

THÉRAPEUTIQUE

Dénominations • Dolophine®

Consulter l'index pour les autres dénominations commerciales

Générique ? Oui



Classe

- Opiacés (analgésiques)
- Antalgique de classe II aux États-Unis

Prescrit couramment pour

(Les indications approuvées par la FDA sont en gras)

- Douleur modérée à sévère ne répondant pas aux antalgiques non opioïdes
- Traitement de substitution aux opiacés (dans le cadre d'une addiction à l'héroïne ou autres morphiniques) s'intégrant à une prise en charge médicosociale



Comment ça marche ?

- Le chlorhydrate de méthadone est un agoniste μ ; il s'agit d'un opiacé de synthèse dont les multiples actions sont qualitativement semblables à celles de la morphine, la plus importante impliquant le SNC ainsi que les muscles lisses. L'usage à visée thérapeutique concerne le traitement de la douleur ainsi que le sevrage ou la substitution d'une addiction aux opiacés. Le syndrome de sevrage en méthadone, bien que similaire à celui de la morphine au niveau qualitatif, diffère en termes de vitesse d'apparition (plus lente), de durée (prolongée) et de sévérité (moins importante). Certaines données suggèrent que la méthadone agit également en tant qu'antagoniste du récepteur NMDA. La contribution de ce mécanisme antagoniste à l'efficacité de la méthadone reste inconnue

Délai d'action

- Orale : pic plasmatique entre 1 et 7,5 heures. On ignore s'il existe une proportionnalité entre la dose et la pharmacocinétique
- Il n'a pas été déterminé de stratégies d'initiation et de titration de la méthadone dans le cadre du traitement de la douleur. Les tableaux de conversion équi-analgésique entre la méthadone et les autres opiacés sont imprécis, fournissant au mieux des moyennes non applicables à toutes les catégories de patients. Doit être souligné le fait que de nombreuses tables de conversion équi-analgésique renseignent uniquement sur la puissance antalgique d'une prise ponctuelle de méthadone chez un patient non tolérant, sous-estimant de fait, et largement, son

action analgésique et ses effets secondaires potentiels dans le cadre d'une prise répétée. Indépendamment de la stratégie de détermination de dose employée, la méthadone est initiée et titrée de façon plus sécurisée en utilisant des doses initiales minimales et en opérant des ajustements progressifs

- Alors que la durée d'action analgésique de la méthadone (typiquement entre 4 et 8 heures) rejoint celle de la morphine, sa demi-vie d'élimination plasmatique est substantiellement plus longue. Ses effets dépressogènes au niveau respiratoire atteignent leur point d'orgue plus tardivement et persistent plus longtemps que son action antalgique. Ainsi, en cas d'administration répétée, la méthadone peut être retenue au niveau hépatique puis lentement relarguée, prolongeant sa durée d'action en dépit d'une faible concentration plasmatique. C'est pourquoi on constate qu'une concentration plasmatique stable ainsi qu'une analgie complète ne sont atteintes qu'au bout de 3 à 5 jours d'administration. De plus, en raison d'un phénomène de tolérance croisée incomplète entre agonistes μ opioïdes rend difficile la détermination d'une dose adéquate au cours d'un switch en opiacés

Si ça marche

- Les méthodes de conversion et de titration des doses de méthadone devraient toujours être individualisées en fonction des antécédents de prise d'opiacés, de l'état général, des médications concomitantes ainsi que de la nécessité d'une avancée réelle dans la prise en charge de la douleur. La titration est achevée quand s'équilibrent soulagement suffisant de la douleur et tolérance des effets secondaires engendrés par la prise d'opiacés. Si le patient développe des effets secondaires majeurs, la dose et/ou l'intervalle de doses de méthadone nécessitent un ajustement

Si ça ne marche pas

- Envisager un opiacé de longue durée d'action ou à libération prolongée
- Envisager des thérapies alternatives recommandées dans le traitement de la douleur chronique



Associations conseillées en cas de réponse incomplète ou de résistance au traitement

- Des opiacés de courte durée d'action en cas de douleur
- Associer des analgésiques adjuvants, incluant les ligands des canaux calciques α -2-delta et certains antidépresseurs

Examens

- Aucun

EFFETS INDÉSIRABLES

Mécanisme des effets indésirables

- Impliquent les récepteurs opiacés du SNC et ceux de la périphérie

Effets indésirables notables

- Dépendance physique : la dépendance physique est définie par l'apparition d'un syndrome de sevrage consécutif à une réduction brutale des doses d'opiacés ou l'administration d'un agoniste aux opiacés. Le syndrome de sevrage peut inclure des myalgies, des crampes abdominales, une diarrhée, des nausées et des vomissements, une mydriase, des bâillements, une insomnie, une tension interne, une hypersudation, une rhinorrhée, de la chair de poule et des frissons. Bien qu'il existe une importante variabilité interindividuelle, il est prudent de considérer que des symptômes de dépendance physique peuvent apparaître après l'administration répétée d'opiacés. La dépendance physique n'est pas un indicateur suffisant d'addiction. La prise d'opiacés peut être irrégulière chez les patients physiquement dépendants sans pour autant que cela soit dangereux. Le syndrome est autorésolutif, souvent au bout de 3 à 10 jours, et n'engage pas le pronostic vital (sauf chez les patients au terrain débilite ou chez les nouveau-nés prématurés)
- Tolérance : la tolérance (tolérance « vraie » aux antalgiques ou tolérance pharmacodynamique) décrit le besoin d'augmenter progressivement les doses d'opiacés dans le but de maintenir une analgie constante
- Hyperalgésie induite par les opiacés (HIO) : l'hyperalgésie est une forme d'hypersensibilité à la douleur. Il s'agit d'un symptôme de manque en opiacés quand leur administration est brutalement interrompue ou bien quand elle est associée par l'administration d'un agoniste aux opiacés. Le fait que l'HIO survienne indépendamment du syndrome de sevrage ou qu'elle devienne plus remarquable durant le sevrage car non masquée par l'effet antalgique des opiacés est toujours en débat. L'HIO a été observée au cours des expérimentations animales et chez l'humain, mais son importance clinique est encore peu claire. Les études précliniques suggèrent que les opiacés ont un effet duel : une analgésie initiale serait ainsi suivie de l'activation d'un système parallèle d'hyperalgésie contrebalançant leur action antalgique. Les mécanismes sous-tendant l'HIO demeurent incertains

