

L'implantation d'un nouveau protocole sur la méthadone

Annie Théberge, Andrée Néron

Résumé

Objectif : Faciliter les voies de communication lors du transfert d'un patient hospitalisé vers un autre milieu lorsque l'on a instauré un traitement à la méthadone à visée analgésique.

Mise en contexte : Un médecin de l'équipe du soulagement de la douleur prescrit de la méthadone à son patient hospitalisé. Lorsque vient le moment de signer le congé, plusieurs scénarios peuvent se présenter : le médecin assume le suivi, un changement de médecin est assuré, le patient est transféré dans un autre milieu de soins. Les deux dernières situations impliquent la possibilité que le médecin de relais ne détienne pas l'exemption obligatoire pour prescrire la méthadone. Effectivement, un médecin ne peut s'improviser prescripteur de méthadone sans obtenir au préalable une autorisation de prescrire de la méthadone (exemption) auprès de Santé Canada.

Au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, nous avons mis sur pied un outil afin que le transfert du patient dans un autre environnement se fasse le plus aisément possible.

Conclusion : Ce projet se veut un moyen facilitant la diffusion de l'information. Il explique le bien-fondé de l'ordonnance, les façons de faire pour obtenir les autorisations, les caractéristiques particulières du médicament. Les propriétés thérapeutiques de la méthadone méritent d'être exploitées, et ce, même si sa prescription est réglementée.

Mots clés : cancer, douleur, interactions médicamenteuses, méthadone, opiacés, rotation d'opiacés, Santé Canada.

Introduction

Les opioïdes constituent le fer de lance du traitement analgésique, et ce, pour plusieurs types de douleurs : douleur post-opératoire, douleur cancéreuse, douleur neuropathique. Malgré le fait que ces agents partagent un mécanisme d'action commun, certaines disparités pharmacocinétiques, pharmacodynamiques ou pharmacogénétiques à l'intérieur des sous-familles font que la réponse clinique interindividuelle varie. L'usage des opiacés à long terme peut mener au phénomène de tolérance à l'effet analgésique (et heureusement parfois aussi aux effets indésirables), ce qui oblige une augmentation des doses

d'opioïdes et, conséquemment, des effets indésirables (sédation, constipation, nausées). De surcroît, certains types de douleurs, telle la douleur neuropathique, répondent moins bien aux opioïdes. La méthadone diffère des autres opiacés par son action sur les récepteurs N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) en sus de son action sur les récepteurs opiacés. Elle est de plus en plus utilisée dans les cas de douleurs réfractaires aux autres opioïdes. Un antagonisme non compétitif des récepteurs N-Methyl-D-Aspartate (NMDA – notamment et entre autres responsables du phénomène d'hyperexcitabilité neuronale post-synaptique et de la pérennité de la douleur) ainsi qu'un effet inhibiteur sur le recaptage de la sérotonine et de la norépinephrine font d'elle une molécule clef dans le soulagement de la douleur neuropathique¹⁻⁸.

Contexte actuel

En milieu hospitalier, l'instauration d'un traitement à la méthadone chez un patient qui souffre de douleurs chroniques (liées au cancer ou autres) est habituellement plus aisée qu'en milieu communautaire. Qu'il s'agisse d'un traitement initial par opiacé ou, plus communément, d'une rotation d'opiacé pour la méthadone, la surveillance étroite du patient par le personnel paramédical et l'expérience clinique du prescripteur facilitent la réalisation du plan thérapeutique. Hormis les problèmes inhérents à la gestion et à la pharmacovigilance intra-muros, les choses se compliquent parfois au congé du bénéficiaire. En effet, tout médecin ne peut librement prescrire de la méthadone. La *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* oblige les praticiens à obtenir auprès de Santé Canada une exemption leur donnant l'autorisation de le faire. Ce processus n'est pas très ardu, mais demande tout de même du temps et engage la responsabilité de la part du médecin.

Plusieurs médecins manifestent également leur insécurité face à cet opioïde qu'ils connaissent peu et qui éveille

Annie Théberge, B. Pharm., effectuait, au moment de la rédaction de cet article, son stage en enseignement clinique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Elle est présentement pharmacienne à la Pharmacie Côté et St-Pierre à Rimouski

Andrée Néron, B. Pharm., DPH, est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke et membre de l'équipe de soins palliatifs, douleur, équipe de pelvi-périnéologie

en eux le spectre d'une molécule complexe pour laquelle une ordonnance est généralement édictée aux fins de toxicomanie. Bien que la méthadone fasse peau neuve et se taille une place honorable dans la pharmacopée de l'analgésie, il est vrai que nous ne détenons pas l'expérience clinique que nous possédons avec les autres opioïdes.

