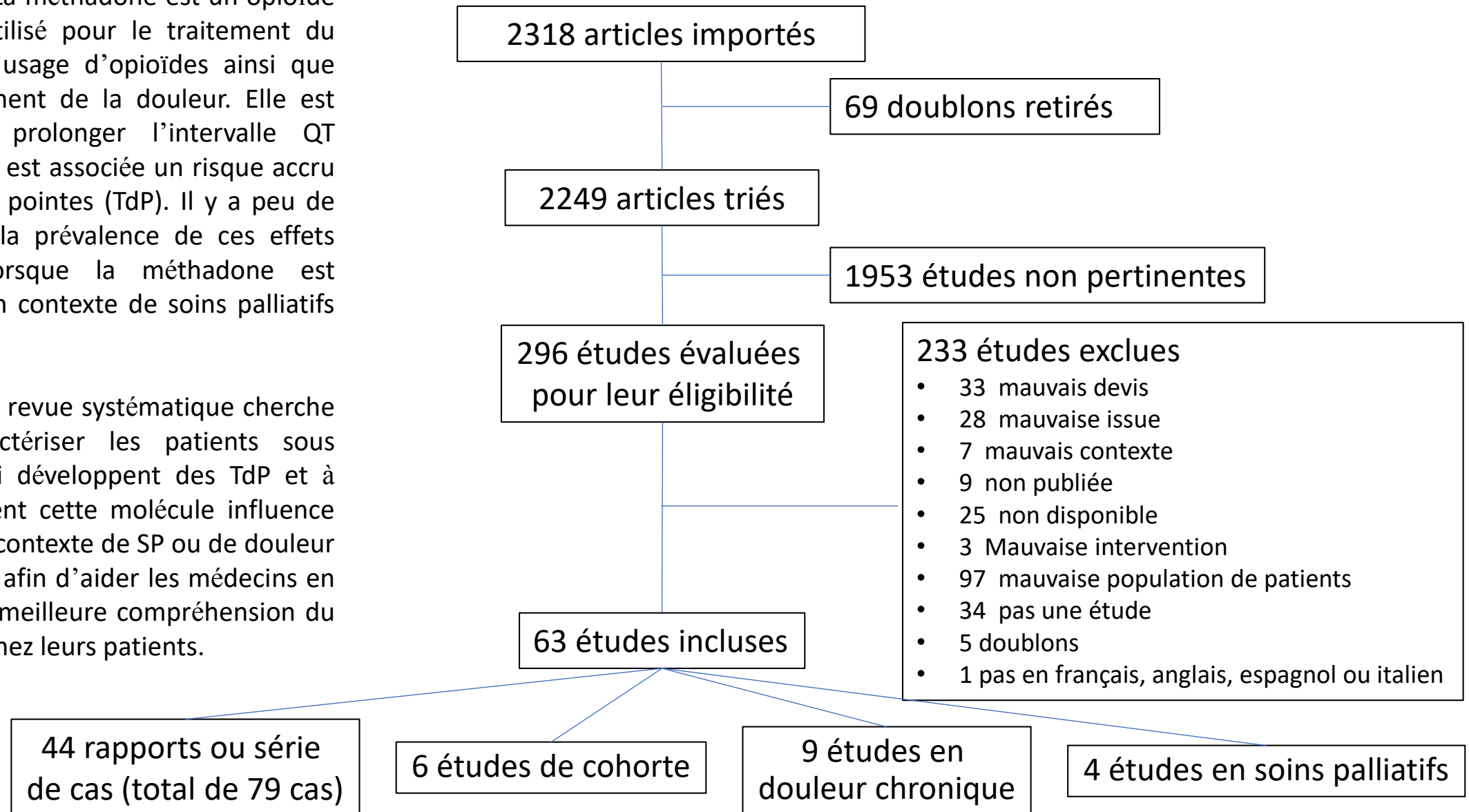


REVUE SYSTÉMATIQUE SUR LE RISQUE

Introduction : La méthadone est un opioïde de synthèse utilisé pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes ainsi que pour le traitement de la douleur. Elle est connue pour prolonger l'intervalle QT corrigé (QTc) et est associée un risque accru de torsades de pointes (TdP). Il y a peu de littérature sur la prévalence de ces effets secondaires lorsque la méthadone est utilisée dans un contexte de soins palliatifs (SP).

Objectif : Cette revue systématique cherche à mieux caractériser les patients sous méthadone qui développent des TdP et à évaluer comment cette molécule influence le QTc dans un contexte de SP ou de douleur chronique (DC) afin d'aider les médecins en SP à avoir une meilleure compréhension du risque de TdP chez leurs patients.



