



28^e congrès annuel



Association québécoise
de soins palliatifs

3 et 4 mai 2018
CENTREXPO COGECO
DRUMMONDVILLE

www.pluricongres.com/aqsp2018

L'utilisation de la méthadone :
seulement un narcotique de dernier recours?

Déclaration des conflits d'intérêt réels ou potentiels

Nom du conférencier: Bruno Gagnon



Au cours des deux dernières années, j'ai eu ou j'ai, présentement, une affiliation, des intérêts financiers ou autres avec une entreprise commerciale ou je reçois une rémunération, des redevances ou des octrois de recherche d'une entreprise commerciale en lien avec le contenu de cette présentation :

Noms des entreprises	Type d'affiliation (Subvention, honoraires, conférenciers, actionnariat majoritaire, autres...)	Date
Purdue Pharma	Projet d'évaluation de l'enseignement en SP des universités canadiennes	2016-2018
Purdue Pharma	Essai clinique sur l'utilisation du méthylphénidate pour le 'Chemo Brain'	2017-2018

Objectifs

- Mieux comprendre la pharmacologie clinique et le métabolisme de la méthadone
- Connaître les grandes lignes des méthodes utilisées pour la rotation vers la méthadone
- Être aux faits des connaissances sur la valeur de la méthadone en co-analgésie
- Être en mesure de considérer l'utilisation de la méthadone en première ligne



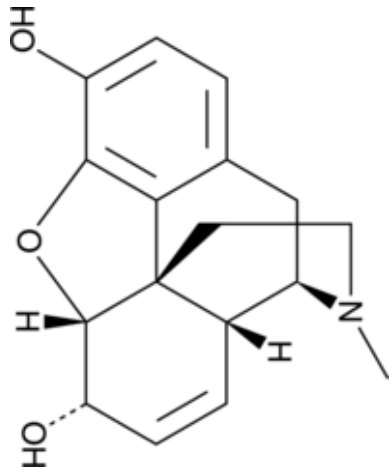
Plan

- Brève révision de la pharmacologie
- Interactions médicamenteuses
- Intervalle QT
- Rotation à la méthadone
 - Situations cliniques 1-2
- En co-analgésie
 - Situations cliniques 3-4
- Première ligne
 - Situations cliniques 5-6

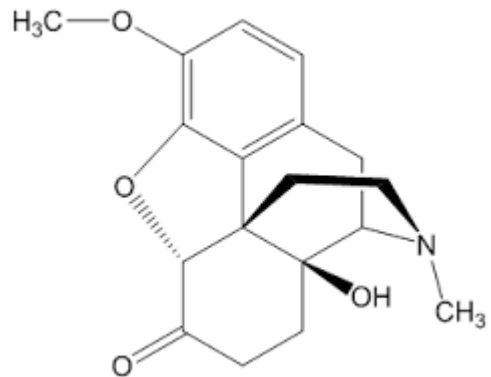
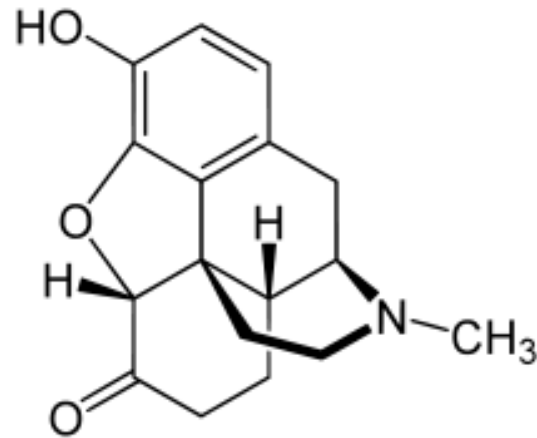


Différents types d'opioïde

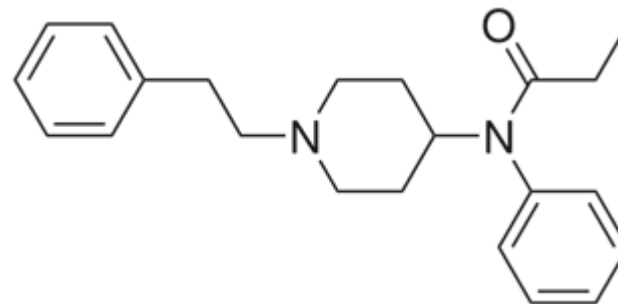
Morphine



Hydromorphone

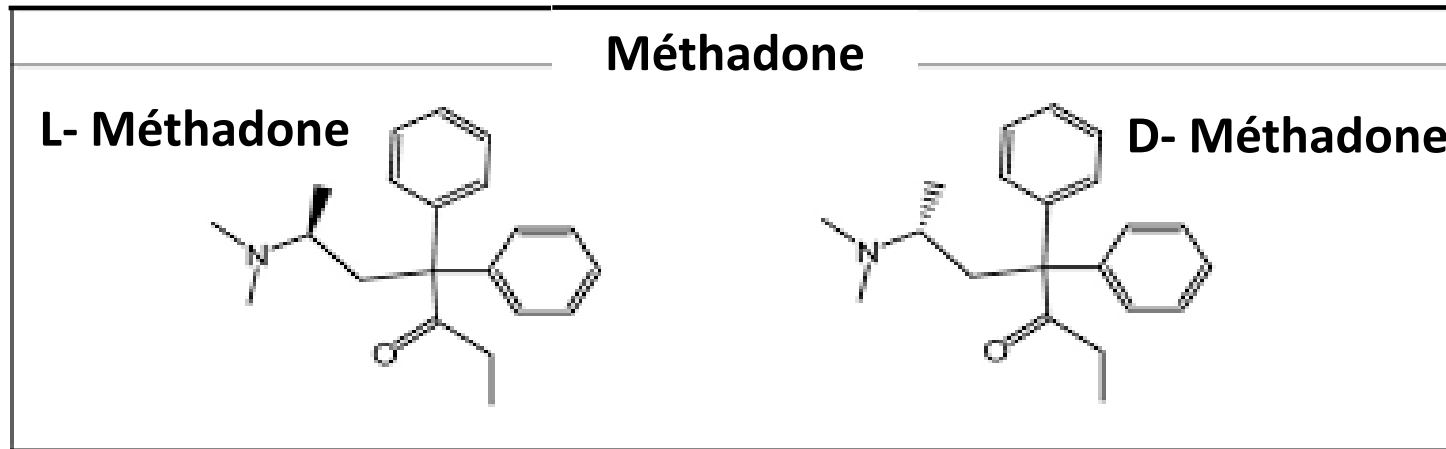


Oxycodone



Fentanyl

Méthadone: un opioïde synthétique



	L-Méthadone	D-Méthadone
Pourcentage	50	50
Récepteurs touchés	<ul style="list-style-type: none"> μ+ (5:1 avec morphine) Recapture Sérotonine (20) Recapture norépinéphrine (70) 	<ul style="list-style-type: none"> NMDA_ antitussif Recapture Sérotonine (1) Recapture norépinéphrine (1)
Effets cardiaque (Na ⁺) : Modèle cellulaire (> 10 μM) et taux sanguin (4 μM)		

