

METHADONE, METABOLISME ET CARDIOTOXICITE: LE POINT DE LA SITUATION SUR LES DERNIERES DONNEES BIOLOGIQUES, CLINIQUES ET GENETIQUES

CB Eap

Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie clinique

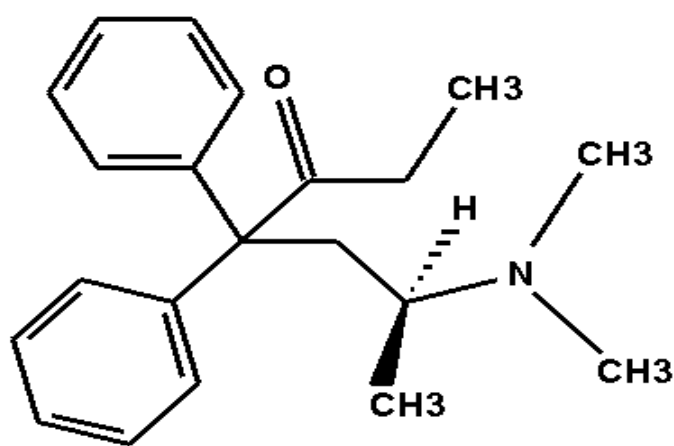
Centre des Neurosciences psychiatriques

Département de psychiatrie, CHUV

Université de Lausanne

Suisse

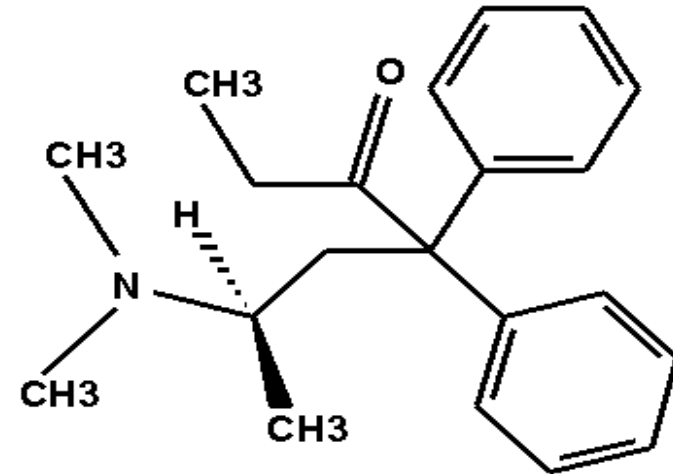
Méthadone est un médicament chiral



(R)-methadone

Agoniste récepteur opiacé mu
IC50 = 3 – 7 μ M

Forme active



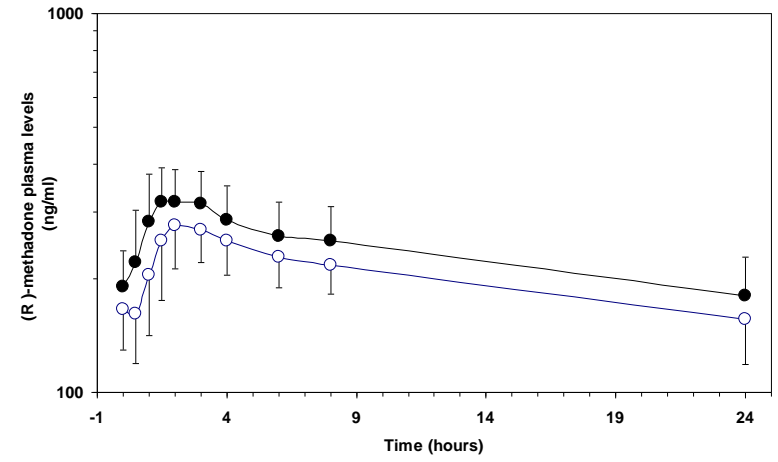
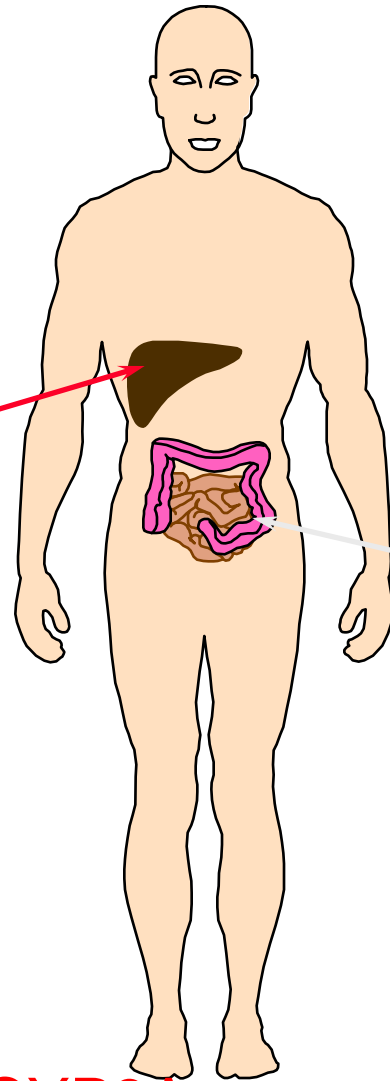
(S)-methadone