- Pseudo-tolérance : il s'agit de la perception qu'a le patient de ne plus ressentir l'effet de son médicament. Elle requiert un diagnostic différentiel de la tolérance « vraie » à partir de certaines conditions mimant cette dernière. Ces conditions incluent une progression ou une aggravation brutale de la maladie sous-jacente, la survenue d'une nouvelle pathologie, l'augmentation d'activité physique au niveau du foyer d'une douleur mécanique, un manque d'observance médicamenteuse, une tolérance pharmacocinétique, des différences de composition d'un même opiacé, ainsi qu'une HIO
- Addiction : maladie chronique, à base neurobiologique, primaire, aux facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux qui influencent son développement et ses manifestations. Elle est caractérisée par des comportements qui incluent un ou plusieurs parmi les suivants : perte de contrôle dans l'usage du médicament, craving, usage compulsif, ainsi qu'une poursuite de la consommation en dépit des complications
- Comportements aberrants : les opiacés sont deuxièmes au rang des médicaments les plus détournés de leur usage aux États-Unis. Les comportements aberrants incluent une large gamme d'agissements parfois criminels : vente de médicaments obtenus sur prescription, falsification d'ordonnances, vol des médicaments d'un autre patient, injection de produits à administration orale, obtention de prescriptions médicamenteuses via une source non médicale, usage concomitant de drogues légales ou illégales, escalade incontrôlable et autogérée des doses médicamenteuses
- Pseudo-addiction : fait référence à la survenue de comportements en lien avec une anxiété importante elle-même associée à une douleur mal soulagée. Elle inclut une escalade non encadrée des doses, des plaintes exprimées de façon parfois agressive centrées sur le besoin de prendre plus de médicaments et une prise impulsive de médicaments. Elle peut être différenciée de l'addiction quand on constate la disparition de ces comportements une fois que la douleur est améliorée ou que l'accès à des médicaments antalgiques est facilité
- Constipation induite par les opiacés (CIO) : courant en cas de prise d'opiacés. La CIO est une constipation a priori classique ; cependant elle fait référence à une constellation de symptômes GI tels que crampes abdominales, ballonnements, reflux gastro-œsophagien (RGO) ou gastroparésie. Ces effets sont dus à une stimulation des récepteurs opiacés situés

dans le tractus GI. Chez le patient douloureux, des symptômes non soulagés de CIO peuvent ajouter à l'inconfort et compliquer la prise en charge de la douleur en limitant les possibilités thérapeutiques ou en favorisant la prise irrégulière des doses. Un traitement prophylactique de la constipation devrait être associé. La constipation peut être prise en charge par des substances antagonistes des actions périphériques des opiacés (p. ex., alvimopan ou méthylaltréxone) quand cela est possible, ou bien par une approche par tâtonnements incluant une majoration des agents osmotiques (par exemple sorbitol, lactulose) ou par une prise en charge combinant des ramollisseurs de selles et un laxatif stimulant le péristaltisme de façon modérée, tels le séné ou le bisacodyl. La naloxone orale, d'absorption faible, a également été utilisée de façon empirique afin de traiter la constipation, la plupart du temps sans suppression des effets antalgiques

- Nausées et vomissements : une méta-analyse concernant la prescription d'opiacés dans le cadre de douleurs non cancéreuses modérées à sévères retrouve l'existence de nausées chez 21 % des patients. Les opiacés peuvent entraîner des vertiges, des nausées et des vomissements via la stimulation de la zone gâchette des chémorécepteurs médullaires, excitant le système vestibulaire de l'oreille interne (à l'origine du mal de mer ou des manèges) ou en induisant une gastroparésie (voire un RGO). En cas de vomissements, l'administration parentérale d'antiémétiques peut être requise. Si la nausée est liée à une stase gastrique, le traitement est identique à celui d'un RGO. Les nausées deviennent fréquemment tolérables dans un second temps
- Hypertension des voies biliaires et/ou spasmes
- Somnolence : fréquente, dose dépendante et observée plus particulièrement à l'initiation du traitement ou lors d'une augmentation de dose. Une tolérance peut s'installer progressivement. La somnolence diurne peut être réduite grâce à une dose de départ faible et une titration progressive. Si des endormissements surviennent, ils s'atténuent fréquemment en quelques jours, parallèlement à l'installation de la tolérance. L'utilisation d'un psychostimulant (p. ex., modafinil ou méthylphénidate) peut être envisagée si la somnolence persiste et a un retentissement négatif sur le fonctionnement du patient
- Délire : la survenue de symptômes délirants est fréquente chez le sujet âgé,

particulièrement en cas de troubles cognitifs. La prévention de leur apparition ou leur traitement repose sur l'administration de faibles doses d'opiacés à libération immédiate et l'interruption des autres médicaments agissant sur le SNC