Absorption

- L'absorption intestinale est presque complète (biodisponibilité de 80 %; entre 41 et 99 %) et est décelée dans le plasma en ~ 30 minutes
- La T_{\max} varie de 1 à 6 heures (moyenne 2,5 à 4,4 h)
- Très lipophile et donc facilement absorbée par les muqueuses (bouche/rectum)



Distribution

- Distribution initiale rapide et importante en 1 - 2 heures
- Fortement liée (à 89 %) aux protéines plasmatiques
- Phase d'élimination prolongée d'une durée de 15 - 60 heures
- Pas de métabolites actifs

Ferrari A 2004. *Pharmacological Research* 50:551-559.

Davis M. *Support Care Cancer* 2001;9:73-83

Peng P. *Can J Anesth* 2005;52:513-523

Toombs J *Amer Fam Phys.* 2005;vol. 7(7):1353-1358.



Élimination

- Éliminée dans l'urine et les selles
 - Rénale (15 – 60 %) : filtrée par le glomérule et réabsorbée selon le pH
 - Si la voie urinaire est inefficace, la voie fécale dominera.
- La méthadone ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale
- La méthadone n'est pas bien éliminée par l'hémodialyse
- À des doses < 55 mg/jour, la majorité des métabolites sont éliminés par voie fécale

Ferrari A 2004. *Pharmacological Research* 50:551-559.

Davis M. *Support Care Cancer* 2001;9:73-83

Peng P. *Can J Anesth* 2005;52:513-523

Toombs J *Amer Fam Phys.* 2005;vol. 7(7):1353-1358.



Pharmacocinétique

- Administration : t.i.d. (b.i.d.) pour analgésie
- Début d'action :
 - Voie parentérale : 10 à 20 minutes avec pic de concentration cérébrale en une à deux heures; dose i.v. suggérée : moitié de la dose orale
 - Voie orale : 30(20) à 60 minutes
 - Voie rectale : absorption complète en 30 minutes; rapport rectal/oral suggéré 1:1

Davis M. *Support Care Cancer* 2001;9:73-83 et Peng P. *Can J Anesth* 2005;52:513-523
et Toombs *J Amer Fam Phys* 2005;vol. 7(7):1353-1358.



Interactions médicamenteuses

- Lien entre le CYP450 3A4 et 2B6
- Caractéristiques du 3A4 et 2B6
- Variations dans le génotype du 2B6
- Interactions documentées

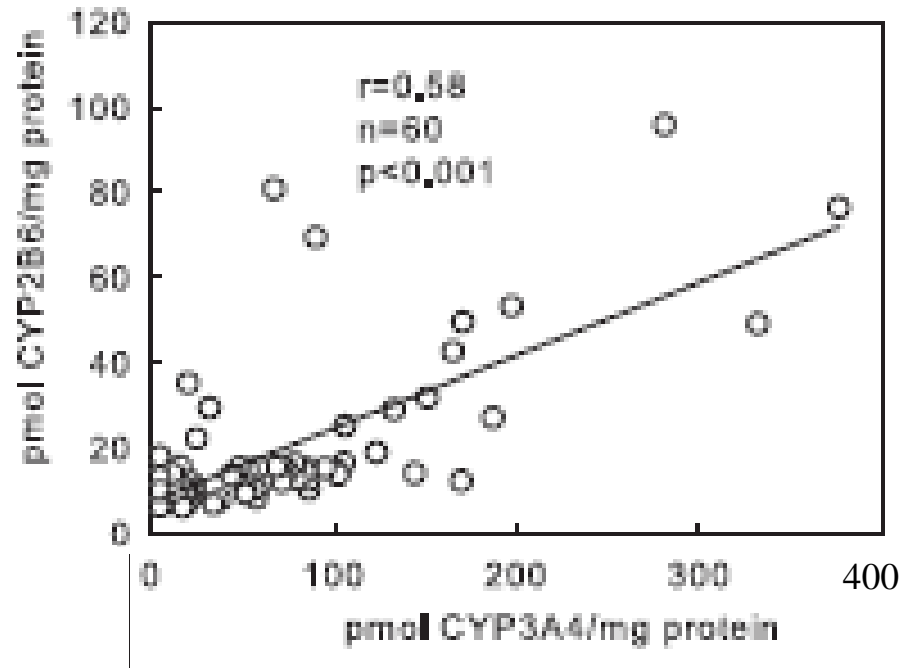


CYP450 et la méthadone

- La concentration du 3A4 est fortement en corrélation avec celle du 2B6



Corrélation entre le 3A4 et le 2B6 Cellules hépatiques



Kharash ED et al. *Anesthesiology*, 2008; 108: 363-74



CYP450 et la méthadone

- La concentration du 3A4 est fortement en corrélation avec celle du 2B6

	Affinité	Activité métabolique	Niveau Plasmaticque
3A4	↑ ↑ ↑	↑ (non saturable)	↑ ↑ ↑
2B6	↑	↑ ↑ ↑ (saturable)	↑

- 3A4 a plus d'importance dans le traitement de l'addiction (dose élevée)
- 2B6 contrôle de la douleur (faible dose)