Faible agoniste récepteur opiacé mu
IC50 = 26 – 88 μ M

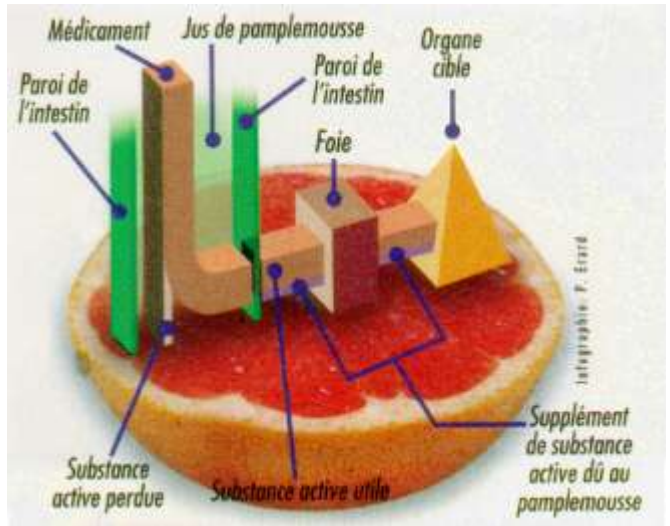
Forme inactive

Cytochrome P-450 (CYP) impliqués dans le métabolisme de la méthadone

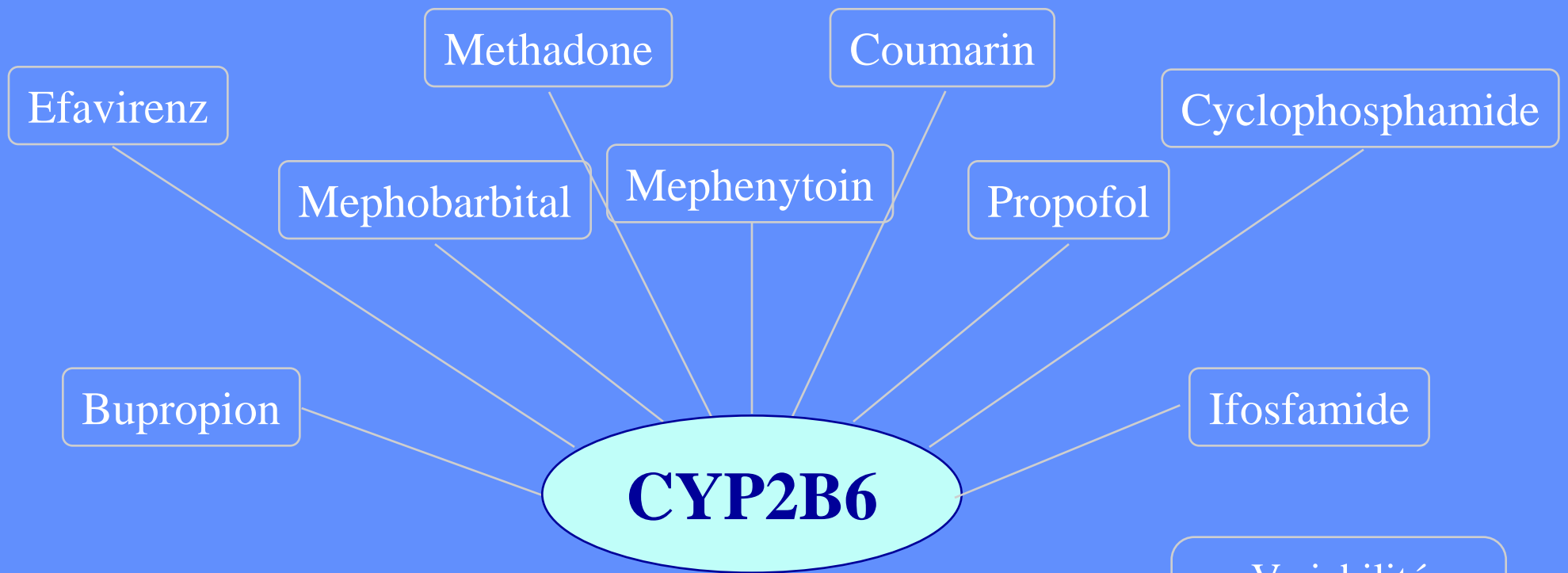
LIVER
CYP2B6
CYP3A4
CYP2D6



INTESTINES
CYP3A4



Jus de pamplemousse bloque CYP3A



Variabilité interindividuelle:
> 1 à 10

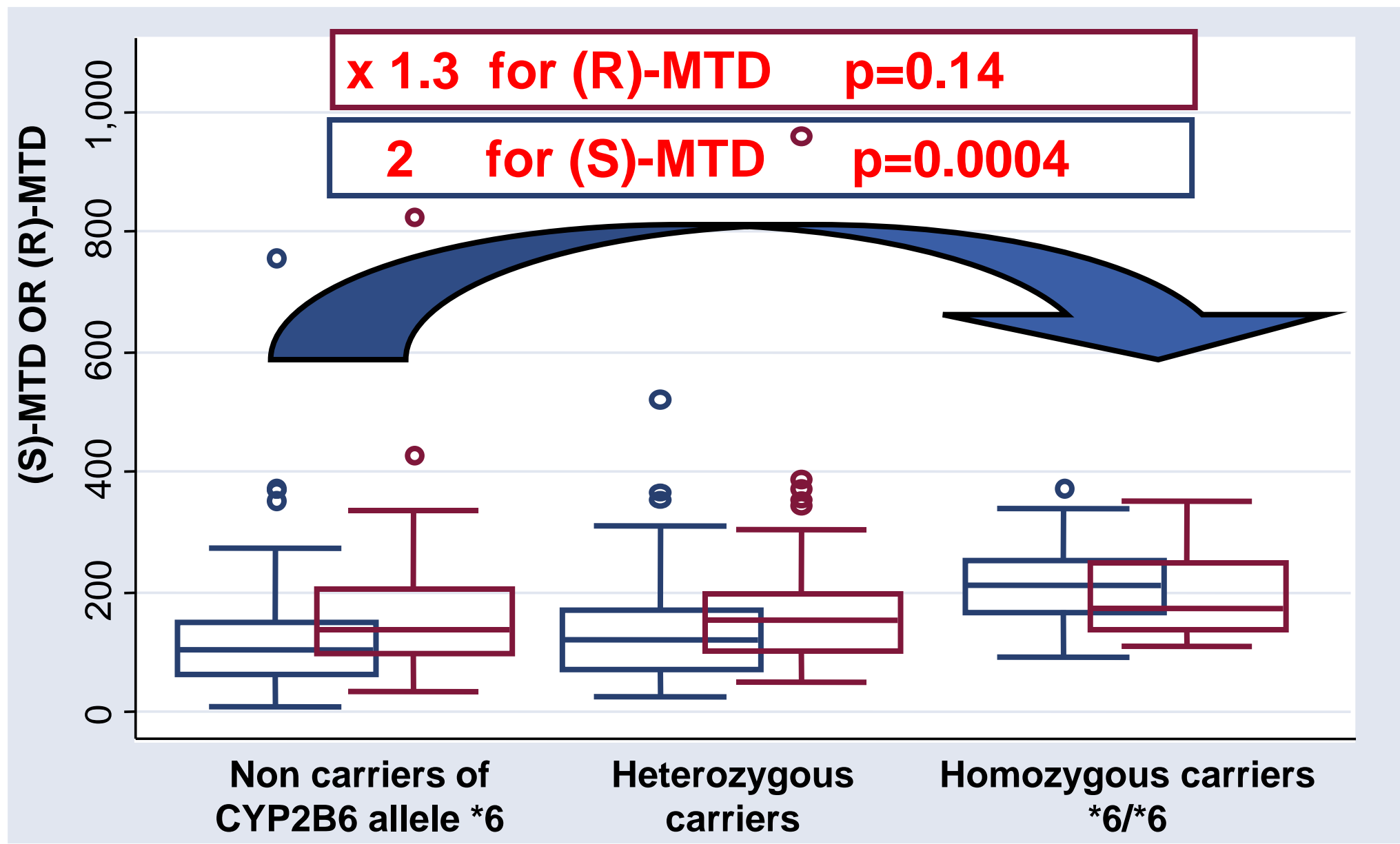
Gène CYP2B6 très polymorphique