- Hypogonadisme : un hypogonadisme (taux plasmatique de testostérone insuffisant) peut survenir chez les patients de sexe masculin. Le niveau de testostérone devrait être vérifié chez les patients se plaignant de troubles sexuels ou d'autres symptômes d'hypogonadisme (p. ex., fatigue, anxiété ou dépression). Une supplémentation en testostérone peut être efficace dans le traitement de l'hypogonadisme, mais une surveillance rapprochée de la testostéronémie devrait être effectuée, tout comme dans les cas d'hypertrophie bénigne ou de cancer de la prostate



Effets indésirables dangereux ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital

- Dépression respiratoire : le pic de dépression respiratoire survient en général de façon plus tardive et persiste plus longtemps que le pic de ses effets antalgiques, plus particulièrement dans la période d'instauration des doses. Ces caractéristiques peuvent contribuer à des cas d'overdose iatrogène, particulièrement durant la phase d'initiation et de titration
- Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie sévère (torsades de pointes) ont été constatés durant des traitements par méthadone. La plupart de ces cas concernent des patients douloureux traités par des doses importantes et pluriquotidiennes de méthadone, bien que des cas aient été décrits chez des patients traités pour une substitution à leur addiction aux opiacés. (L'incidence de leur survenue peut augmenter en cas d'augmentation importante et récente des doses, de bradycardie, de déséquilibre ionique ou encore de l'administration concomitante de substances allongeant l'intervalle QTc, par exemple la cocaïne.)

Prise de poids



- Rare

Sédation



- Souvent en cas de prise ponctuelle et/ou d'augmentation des doses

- Dose-dépendante, ce qui peut être problématique en cas de haut dosage
- Peut disparaître avec le temps mais parfois pas en cas de haut dosage

Que faire en cas d'effets indésirables ?

- Attendre pendant le traitement symptomatique de l'effet secondaire
- Diminuer la dose
- Passer à un autre opiacé
- L'évaluation et la prise en charge des effets indésirables constituent une part essentielle du traitement par opiacés. Grâce à leur prise en charge adéquate, il est souvent possible de titrer l'opiacé à une plus haute dose et ainsi d'améliorer la réponse au traitement antalgique
- En raison d'effets indésirables différents suivant les opiacés chez un même patient, envisager une rotation en opiacés si les effets indésirables persistent

DOSAGE ET UTILISATION

Fourchettes de doses habituelles

- Chez les patients naïfs en opiacés :
 - Orale/injection : 2,5 à 10 mg toutes les 8 à 12 heures, titration progressive
 - Conversion de la forme parentérale à la forme orale : diminuer de moitié
- Passage à d'un autre opiacé à méthadone :
 - Changer un opiacé d'utilisation chronique pour de la méthadone nécessite de la prudence en raison d'une incertitude concernant les ratios de conversion des doses et d'une tolérance croisée incomplète
 - Les ratios de conversion relatifs aux tables d'équi-analgésie les plus courantes ne s'appliquent pas en cas de prise chronique de méthadone. Bien que, en cas d'administration unique, l'apparition, la durée de l'antalgie ainsi que la puissance analgésique de la méthadone et de la morphine soient identiques, la puissance de la méthadone augmente au fur et à mesure que les doses se répètent. En outre, le ratio de conversion entre la méthadone et les autres opiacés peut varier de façon majeure en fonction de la ligne de base en opiacés (le ratio de conversion tend à différer en fonction de la dose à convertir)
- En cas de désintoxication et de traitement de substitution d'une dépendance aux opiacés :
 - Administrer de façon quotidienne sous supervision rapprochée
 - Un traitement de désintoxication n'excèdera pas 21 jours et ne sera pas répété avant

au moins 4 semaines suivant la fin du précédent sevrage

- Au cours de la désintoxication, administrez la méthadone dès que les symptômes de sevrage deviennent significatifs. Les agendas d'administration indiqués ci-dessous sont recommandés mais peuvent varier en fonction du jugement clinique
- Initialement, une seule dose orale de 15-20 mg de méthadone est souvent suffisante pour supprimer les symptômes de sevrage. Une dose supplémentaire recommandée en cas de disparition incomplète des symptômes de sevrage ou si ces symptômes réapparaissent
- Quand les patients présentent une dépendance physique à haute dose, il peut être nécessaire d'outrepasser ces dosages : 40 mg/j en prise unique ou multiple constituera un niveau adéquat de dosage permettant une stabilisation. Poursuivre la stabilisation pendant 2 à 3 jours, puis réduire les doses de méthadone à la normale
- La vitesse à laquelle la méthadone sera diminuée est à déterminer individuellement selon le patient. Les doses de méthadone seront diminuées sur une base quotidienne ou tous les deux jours, mais la quantité reçue sera toujours suffisante pour maintenir les symptômes de sevrage à un niveau suffisamment tolérable
- Chez les patients hospitalisés, une réduction quotidienne de 20 % de la dose totale est souvent bien tolérée et entraîne peu d'inconfort
- Chez les patients ambulatoires, un agenda un peu plus souple sera requis.
- Si la méthadone est administrée pendant plus de 3 semaines, envisager une modification de la procédure, qui passe de la désintoxication – ou du traitement d'un syndrome de sevrage sévère – à l'instauration d'un traitement de substitution et ce, même si le but d'un sevrage total en opiacés persiste
- Pour les désintoxications rapides :
 - Chez les patients préférant une courte période de stabilisation suivie d'une période de sevrage médicalement supervisée, il est généralement recommandé que le patient soit titré à une dose totale quotidienne autour de 40 mg en doses pluriquotidiennes afin d'obtenir un niveau de stabilisation adéquat
 - Stabilisation pendant 2 à 3 jours, puis réduction progressive des doses de méthadone