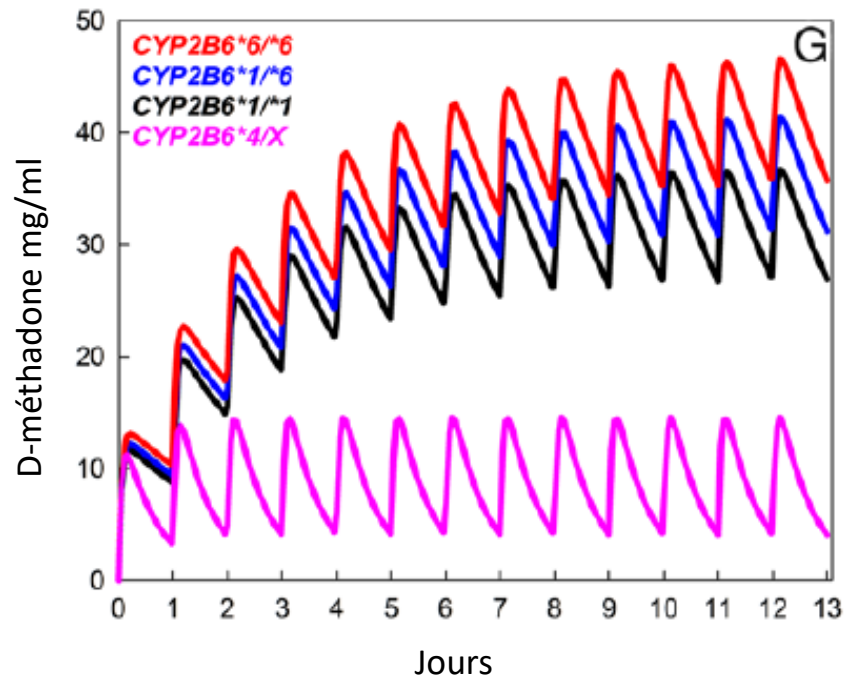
CYP450

- Oublions le 3A4 en soins palliatifs¹
- Évidences actuelles: **2B6**²
 - Haute affinité¹
 - *Le 2B6 est le vilain qui se cache!*
- Expression du 2B6 varie jusqu'à 250 fois³
- Affecte le métabolisme de D- >> L-méthadone⁴
 - Peu probable d'induire une toxicité ou un sevrage
 - Diminution de l'analgésie en éliminant la D-méthadone?
- Niveau plasmatique : pas influencé par P-gP⁵

1. Gerber et al. Chirality 16:36-44 (2004)
2. Totah et al. Am Soc Anesth, 2008; 108:363-74
3. Tranradol et al. Am Soc Anesth, 2008; 108:351-2
4. Kharash, Clinical Pharmacology in Drug Development, 2017; 6(2):125-134
5. Kharash, Am Soc Anesth, 2009; 110:660-72



Métabolisme de la méthadone génotypes du 2B6



Allèle *6 (15-60%)
Allèle *4 (2%)

Kharash, Clinical Pharmacology in Drug Development, 2017; 6(2):125-134



Interactions médicamenteuses documentées

Médicament	Élimination	Niveau sanguin	Sévérité	Évidence	CYP450
Phénytoïne	augmente		2.9 fois	2	inducteur
Paroxétine		augmente	modérée	2	
Sertaline		augmente	26% vs 16% (p< 0.02)	1 (RCT)	
Fluvoxamine		augmente	20-40%	2	
Fluvoxetine		augmente		2	
Amitriptyline	diminue		50%		
Vérapamine	augmente		1.35 fois	2	inducteur
Spirinolactone	augmente		1,83 fois	2	
> 65 ans	diminue		66%	2	
Cancer	diminue		65%	2	

Méthadone diminue l'élimination de la désipramine

N.B.: les études qui ont regardé aux niveaux plasmatiques des isomères ont toutes trouvées que le métabolisme de la D-méthadone était plus affecté



Rotation vers la méthadone

- Discussion des situations cliniques 1-2
- La question du ratio morphine/méthadone

Équivalence Morphine/Méthadone

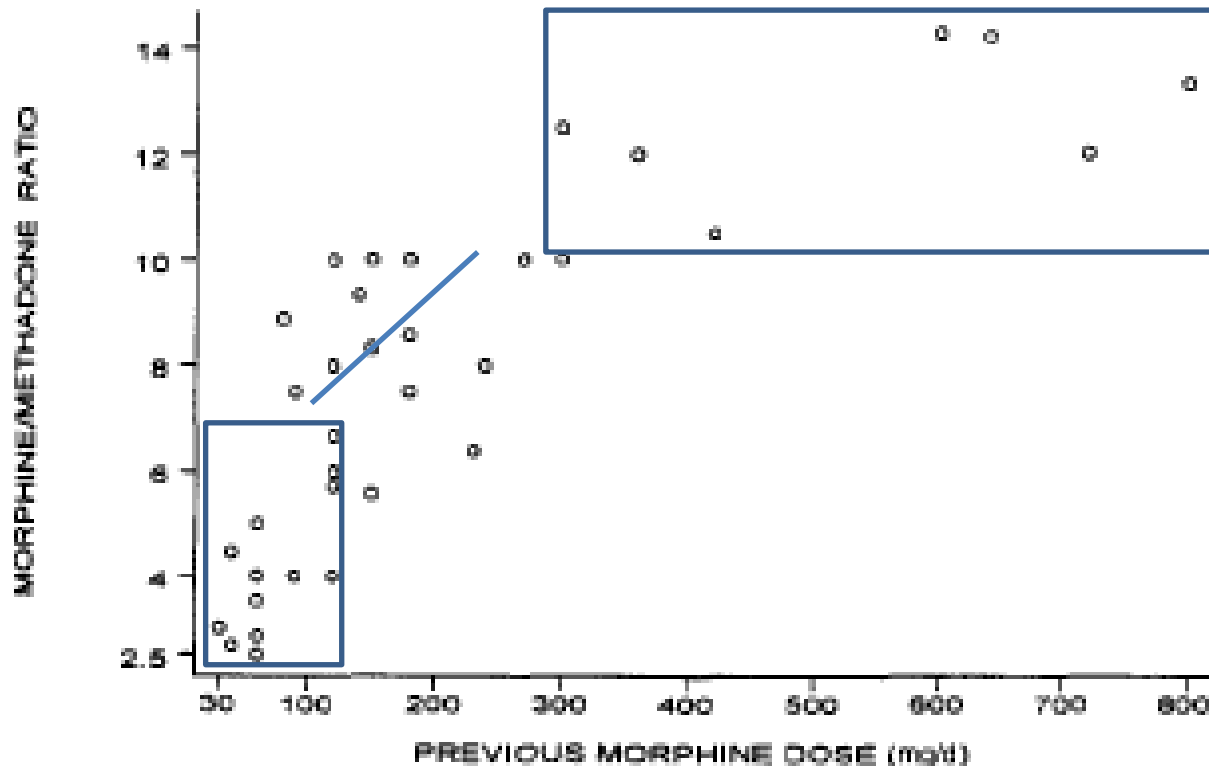
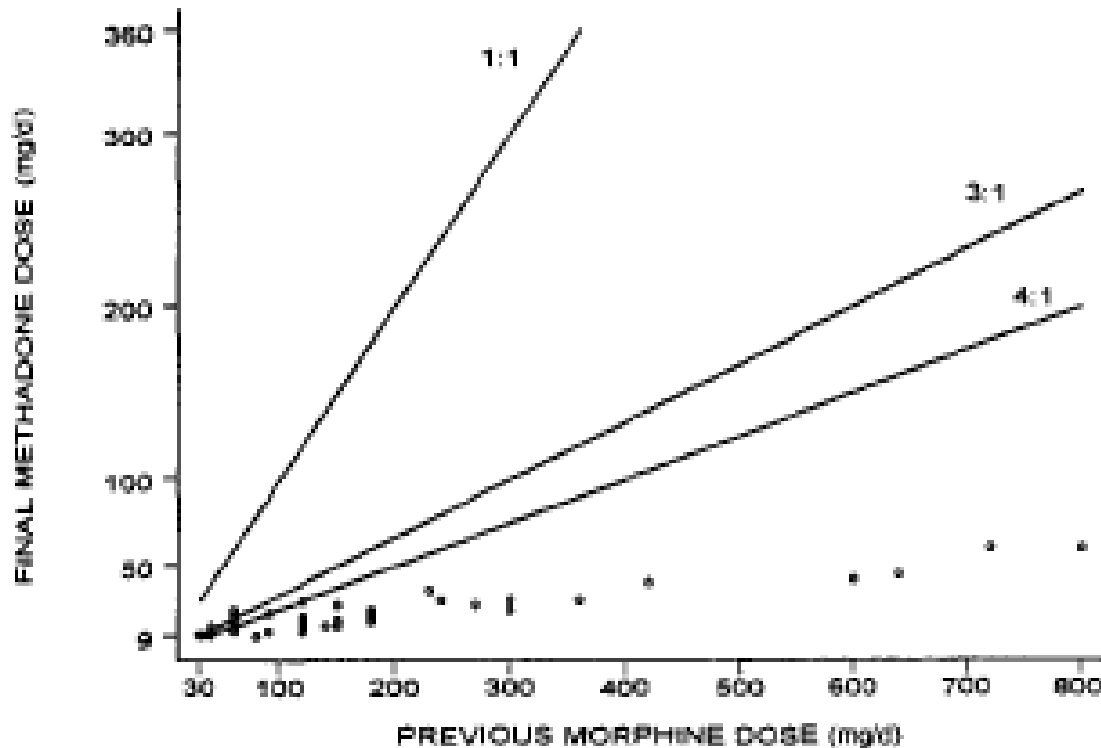