- Activité nulle ou très faible: moins que 3 %
- Activité réduite: environ 10 %
- Activité normale ou augmentée: environ 90 %

Inhibiteurs:
Ritonavir
Nelfinavir

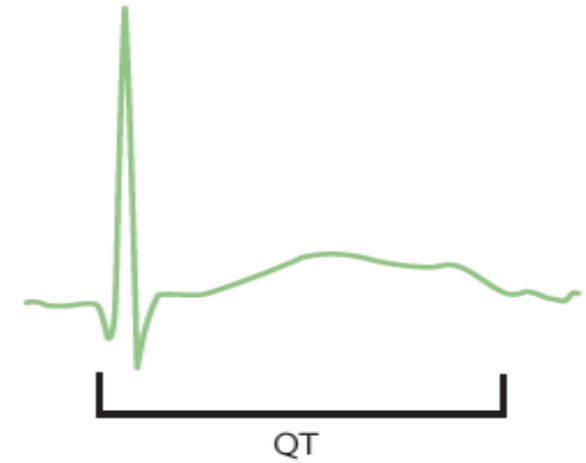
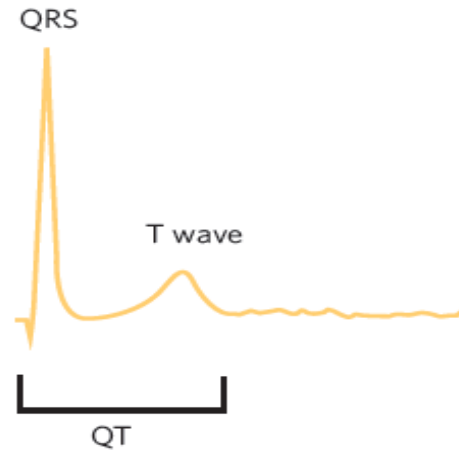
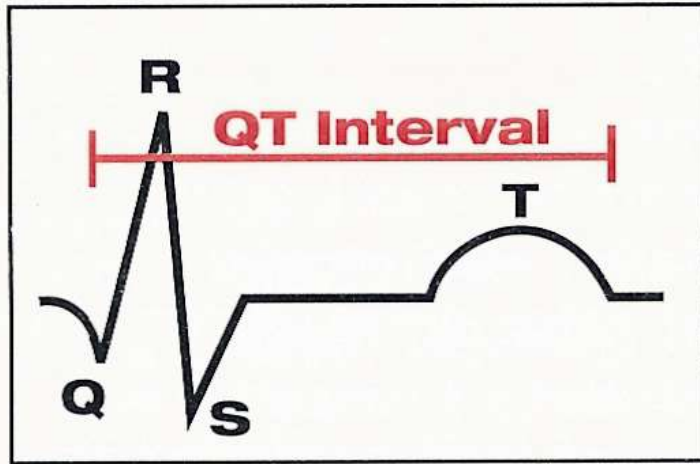
Inducteurs:
Efavirenz
Nevirapine
Modafinil

CYP2B6 stéréosélectif pour (S)-MTD, métaboliseurs CYP2B6 ralentis: taux élevés (S)-MTD



