

# La Méthadone en Analgésie-Coanalgésie



# Mise à jour Méthadone Analgésie-Coanalgésie



**Source de Financement**

**Aucune source de financement**

---

*Mal  
partout  
dans  
ton  
corps  
?*



**Déclaration Conflit d'intérêt potentiel**

**Mise à jour carton format poche  
interactions Rx – méthadone 2012-  
Support financier Laboratoires Paladin.**

---

# Objectifs de la présentation



R<sub>x</sub>

- Apprendre les principales caractéristiques pharmacologiques de la méthadone.
- Connaître ses indications et certaines limites.
- Savoir comment instaurer un régime Tx.
- Identifier les éléments de monitoring.
- Anticiper la possibilité d'interaction médicamenteuse.
- Et si on parlait de l'intervalle QT/QTc.

R<sub>x</sub>

Gilberte, 62 ans,

- Névralgie du trijumeau invalidante.
- Douleur a/n hémiface droite ~ 20x/jour
- Accès fugaces (2-20 minutes)
- chocs électriques , coups de poignard (zone gâchette).
- Entre les accès douloureux : fond de douleur
- Sommeil: dort +/- bien la nuit.

Son médecin a ajouté oxycodone au besoin  
à sa dose habituelle de  
prégabaline 75mg (Lyrica) deux fois par jour.



Gilberte, 62 ans,



## **Rx employés:**

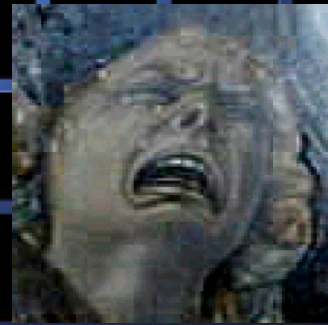
- Rash carbamazépine – oxcarbazépine;
- Doses élevées opioïde : hospitalisée – délirium

## **Rx employés per hospitalisation**

- Phénytoïne, lamotrigine (non risque allergie croisée)
- Topiramate - éventuellement d/c
- Gabapentine (ad 600 mg qid)
- Ajout venlafaxine ad 150 mg die,
- Fentanyl ad 125 mcg/h + E.D. opioïde
- Thermocoagulation x 2



Gilberte, 62 ans,



➤ **Ajout méthadone:**

➤ 1 mg per os bid

➤ **Ajout Kétamine topique** 10 % dans gel pluronique:

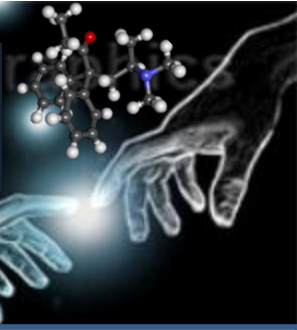
➤ Application locale sur zone gâchette tid

➤ ↓ ↓ douleur : peut manger et dormir

➤ ↑ méthadone, ↓ fentanyl, venlafaxine

➤ **CyberKnife: soulagement complet:** ↓ gabapentine, fentanyl, méthadone 1 mg bid, arrêt kétamine

# La Méthadone



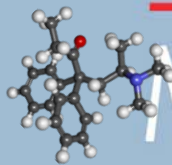
R<sub>x</sub>

## Utilisation de la Méthadone À titre de coanalgésique

Combinaison avec opioïdes  
et autres coanalgésiques



*Myths  
v. Reality*



Methadone

# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Propriétés pharmacologiques

- Analgésique opioïde synthétique puissant (activité agoniste des récepteurs  $\mu > \delta > \kappa$ );
- Inhibiteur recapture sérotonine et norépinéphrine;
- Antagoniste récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate);
- Propriétés analgésique, antitussive, anxiolytique, antidépressive...
- Molécule capricieuse et fascinante: cinétique et dynamique variables inter et intra-sujet.