- Pour le traitement de substitution :
 - Titrer jusqu'à une dose avec laquelle les symptômes de sevrage en opiacés pourront être prévenus pour une durée de 24 heures, l'appétence ou le craving pour les opiacés réduits, les effets euphoriques liés à l'auto-administration d'opiacés atténués ou annulés, et que le patient tolérera les effets sédatifs de la méthadone. La plupart du temps, une stabilité clinique est obtenue pour des doses comprises entre 80 et 120 mg/j.
 - Seuls les praticiens travaillant dans des centres prenant en charge la substitution peuvent prescrire de la méthadone à visée substitutive ; cependant tout praticien peut prescrire de la méthadone à visée antalgique
- Pour les sevrages médicalement supervisés chez les patients sous substitution :
 - Il existe une considérable variabilité concernant le mode de diminution puis d'arrêt de la méthadone chez les patients choisissant un sevrage en méthadone médicalement encadré. Il est souvent conseillé de ne pas dépasser des paliers de 10 % de réduction des doses de maintenance ou de tolérance, et d'opter pour des intervalles d'au moins 10 à 14 jours entre deux réductions.

Formes galéniques

- Comprimés : 5 mg, 10 mg, 40 mg
- Solution orale : 5 mg/5 ml, 10 mg/5 ml ; concentrée : 10 mg/ml
- Forme injectable : 10 mg/ml

Titration

- Administration régulière durant la période d'initiation afin de garantir une analgésie suffisante
- Une extrême prudence est nécessaire afin d'éviter un surdosage, prenant en compte la longue demi-vie d'élimination de la méthadone
- Les difficultés associées au dosage en méthadone peuvent aboutir à des cas d'overdoses iatrogènes, particulièrement durant la phase d'initiation et de titration des doses. Un haut degré de « tolérance aux opiacés » n'élimine pas la possibilité de survenue d'une overdose, iatrogène ou autre. Des décès ont été constatés au cours d'une conversion en méthadone à partir d'un traitement opiacé chronique autre, pour de fortes doses, ainsi que durant l'initiation d'un traitement par méthadone chez des sujets addicts consommant de fortes doses d'autres formes de traitement de substitution aux opiacés

- Si la méthadone est administrée dans le cadre du traitement de la dépendance à l'héroïne pour une durée de plus de 3 semaines, on passe d'une procédure de désintoxication à un traitement de substitution. Le traitement de substitution est autorisé à être pris en charge uniquement par des programmes méthadone certifiés. Ceci n'exclut pas le traitement de substitution d'un patient addict hospitalisé pour des raisons médicales autres que son addiction et qui nécessite de façon temporaire une substitution durant la période critique de son séjour ou bien dont l'inclusion dans un programme approuvé dans le traitement de substitution par la méthadone a été vérifiée



Conseils pour le dosage

- Dans le cadre du traitement de la douleur, la méthadone délivrée selon un agenda à dose fixe a un index thérapeutique étroit dans certaines populations de patients, plus spécialement en cas d'association à d'autres médicaments ; elle devrait être réservée dans des cas où les bénéfices d'une analgésie par méthadone dépassent les risques potentiels connus (la méthadone doit être utilisée par des cliniciens expérimentés).
- Les patients sous substitution par méthadone à posologie stable qui présentent un traumatisme physique, une douleur post-opératoire ou toute autre douleur aiguë ne doivent pas s'attendre à obtenir une analgésie à partir de leur prise préexistante de méthadone. Chez de tels patients est conseillée une administration d'antalgiques, y compris des opiacés, à des doses qui seraient indiquées chez tout patient non traité par méthadone présentant le même tableau douloureux. En raison de la tolérance aux opiacés induite par la méthadone, dans les cas où d'autres opiacés sont requis pour la prise en charge d'une douleur aiguë chez des patients sous méthadone, des doses plus fréquentes et/ou plus importantes d'antalgiques que par rapport au cas de patients non tolérants seront nécessaires. Comme pour les autres agonistes μ , les patients sous substitution par méthadone peuvent présenter des symptômes de sevrage quand leur sont prescrits des antagonistes, des ago-antagonistes et des agonistes partiels aux opiacés

Surdosage

- Confusion, sédation majeure, dépression respiratoire, myosis important, flaccidité musculaire, peau froide et humide, et parfois

bradycardie et hypotension artérielle. En cas de surdosage sévère, particulièrement quand la méthadone est injectée en IV, peut survenir une réelle overdose avec apnée, collapsus, arrêt cardiaque, voire mort du sujet

- Des cas d'overdose mortelle ont été rapportés à la fois pour des monothérapies et des associations à d'autres sédatifs, plus particulièrement les benzodiazépines, ainsi que lors de consommations d'alcool

Utilisation chronique

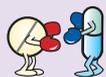
- Le patient finit par développer une dépendance physique et une accoutumance à long terme
- Chez les patients ayant un terrain addictif, risque de comportements aberrants et d'addiction

Comment arrêter

- Il existe une considérable variabilité dans la vitesse et le taux de réduction des doses lorsqu'un sevrage médicalement supervisé est l'option choisie. On suggère d'ordinaire que la réduction ne doit pas dépasser 10 % de la dose de tolérance ou de substitution établie et que l'intervalle entre deux réductions doit être compris entre 10 et 14 jours