*6 associé avec une activité ralentie

Crettol et al., CPT 78:593-604, 2005

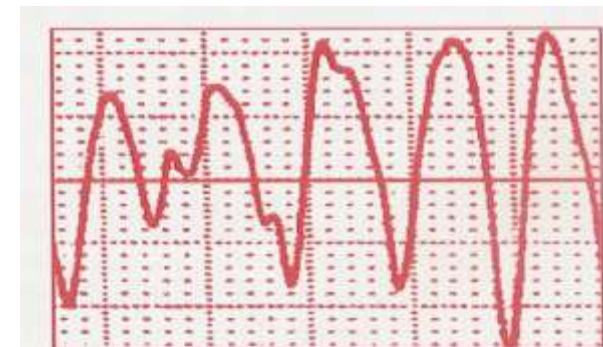


Méthadone bloque canal hERG (repolarisation cellules cardiaques)
 Méthadone prolonge l'intervalle QT et peut induire des tachyarrythmies ventriculaires, des torsades de Pointes sur l'ECG et des arrêts cardiaques

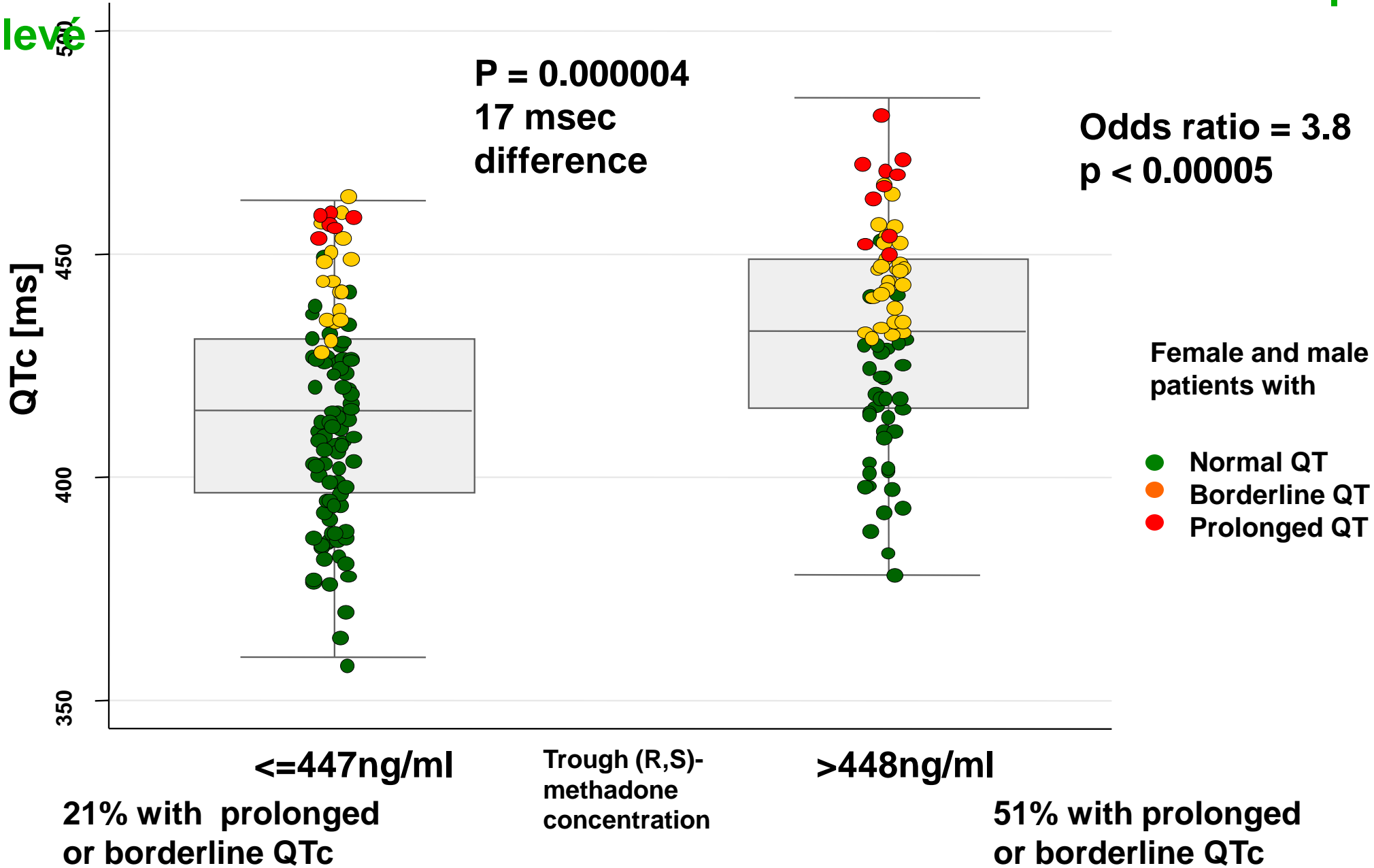
Dans la base de données de l'OMS (2005), 282 cas de TdP et/ou prolongation du QT et/ou arrêts cardiaques sous méthadone

Système de déclaration spontanée: possible sous estimation (seulement 1 cas sur 10 signalé)

Certains décès sous méthadone faussement attribués à une dépression respiratoire ?