Fig 2. Equianalgesic dose ratio between morphine and methadone versus previous morphine dose (in milligrams daily).

Ripamonti C, et al. Switching from Morphine to Oral Methadone in Treating Cancer Pain: What Is The Equianalgesic Dose Ratio? JCO, **1998**



Équivalence Morphine/Méthadone



↑ M >>> Mét

$$\frac{M}{\text{Mét}} = \uparrow\uparrow\uparrow$$

Fig 1. Final doses of methadone required to achieve equianalgesia versus the morphine dose administered before the switch compared with the three equianalgesic dose ratios reported in the literature (1:1, 3:1, and 4:1), represented by three straight lines.

Ripamonti C, et al. Switching from Morphine to Oral Methadone in Treating Cancer Pain: What Is The Equianalgesic Dose Ratio? JCO, 1998



Équivalence Morphine/Méthadone

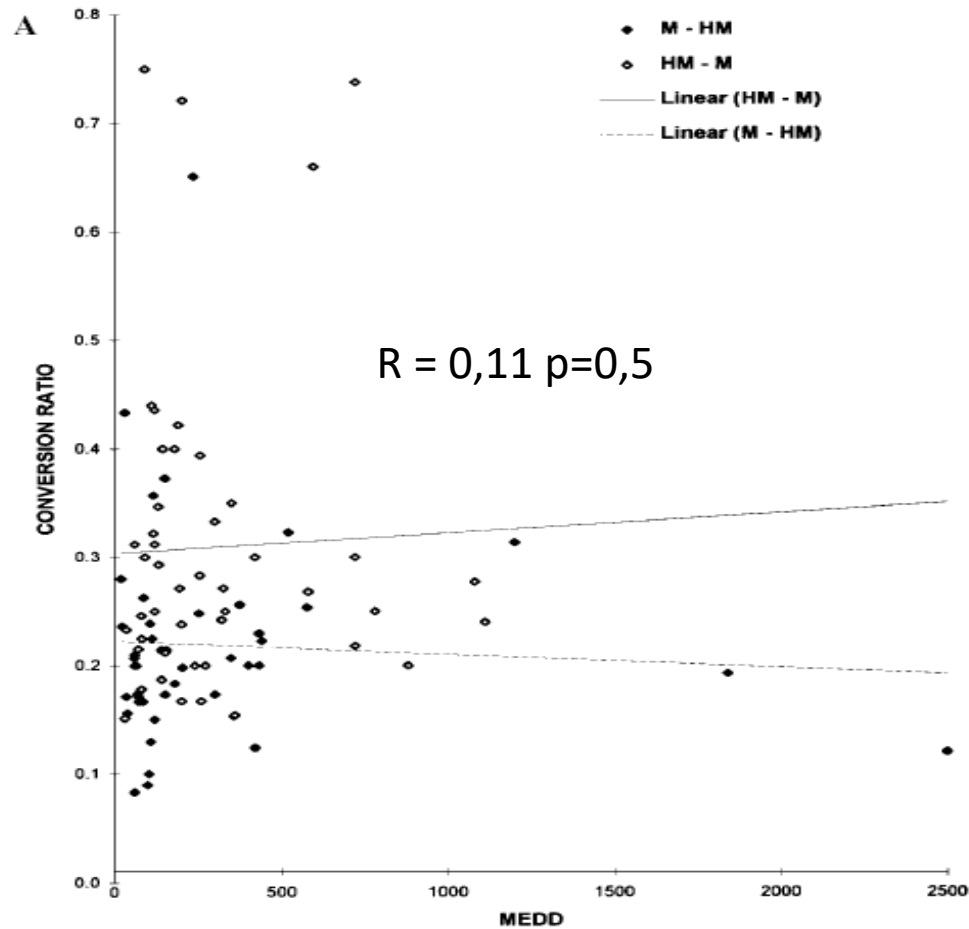


FIG. 1A. The relationship between dose ratio and previous opioid dose of morphine and hydromorphone expressed as morphine-equivalent daily dose. (Reprinted with permission from PRR, Inc., Bruera E, Neumann C: Role of methadone in the management of pain in cancer patients. *Oncology* 1999;13:1275-1282.)