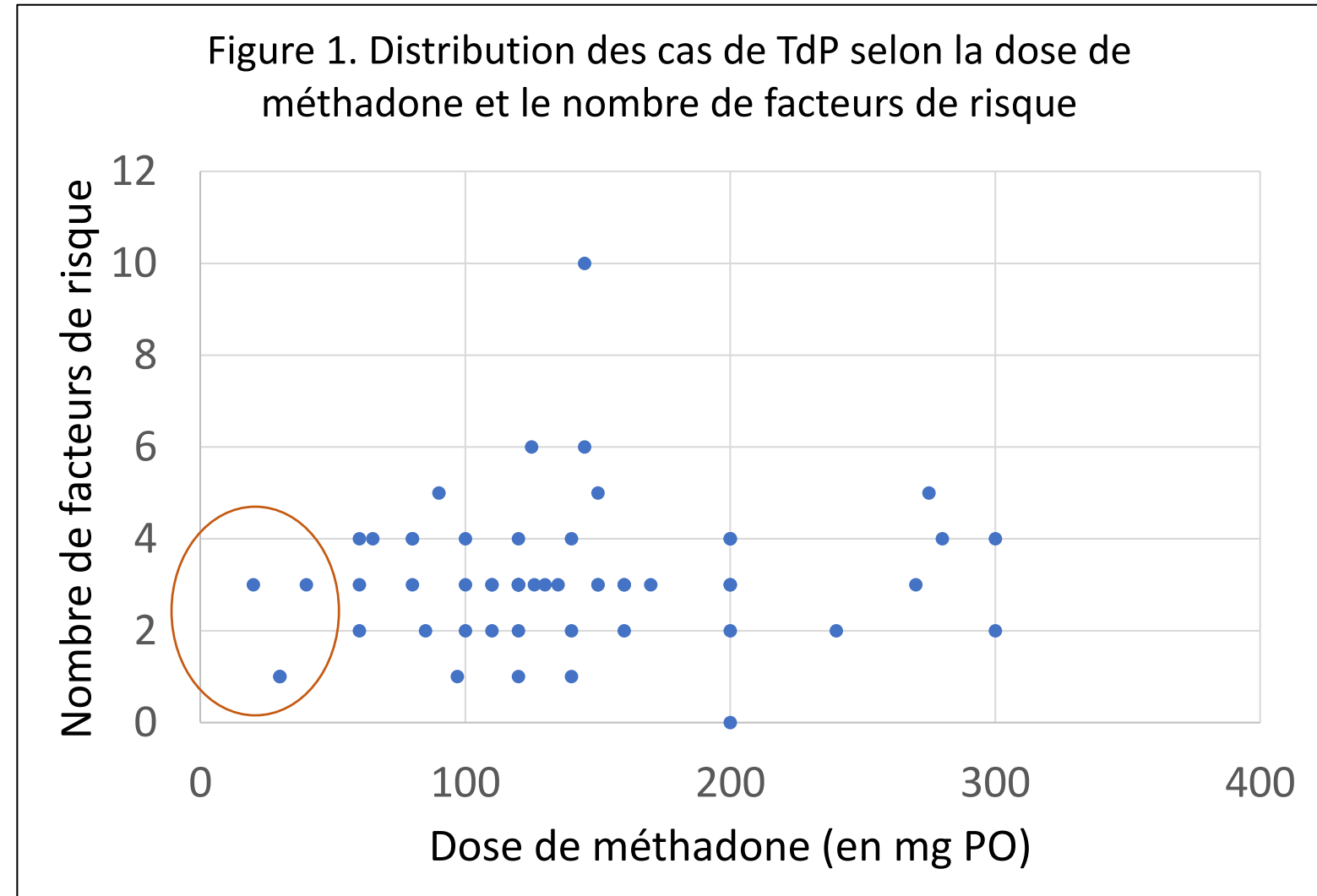
DE TORSADES DE POINTES ASSOCIÉES À LA

Facteurs de risques identifiées (% des cas, n=79)

1. Prise de médicament prolongeant le QT* (49,4)
2. Sexe féminin (41,8)
3. Hypokaliémie (32,9)
4. Maladie cardiaque structurelle ou arythmie (31,6)
5. Condition hépatique (13,9)
6. Prise de cocaïne (12,6)
7. Age > 70 ans (1,3)
8. Long QT congénital (1,3)

*Médicaments les plus courants

1. Antirétroviraux (33,3 %)
2. Antidépresseurs (25,6 %)
3. Antibiotiques (23,1 %)



Seulement 3 (3,8 %) des cas de TdP ont été décrits avec une dose quotidienne de méthadone inférieure à 50 mg et aucune avec une dose inférieure à 20 mg

MÉTHADONE EN SOINS PALLIATIFS

Tableau 1. Études de cohorte

Étude	Nombre de patients	Torsades de pointes (n [%])	Dose de méth. par jour (moy. ou médiane)	Commentaires
Ehret (2006)	167	6 (3,6)	100	Patients en traitement de substitution à la méthadone, suivis pendant 5 ans. Aucune TdP avec un QTc < 450 ms. 1 TdP sur 6 avec QTc < 500 ms.
Kao (2013)	11 015	379 (3,4)*	150	Patients pour qui des effets secondaires de la méthadone ont été rapportés à la FDA (É-U) du 1997 à 2011. 1646 (14,9 %) arrêts cardiaques ou arythmies ventriculaires. *TdP ou <u>prolongement du QTc</u> .
Kao (2015)	14 915	252 (1,7)	NR	Patients pour qui des effets secondaires de la méthadone ont été rapportés à la FDA (É-U) du 1969 à 2011. 390 (2,6 %) cas de prolongation du QTc/TdP.
Romero (2016)	2735	89 (3,3)	NR	Patients avec QTc > 440 ms (H) ou > 460 ms (F). Pas tous sous méthadone. 27 % des patients avec TdP prenaient de la méthadone (2 ^e médicament le plus commun). QTc moyen des patients ayant eu une TdP = 551 ms.
Marill (2017)	1010	4 (0,4)	84	Patients ayant eu un ECG à l'urgence. Pas tous sous méthadone. Prise de méthadone chez 3 % de tous les patients de l'étude. TdP uniquement chez les patients avec QTc > 500 ms et QRS < 120 ms.