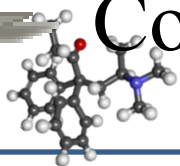
# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Méthadone en coanalgésique - Pourquoi

En 1<sup>ère</sup> intention ou rotation opioïde:

- Risque élevé d'accumulation;
- Potentiel important d'interactions médicamenteuses;
- Absence de consensus pour doses équianalgésiques;
- Intervention d'un professionnel expérimenté;
- Exigence d'un suivi très étroit;
- Coanalgésie ↓ incidence des problèmes potentiels.



# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Méthadone Analgésie vs opioïdes

- Sx gastrointestinaux (constipation, N, V, spasme) – idem vs ↓); histaminolibération  $\phi$ ;
- Dépression respiratoire (idem opioïdes);
- Sédation (idem opioïdes); antidépresseur ?
- Symptômes de retrait si arrêt abrupt (idem vs ↓);
- Addiction (↓ vs opioïdes); ↓effets psychotropes;
- Tolérance (↓ vs opioïdes).

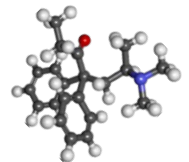
**Coanalgésie : ↓ effets 2<sup>nd</sup> vs opioïdes ↑ bienfaits**

# La Méthadone



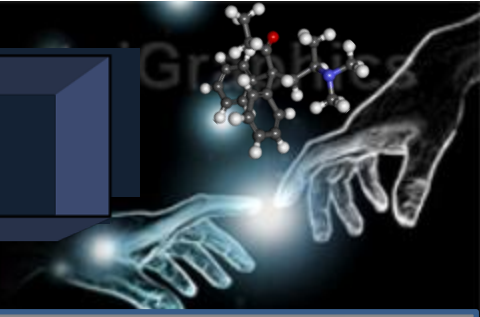
## Méthadone Analgésie vs opioïdes

- Moins onéreuse en général;
- Demande un permis spécial pour prescription;
- Moins d'effet immunosuppresseur (théorie);
- Efficacité douleur somatique, viscérale (niveau évidence 1), neuropathique (niveau évidence 111, 1V);
- Rotation opioïdes (études observationnelles);



# La Méthadone

Rx



## Indications - coanalgésie

- Douleur réfractaire aux opioïdes conventionnels (ex.: douleur neuropathique), allodynie ou hyperalgésie;
- Douleur réfractaire aux coanalgésiques de 1<sup>ère</sup> intention (antidépresseurs – anticonvulsivants);

# La Méthadone

Rx

## Indications - coanalgésie

### Études sur l'utilisation de la méthadone en co-analgésie

Auteur	Année	Devis de l'étude	Taille de l'échantillon	Dose de finale de méthadone utilisé	Effet sur la douleur
Vorobeychik et al.	2008	Rapport de cas	n = 1	10 mg BID	Diminution de la douleur de 8/10 à 3/10 sur échelle visuelle analogue
McKenna	2011	Rapport de cas (revue rétrospective)	n = 10	5 à 30 mg par jour	N'est pas quantifié
Haughey et al.	2012	Rapport de cas	n = 3	10 à 20 mg par jour	N'est pas quantifié
Wallace et al.	2013	Série de cas	n = 20	3 à 60 mg par jour	Diminution du score ESAS de 7.7 +/- 1.8 à 5.2 +/- 2.4

A blue 'Rx' symbol inside a white circle, set against a dark blue background.

# Méthadone- coanalgésie



## Projet de résidence - pharmacie

- Évaluer si **méthadone efficace** et **sécuritaire** – population soins palliatifs atteinte de cancer;
- Volets prospectif et rétrospectif;
- Évaluation intensité et soulagement douleur;
- Évaluation de la qualité de vie;
- Facteurs déterminants de la réponse.



# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

- absorption orale : rapide et presque complète
- biodisponibilité orale : 80 % (36 à 99 %)
- absorption sublinguale : 34 % (↑ à 75 % si pH buccal est à 8,5)
- ratio per os : intra-rectale : 1 : 1
- début action :  $\cong$  30 minutes; pic d'action : 2,5 à 4 heures

### Distribution

- distribution rapide et extensive (très lipophile, 1% seulement du médicament reste dans le compartiment sanguin)
- $t_{1/2}$  vie de distribution : 2 à 3 heures
- liaison protéines plasmatiques :  $\cong$  90 %

# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Administration

- Redistribution rapide dans les tissus (indépendant de  $T_{1/2}$  dans ce contexte particulier) permet de minimiser les impacts des revers thérapeutiques (mauvaise réponse au médicament).
- Permet aussi de mieux "jauger" nos doses dans une population vulnérable.
- Ceci s'applique au début de Tx.

# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Administration

- **Débuter avec des doses peu élevées:**
  - **1-2 mg per os bid;**
  - **↑ q 5-7 jours (attention aux tentations ↑ rapide);**
  - **↑ paliers de 25 % (certains tolèrent plus);**
  - **si somnolence ne pas donner la dose;**
- **Permet d'apprécier analgésie sans inconvénient;**
- **Donne parfois effets positifs et percutants;**

# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Administration

- ↑ dose : valeurs qui ressemblent à celles d'un transfert à la méthadone (ex.: 20 mg tid);
- Attention de ne pas perdre l'objectif;
- Quelle est la dose maximale ?????;
- **Quel est le palier de majoration sécuritaire i.e.**
  - **Dose de départ et puis**
  - **Dose médiane et plus élevée et puis ...**

# La Méthadone



Rx

- **Formulation orale:**
  - **Comprimé action rapide : 1, 5, 10, 25 mg**
  - **Solution orale : 1mg/ml, 10 mg/ml**
- **Solution orale: toutes concentrations (magistrale)**
- **Nouvelle formulation comprimé :agent alcalinisant (méglumine): ↓ abus**
  - **Pas nécessité d'ajustement de dose au changement de formulation**
- **Formulation parentérale (chlorobutanol)**

# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Administration mucosale

- Richesse de vascularisation (vaisseaux, lymphatiques);
- Rapidité d'action – passage muqueuse ;
- Facilité d'administration pour patient et famille;
- Non effractive;
- Risque d'infection peu élevé - nul;
- Système sans aiguille.



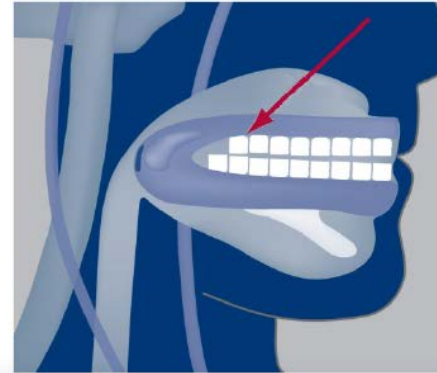
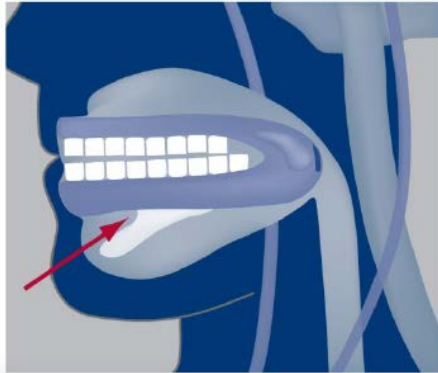
# La Méthadone

R<sub>x</sub>

Cavité sublinguale

Muqueuse buccale

Cavité située entre le dessous de la langue et la mâchoire inférieure



Membrane à l'intérieur de la joue

ou dans la gouttière entre la lèvre et la gencive .