Présentation du projet

Au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), nous désirions remédier à ce problème. Comment arriver à un continuum de soins harmonieux au transfert d'un patient du milieu hospitalier vers un autre milieu? Nous avons mis en place un outil de communication sous forme de document à remettre au médecin de

famille, à un autre médecin traitant ou à une équipe de soins lorsque le patient obtient son congé de l'hôpital. Dans ce document, on retrouve les points suivants (voir aussi lettre, annexes I, II, III) :

- l'instauration d'un traitement à la méthadone;
- les procédures à suivre pour obtenir l'exemption (si le médecin le désire);
- le protocole proposé par le CHUS pour le passage d'un opiacé conventionnel à la méthadone;
- les suggestions d'ajustement posologique;
- la pharmacocinétique de la méthadone et ses paramètres;
- les principales interactions médicamenteuses.

Lettre concernant l'instauration d'un traitement à la méthadone



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE
Hôpital Fleurimont, 3001, 12e Avenue Nord, Fleurimont (Québec) J1H 5N4
Hôtel-Dieu, 580, rue Bowen Sud, Sherbrooke (Québec) J1G 2E8
Téléphone : (819) 346-1110

Des gens de soins et d'excellence

Date : _____

Lettre adressée à Dr _____

Nom du patient concerné : _____

Date de l'hospitalisation : _____

Objet : Informations concernant l'instauration d'un traitement à la méthadone à des fins analgésiques chez l'un de vos patients

Cette lettre a comme premier objectif de vous informer qu'un de vos patients a été hospitalisé au CHUS et que la méthadone a été débütée dans le but d'obtenir un meilleur soulagement de sa douleur. Cet opioïde puissant est utilisé surtout lors de douleurs réfractaires aux autres opiacés couramment utilisés.

Les quelques lignes qui suivent vous indiqueront les éléments suivants : protocole proposé au CHUS pour le passage d'un opioïde conventionnel à la méthadone, suggestion d'ajustement posologique dans le cas où l'apaisement de la douleur n'est plus optimal et procédures à suivre afin d'obtenir l'exemption donnant l'autorisation de prescrire la méthadone.

De plus, vous trouverez en annexes les principaux paramètres pharmacocinétiques de cette molécule ainsi que ses principales interactions médicamenteuses (annexes I et II). Notez qu'une carte a été remise au patient afin qu'il soit en mesure d'informer les professionnels de la santé qu'il utilise la méthadone aux fins d'analgésie (annexe III). Nous avons recommandé au patient de porter cette carte sur lui en permanence.

Section 1 : Passage de l'opiacé conventionnel à la méthadone (tel qu'utilisé au CHUS)

Plusieurs méthodes sont proposées pour passer d'un opiacé conventionnel à la méthadone. Au CHUS, la transition se fait habituellement en plusieurs jours. Par contre, la durée de celle-ci peut varier selon la réponse clinique du patient et l'apparition d'effets indésirables. De plus, la dose de méthadone calculée initialement selon le ratio de conversion n'est pas toujours atteinte; il arrive qu'un soulagement suffisant soit obtenu avec une dose inférieure à celle anticipée.

Méthode utilisée au CHUS pour passer d'un opiacé conventionnel à la méthadone*

Méthode	Exemple
- Calculer la dose quotidienne totale de l'opiacé initial en équivalent morphine orale.	- Un patient reçoit 30 mg de morphine à action prolongée p.o. BID.
- Ratio morphine p.o. : méthadone p.o. 10:1. (Ce ratio peut varier en fonction de l'état du patient et des doses prises par celui-ci. Pour des doses plus élevées, ce ratio est beaucoup plus conservateur et il faut être prudent. Ex. : dose de morphine 601-800 mg/jour – ratio 12:1; 801-1000 mg/jour – ration 15:1; ≥ 100 mg/jour – ratio 20:1	- Entredoses : 6 mg (de façon pratique, 5 mg) de morphine à libération immédiate p.o. à toutes les heures, au besoin. 60 mg de morphine p.o./jour : 6 mg de méthadone p.o./jour.

Jours 1-2-3 :

- Administrer 1/3 de la dose quotidienne de méthadone calculée, fractionnée en 3 doses (aux 8 heures).
 - ↓ la dose quotidienne totale de l'opiacé initial du 1/3 et maintenir l'intervalle posologique de cet opioïde.
 - Poursuivre les entredoses avec l'opiacé initial**.
- 2 mg de méthadone *p.o.* divisée en 3 prises : 0,6 mg de méthadone *p.o.* aux 8 heures et 20 mg de morphine à action prolongée *p.o.* BID.
- Entredoses : 6 mg de morphine à libération immédiate *p.o.* à toutes les heures, au besoin.