Pharmacocinétique

- La méthadone est métabolisée en premier lieu par une N-déméthylation en un métabolite inactif, le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidène (EDDP). Les enzymes du cytochrome P450 – CYP3A4, CYP2B6 et CYP2C19 surtout et, dans une moindre mesure, CYP2C9 et CYP2D6 – sont responsables de la conversion de la méthadone en EDDP et en d'autres métabolites inactifs. Ils sont tous excrétés majoritairement par voie urinaire



Interactions médicamenteuses

- Des doses thérapeutiques de mépéridine ont entraîné des réactions sévères chez des patients sous IMAO ou ceux ayant reçu des agents identiques dans les 14 jours. De telles réactions n'ont pour l'instant pas été rapportées avec la méthadone ; cependant, si l'utilisation de méthadone est requise chez ces patients, un test de sensibilité doit être réalisé, avec administration progressivement croissante de faibles doses de méthadone associée à une surveillance médicale rapprochée des signes vitaux et des symptômes du patient pendant plusieurs heures. Les patients sous autres antalgiques opiacés, phénothiazine, autres tranquillisants,

sédatifs ou tout dépresseur du SNC (alcool inclus) de façon concomitante à la méthadone peuvent présenter une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, voire un coma

- La co-administration d'abacavir, d'amprénavir, d'éfavirenz, de nelfinavir, de névirapine-ritonavir ou de la combinaison lopinavir + ritonavir entraîne une augmentation de la clairance et une diminution des taux plasmatiques de méthadone. Les patients sous substitution démarrant un traitement antirétroviral avec l'un de ces agents doivent être surveillés en raison de la possible apparition de symptômes de sevrage ; la dose de méthadone devra être ajustée en conséquence
- L'expérience montre que la méthadone diminue l'AUC (aire sous la courbe) et les pics plasmatiques en didanosine et stavudine, et ce plus significativement pour la didanosine
- L'expérience montre que la méthadone augmente l'AUC de la zidovudine, à l'origine de possibles effets toxiques
- Les patients sous substitution démarrant un traitement par des inducteurs de l'enzyme CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, herbe de Saint-Jean [millepertuis], phénobarbital, carbamazépine) doivent être surveillés en raison de possibles symptômes de sevrage et la dose en méthadone devra être ajustée en conséquence
- Puisque le métabolisme de la méthadone est principalement assuré par l'isozyme CYP3A4, la co-administration de substances inhibant son activité, telles que les agents antifongiques de type « azole » (ex. : kétoconazole) et les macrolides (ex. : érythromycine) peut entraîner une diminution de la clairance de la méthadone. Les effets cliniques/toxiques attendus risquent d'être majorés et prolongés
- Une prudence toute particulière est requise lors d'une co-prescription avec toute substance pouvant allonger l'intervalle QT. Une synergie pharmacodynamique avec la méthadone peut survenir en cas de traitement par des agents potentiellement arythmogènes tels que les anti-arythmiques de classes I et III, certains neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques ainsi que des inhibiteurs calciques
- La prudence est également de mise quand la méthadone est prescrite avec des médicaments pouvant entraîner un déséquilibre ionique (hypomagnésémie, hypokaliémie), lui-même à l'origine d'un possible allongement du QT. Parmi ces médicaments, citons certains diurétiques, laxatifs et, dans de rares cas, des hormones minéralocorticoïdes



Autres avertissements/ précautions

- L'innocuité et l'efficacité chez les patients mineurs n'ont pas été établies
- La dépression respiratoire est le risque le plus redouté, associé à l'administration de chlorhydrate de méthadone. Le pic de dépression respiratoire survient en général de façon retardée et persiste plus longtemps que le pic de ses effets antalgiques, plus particulièrement dans la période d'instauration des doses. Ces caractéristiques peuvent contribuer à des cas d'overdose iatrogène, particulièrement durant la phase d'initiation et de titration
- Des études en laboratoire, que ce soit in vitro ou in vivo, ont démontré que la méthadone inhibe les canaux potassiques cardiaques et prolonge l'intervalle QT. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie sévère (torsade de pointes) ont été observés au cours de traitements par méthadone. Ces cas surviennent plus fréquemment, mais pas exclusivement, lors de posologies majeures (> 200 mg/j)
- Les effets déprimeurs respiratoires des opiacés ainsi que leur capacité à élever la pression du LCR peuvent être majorés en cas de trauma crânien, de lésions intracrâniennes ou d'hypertension intracrânienne préexistante. En outre, les opiacés peuvent compliquer le diagnostic et la prise en charge de patients présentant un trauma crânien. Chez de tels patients, la méthadone sera prescrite avec précaution, et uniquement si elle semble indispensable
- L'administration de méthadone peut entraîner une sévère hypotension chez les patients à risque de déséquilibre tensionnel important (ex. : en cas d'hypovolémie sévère)
- La méthadone devrait être prescrite avec précaution et à dose réduite chez certains patients débilites ou âgés ainsi que chez ceux présentant un dysfonctionnement hépatique ou rénal, une hypothyroïdie, une maladie d'Addison, une hypertrophie prostatique ou encore un rétrécissement urétral. On appliquera les précautions d'usage en cas d'administration parentérale d'opiacés avec toujours à l'esprit le risque de dépression respiratoire

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Insuffisance hépatique

- La méthadone n'a pas été évaluée de façon exhaustive chez les patients insuffisants

hépatiques. Cependant, comme elle est métabolisée au niveau hépatique, le risque d'accumulation de méthadone après plusieurs administrations est important