## Administration sublinguale vs buccale

- La muqueuse buccale est moins perméable que la muqueuse sublinguale<sup>1</sup>; par conséquent :
  - Elle ne peut assurer l'absorption rapide et la forte biodisponibilité associées à l'administration sublinguale d'un médicament<sup>1</sup>

# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Administration buccale

- Voie qui convient mieux aux patients inconscients avec difficulté à maintenir le médicament sous la langue pendant une période suffisamment longue.
- La muqueuse doit être plutôt sèche (pour les formes liquides) ; Si des débris présents, retirer avec petite éponge montée avant d'administrer
- Humidifier la muqueuse à l'aide d'une petite éponge montée si elle est vraiment très sèche.



# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Administration mucosale

- Efficace rapidement (1-25 minutes voie SL);
- Bonne biodisponibilité (variable):
  - méthadone 34 -75 % (pH dépendant)
- Utiliser la solution orale concentrée si possible.

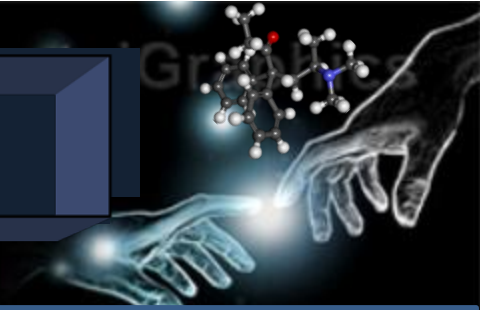
## Doses par voie nasale

- Efficace rapidement (quelques minutes);
- Bonne biodisponibilité : ~ 85 % (anecdotes)
- Irritant.





# La Méthadone

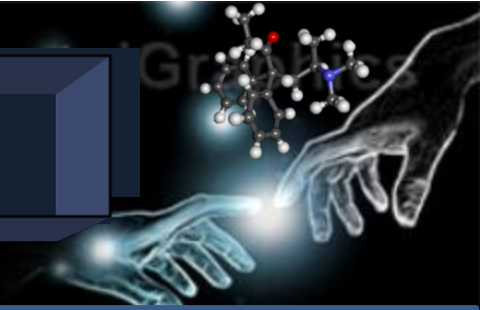


## Administration rectale

- Solution de rechange à la voie orale (solution, comprimé).
- Pourrait agir un peu plus rapidement vs voie orale.
- Utile surtout à court terme et pour les fins de vie.
- Limites:
  - Administration répétée
  - Irritation locale
  - Surface d'absorption
  - Capacité de rétention des produits
  - Présence de selles dans le rectum ou diarrhée
  - Atteinte à la dignité



# La Méthadone



## Administration parentérale

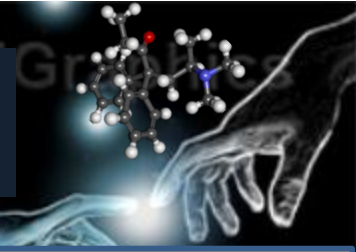
- Voie parentérale: non homologuée au Canada
- USA: contient chlorobutanol (prolongation QTc)
- Voie sous-cutanée : non recommandée : irritation

## Administration topique

- Gargarisme (solution 1mg/ml- 5ml): ulcères buccaux;
- Poudre 1% dans Stomahesive: ulcération, infiltration, plaie inflammatoire.

A blue 'Rx' symbol inside a white circle, representing a prescription.

# La Méthadone



## Principaux facteurs métaboliques

- **Personnes âgées** : ( $\downarrow$  clairance  $\uparrow$  sensibilité,  $\uparrow$  tissu adipeux,  $\uparrow$  volume distribution,  $\downarrow$  masse et débit hépatiques)
- **Personnes obèses, perte de poids rapide**
- **Troubles SNC, apnée**
- **Infection (modification pH respiratoire)**
- **Modification liaison protéines (alpha-glycoprotéines)**
- **Polymorphisme CYP, récepteurs opioïdes, récepteurs NMDA, sérotonine**



# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Principaux facteurs métaboliques