Jours 4-5-6 :

- Administrer 2/3 de la dose quotidienne de méthadone calculée initialement, fractionnée en 3 doses (aux 8 heures).
 - ↓ la dose quotidienne totale de l'opiacé initial d'un autre 1/3.
 - Poursuivre les entredoses avec l'opiacé initial.
- 4 mg de méthadone *p.o.* divisée en 3 prises : 1,3 mg de méthadone *p.o.* aux 8 heures et 10 mg de morphine à action prolongée *p.o.* BID.
- Entredoses : 6 mg de morphine à libération immédiate *p.o.* à toutes les heures, au besoin.

Jours 7-8-9 :

- Cesser l'administration de l'opioïde initial.
 - Administrer la dose quotidienne de méthadone calculée initialement, fractionnée en 3 doses (aux 8 heures).
 - Poursuivre les entredoses avec l'opiacé initial (ou avec les entredoses équivalentes d'un autre opiacé).
- 6 mg de méthadone *p.o.* divisée en 3 prises : 2 mg de méthadone *p.o.* aux 8 heures.
- Entredoses : 6 mg de morphine à libération immédiate *p.o.* à toutes les heures, au besoin (ou environ 1 mg d'hydromorphone à libération immédiate *p.o.* à toutes les heures, au besoin).

Notes :

* : La méthadone est disponible en comprimés de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg et en solutions de 1 mg/ml et de 10 mg/ml. La méthadone sous forme de comprimés se retrouve sur la liste de médicaments d'exception de la Régie de l'assurance maladie du Québec.

** : L'utilisation d'entredoses de méthadone n'est pas suggérée. Par contre, lorsque la douleur est bien soulagée avec des doses régulières de méthadone, les entredoses de méthadone peuvent être utilisées aux 2 heures, au besoin.

** Le ratio pour une rotation de la méthadone (après quelque temps d'administration) vers un autre opiacé n'est pas connu, mais on pense que la correspondance n'est pas biunivoque; il est donc sage de faire un transfert progressif en deux à trois jours afin d'éviter les mauvaises surprises (si cela est possible évidemment). **

Section 2 : Ajustement des doses

Une augmentation du nombre d'entredoses prises par le patient pendant plusieurs jours consécutifs signe un soulagement inadéquat de la douleur et la nécessité de réajuster les doses de méthadone.

Ajustement des doses de méthadone lorsque la douleur n'est plus bien soulagée

Méthode	Exemple
- Attendre 5 à 7 jours avant de réajuster la dose de base de méthadone.	- Un patient prend 6 mg de méthadone <i>p.o.</i> divisée en 3 prises : 2 mg de méthadone <i>p.o.</i> aux 8 heures.
- Calculer les entredoses totales des 48 dernières heures.	- Entredoses : 6 mg de morphine à libération immédiate <i>p.o.</i> à toutes les heures, au besoin.
	- Nombre d'entredoses prises durant les 6 derniers jours : 6-6-7-8-8-9.
	- Entredoses totales des 48 dernières heures : 17 entredoses (102 mg de morphine à libération immédiate <i>p.o.</i>).
- Calculer la dose moyenne quotidienne des entredoses reçues lors des 48 dernières heures.	- 102 mg de morphine à libération immédiate <i>p.o.</i> en 2 jours : 51 mg de morphine à libération immédiate <i>p.o.</i> /jour.
- Convertir cette dose moyenne d'entredoses en équivalent méthadone (ratio morphine <i>p.o.</i> : méthadone <i>p.o.</i> 10:1).	- 51 mg de morphine à libération immédiate <i>p.o.</i> /jour : environ 5 mg de méthadone <i>p.o.</i> /jour.
- ↑ la dose quotidienne de méthadone d'après le résultat obtenu précédemment et la répartir en doses égales durant la journée. (Il est préférable de ne pas dépasser une ↑ de la dose quotidienne de 30-40 %.)	- 5 mg de méthadone <i>p.o.</i> répartis en 3 prises égales : 1,7 mg <i>p.o.</i> TID.
	- Donc la nouvelle posologie de la méthadone : 3,7 mg <i>p.o.</i> TID (2,0 mg + 1,7 mg). MAIS
	Une ↑ maximale de 40 % = ≠ 2,4mg/jour en 3 prises égales : 0,8mg <i>p.o.</i> TID - Donc la nouvelle posologie conservatrice est plutôt de 2,8 mg <i>p.o.</i> TID (2,0 mg + 0,8 mg)
- Réajuster les entredoses selon la nouvelle dose quotidienne de méthadone calculée (10 % de la dose quotidienne totale) à toutes les heures, au besoin.	- 2,8 mg de méthadone <i>p.o.</i> TID : environ 84 mg de morphine à libération immédiate <i>p.o.</i> /jour.
	- Entredoses : 8,4 mg (de façon pratique 10 mg) de morphine à libération immédiate <i>p.o.</i> à toutes les heures, au besoin.