Insuffisance rénale

- La pharmacocinétique de la méthadone n'a pas été évaluée de façon exhaustive chez les patients insuffisants rénaux. La méthadone non métabolisée ainsi que ses métabolites sont éliminés par voie urinaire, mais à des degrés variables. La méthadone est un composé basique (pKa = 9,2) et le pH des voies urinaires peut altérer son degré de basicité plasmatique. Une acidification des urines entraîne une augmentation de l'élimination rénale de la méthadone. Une diurèse forcée, une dialyse péritonéale, une hémodialyse ou une administration de charbon n'ont pas démontré un bénéfice pour accélérer la vitesse d'élimination de la méthadone ou de ses métabolites. Si le patient présente une insuffisance rénale, une utilisation prudente et une réduction des doses habituelles sont de mise

Personnes âgées

- La pharmacocinétique de la méthadone n'a pas été évaluée au sein de la population gériatrique. Les doses de départ doivent être réduites (2,5 à 5 mg) et la titration très lente



Enfants et adolescents

- L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant



Grossesse

- Catégorie C
- Il n'existe pas d'étude contrôlée concernant l'usage de méthadone chez la femme enceinte et permettant d'en établir l'innocuité. Cependant, une revue expertale de données publiée par le Teratogen Information System (TERIS) a conclu que l'utilisation de la méthadone durant la grossesse ne présentait pas de risque tératogène substantiel si elle était supervisée et intégrée à une prise en charge thérapeutique globale (la quantité et la qualité de ces données est jugée comme de « suffisance acceptable »). Cependant, ces données ne sont pas suffisantes pour établir l'absence de risque (TERIS, dernière revue en octobre 2002)
- Les enfants nés de femmes traitées par méthadone durant la grossesse ont montré

de faibles mais persistants déficits de performance lors de tests psychométriques et comportementaux

- La femme enceinte présente des concentrations plasmatiques de méthadone significativement plus basses, une clairance plasmatique accrue ainsi qu'une demi-vie raccourcie. Un ajustement des doses – avec augmentation des doses ou administration par doses pluriquotidiennes – peut être nécessaire chez la femme enceinte
- La méthadone franchit la barrière placentaire. Elle peut entraîner des complications respiratoires chez le nouveau-né quand elle est administrée durant le travail et la délivrance

Allaitement

- La méthadone est sécrétée dans le lait maternel. L'innocuité de l'allaitement chez la femme sous méthadone orale est controversée
- De la méthadone a été détectée à des doses infimes chez des nouveau-nés dont les mères étaient sous méthadone. Il est conseillé aux femmes substituées par de hautes doses de méthadone déjà en cours d'allaitement de stopper celui-ci progressivement afin de prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage néonatal
- Les mères traitées par méthadone voulant s'occuper d'un nourrisson naïf en opiacés

doivent être conseillées en fonction de la présence de méthadone dans leur lait maternel

L'ART DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

Avantages potentiels

- Pas de métabolite actif connu

Inconvénients potentiels

- Difficile d'utilisation chez le clinicien non averti
- Titration lente

Principaux symptômes cibles

- Douleur modérée à sévère
- Désintoxication et substitution en opiacés chez les patients addicts



Lauriers

- En raison de son activité auprès des récepteurs NMDA il est logique de concevoir que la méthadone peut être utile chez les patients présentant des douleurs neuropathiques
- Pour la même raison, on conçoit que la tolérance aux effets analgésiques peut être moindre comparée à d'autres opiacés
- Faible coût

PRÉCAUTIONS UNIVERSELLES ET PLAN DE GESTION DES RISQUES

- Les opiacés sont très efficaces pour traiter les douleurs modérées et sévères. Cependant, les craintes d'abus et d'addiction à ces substances existant à la fois chez le patient et le praticien, sans parler des possibles sanctions légales qui y sont rattachées, constituent une barrière importante dans leur utilisation pour cette indication. Cela conduit malheureusement à une prise en charge insuffisante de la douleur
- Le praticien a la responsabilité d'évaluer dans quelle mesure le patient est à risque de développer une addiction ou un abus en opiacés. Les facteurs de risque d'addiction peuvent être classés en trois catégories :
 - facteurs génétiques (ex. : antécédents familiaux d'addiction importants). L'un des facteurs prédictifs les plus importants est une histoire personnelle ou familiale d'abus de substances
 - facteurs psychosociaux (ex. : dépression, anxiété, trouble de la personnalité, abus durant l'enfance, chômage, pauvreté)

- facteurs liés au produit (ex. : neuro-adaptation liée au *craving*)

L'application d'une approche standardisée de la prise en charge de la douleur chronique par les opiacés est rattachée à la mise en place de *précautions universelles*. Une composante essentielle de ces précautions est l'élaboration d'un plan de gestion des risques incluant des stratégies de surveillance, de détection, de prise en charge et de déclaration des cas d'addiction et d'abus. En voici les principaux points :

1. entretien avec le patient et examen clinique
2. diagnostic de la douleur aussi précis que possible, établir les diagnostics différentiels
3. recommander un bilan de santé approprié au diagnostic posé
4. discuter une thérapie par opiacés, ses bénéfices, ses risques, ses stratégies alternatives possibles. Les critères de sortie d'une thérapie par opiacés seront discutés avec le patient avant son initiation, et une stratégie écrite devrait être mise en place, au cas où le patient :