PALLIATIVE CARE SECTION

Original Research Article

Switching Methadone: A 10-Year Experience of 345 Patients in an Acute Palliative Care Unit

Mercadante S.

- Morphine po équivalente quotidienne:
 - médiane 500mg
- Ratios 3.5 -10
 - +/- équivalent entre les différents types d'opioïdes si transformés en équivalent morphine
- Pas de corrélation dose initiale M et M/Met $P=0.19$



Une approche pour la rotation à la méthadone

Age	Dosage quotidien de la méthadone				
	Jour 0	Jour 1 ^α	Jour 2 ^α	Jour 3 ^α	Jour 4 ^α
	DQEM*	2/3**	1/3**	0/3**	Dose Finale
< 65 ans	> 60 et ≤ 200 mg	3 mg TID	↑↓ ↔	↑↓ ↔	9-15 mg
≥ 65 ans	> 60 et ≤ 200 mg	2 mg TID	↑↓ ↔	↑↓ ↔	6-15 mg
Tout âge	> 200 et ≤ 600 mg	5 mg TID	↑↓ ↔	↑↓ ↔	15-30 mg Rarement > 45 mg

* Dose quotidienne équivalente en morphine

** de la dose initiale de DQEM

^α **Peut se réaliser sur plusieurs jours**



Méthadone en co-analgésie

- Situations cliniques 3-4
- Étude de Courtemanche et al.



Méthadone en co-analgésie

- 146 patients
- Douleur neuropathique/mixte (90%)
- Réponse à 7 jours
 - Diminution de $\geq 30\%$ (échelle de 0-10): 42%
 - Diminution de $\geq 50\%$ (échelle de 0-10): 25%
- Dose de méthadone des 'répondeurs'
 - À 3 jours: médiane (25%-75%): 6 (3-6)
 - À 7 jours: médiane (25%-75%): 4 (3-6)

Courtemanche et al. Journal of Palliative Medicine, 2016



Méthadone en co-analgésie

Jours	Réponse Douleur	3	7	15	30	45
# de patients (%)		146 (100)	146 (100)	114 (78.1)	85 (52.7)	77 (52,7)
Dose équivalente à la morphine/jour Médiane (25-75)	Tous	120 (60-180)	117 (60-192)	120 (50-205)	120 (50-225)	120 (60-268)
	≥ 30%	90 (60-150)	90 (60-154)	147 (60-240)	150 (45-240)	90 (0-200)
	≥ 50%	90 (60-100)	90 (40-150)	132 (60-175)	111 (45-150)	102 (50-154)
	Sans bénéfice	?	?	?	?	?

Courtemanche et al. Journal of Palliative Medicine, 2016



Méthadone en co-analgésie

Jours	Réponse Douleur	3	7	15	30	45
# de patients (%)		146 (100)	146 (100)	114 (78.1)	85 (52.7)	77 (52,7)
Dose de méthadone/jour Médiane (25-75)	Tous	3 (3-6)	6 (3-9)	6 (3-9)	9 (4-15)	9 (5-15)
	≥ 30%	3 (3-6)	6 (3-6)	6 (3-6)	6 (3-21)	15 (6-45)
	≥ 50%	3 (3-6)	4 (3-6)	6 (3-12)	3 (2-4)	5 (4-6)
	Sans bénéfice	?	?	?	?	?

Courtemanche et al. Journal of Palliative Medicine, 2016



Méthadone en co-analgésie

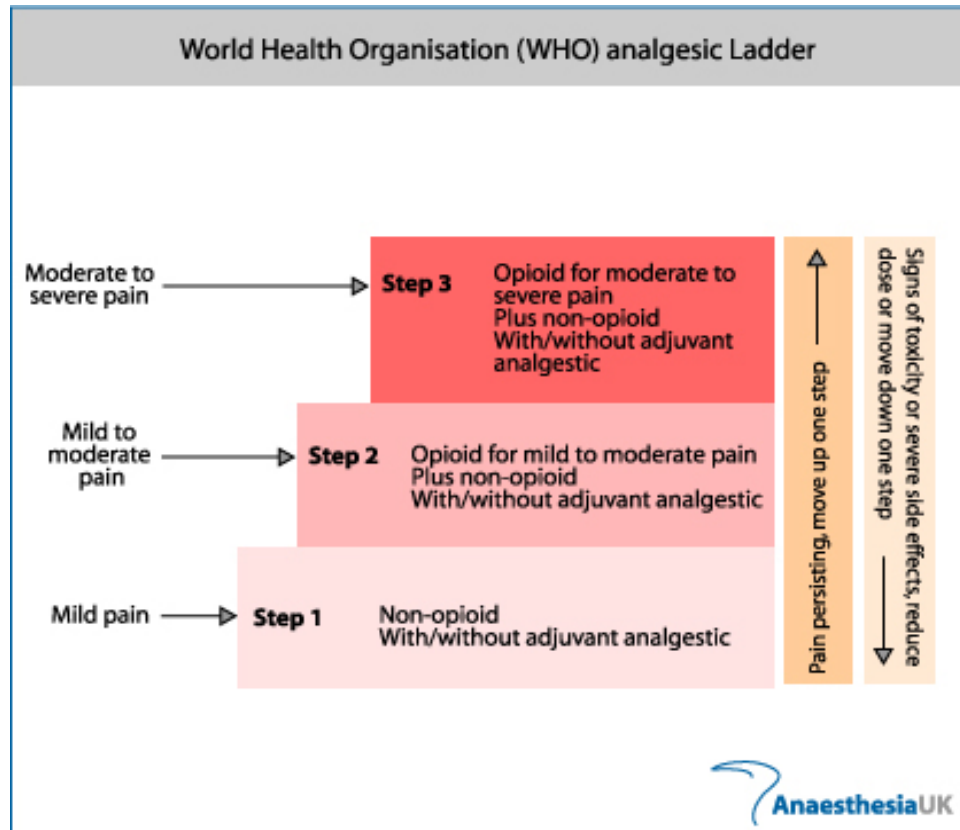
Jours		3	7	15	30	45
# de patients (%)		146 (100)	146 (100)	114 (78.1)	85 (52.7)	77 (52,7)
Dose de méthadone /jour	Tous M(D)	3 (2-32)	6 (0-27)	6 (1-36)	9 (2-150)	9 (1-85)