Les torsades de pointes sont très rares avec un QTc < 500 ms et si le QRS est < 120 ms

Tableau 2. Études en douleur chronique

Articles	Type d'étude	Nombre de patients	Dose quotidienne moyenne de methadone (mg/jour [intervalle])	Qtc moyen pré-methadone (Bazett; ms)	QTC moyen avec methadone (Bazett; ms)	Proportion de patients avec prolongation du QTc (n [%])
Fanoe (2009)	Transversale	25	45 (15-120)	NR	424	NR
Van den Beuken - Van Everdingen (2013)	Cohorte prospective	130	18.2 (2,5-97,5)	NR	439	450-500 ms: 65 (50) >500 ms: 7 (5)
Huh (2010)	Transversale	90	30 (5-80)	NR	442,5	450-500 ms: 33 (37) >500 ms: 4 (4,4)
Grodofsky (2015)	Cohorte prospective	82	19.5 (5-60)	415	425	>450 ms: 9 (11) >470 ms: 5 (6) >500 ms: 1 (1)
Ower (2005)	Rapport de cas	1	240		569	
Juba (2017)	Cas-témoins	270	35.2 (5-240)	NR	384	> 470 ms (M) ou > 480 ms (F): 90 (33)
Price (2014)	Cohorte rétrospective	1246	20 (11-43)	NR	NR	450-500 ms: 249 (20) >500 ms: 30 (2)
Fredheim (2006)	Série de cas	8	57 (10-100)	416	436	> 500 ms: 0
Heesch (2015)	Cohorte rétrospective	93	29 (5-160)	NR	NR	450-500 ms: 25 (26,9) >500 ms: 2 (2)

Le QTc arrive rarement à plus de 500 ms lorsque la méthadone est utilisée comme analgésique.
Aucune TdP n'a été rapportée dans ces études.

Tableau 3. Études en soins palliatifs

	Nb de pts	Dose moyenne de méthadone (mg/j en équivalent PO [intervalle ou DS])	Variation du QTc selon (Bazett; ms [intervalle ou DS])	QTc > 430 ms pour les hommes et > 450 ms pour les femmes (n [%])	QTc > 500 ms (n [%])
Kornick 2003 (méthadone IV)	47	854.4 (4.8-4660.8)	Différence moyenne du QTc avant et après la perfusion de méthadone: +41.7 (±7.8)	NR	NR
Reddy 2010 (perte au suivi de 73 % à 8 sem)	100	23 (3-90)	QTc moyen au début (n = 100): 427 (±27) A 2 semaines (n = 64): 430 (±22) A 4 semaines (n = 39): 375 (±41) A 8 semaines (n = 28): 373 (±41)	Début: 28 (28) A 2 semaines: 20 (31) A 4 semaines: 3 (8) A 8 semaines: 3 (11)	Début: 0 (0) A 2 semaines: 1 (2) A 4 semaines: 0 (0) A 8 semaines: 0 (0)
Yamanaka 2020	17	Début: 0 A 1 sem: 20 (±7) A 1 mois: 36 (±13) A 2 mois: 53 (±36)	QTc moyen au début (dérivation II): 392 (±31) A 1 semaine: 408 (±39) A 1 mois: 410 (±40) A 2 mois: 425 (±42)	NR	NR
Lovell 2019 *(1-29 mg/j) ** (30-45 mg/j) *** (>45 mg/j)	203	Basse dose* : 14.3 (5 à 25) Dose intermédiaire**: 33.4 (30 à 45) Haute dose***: 86 (60 à 240)	Variation médiane du QTc par rapport au début BD: 6 (-31 à 156) DI: 18 (-29 à 62) HD: 14.5 (-22 à 296)	BD: 50 (55) DI: 37 (71) HD: 43 (72)	BD: 10 (11) DI: 4 (8) HD: 7 (12)

Il existe peu d'études de bonne qualité en soins palliatifs sur l'impact de la méthadone sur le QTc. Les quelques études semblent pointer vers la même conclusion que les études en douleur chronique.

Conclusion : Les données actuelles de la littérature suggèrent que le risque de torsades de pointes associées à la méthadone est très faible lorsque celle-ci est utilisée pour le traitement de la douleur en soins palliatifs. Les médecins ne devraient donc pas s'empêcher d'utiliser la méthadone dans ce contexte par crainte de précipiter une torsade de pointes. La prudence reste de mise en présence d'autres facteurs de risques.