Patients avec des taux de méthadone élevés ont un intervalle QT plus élevé

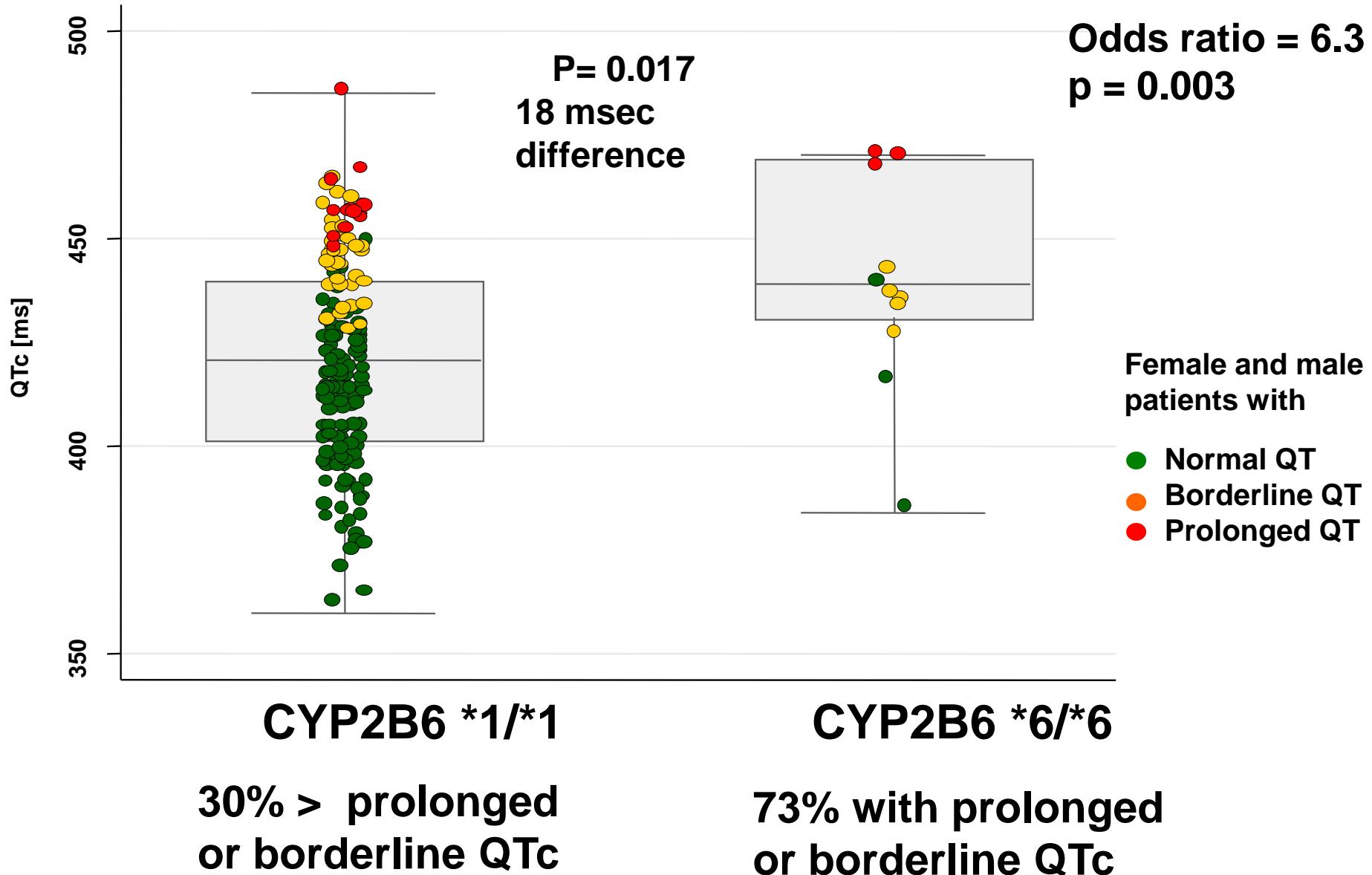


QT long, torsades de pointes et blocage du canal hERG

Drug	IC ₅₀ for HERG Block	Ratio: IC ₅₀ /C _{max}
LAAM	2.2 μ M	2.2
Methadone	9.8 μ M	2.7
EDDP	>50 μ M	>50
Meperidine	75 μ M	58
Fentanyl	1.8 μ M	60
Buprenorphine	7.5 μ M	208
Morphine	>1mM	>400
Codeine	>300 μ M	>455