Section 3 : Surdosage ou effets indésirables

Les mêmes consignes que pour les opiacés traditionnels s'appliquent ici; toutefois il faut tenir compte des propriétés pharmacocinétiques particulières de la méthadone (ex. : temps de demi-vie).

Section 4 : Obtention de l'exemption (exemption : autorisation de prescrire)

(Dans le contexte où il s'agit d'un patient en externe et que la volonté du médecin traitant est de prendre la responsabilité d'édictier l'ordonnance de méthadone et pour tout patient hospitalisé lorsqu'aucun autre médecin impliqué dans le suivi ne détient cette autorisation.)

Un médecin ne peut prescrire de la méthadone sans obtenir au préalable l'autorisation de Santé Canada, et ce, par l'intermédiaire du Collège des médecins du Québec. Pour avoir cette autorisation, il doit rédiger quelques lignes au Collège affirmant qu'il souhaite obtenir le formulaire à remplir pour l'obtention de l'autorisation de prescrire de la méthadone aux fins d'analgésie.

**Direction des enquêtes
Collège des médecins du Québec
2170, boulevard René Lévesque Ouest
Montréal (Québec) H3H 2T8**

Dès la réception de cette lettre, le Collège transmettra au médecin le dossier de demande d'exemption à remplir et à retourner au Collège. Le document sera acheminé par la suite à Santé Canada. L'exemption sera accordée dans un délai de six à huit semaines et elle est valide pour trois ans.

Obtention d'une exemption temporaire

(Dans le contexte où il s'agit d'un patient hospitalisé alors qu'aucun autre médecin détenant une exemption n'est sur place pour édictier l'ordonnance de méthadone; contexte d'« urgence ».)

Il est possible d'obtenir une exemption temporaire (valable pour la durée de l'hospitalisation ou pour un maximum de deux mois) uniquement pour un patient en communiquant avec Kim Barber de Santé Canada au numéro (613) 946-5139 à qui vous devez fournir les informations suivantes :

- le nom du médecin et son numéro de pratique;
- le nom du centre hospitalier;
- le nom du patient;
- la date d'admission au centre hospitalier;
- la dose de méthadone prescrite;
- l'indication (analgésie, thérapie de désintoxication : sevrage ou maintien).

Par la suite, l'organisme fédéral avise le Collège des médecins qui confirme cette exemption après vérification du dossier du médecin. **Sur les heures de bureau du lundi au vendredi, cette autorisation temporaire est accordée sur-le-champ.** Le soir et la fin de semaine, les informations doivent être laissées sur la boîte vocale au même numéro de téléphone en plus des coordonnées du département de pharmacie qui servira la méthadone. Le matin du prochain jour ouvrable, Ottawa prend en charge cette demande d'exemption temporaire. En clinique externe, une exemption temporaire n'est attribuée que très rarement, dans des conditions exceptionnelles.

Conclusion

Bien que l'instauration de la méthadone nécessite la prudence et un suivi étroit, il est important de prioriser le soulagement des douleurs rebelles de votre patient. Par ailleurs, son utilisation de plus en plus fréquente améliorera notre expérience sur cette molécule qui est, sans aucun doute, fort utile.

Pour toutes questions concernant ce sujet, nous vous invitons à contacter un membre de l'équipe de soins palliatifs du CHUS (médecin ou pharmacien).

Espérant le tout à votre convenance,

Salutations distinguées,

Signature

no téléchasseur

Informations pharmaceutiques : téléchasseur

p.j.

Autres informations pertinentes à signaler :

Annexe I

Paramètres pharmacocinétiques de la méthadone^{1,3,9-11}

Absorption

- Absorption p.o. : rapide, concentration sérique mesurable après 30 minutes;
- Absorption s.l. : 34 % (↑ si pH buccal = 8,5);
- Biodisponibilité p.o. : 80 % (40-100 % après une dose);
- Biodisponibilité i.r. : environ 80 %;
- Ratio p.o. : i.r. : 1;
- Début d'action : 30-60 minutes p.o. et 30 minutes i.r.;
- T_{max} = 2,5 à 4 heures p.o. et 75 minutes i.r.;
- Durée d'action : 4 heures (dose unique) et 8-24 heures (doses répétées).

