| **Exemple de Fiche technique d’information sur l’utilisation de la méthadone, Zoryon® comme antalgique en hospitalisation** |
| --- |

***Préambule :***

**Cet outil est un exemple de procédure d’aide à l’utilisation de la méthadone au niveau d’un établissement de soin. Il doit être retravailler de manière adaptée à l’environnement et à l’expérience de chaque équipe. Il a pour vocation à être retravailler de manière individuelle.**

Participants

| **Nom Prénom** | **Fonction** | **rôle** |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
|  |  |  |

| **Evolutions** | | |
| --- | --- | --- |
| N° de version | Date | Objet de la modification |
|  |  |  |

| Structures concernées | unités d’hospitalisation |
| --- | --- |
| Fonctions concernées | médecins, ides |
| Responsabilités | fiche d’information |

| **Rédaction** | **Vérification** | **Validation** |
| --- | --- | --- |
| Nom :  Fonction : | Nom :  Fonction : | Nom :  Fonction : |
| Date : | Date : | Date : |

**Sommaire**

*Généralité*

*Indication*

*Surveillance*

*Pharmacologie*

*Schéma d’instauration*

*Situations cliniques*

*ANNEXE*

| **Généralité** |
| --- |

La méthadone – Zoryon ® est un opioïde fort synthétique.

Prescripteur initial équipe spécialisée (Douleur, EMSP/USP), renouvellement possible par médecin généraliste.

L’instauration nécessite une hospitalisation.

Cet opioïde a une activité

* agoniste des récepteurs opioïdes mu.
* antagoniste des récepteurs NMDA
* inhibitrice de la recapture de noradrénaline et de la sérotonine

ZORYON : gélule à 5-10-20-40 mg / sirop à 5-10-20-40 mg

*Source :AMM/HAS 2020*

| **Indication** |
| --- |

« ZORYON est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d’origine cancéreuse d’intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d’autres opioïdes de palier 3, en raison d’une efficacité insuffisante et/ou d’effets indésirables excessifs »

*Source :AMM*

| **Surveillance** |
| --- |

L’instauration et la titration du traitement nécessitent l’hospitalisation du patient.

| **Effets secondaires** | **Surdosage** |
| --- | --- |
| Communs aux opioïdes :  constipation, nausée, vomissement, hallucinations, bouche sèche, hypoglycémie, etc . | * somnolence (utiliser un score de sédation si besoin) * fréquence respiratoire (< 8 / min)   *Le myosis n’est pas un signe de surdosage, mais un signe d’imprégnation opioïde.* |
| Spécifique :  Allongement du QT avec risque de torsade de pointe pour des doses supérieures à 120 mg/jour (rarement retrouvé en pratique).  Un allongement du QT n’est cependant pas une CI à l’instauration d’un traitement par méthadone. |

**Avant l’instaurationet tout au long de la prise du traitement :**

Analyse d’interactions médicamenteuses potentielles

Un ECG et un ionogramme est effectué à l’initiation du traitement et une surveillance poursuivie tout au long du traitement et en cas d’augmentation de posologie et chez les patients présentant un risque d’allongement du QT.

**Pendant l’instauration**

Surveillance des effets secondaires et risque de surdosage

Protocole de surdosage clair et disponible dans le dossier de soin.

| **ETABLISSEMENT DE SANTE** | **Ref**  **Service**  Version :  Date de création : |
| --- | --- |
| **Surveillance de l’instauration de méthadone (Zoryon®) : EXEMPLE** |

| **Date jour 1 : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_** | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nom, prénom  (qui effectue la surveillance ) | Heure | Effet secondaire ?  (Indiquez si : constipation, nausée, vomissement, hallucinations, bouche sèche, hypoglycémie)  Gradation : Léger, modéré, intense, très intense | Surveillance surdosage | | Evaluation de la douleur  (Echelle numérique, Echelle verbale simple) | Dose de méthadone  (depuis le dernier passage) | Dose de méthadone totale du jour |
| Score Sédation (ex :RASS) | Fréquence respiratoire |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

**Après l’instauration**

Surveillance habituelle d’un traitement opioïde.

*Source : AMM/HAS 2020*

| **Pharmacologie** |
| --- |

La méthadone est un opioïde fort synthétique, agoniste des récepteurs opioïdes mu. Une activité antagoniste des récepteurs NMDA et inhibitrice de la recapture de noradrénaline et de la sérotonine.

Biodisponibilité : 80-90%

Détectable dans le plasma en 15 à 30 mn.

Pic plasmatique entre 2,5 et 4h.

Délai de l’effet antalgique entre 30 et 60 mn.

Durée de l’effet antalgique : de 3 à 6 heures en titration, 8 à 12h en doses répétées.

Métabolisme

- hépatique principalement, CYP 4503A4

- 2 métabolites inactifs

- variabilités inter-individuelles importantes

Variation de la demi- vie en fonction des rythmes de prises (dû à sa lipophile):

* phase de distribution rapide: 14 ± 6 h
* phase d’élimination lente: 55 ± 27 h
* phase chronique: 22,5 ± 7 h.

**Il existe un stockage progressif tissulaire (graisses, poumon, etc.) avec saturation autour du 5ème jour expliquant par le biais d’augmentation de la fraction libre circulante, le risque de surdosage entre 5 et 7 jours. Une vigilance » accrue est nécessaire jusqu’à 5-7 jours.**

Elimination

- Excrétion rénale faible, augmentée si pH < 6

- Excrétion fécale donc pas de risque d’accumulation si insuffisance rénale

La méthadone est bien absorbée par le système gastro-intestinal, quel que soit son type de présentation (sirop ou comprimés). Elle a une excellente biodisponibilité de 80 à 95 %.