- ne verrait pas sa douleur diminuée ou son impotence fonctionnelle réduite avec les opiacés
 - présenterait des effets secondaires intolérables ou une toxicité
 - violerait les engagements liés à cette thérapie (voir ci-dessous)
 - présenterait des comportements aberrants liés à l’usage d’opiacés
5. établir un profil psychosocial du patient incluant l’évaluation précise du risque de complications addictives ; des stratégies d’évaluation proactive doivent être employées à partir du niveau de risque perçu. Des questionnaires et des outils d’évaluation validés chez le patient douloureux existent. Citons parmi ceux-ci : (1) *opioid risk tool* (ORT, www.painknowledge.org/physiciantools/ORT/ORT%20Patient%20Form.pdf), (2) *screeener and opioid assessment for patients with pain* (SOAPP, www.painedu.org/soapp-development.asp). Certaines situations peuvent nécessiter l’obtention d’un test urinaire de base.
 6. documenter un consentement informé et une acceptation de traitement
 7. initier un traitement d’essai par opiacés avec éventuellement des médicaments adjuvants
 8. évaluer l’*antalgie*, l’*activité*, l’*acceptation* et la *tolérance* du traitement ainsi que les éventuels comportements *aberrants* (« 4A ») lors du suivi. En ce qui concerne l’évaluation de la douleur et de l’activité, utiliser le *brief pain inventory* (BPI). Le comptage des comprimés et les tests urinaires sont les stratégies les plus communes pour évaluer la compliance au traitement. Des tests urinaires peuvent être effectués pour vérifier à la fois la prise correcte du traitement et l’absence de drogues illicites. Un test négatif par rapport à la prescription n’indique pas forcément un détournement du produit de la part du patient ; il faut éliminer une erreur liée au laboratoire, une inefficacité du test, un dosage inadéquat ou bien encore une difficulté d’observance. Bien entendu, un tel résultat nécessite une discussion poussée avec le patient. Le but du test urinaire n’est pas uniquement de s’assurer de l’adhésion du patient, mais de faciliter la relation médecin-patient en informant le patient de façon concrète sur l’importance de l’observance dans le plan de soins. Si un comportement problématique, voire aberrant, est identifié, le praticien devra réévaluer

le patient afin de diagnostiquer une possible complication (ex. : une pseudo-addiction, une pseudo-tolérance, des troubles cognitifs, une encéphalopathie, une anxiété, un trouble de personnalité, une dépression, une addiction, une délinquance).

9. la décision de continuer ou d’interrompre un traitement par opiacés doit revenir au médecin, qui doit en décharger son patient. Sur la base de la sévérité des comportements problématiques, de l’histoire du patient et en fonction des conclusions de la réévaluation, le médecin doit prendre une décision quant à la poursuite du traitement et à la saisine d’un collègue (ex. : un spécialiste en addictologie). Le traitement devrait être poursuivi uniquement en cas de soulagement de la douleur ou d’amélioration fonctionnelle évidents, de retour possible à une thérapie investie et de surveillance plus efficace. Tout changement au plan de traitement doit être documenté de façon compréhensible. Tout médecin doit observer rigoureusement le cadre législatif concernant la prescription de substances contrôlées. Aux États-Unis, la régulation des prescriptions d’opiacés rédigées dans le cadre du traitement de la douleur chronique chez un patient stable dépend, au niveau fédéral, de la DEA (Drug Enforcement Administration) et s’articule autour du CSA (Controlled Substances Act)
10. L’utilisation d’un agenda de diminution lente des doses d’opiacés (réduction quotidienne de 10 à 20 % de la dose) dans le cadre d’une interruption du traitement permet d’éviter l’apparition de symptômes de sevrage. Une anxiété, une tachycardie, des sueurs et d’autres symptômes liés au système nerveux autonome pourront être atténués grâce à un ralentissement du sevrage. De la clonidine à la dose de 0,1 à 0,3 mg/j sur 2 à 3 semaines est recommandée dans les cas connus d’antécédent de sevrages complexes

Contrat de soins lors d’un traitement par opiacés

- Avant le début du traitement, les attentes et obligations du patient et du médecin doivent être clairement établies par l’intermédiaire d’un contrat écrit ou verbal. Ce contrat facilite le recueil d’un consentement informé, l’éducation thérapeutique ainsi que l’observance
- Ce contrat constitue également un outil d’information concernant le plan de traitement

en termes de prise en charge de la douleur, de prévention de l'apparition d'effets secondaires, de risques liés au traitement, et permet également d'établir des limites en explicitant les conséquences liées au mésusage ou au détournement des opiacés prescrits. Le contrat aide à souligner le fait que les opiacés doivent être utilisés de façon responsable et rassure le patient en lui garantissant une prescription aussi longue que nécessaire dans la mesure où il adhère au plan de soin engagé. Un exemple de contrat est disponible à l'adresse suivante : www.ampainsoc.org/societies/mps/downloads/opioid_medication_agreement.pdf

Éducation thérapeutique

- L'éducation du patient constitue une part essentielle de la thérapie par opiacés ; elle devrait commencer avant l'institution de la thérapie et se poursuivre tout au long du traitement. Au cours de son entretien, le praticien doit transmettre aux patients les éléments éducationnels suivants :
 - Les opiacés sont des antalgiques puissants et efficaces dans de nombreux troubles induisant une douleur. Cependant, ils sont strictement régulés et doivent être utilisés de façon conforme à la prescription, uniquement par le patient au nom duquel l'ordonnance est rédigée
 - Les buts de la prise en charge de la douleur sont d'aider le patient à se sentir mieux et à retrouver une vie active. Cette prise en charge ne se limite pas à la prise d'un médicament : programmes de bien-être, évaluation et écoute des besoins, exercice physique, régime nutritionnel approprié, physiothérapie et relaxation sont tout aussi importants
 - Ces médicaments ne peuvent être arrêtés brutalement, ils nécessitent un sevrage progressif qui doit se dérouler uniquement avec l'accord et sous la supervision du médecin
 - Les effets secondaires les plus courants sont des nausées, une sécheresse buccale, une somnolence et des troubles cognitifs, des troubles de la miction, un prurit. Ils sont habituellement présents pendant les deux premières semaines, le temps que la tolérance se développe. Ils peuvent être pris en charge. Les nausées et le prurit peuvent être prévenus par les anti-émétiques. La constipation ne disparaît pas complètement, mais peut habituellement être bien contrôlée avec un régime alimentaire adéquat, une hydratation orale suffisante et une mise sous laxatifs de principe