Katchman et al., J Pharmacol Exp Ther 303: 688-694, 2002

Métaboliseurs lents CYP2B6 ont un intervalle QT plus long

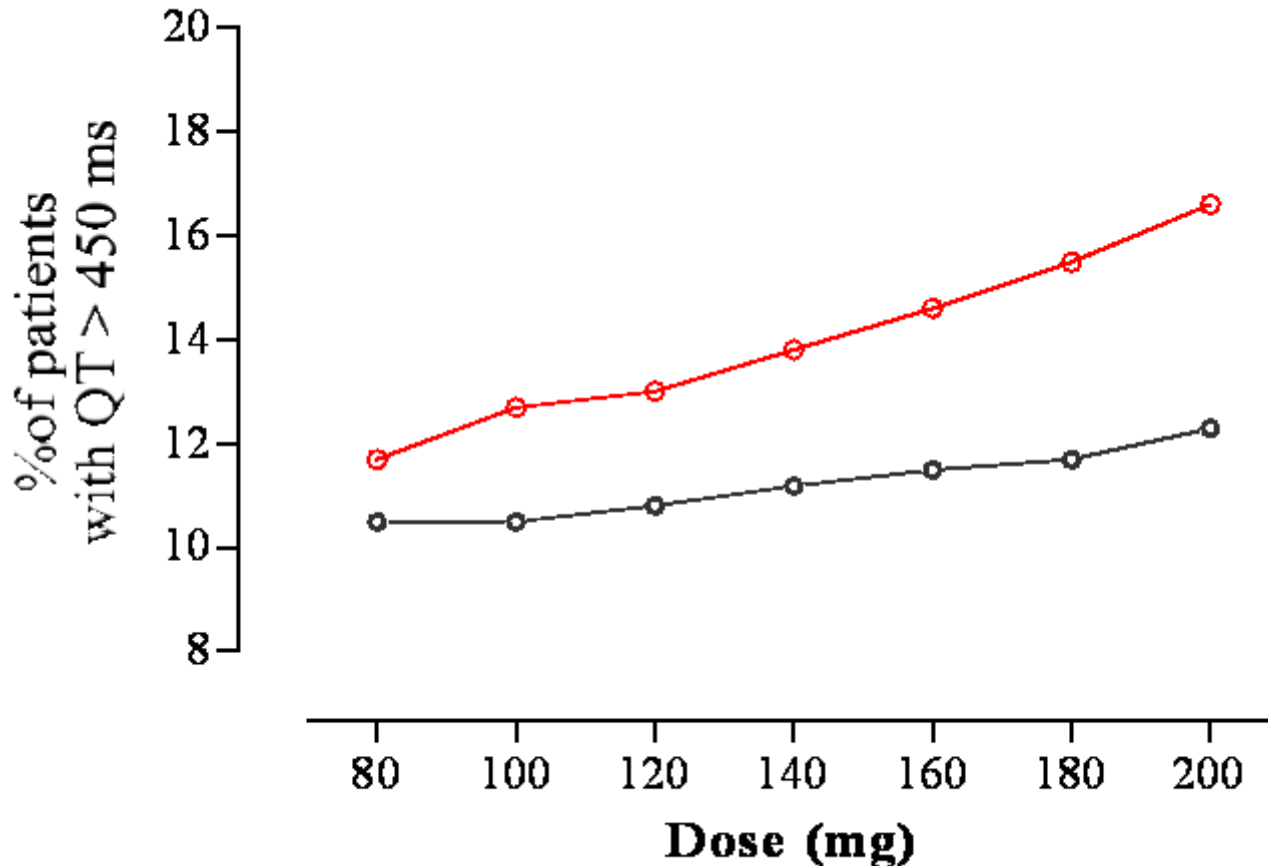


Méthadone: modélisation par cinétique de population

251 patients avec 504 mesures des 2 énantiomères dans le sang

7 patients: large échantillonnage (0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 24 h post-dose)

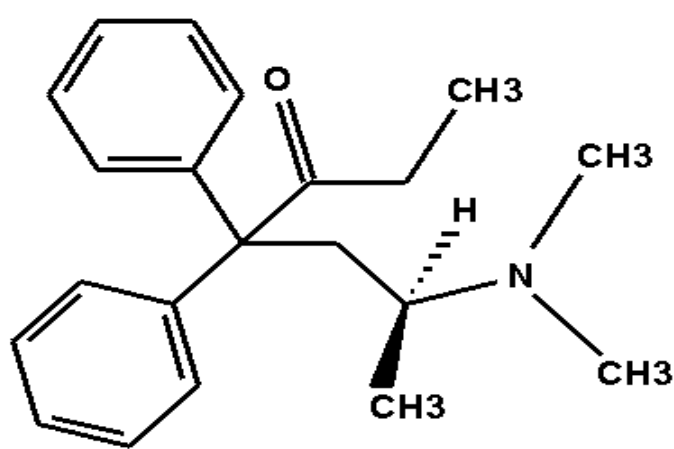
Simulation PK-PD avec des doses de 160 à 400 mg/j (R,S)-méthadone chez 1000 patients stratifiés selon le polymorphisme génétique (CYP2B6 et ABCB1 (PGP))



Homozygote
pour des allèles
inactives ou
ralenties

Homozygote
pour des allèles
avec une
fonction normale

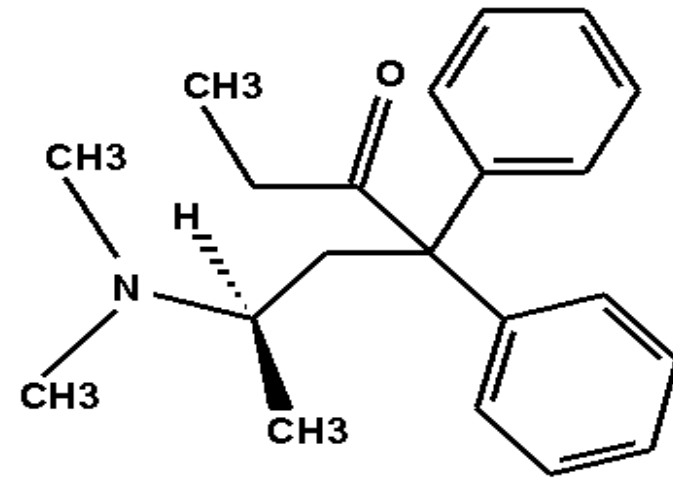
Méthadone est un médicament chiral



(R)-methadone

Agoniste récepteur opiacé mu
IC₅₀ = 3 – 7 μM

Forme active



(S)-methadone

Faible agoniste récepteur opiacé mu
IC₅₀ = 26 – 88 μM

Forme inactive

**Différence entre les deux énantiomères (chiralité)
dans le blocage du canal hERG ?**

Concentration-réponse du blocage hERG

Expérience par patch clamp sur cellules entières exprimant de façon stable le canal hERG (HEK293)