Elle est métabolisée par le CYP (risque d’interactions médicamenteuses), en des métabolites inactifs et non toxiques (pas de contre-indication en cas d’insuffisance rénale). L’élimination est fécale. Sa pharmacocinétique est complexe avec une grande variabilité intra- et interindividuelle. Sa demi-vie d’élimination est longue et variable (T1/2 de 15 à 60 h, médiane 22 h).

*Source HAS 2020*

| **Schéma d’instauration** |
| --- |

Le groupe méthadone de la commission douleur et cancer de la SFETD propose un outil de calcul des protocoles comme aide à la prescription, comparant plusieurs protocoles solides issus de la littérature..

<https://www.sfetd-douleur.org/douleurs-cancer/>

« Il existe de nombreux protocoles de conversion à la méthadone, présentant divers ratios, méthodes de prise et d’instauration. Aucun protocole n’a fait la preuve de sa supériorité en termes de bénéfices/risques. » *HAS 2020*

« Le choix du protocole à utiliser lors de l’instauration du traitement est laissé à l’appréciation de l’équipe hospitalière. » *AMM*

Deux protocoles sont proposés par le laboratoire et présent en annexe des recommandations de bonne pratique de l’AFSSAPS 2010

Un protocole de changement rapide associé à des doses à la demande avec utilisation d’un ratio fixe pour calculer une dose unitaire de prise.

Un protocole de changement progressif d’opioïde associé à des doses fixes et interdoses avec utilisation de ratio progressif pour calculer une dose journalière.

Détail disponible

<https://ansm.sante.fr/documents/reference/recommandations-pour-les-medicaments> (douleur)

<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/reco_fin_vie_med.pdf>

Le premier jour, la dose maximale de méthadone est de 30 mg par prise (quel que soit le protocole).

Lors de l’instauration, il existe donc soit des prises fixes avec interdoses soit des doses à la demande. Un intervalle d’une à deux heures doit être respecté entre les prises et les interdoses.

La posologie est réévaluée quotidiennement pour adaptation.

Une fois la dose quotidienne titrée (5 à 7 jours), elle est répartie en deux ou trois prises par jour. Des interdoses de l’ordre de 10 à 20% de la dose quotidienne peuvent être utilisées en cas de douleur persistante.

Si la douleur persiste et/ou si le patient prend plus de trois interdoses par jour, la posologie pourra être augmentée de 20 à 40% en fonction de la tolérance, une fois la dose stabilisée.

*Source HAS 2020/AFSSAPS 2010*

| **Situations cliniques** |
| --- |

Que faire en cas d’oubli de prise ou de double prise (en dehors de la phase de titration)?

L’élément important est la dose totale prise par 24 heures.

En cas d’oubli, le patient peut prendre la dose oubliée plus tard, en respectant un intervalle de deux heures entre les prises.

En cas de double prise, le patient ne doit pas prendre la dose fixe suivante afin de rester sur la même quantité totale de méthadone quotidienne.

Est-il possible d’associer des médicaments à la méthadone ?

La méthadone peut interagir avec de nombreux autres médicaments : il faut sensibiliser le patient avant sa sortie, en insistant sur la prise de médicaments sans ordonnance, les médicaments ou les compléments alimentaires à base de plantes, et lui préciser d’éviter la prise de jus de pamplemousse. Le patient doit demander l’avis d’un médecin ou d’un pharmacien avant toute introduction d’un nouveau traitement.

Pour informations :

**Associations contre-indiquées :**

• Morphiniques agonistes-antagonistes : buprenorphine, nalbuphine, pentazocine (risque : syndrome de sevrage),

• Naltrexone (risque : syndrome de sevrage),

• Sultopride (risque : troubles du rythme).

**Associations déconseillées :**

• Médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes (risque : allongement

intervalle QT) :

- Antibiotiques : fluoroquinolones, macrolides,

- Antiparasitaires : chloroquine, quinine,

- Neuroleptiques, ISRS et antidépresseurs tricycliques,

- Antiarythmiques, β-bloquants, bradycardisants.

- Antiémétiques : ondansetron,

• Alcool (risque : majoration effet sédatif).

La méthadone est métabolisée en produits inactifs par les cytochromes P450, d’autres interactions sont possibles.

**Médicaments susceptibles d’inhiber l’activité enzymatique des cytochromes (inhibiteurs enzymatiques) → diminution du métabolisme de la méthadone → augmentation de la concentration plasmatique de méthadone → augmentation de son action : RISQUE DE SUR DOSAGE**

- Antibiotiques (fluoroquinolones, macrolides), antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase,

- ISRS et antidépresseurs tricycliques,

- Jus de pamplemousse.

**Médicaments susceptibles d’augmenter l’activité enzymatique des cytochromes (inducteurs enzymatiques) → augmentation du métabolisme de la méthadone → diminution de la concentration plasmatique de méthadone → diminution de son effet : RISQUE DE SOUS DOSAGE**

- Rifampicine, rifabutine,

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase : nevirapine, efavirenz,

- Antiépileptiques : phenobarbital, phenytoine, carbamazepine,

- Alcoolisme chronique, tabac, millepertuis.

.

*Source : AMM/HAS 2020*

| **ANNEXE** |
| --- |

Échelle de vigilance-agitation de Richmond (Richmond AgitationSedation Scale – RASS) – version française)

Une image contenant texte

Description générée automatiquement

*Source HAS 2020*