- Le patient doit collaborer avec l'équipe de prise en charge de la douleur
- Une feuille d'information au patient peut être téléchargée à partir de l'adresse suivante : www.ohsu.edu/ahcc/pain/patientinformation.pdf

Buts d'une thérapie par opiacés

- Le but d'une thérapie par opiacés est d'assurer une antalgie et de maintenir ou d'améliorer le fonctionnement du patient, avec le minimum d'effets secondaires. L'utilisation prudente d'opiacés est à envisager dans la prise en charge de la douleur dans les cas où les antalgiques non opiacés (comme le paracétamol, les AINS, les ligands $\alpha_2\delta$ des canaux calciques, la duloxétine) et les options non médicamenteuses ont échoué à contrôler celle-ci. L'usage approprié d'antalgiques opiacés est recommandé dans les situations de douleurs modérées et sévères, qui se définissent en pratique par une intensité douloureuse > 4 sur l'échelle d'évaluation analogique (graduée de 0 [absence de douleur] à 10 [douleur la plus insupportable imaginable])
- Les opiacés restent considérés comme les antalgiques parmi les plus puissants et les plus efficaces sur le spectre des traitements recommandés dans la prise en charge de la douleur aiguë et chronique. Ainsi sont-ils prescrits aux patients souffrant de douleurs handicapantes, modérées et sévères, cancéreuses comme non cancéreuses. Les indications concernant les douleurs non cancéreuses sont l'arthrite, les douleurs musculosquelettiques ainsi que les douleurs neuropathiques, avec comme dénominateur commun l'échec d'autres procédures, médicamenteuses ou non
- Il est crucial d'admettre que chaque patient répondra différemment aux divers opiacés en termes de puissance et d'efficacité. La variabilité interindividuelle peut être majeure, que l'on parle d'efficacité ou de tolérance. Avant d'évoquer un manque d'efficacité antalgique, il faut vérifier le schéma posologique ainsi que l'observance. Prédire la réponse du patient au traitement à long terme est le but des cliniciens ; il est possible qu'au bout du compte la pharmacogénétique devienne d'utilisation courante pour établir les variations d'expression des enzymes assurant le métabolisme médicamenteux (ex. : CYP3A4) et constitue ainsi un précieux outil pour améliorer la prise en charge de la douleur

Rotation opioïde

- La rotation opioïde fait référence au *switch* d'un opiacé à un autre et est recommandée

quand les effets secondaires ou l'apparition d'une accoutumance limitent le degré d'analgésie obtenue avec l'opiacé en cours ; la rotation opioïde est habituellement recommandée et effectuée entre agonistes opiacés purs. Dans la prise en charge de la douleur, une rotation opioïde entre un ago-antagoniste et un agoniste pur peut s'avérer difficile, voire irréalisable sur le plan clinique. Si nécessaire, il est recommandé que l'opiacé initial (ex. : un agoniste pur) soit diminué et pratiquement arrêté avant de débiter une titration avec le nouvel opiacé

- L'expérience clinique montre que plus de 50 % des patients douloureux chroniques ayant une faible réponse à un opiacé sont améliorés cliniquement grâce à la rotation opioïde
- La rotation opioïde doit être toujours fondée sur un tableau de conversion équi-analgésique fournissant des valeurs en termes de puissance parmi les différents opiacés. La première étape consiste à décrire l'utilisation quotidienne et à déterminer la dose totale d'opiacés consommée. Cela peut être réalisé en additionnant les doses d'opiacés de courte et de longue durée d'action pris au cours d'une journée. Si le patient consomme de multiples opiacés, on convertira ceux-ci en équivalents de morphine en utilisant les tableaux équi-analgésiques standard

- Habituellement, quand on veut passer d'un opiacé A à un opiacé B, il est prudent de débiter par une réduction de dose calculée par conversion équi-analgésique équivalente à 50 % de la dose de l'opiacé B. Si l'opiacé B est la méthadone et que le *switch* concerne des doses supérieures ou égales à 200 mg/j de morphine ou d'équivalent de morphine, la dose initialement calculée de méthadone sera réduite de 90 % et prescrite par doses réparties par intervalles supérieurs à 8 heures. Si la rotation vers l'opiacé B concerne du fentanyl transdermique, il faut maintenir la dose équi-analgésique
- La dose initiale d'opiacé B sera également réduite en fonction de circonstances cliniques telles qu'un âge avancé ou des maladies cardiopulmonaires, hépatiques ou rénales
- Le patient doit être placé sous surveillance clinique rapprochée afin de prévenir l'apparition d'une overdose. Une supervision médicale permet également une rotation et une titration rapide en opiacés (RORT) par voie intraveineuse autogérée par le patient. Cette option doit être envisagée chez tout patient présentant une douleur sévère et handicapante et ayant recours à de fortes doses quotidiennes d'opiacés, méthadone orale comprise, une prise d'opiacés multiples ou au terrain fragile (ex. : sujet âgé)