Distribution

- Distribution tissulaire importante (très lipophile);
- V_d à l'équilibre : 1,71, à 5,34 l/kg;
- Liaison aux protéines plasmatiques : 60-90 % (principalement à la α-1-glycoprotéine).

Métabolisme

- Métabolisée sur une base hépatique principalement par le cytochrome P-450 3A4 (la méthadone peut induire son propre métabolisme) et probablement le 2B6 mais également par les cytochromes 1A2 et 2D6. Les cytochromes 2C9 et 2C19 pourraient également être faiblement impliqués;
- Deux métabolites inactifs produits par la N-déméthylation.

Élimination

- Les deux métabolites inactifs sont éliminés par le foie et le rein;
- La molécule mère est excrétée faiblement sur une base rénale, surtout si le pH urinaire < 6 (T_{1/2} ↑ si pH urinaire > 6);
- L'élimination est fécale, donc il n'y aurait pas d'accumulation en présence d'insuffisance rénale ou hépatique (la prudence reste quand même de mise);
- T_{1/2} d'élimination : 15-60 heures (jusqu'à 190 heures);
- Équilibre atteint en environ 5 jours (2-10 jours).

Légende :

p.o. : per os, s.l. : sublingual, i.r. : intrarectal, V_d : volume de distribution.

Adapté de références 1,3,9-11.

Annexe II

Les interactions médicamenteuses avec la méthadone sont multiples. Les principales sont reliées à l'induction ou à l'inhibition du cytochrome 3A4, mais d'autres cytochromes ou d'autres mécanismes peuvent également être impliqués.

Principales interactions médicamenteuses 3.6, 9-12

Rx qui peuvent ↑ les concentrations sériques de méthadone (↑ efficacité/toxicité).	Rx qui peuvent les concentrations ↓ sériques de méthadone. Peut nécessiter une des doses ↑.	Rx qui peuvent provoquer une interaction imprévisible (↓ ou ↑ les concentrations sériques de méthadone)
Alcool (ingestion aiguë)	Alcool (ingestion chronique)	BZD : alprazolam (Xanax ^{MD}), flurazepam (Dalmane ^{MD}), midazolam (Versed ^{MD})
Amiodarone (Cordarone ^{MD})	Abacavir (ABC, Ziagen ^{MD})	• Didanosine (ddI, formulation Videx ^{MD})
Bicarbonate de sodium	Amprénavir (Agenerase ^{MD})	Dextrométhorphan
Camomille	■ Barbituriques : primidone (Mysoline ^{MD}), phénobarbital	Nifedipine (Adalat ^{MD})
Cimétidine (Tagamet ^{MD})	■ Carbamazépine (Tegretol ^{MD})	• Stavudine (d4T) (Zerit ^{MD})
	Chlorure d'ammonium	
Ciprofloxacine (Cipro ^{MD})	♥ Cocaine	ADT : ♥ amitriptyline (Elavil ^{MD}), ▲ ♥ desipramine (Norpramin ^{MD}), ♥ imipramine (Tofranil ^{MD}), ♥ nortriptyline (Aventyl ^{MD})
Citrate de potassium	Dexaméthasone (Decadron ^{MD})	▲ Zidovudine (AZT-Retrovir ^{MD}), dans Trizivir ^{MD} et Combivir ^{MD})
♥ Clarithromycine (Biaxin ^{MD})	■ Efavirenz (Sustiva ^{MD})	
Delavirdine (Rescriptor ^{MD})	Fosamprénavir (Lexiva ^{MD})	

Diazépam (Valium ^{MD})	■ Lopinavir/Ritonavir (Kaletra ^{MD})
Diltiazem (Cardizem ^{MD} , Tiazac ^{MD})	Millepertuis
Échinacée	■ Nelfinavir (Viracept ^{MD})
♥ Érythromycine (Erybid ^{MD} , Eryc ^{MD})	■ Névirapine (Viramune ^{MD})
Fluconazole (Diflucan ^{MD})	■ Phénytoïne (Dilantin ^{MD}) Phosphate de potassium
♥ Fluoxétine (Prozac ^{MD})	■ Ritonavir (Norvir ^{MD})
Fluvoxamine (Luvox ^{MD})	■ Rifampicine (Rifampine, Rifadin ^{MD})
Goldenseal	■ Risperidone (Risperdal ^{MD})
Griffe de chat	Spironolactone (Aldactone ^{MD} , Aldactazide ^{MD})
Indinavir (Crixivan ^{MD})	Tabagisme (fumée de cigarette)
Isoniazide (Isotamide ^{MD} , INH)	Vitamine C (hautes doses)
Itraconazole (Sporanox ^{MD})	
Jus pamplemousse (6-8 verres/j)	
♥ Kétoconazole (Nizoral ^{MD})	
Métronidazole (Flagyl ^{MD})	
Moclobémide (Manerix ^{MD})	
♥ Paroxétine (Paxil ^{MD})	
Quinidine (Biquin Durules ^{MD} , Quinidine)	
♥ Sertraline (Zoloft ^{MD})	
Vérapamil (Isoptin ^{MD})	