Valeurs IC50 pour le blocage du canal hERG à 37°C

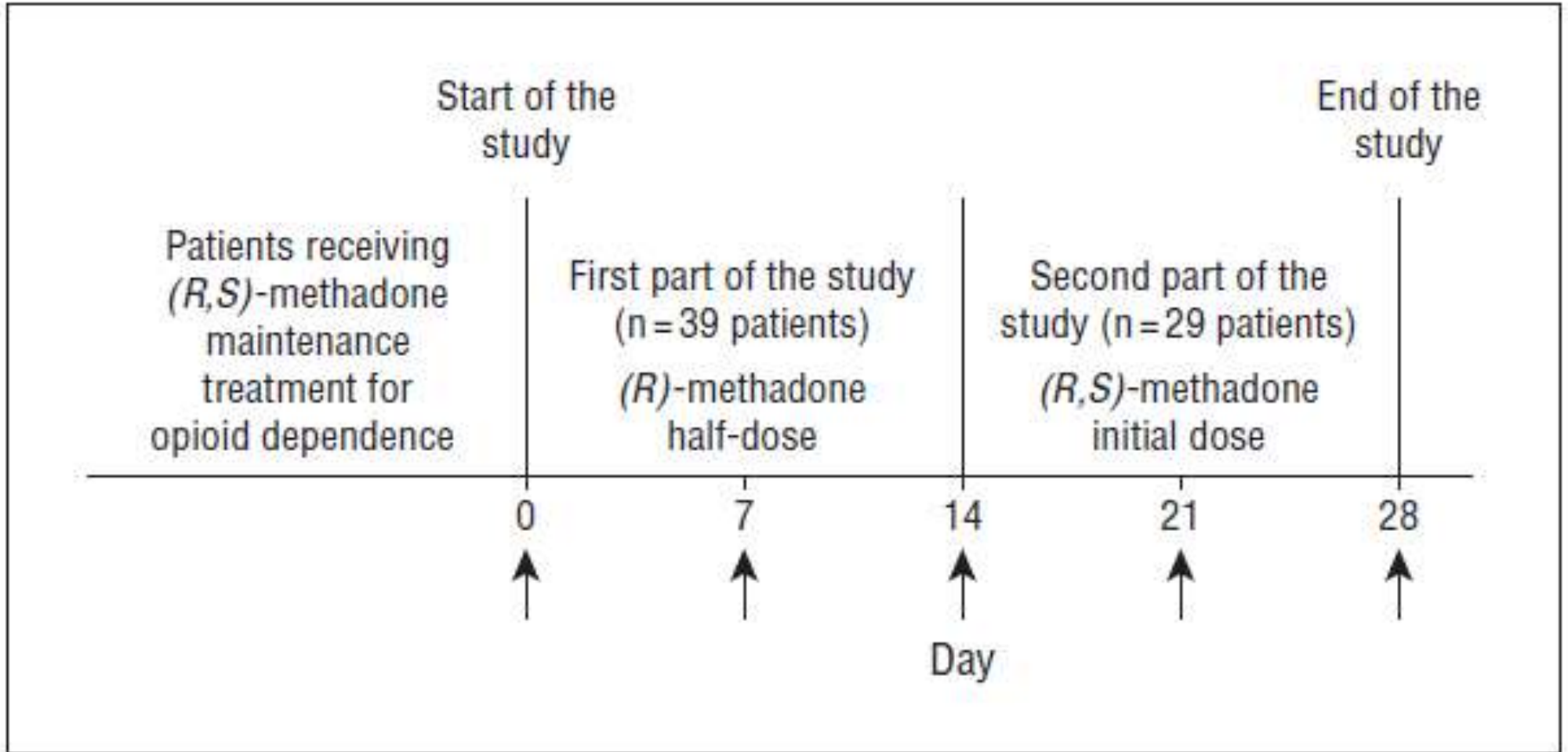
	IC50 (µM)
--	-----------

(S)-méthadone	2
(R,S)-méthadone	3
(R)-méthadone	7

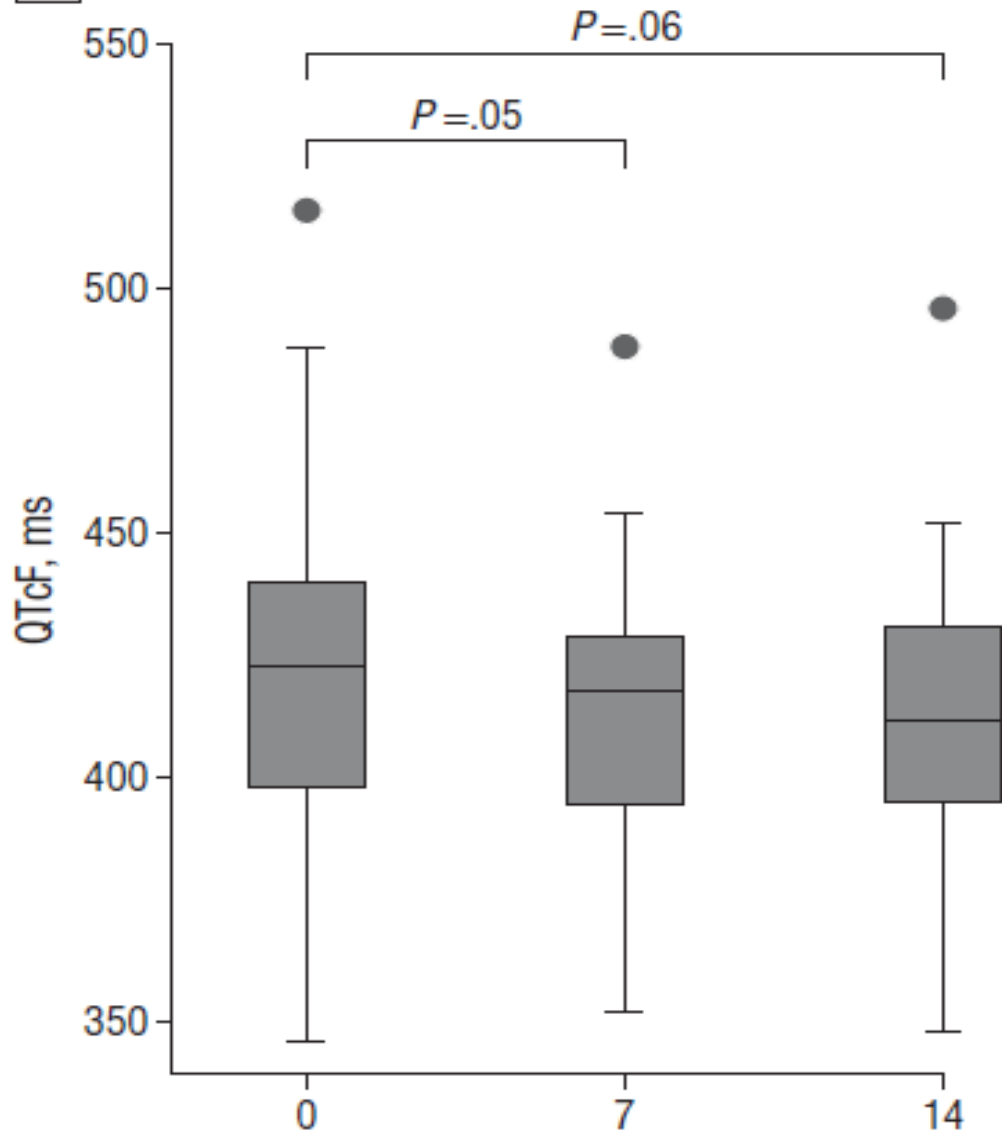
S-méthadone est 3.5 fois plus puissante pour le blocage du canal hERG (confirmé par Lin et al, 2009)

