

ETABLISSEMENT	INSTANCE RESPONSABLE (Ex : CLUD)	Réf. : Service : Date création : Date diffusion : Date péremption :
---------------	---	---

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	UNITES D'HOSPITALISATION
Fonctions concernées	MEDECINS, IDEs
Responsabilités	FICHE D'INFORMATION

Rédaction	Vérification	Validation
Nom :	Nom :	Nom :
Fonction :	Fonction :	Fonction :
Date :	Date :	Date :

Sommaire

Généralité

Indication

Surveillance

Pharmacologie

Schéma d'instauration

Situations cliniques

ANNEXE

Rédacteur	Vérificateur	Approbation	Diffusion
D. Gautier P. Jaranowski	C. Bussy	D. Motto R. Sigal	Contrôlée selon liste pré-établie

ETABLISSEMENT	INSTANCE RESPONSABLE (Ex : CLUD)	Réf. : Service : Date création : Date diffusion : Date péremption :
---------------	---	---

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 .	<ul style="list-style-type: none"> ▪ somnolence (utiliser un score de sédation si besoin) ▪ fréquence respiratoire (< 8 / min)
Spécifique :	

ETABLISSEMENT	INSTANCE RESPONSABLE (Ex : CLUD)	Réf. : Service : Date création : Date diffusion : Date péremption :
---------------	---	---

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.

Le myosis n'est pas un signe de surdosage, mais un signe d'imprégnation opioïde.

Avant l'instauration et 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	INSTANCE RESPONSABLE (Ex : CLUD)	Réf. : Service : Date création : Date diffusion : Date péremption :
---------------	---	---

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			



ETABLISSEMENT	INSTANCE RESPONSABLE (Ex : CLUD)	Réf. : Service : Date création : Date diffusion : Date péremption :
---------------	---	---

--	--	--	--	--	--	--	--

ETABLISSEMENT	INSTANCE RESPONSABLE (Ex : CLUD)	Réf. : Service : Date création : Date diffusion : Date péremption :
---------------	---	---

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: $22,5 \pm 7$ h.

Il existe un stockage progressif tissulaire (graisses, poumon, etc.) avec saturation autour du 5^{ème} 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.

Élimination

- Excrétion rénale faible, augmentée si pH < 6

ETABLISSEMENT	INSTANCE RESPONSABLE (Ex : CLUD)	Réf. : Service : Date création : Date diffusion : Date péremption :
---------------	---	---

- 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).

ETABLISSEMENT	INSTANCE RESPONSABLE (Ex : CLUD)	Réf. : Service : Date création : Date diffusion : Date péremption :
---------------	---	---

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) :

ETABLISSEMENT	INSTANCE RESPONSABLE (Ex : CLUD)	Réf. : Service : Date création : Date diffusion : Date péremption :
---------------	---	---

- 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, phénytoïne, carbamazépine,
- Alcoolisme chronique, tabac, millepertuis.

.

Source : AMM/HAS 2020

ETABLISSEMENT	INSTANCE RESPONSABLE (Ex : CLUD)	Réf. : Service : Date création : Date diffusion : Date péremption :
---------------	---	---

ANNEXE

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

Niveau	Description	Définition	
+ 4	Combatif	Combatif ou violent, danger immédiat envers l'équipe	
+ 3	Très agité	Tire, arrache tuyaux et cathéters, et/ou agressif envers l'équipe	
+ 2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur	
+ 1	Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressifs	
0	Éveillé et calme		
- 1	Somnolent	Non complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10 s)	stimulation verbale
- 2	Diminution légère de la vigilance	Ne reste éveillé que brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10 s)	
- 3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (exemple : ouverture des yeux) mais sans contact visuel	
- 4	Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, mais n'importe quel mouvement à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)	stimulation physique
- 5	Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)	

Source HAS 2020