Légende : ♥ : Utiliser ce Rx avec prudence; peut provoquer des dysfonctions du rythme cardiaque (↑ Qtc/torsade de pointes) s'il est employé avec la méthadone (attention avec dose de méthadone > 300 mg/jour), ▲ : La méthadone peut ↑ les concentrations sériques de ce Rx, ■ : Ce Rx risque de précipiter des symptômes de sevrage, • : La méthadone peut ↓ les concentrations sériques de ce Rx. Bupropion (substrat 2B6).

Adapté de références 3, 6, 9-12

Interactions médicamenteuses : cinq principes importants

Rappel : Méthadone métabolisée par CYP 450 3A4 – 2B6 >2D6>>2C9, 2C19, 1A2.

1. Lorsqu'un inhibiteur enzymatique est ajouté à la méthadone : résulte généralement en une ↑ des niveaux sériques de la méthadone.
2. Lorsqu'un inducteur enzymatique est ajouté à la méthadone : résulte généralement en une ↓ des niveaux sériques de la méthadone (↓ efficacité) **après 7-10 jours**, sauf si la dose de méthadone est ↑ en prévision de l'interaction (ce qui ne se fait pas d'emblée).
3. Lorsque la méthadone est ajoutée à un inducteur enzymatique : peut mener à une inefficacité de la méthadone (dose trop faible), sauf si la dose initiale est ↑ en prévision de l'interaction.
4. Retrait d'un inhibiteur enzymatique : la méthadone et un inhibiteur enzymatique sont co-administrés depuis un certain temps (l'équilibre est atteint) et un jour, l'inhibiteur enzymatique est cessé abruptement. Résultat anticipé (**peut être rapide; quelques heures à quelques jours**) : ↓ des niveaux sériques de la méthadone (possiblement ↓ de son efficacité), ↑ de la formation des métabolites.
5. Retrait d'un inducteur enzymatique : la méthadone et un inducteur enzymatique sont co-administrés depuis un certain temps (l'équilibre est atteint) et un jour, l'inducteur est cessé abruptement. Résultat **après environ 2-3 semaines** : ↑ des niveaux sériques de la méthadone (possiblement ↑ de son efficacité), ↓ de la formation des métabolites.

Adapté de référence 13

S'ajoute à ceci la conception d'une petite carte format portefeuille contenant les principales interactions médicamenteuses et des principes généraux d'interactions; celle-ci est remise au patient à sa sortie de l'hôpital (la carte est incluse comme exemple à l'annexe III). Le bénéficiaire est notifié de conserver sa carte à portée de main pour la durée du traitement avec la méthadone.

Conclusion

Nous souhaitons que ce projet améliore la communication avec les médecins et avec le personnel paramédical. Nous espérons également que les médecins de famille soient rassurés quant à la méthode d'instauration de cet opioïde et à la poursuite de ce traitement chez leurs patients, et cela, en conservant une attitude de soins sécu-

ritaire. Ainsi, l'expérience clinique que nous détenons à l'heure actuelle avec la méthadone ne pourra qu'être peaufinée et bonifiée au fil du temps.

Pour toute correspondance :

Andrée Néron

Département de pharmacie

CHUS – Hôtel-Dieu

580, rue Bowen Sud

Sherbrooke (Québec) J1G 2E8

Téléphone : (819) 346 1110, poste 21255

Télécopieur : (819) 822 6798

Courrier électronique : neronandree@hotmail.com ou aneron.chus@ssss.gouv.qc.ca

Annexe III

MÉTHADONE

Ce patient reçoit un traitement à la méthadone à des fins analgésiques

Interactions médicamenteuses: 5 principes
Rappel : Méthadone métabolisée par CYP 450 3A4-2B6>>2C9, 2C19, 1A2.

EFFETS DES INHIBITEURS ET DES INDUCTEURS ENZYMATIQUES.