- Sécuritaire si IR (Rx de choix)
- Élimination urine (filtrée et réabsorbée)/fèces- 60%/40%
  - ↑ excrétion méthadone et métabolites via fèces
- Pas métabolite actif;
- Hémodialyse – dialyse péritonéale:
  - pauvrement dialysée -Vd large, peu soluble eau, liaison protéines ↑
- Pas d'ajustement (prudence si IR avancée et dose > 55 mg/J)



# La Méthadone

Rx

## Principaux facteurs métaboliques

- Semble sécuritaire si IH stable
- Éviter si IH sévère (Child C) 
- Juger de la pertinence (si dose peu élevée)
- ↓ métabolique du foie compensée par ↓ capacité storage et libération fraction libre méthadone.



# La Méthadone

R<sub>x</sub>

## Propriétés pharmacocinétiques

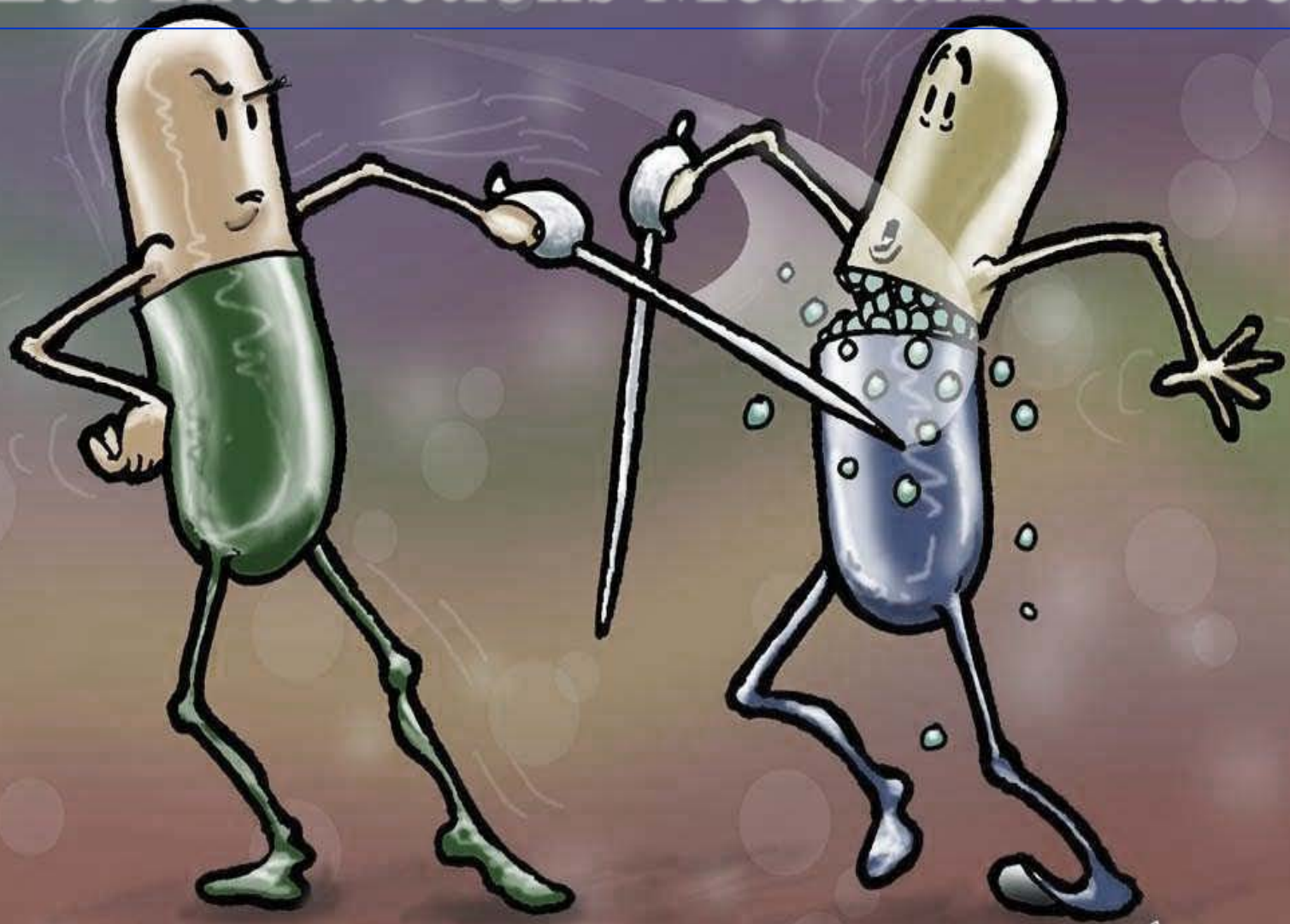
### Métabolisme

- N-déméthylation au foie via CYP 3A4 principalement, aussi CYP 2B6 >2D6>> 2C9, 2C19, 1A2
- métabolites inactifs
- interactions médicamenteuses multiples

### Élimination

- excrétion rénale et intestinale
- excrétion rénale faible : 4 % (↑ si pH urine < 6)
- $t_{1/2}$  vie d'élimination : 15 à 60 heures (variation 4-190 h)
- durée d'action (dose unique/multiples) : 4 h/8 à 24 h
- temps pour atteindre l'état d'équilibre :  $\cong$  5-7 jours

# Les Interactions Médicamenteuses



*Stéphane*



# La Méthadone ....

## Principaux inducteurs métaboliques

- **Anticonvulsivants**