- Dose quotidienne de morphine (mg): 0-960 mg
- Dose quotidienne de méthadone (mg):
 - Jour 3: 2-32
 - Jour 7: 0-27
 - Jour 15: 1-36
 - Jour 30: 2-150

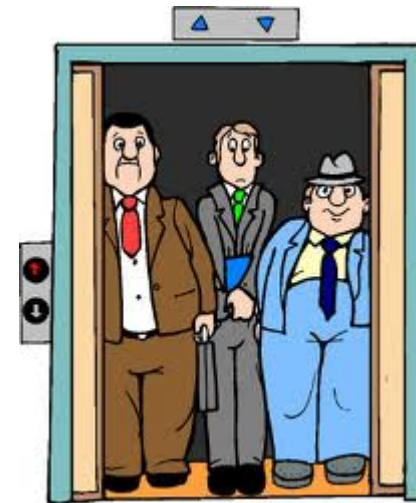
Méthadone en première ligne

- Situations cliniques 5-6
- Équivalences entre méthadone et autres opioïdes
- Effets du type de douleur sur la dose
- Progression de la dose des opioïdes
- Effets secondaires

Recommandations de l'OMS



???



Méthadone en première ligne

- Situations cliniques 5-6
- Équivalences entre méthadone et autres opioïdes

Morphine Versus Methadone in the Pain Treatment of Advanced-Cancer Patients Followed Up at Home

Sebastiano Mercadante, Alessandra Casuccio, Antonio Agnello, Roberto Serretta, Luciano Calderone, and Luca Barresi

	Morphine	Méthadone
Dose/jour (mg po)	32,5 ± 2,5 (20-60)	13,6 ± 0.7 (9-21)
Échelle de la douleur	3.5	3,4
Dose finale (mg po)	109.6 ± 27,7 (20-600)	25,2 ± 3,9 (9-80)
% d'augmentation	3,3 ± 0,2	1,7 ± 0,4*
Étourdissement	8	3
Sécheresse de la bouche	8	3

* P < 0.001

Étude Randomisée

Dose quotidienne	Morphine (60 mg)	Fentanyl (0.6 mg (25mcg/hre))	Méthadone (15 mg)
Nombre de patients	36	36	36
Jours stabilisation	2,6 (1.5-3,6)	3,3 (2,07-4,71)	2,3 (1,45-3.11)
OEI % (mean-95% CI)	1,11 (-0.38 - 2.6)	3,42 (2,34-4,51)	0,64 (0,06-1,34)*

*P = 0.001

Mercadante et al. European Journal of Pain, 2008; 12: 1040-6



Méthadone en première ligne

- Situations cliniques 5-6
- Équivalences entre méthadone et autres opioïdes
- Effets du type de douleur sur la dose

Original Article

Methadone Response in Advanced Cancer Patients with Pain Followed at Home

Sebastiano Mercadante, MD, Alessandra Casuccio, MD, Antonio Agnello, MD,
and Luca Barresi, MD

	Moyenne	Somatique	Viscérale	Neuropathique
Dose quotidienne initiale (mg) (N)	14,4 ± 5,5 (78)	15,3 (45)	13,3 (23)	17,3 (10)
Dose finale (mg)	27,2 ± 17,9	30,1	23,6	39,8
Échelle douleur	3,4 ± 0,4	3,4	3,4	3,4
% augmentation	1,8 ± 1,9	2	1,6	2,9
Somnolence (n)(%)	9/45	5/30 (17)	4/23 (17)	1/10 (10)



Méthadone en première ligne

- Situations cliniques 5-6
- Équivalences entre méthadone et autres opioïdes
- Effets du type de douleur sur la dose
- Tolérance méthadone et morphine:
 - Progression de la dose des opioïdes

Morphine Versus Methadone in the Pain Treatment of Advanced-Cancer Patients Followed Up at Home

Sebastiano Mercadante, Alessandra Casuccio, Antonio Agnello, Roberto Serretta, Luciano Calderone, and Luca Barresi

	Morphine	Méthadone
Dose/jour (mg po)	32,5 ± 2,5 (20-60)	13,6 ± 0.7 (9-21)
Échelle de la douleur	3,5	3,4
Dose finale (mg po)	109.6 ± 27,7 (20-600)	25,2 ± 3,9 (9-80)
% d'augmentation	3,3 ± 0,2	1,7 ± 0,4*
Étourdissement	8	3
Sécheresse de la bouche	8	3

* P < 0.001

A Randomized Study on Oral Administration of Morphine and Methadone in the Treatment of Cancer Pain

V. Ventafridda, C. Ripamonti, M. Bianchi, A. Sbanotto, and F. De Conno
Division of Pain Therapy, Istituto Nazionale Tumori of Milan, Milan, Italy

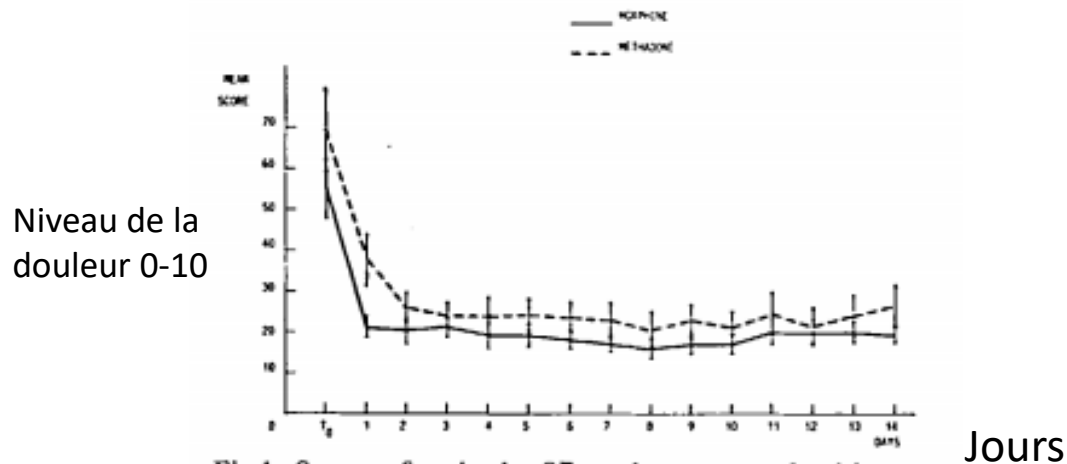


Fig 1. Score of pain in 27 patients treated with methadone and morphine for 14 days.

