses > 80mg/jour
- Krantz M. *Lancet* 2007, févr. 3;369 (9559):336-7.

Point didactique 3

Existe-t-il d'autres contre-indications à l'utilisation de la méthadone dans le cas présent ?

Contre-indications à la méthadone chez Wima ?

- L'âge avancé ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation de la méthadone
- Il faut demander à Wilma si elle vit seule
 - Si oui, il faut recommander une supervision rapprochée (par un membre de la famille ?)

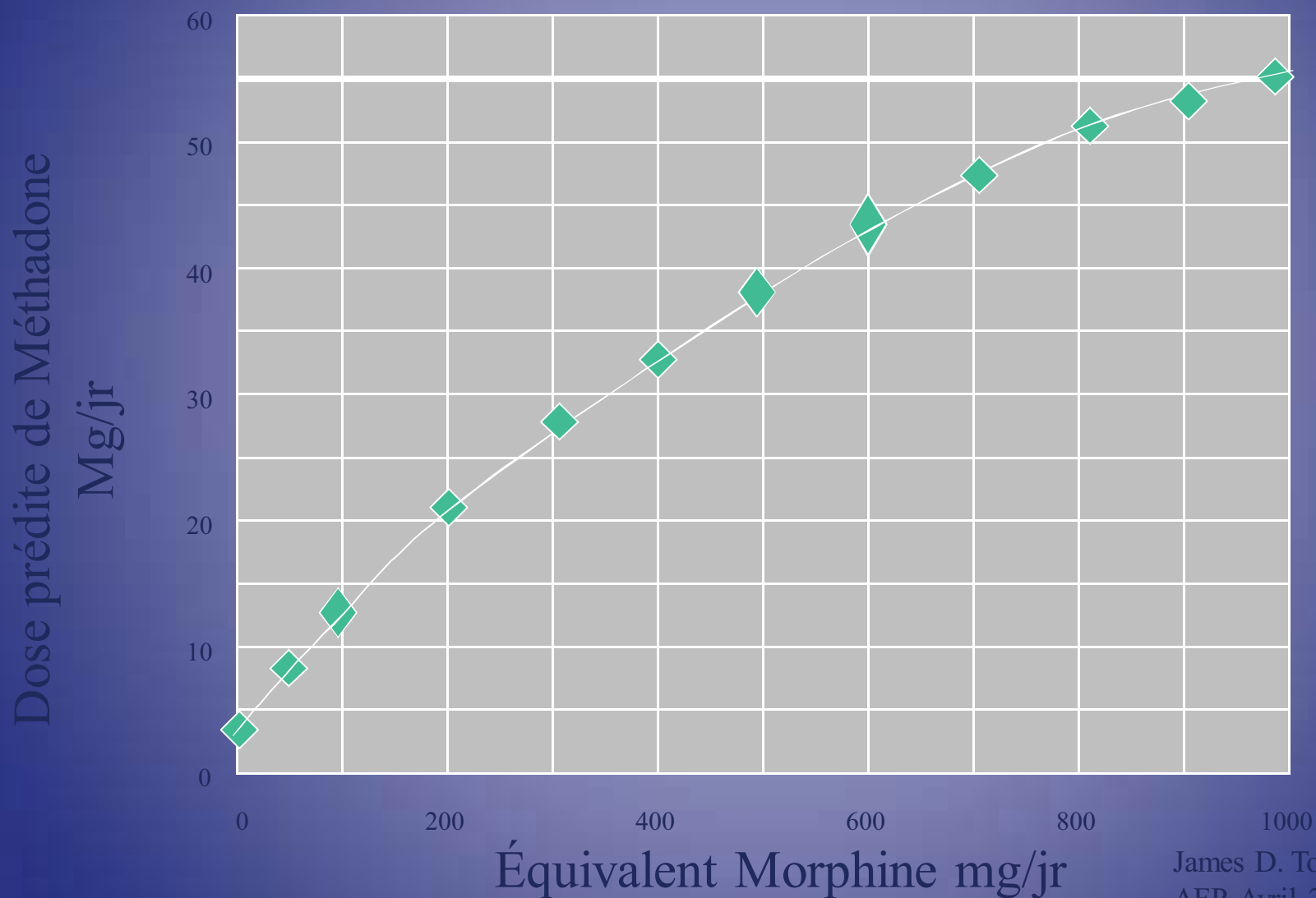
Point didactique 4

Comment commencer le traitement à la méthadone ?

Commencer la méthadone chez Wilma

- La morphine, même à faible dose, causant à Wilma des effets indésirables graves, il vaut mieux l'interrompre et instaurer un traitement à la méthadone
- La posologie quotidienne exacte est souvent déterminée par expérience plutôt qu'en fonction de connaissances précises sur l'équilibre entre innocuité et prévention des percées douloureuses
- Une bonne dose de départ dans le cas présent serait : 2 mg p.o. 3 f.p.j. de méthadone
- Envisager un suivi téléphonique rapproché

Nomogramme de conversion: dose prédite



James D. Toombs, MD
AFP, Avril 2005

Point didactique 5

Interrogée sur la Gabapentine, Wilma répond qu'elle ne perçoit aucun avantage à prendre ce médicament. Que faire de la Gabapentine ?

Que faire de la gabapentine chez Wilma ?

- La Gabapentine peut contribuer à la somnolence que ressent Wilma
- Il n'existe aucune preuve de l'utilité d'associer Gabapentine et méthadone
- On peut donc interrompre la Gabapentine ; peut-on essayer Prégabalin ?
 - Diminuer progressivement, pour éviter des convulsions et œdème du corps calleux

Questions

????