  - (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital)
- **Dexaméthasone doses élevées ( $\geq 16$  mg/jour)**
- **Rifampicine**
- **ARV (ritonavir, efavirenz, névirapine ...)**
- **Spironolactone**

Résulte généralement en une  $\downarrow$  des niveaux sériques de la méthadone ( $\downarrow$  efficacité) **après 7-10 jours.**






# La Méthadone ....

R<sub>x</sub>

## Principaux inhibiteurs métaboliques

- **Quinolones** (ex.: ciprofloxacine)
- **Azoles** (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole)
- **Macrolides** (érythromycine, clarithromycine)
- **Antidépresseurs** (amitriptyline, désipramine, paroxétine, duloxétine, fluoxétine, fluvoxamine ...)
- **Jus de pamplemousse:**   $\uparrow 17\% \text{ AUC et pic, } \neq T_{1/2}$  (pas significatif – exceptions)



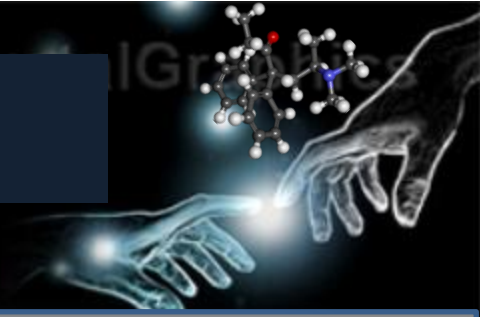
# La Méthadone ....

## Principaux facteurs métaboliques

- **Variation pH urinaire:**
  - **pH  $\leq$  6:  $\uparrow$  élimination méthadone forme inchangée (30 % de la dose administrée)**
  - **pH  $>$  6:  $\downarrow$  élimination forme inchangée (4 %)**
- **Vitamine C hautes doses :  $\uparrow$  élimination**
- **Topiramate :  $\downarrow$  élimination**
- **Thiazides :  $\downarrow$  élimination**