JPSM; Vol 1 (4); 1986



A Randomized Study on Oral Administration of Morphine and Methadone in the Treatment of Cancer Pain

V. Ventafridda, C. Ripamonti, M. Bianchi, A. Sbanotto, and F. De Conno
Division of Pain Therapy, Istituto Nazionale Tumori of Milan, Milan, Italy

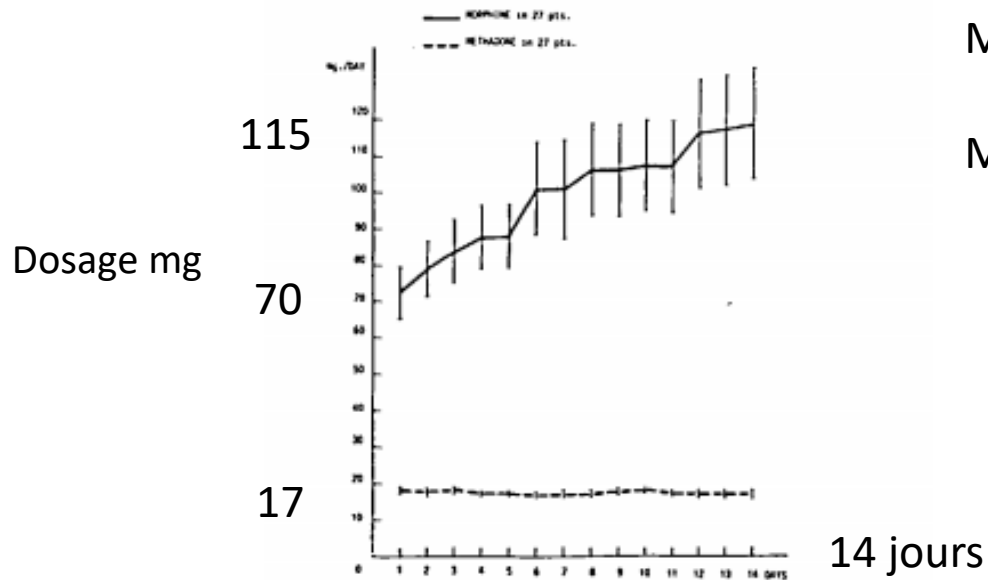
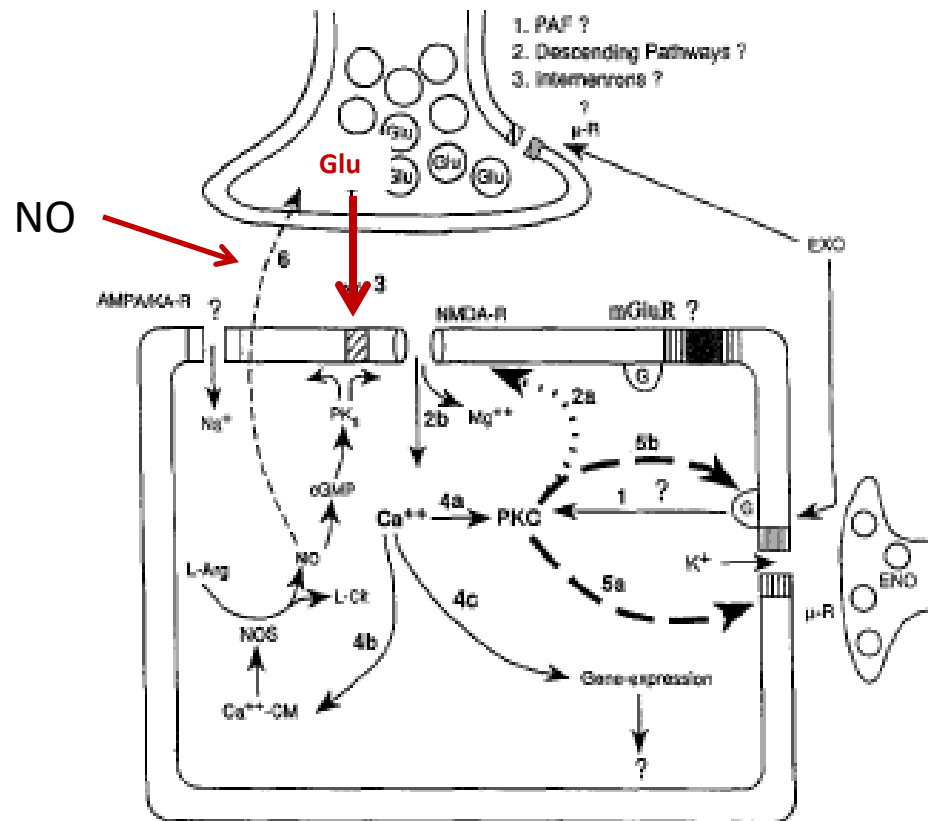


Fig 2. Variation of morphine and methadone doses during 14 days (mean \pm S.D.) linear regression analysis: morphine $p < 0.001$ ($F = 21.3$), methadone $p < 0.60$ (NS.) ($F = 0.15$).