- 1- Inhibiteur ajouté à la méthadone: résulte généralement en une \uparrow des niveaux sériques de la méthadone.
- 2- Inducteur ajouté à la méthadone: résulte généralement en une \downarrow des niveaux sériques de la méthadone (\downarrow efficacité) **après 7-10 jours**, sauf si la dose de la méthadone est \uparrow en prévision de l'interaction.
- 3- Méthadone ajoutée à un inducteur: peut mener à une inefficacité de la méthadone (dose trop faible), sauf si la dose initiale de la méthadone est \uparrow en prévision de l'interaction.
- 4- Retrait d'un inhibiteur: la méthadone et un inhibiteur sont co-administrés depuis un certain temps (l'équilibre est atteint) et un jour, l'inhibiteur est cessé abruptement. Résultat anticipé (**peut être rapide; quelques heures à quelques jours**): \downarrow des niveaux sériques de la méthadone (possiblement \downarrow de son efficacité), \uparrow de la formation des métabolites.
- 5- Retrait d'un inducteur: la méthadone et un inducteur sont co-administrés depuis un certain temps (l'équilibre est atteint) et un jour, l'inducteur est cessé abruptement. Résultat **après 2-3 semaines**: \uparrow des niveaux sériques de la méthadone (possiblement \uparrow de son efficacité), \downarrow de la formation des métabolites.

Pour toute interaction suspectée, il est suggéré de contacter un pharmacien pour discuter de la conduite à tenir.

Sont incluses les **principales interactions médicamenteuses jugées pertinentes**. Les efforts nécessaires ont été fournis pour s'assurer que les renseignements sont exacts au moment de la publication.

Réalisé par **Annie Théberge** (milieu communautaire) et **Andrée Néron** (milieu hospitalier), pharmaciennes février 2005 (révision octobre 2005)



Peuvent \uparrow les niveaux sériques de méthadone (\uparrow efficacité / toxicité).	Peuvent \downarrow les niveaux sériques de méthadone (une \uparrow des doses de méthadone peut être nécessaire).	Peuvent provoquer une interaction imprévisible. (\uparrow ou \downarrow méthadone)
<ul style="list-style-type: none"> - Alcool (ingestion aiguë) - Amiodarone (Cordarone^{MD}) - Bicarbonate de sodium - Camomille - Cimétidine (Tagamet^{MD}) - Ciprofloxacine (Cipro^{MD}) - Citrate de potassium - \heartsuit Clarithromycine (Biaxin^{MD}) - Delavirdine (Rescriptor^{MD}) - Diazépam (Valium^{MD}) - Diltiazem (Cardizem^{MD}, Tiazem^{MD}) - Ecchinosacée - \heartsuit Erythromycine (Erybid^{MD}, Eryc^{MD}) - Fluconazole (Diflucan^{MD}) - \heartsuit Fluxétine (Prozac^{MD}) - Fluvoxamine (Luvox^{MD}) - Goldenseal - Griffes de chat - Indinavir (Crixivan^{MD}) - Isoniazide (Isotamide^{MD}, INH) - Itraconazole (Sporanox^{MD}) - Jus pamplemousse (6-8 verres/j) - \heartsuit Kétoconazole (Nizoral^{MD}) - Métronidazole (Flagyl^{MD}) - Moclobémide (Manerix^{MD}) - \heartsuit Paroxétine (Paxil^{MD}) - Quinidine - (Biquin Durules^{MD}, Quinidine) - \heartsuit Sertraline (Zoloft^{MD}) - Vérapamil (Isoptin^{MD}) 	<ul style="list-style-type: none"> - Alcool (ingestion chronique) - Amprénavir (Agenerase^{MD}) - Abacavir (ABC, Ziagen^{MD}) - \heartsuit Barbituriques : primidone (Mysoline^{MD}), phénobarbital - \heartsuit Carbamazépine (Tegretol^{MD}) - Chlorure d'ammonium - \heartsuit Cocaïne - Dexaméthasone (Decadron^{MD}) - \heartsuit Efavirenz (Sustiva^{MD}) - Fosamprenavir (Lexiva^{MD}) - \heartsuit Lopinavir/Ritonavir (Kaletra^{MD}) - Millépertuis - \heartsuit Nelfinavir (Viracept^{MD}) - \heartsuit Névirapine (Viramune^{MD}) - \heartsuit Phénytoïne (Dilantin^{MD}) - Phosphate de potassium - \heartsuit Ritonavir (Norvir^{MD}) - \heartsuit Rifampicine (Rifampine, Rifadin^{MD}) - \heartsuit Risperidone (Risperdal^{MD}) - Spirolactone (Aldactone^{MD}, Aldactazide^{MD}) - Tabagisme (fumée de cigarette) - Vitamine C (hautes doses) 	<ul style="list-style-type: none"> - BZD: alprazolam (Xanax^{MD}), flurazepam (Dalmane^{MD}), midazolam (Versed^{MD}) - \heartsuit Didanosine (ddl, formulation Videx^{MD}) - Dextrométhorphan - Nifédipine (Adalat^{MD}) - \heartsuit Stavudine (d4T) - ADT : \heartsuit amitriptyline (Elavil^{MD}), \heartsuit desipramine (Norpramin^{MD}), \heartsuit imipramine (Tofranil^{MD}), \heartsuit nortriptyline (Aventyl^{MD}) - \heartsuit Zidovudine (AZT-Retrovir^{MD}, dans Trizivir^{MD} et Combivir^{MD})