# La Méthadone

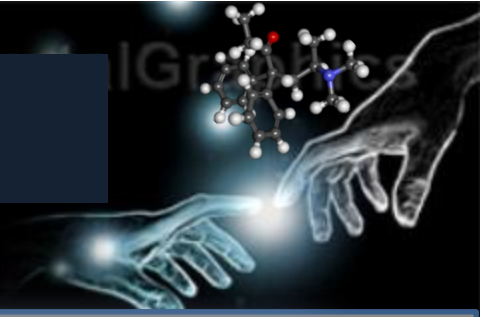


**↑ Intervalle QTc – arythmies** (torsades de pointe)

- QRS: dépolarisation ventriculaire;
- Onde T: fin de repolarisation;
- Prolongation intervalle QT : repolarisation ventriculaire retardée au niveau des cellules cardiaques;
- Risque de complication torsade de pointe, arythmie ventriculaire maligne: risque décès.



# ♥ La Méthadone

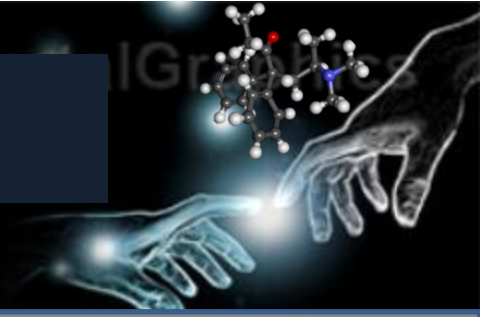


## ↑ Intervalle QTc – arythmies (torsades de pointe)

- Prolongation intervalle QT : blocage canaux  $K^+$  - rôle important repolarisation des cellules cardiaques;
- Gène *human ether-a-go-go related gene (hERG)* code canal  $K^+$  à composante rapide du courant retardé ( $I_{kr}$ ).
- Mutations gène *hERG* : perte de fonction du canal ↓ courant  $I_{kr}$ ; - allonge potentiel d'action ↑ intervalle QT;
- Rx causant ↑ intervalle QT bloquent le courant  $I_{kr}$  (*hERG*), et donc effet comparable mutation dans ce gène.



# ♥ La Méthadone



**↑ Intervalle QTc – arythmies** (torsades de pointe)

➤ **iQTc normal:**

➤ Homme  $\leq 430$  msec; Femme:  $\leq 450$  msec;

➤ **iQTc limite:**

➤ Homme 431-450 msec; Femme: 451-470 msec;

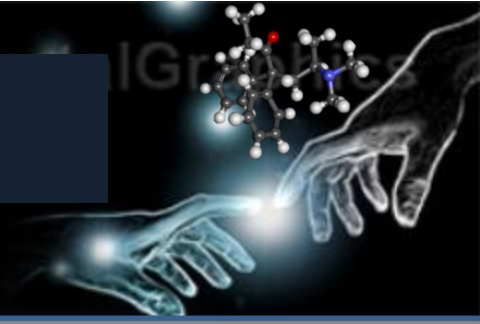
➤ **iQTc prolongé:**

➤ Homme  $> 450$  msec; Femme:  $> 470$  msec;

➤  $\geq 500$  msec : ↑ risque TdPs et mort subite.



# La Méthadone



## ↑ Intervalle QTc – facteurs de risque

- Facteurs de risque cardiaques
- Tr. électrolytiques, métaboliques, hépatiques
- > 100 mg méthadone/j (rapporté à dose < 100 mg/j)
- Interactions Rx
- Usage concomitant de Rx ↑ intervalle QTc
- Âge, sexe féminin
- Bradycardie, anorexie



# La Méthadone

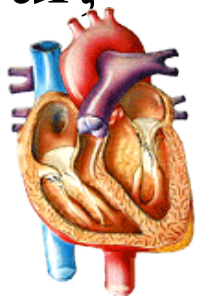
## ↑ Intervalle QTc – quelques données

- Rapporté à dose variant de 20 - 1 680mg/j;
- Prévalence 9 -83 % - maintien méthadone;  $\Delta$  12-42 msec;
- Effet relié à la dose; pas de détermination dose minimale pour contrôle ECG;
- 1 étude 100 pts. soins palliatifs: < 100mg/j – 8 semaines
  - ↑ Intervalle QTc de base (28%);
  - ↑ i QTc commun (surtout si pt. avec QTc de base ↑) ;
  - > 500 msec rare: pas d'événements cardiaques.