Mécanisme du développement de la tolérance aux opioïdes



Processus similaire pour la douleur neuropathique

Méthadone 1^{ère} ligne

Pour la douleur neuropathique

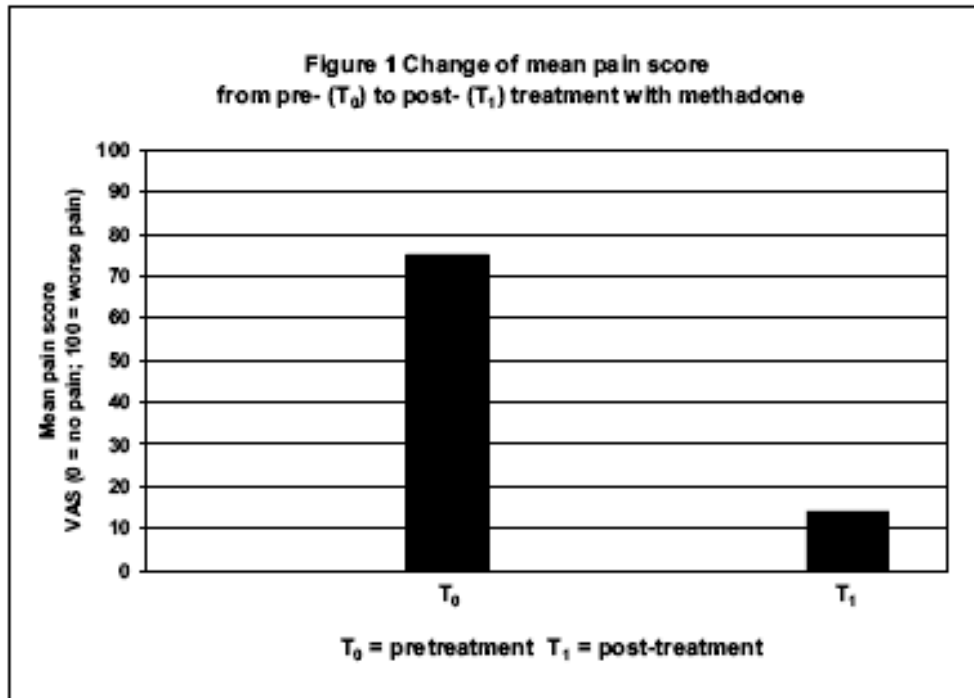


Figure 1) Change of mean pain score from pre- (T_0) to post- (T_1) treatment with methadone. VAS Visual analog scale

Gagnon B, et al *Pain Res Manage*, 2003.



Methadone Versus Morphine As a First-Line Strong Opioid for Cancer Pain: A Randomized, Double-Blind Study

Eduardo Bruera, J. Lynn Palmer, Snezana Bosnjak, Maria Antonieta Rico, Jairo Moyano, Catherine Sweeney, Florian Strasser, Jie Willey, Mariela Bertolino, Clarissa Mathias, Odette Spruyt, and Michael J. Fisch

Table 4. Day 29 Outcomes by Intention-to-Treat Analysis (n = 49 methadone, 54 morphine)

Parameter	No. of Responders	% of Responders	95% CI (%)	P
Pain response of 20% or greater				
Methadone	24	49	34 to 64	.50
Morphine	30	56	41 to 70	
Composite toxicity worse by 20% or more				
Methadone	33	67	53 to 82	.94
Morphine	36	67	53 to 80	
Pain response with stable composite opioid toxicity (obvious benefit)				
Methadone	12	24	11 to 38	.56
Morphine	16	30	16 to 43	
Patient-reported global benefit (at least moderate)				
Methadone	26	53	38 to 68	.41
Morphine	33	61	47 to 75	

JCO, Jan 1 2014; 22(1): 185-91



Methadone as first-line opioid treatment for cancer pain in a developing country palliative care unit

Gabriela P. Peirano¹ · Guillermo P. Mammana¹ · Mariela S. Bertolino¹ · Tania Pastrana² · Gloria F. Vega¹ · Jorgelina Russo¹ · Gabriela Varela¹ · Ernesto Vignaroli¹ · Raúl Ruggiero³ · Arnaldo Armesto⁴ · Gabriela Camerano³ · Graciela Dran³

- 79 patients prenant de la méthadone
 - Dose quotidienne médiane : 26 (16-32) mg
 - Pour ceux comme premier opioïdes:
 - Médiane: 5 (4-6) mg au début
 - Médiane: 7.5 (6-10) mg
 - 15 % des patients sur méthadone ont eu besoin d'une rotation à un autre opioïde
 - 50% chez ceux prenant morphine, HM, Fentanyl
 - 71.4% neurotoxicité

Intervalle QT

- Patients avec une condition cardiaque
 - Ziprasidone
 - Sotalol
 - Amitriptiline
 - Trazadone
 - Bupirone
 - Azithromicine
 - Duloxetine
 - Venlafaxine
 - Diazépam
 - Clonazépam
 - Citalopram

Étude de cohorte
880 vétérans avec
troubles psychiatriques



Intervalle QT

- Patients sans condition cardiaque
 - Méthadone (36% vs 16%)
 - Pire si quétiapine associé
 - Ziprasidone (33% vs 16%)
 - Pire avec trazadone
- Réponse variable selon le dosage
- Limitation:
 - Ne reporte pas la dose de méthadone
- Dans les études sur le traitement sur l'addiction:
 - 40-200 mg /jour

Étude de cohorte
880 Vétérans avec
troubles psychiatriques



Mon expérience avec la méthadone

- 90% de mes patients sont sur la méthadone
- Deux types de patients
 - 3-9 mg/jour
 - 24-30 mg /jour
- J'ai commencé à donner la méthadone QID (dispill)
- Les patients utilisent très peu d'entre-doses
 - Habituellement méthadone
 - Certains patients préfèrent un autre opioïde
- Occasionnellement après quelques semaines, il faut diminuer la dose à cause d'une sédation qui s'installe (arrêter complètement)
- À domicile, je n'ai pas à faire de rotations à un autre opioïde

Mon expérience avec la méthadone

- J'utilise très peu les co-analgésiques
 - J'essaie même de les enlever progressivement
- La plupart des patients en phase avancée de leur maladie
 - ayant reçu ou pas de la chimiothérapie
 - souffrent d'un ralentissement psychomoteur
 - Augmenté par la méthadone: méthylphénidate
2.5 mg - 20 mg matin/midi

Conclusion

Review Article

Methadone as a First-Line Opioid in Cancer Pain Management: A Systematic Review

Sebastiano Mercadante, MD, and Eduardo Bruera, MD

- 79 patients prenant de la méthadone
 - Équivalence entre morphine et méthadone comme premier opioïde
 - Dose quotidienne reste la même:
 - Métabolites?
 - Effets extra-opioïdes
 - Anti-hyperalgésique?

JPSM 2018; 55(3): 998-1003



Facteurs associés avec un contrôle sous-optimal de la douleur cancéreuse

- Étude prospective (T_0 à T_{15}) de 163 patients avec douleur cancéreuse
 - Jeune âge
 - Durée de la douleur sous traitée
 - Augmentation de la prise d'opioïdes avec le temps