Légende: \heartsuit : Utiliser ce Rx avec prudence; peut provoquer des dysfonctions du rythme cardiaque (\uparrow Qtc/torsade de pointes) s'il est employé avec la méthadone (attention avec dose de méthadone > 300mg/jour). \heartsuit : La méthadone peut \uparrow les concentrations sériques de ce Rx. \heartsuit : Ce Rx risque de précipiter des symptômes de sevrage. \heartsuit : La méthadone peut \downarrow les concentrations sériques de ce Rx. Bupropion (substrat 2B6).

Révisé par **Andrée Néron** pharmacienne au CHUS
 Pharmascience inc. a accordé une bourse d'étude. Pharmascience inc. décline toute responsabilité quant au contenu de ce guide.



Abstract

Objective: To facilitate communication between healthcare settings upon transfer of a hospitalized patient who has been initiated on methadone for analgesic purposes.

Context: A physician from pain control service prescribes methadone to a hospitalized patient. Upon discharge of the patient, many scenarios are possible: the prescribing physician follows up with the patient, a different physician takes charge, or the patient is transferred to another healthcare setting. In the latter two of these situations, there is a possibility that the new physician in charge is not an authorized methadone prescriber. As it is, a physician cannot prescribe methadone without first obtaining authorization or an exemption from Health Canada. At the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS), we have implemented a working tool to ensure that the transfer of patients to another setting is done as easily as possible.

Conclusion: This project was meant to facilitate the diffusion of information. It justifies the prescription, it explains the steps to be taken to obtain authorization, and it explains the medication specific characteristics. Although methadone prescribing is regulated, methadone's therapeutic properties should nonetheless be exploited.

Key Words: cancer, pain, drug interactions, methadone, opiates, opiate rotation, Health Canada.

Références

1. Regroupement de pharmaciens ayant un intérêt pour les soins palliatifs. Guide des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes. 3^e éd. Montréal : A.P.E.S.; 2002. 338 p.
2. Fine PG, Miaskowski C, Paice JA. Meeting the Challenges in Cancer Pain Management. J Support Oncol 2004; 2(suppl 4):5-22.
3. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacodynamics, drug interactions and protocol of administration. Support Care Cancer 2001; 9:73-83.
4. Manfredi PL, Houde RW. Prescribing Methadone, A Unique Analgesic. J Support Oncol 2003; 1:216-20.
5. Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R et coll. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. PAIN 2002; 96:325-8.
6. Lynch ME. A review of the use of methadone for the treatment of chronic non cancer pain. Pain Res Manage 2005; 10:133-44.
7. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P et coll. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: A prospective study. J Clin Oncol 2001; 19:2898-2904.
8. Layson-Wolf C, Goode JV, Small RE. Clinical use of methadone. J Pain Palliative Care Pharmacotherapy 2002; 16:29-59.
9. Ferrari A, Coccia CPR, Bertolini A et coll. Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Research 2004; 50:551-9.
10. Garrido JM, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. J Pharmacol Toxicol 1999; 42:61-6.
11. Plante M. La méthadone (MétadolMD). Québec Pharmacie 2001; 48:730-6.
12. Leavitt SB. « Methadone-Drug* Interactions (*Medications, illicit drugs, & other substances) ». [En ligne, fichier pdf]. Addiction Treatment Forum; 2004 (document consulté le 10 février 2005). <http://www.atforum.com/SiteRoot/pages/addiction_resources/Drug_Interactions.pdf>
13. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR, rédacteurs. Six patterns of pharmacokinetic drug interactions. Dans : Drug interactions principles pocket guide. 2nd ed. Washington; 2003; p.1-3.