# ♥ La Méthadone

- ECG: syncope inexpiquée, palpitations, convulsions;
- pas d'ECG de base sauf si condition particulière;
- Bonne pratique si on envisage progression des doses, facteurs de risque multiples, bon pronostic;
- ECG: pré- traitement, > 30 jours du début, annuellement??; plus souvent si  $\geq 60$  mg/jour;
- Pas de consensus même si plusieurs recommandations par différentes instances.



# La Méthadone

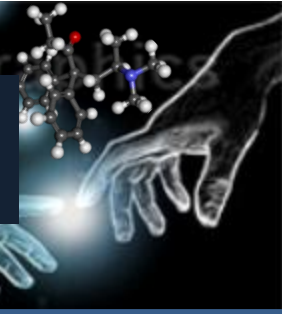
Quelques suggestions seulement.

- Évaluer QTc 3 h post dose si possible;
  - Attention si ( $\uparrow > 10\%$  valeur de base)
  - QTc  $> 500$  msec
    - **Cesser Rx ou  $\downarrow$  dose (effet relié à la dose);**
    - **Contrôle après 2 semaines.**
  - Attention si allongement QTc 30-60 msec
    - **Surveiller ou cesser Rx ou  $\downarrow$  dose;**
- Attention si bradycardie:  $\uparrow$  risque de torsades de pointe : méthadone effet chronotrope négatif.





# La Méthadone



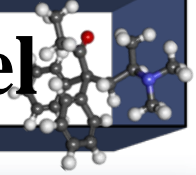
## Principaux défis et limites

- Définition de « un succès thérapeutique » et le mesurer;
- Identifier une sous-population (type de douleur, hyperalgésie, ...)
- Observer l'analgésie;
- Observer le soulagement (qualité, quantité, horaire);
- Observer consommation des opioïdes, coanalgésiques;
- Documenter la fenêtre thérapeutique (doses);
- Impact sur sommeil, fonction, fardeau effets 2<sup>nd</sup>





# Méthadone vers opioïde conventionnel



## Schéma posologique (pas de consensus)

Protocole de UK (empirique):



**Rx** Si retour à l'opioïde antérieur dans les 7 jours d'une tentative de conversion vers la méthadone : retour vers l'opioïde antérieur en administrant 66 à 75 % de l'équivalent morphine puis adapter la dose (empirique);

**Rx** Si administration de méthadone depuis longtemps : multiplier la dose de méthadone par 2-3 pour estimer la dose en équivalent morphine; utiliser 50 % de cette dose pour les deux prochains jours puis adapter la dose (empirique).

**Rx** Il existe peu d'études pour une rotation à l'inverse c.-à-d. pour un passage de la méthadone vers la morphine (ou un autre opioïde) : pour la morphine, on rapporte un retour immédiat vers l'opioïde (pas de phases) et le ratio de conversion varie de 4.37 à 11.3 : 1; le délai médian pour une stabilisation de la douleur post-rotation est de 4-5 jours.

# La Coanalgésie

Mise à jour



**La méthadone**  
*La Méthadone*

**La kétamine**  
*La kétamine*



**Association  
possible  
????**

**Les cannabinoïdes**  
*Les cannabinoïdes*

*Il n'y a pas de solution magique ...  
le taux de succès est variable surtout  
pour certaines pathologies ...*

*Au-delà des efforts pour soulager,  
un contrôle absolu n'est pas  
toujours possible ...*

*Il faut savoir balancer Douleur et  
Fonctionnalité et tout mettre en  
œuvre pour éviter l'Isolement de nos  
patients ...*