Les principaux métabolites de la méthadone (EDDP and EMDP) n'ont pas de potentiel bloquant pour le canal hERG (IC50>250 µM)

Substitution de la (R,S)-méthadone par la (R)-méthadone: effet sur l'intervalle QT



Flèche: mesures ECG et prises de sang pour la mesure des taux sanguins de méthadone

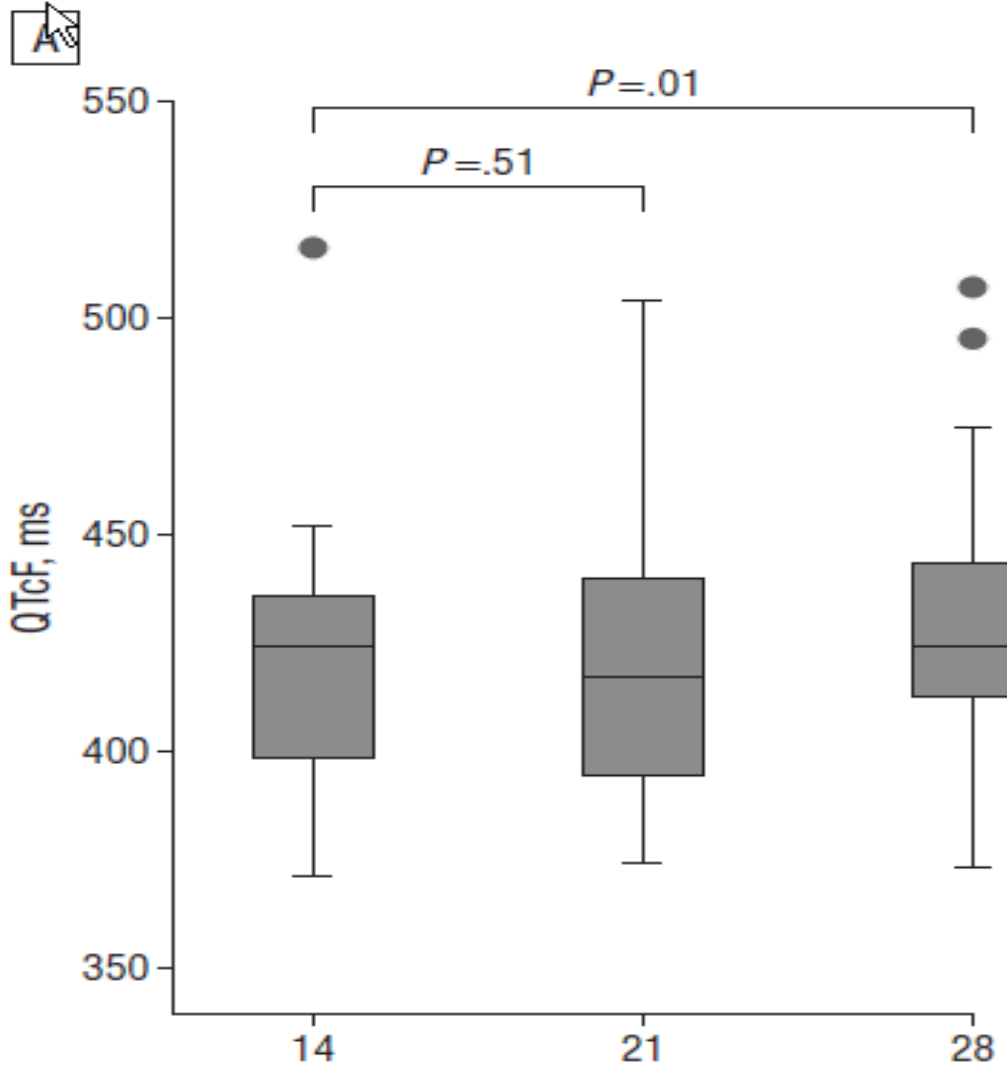
A

(R,S)-MTD => (R)-MTD
=> Diminution du QTc

QTcF, med (IQR)	
Day 0	423 (398-440) ms
Day 7	418 (394-429) ms
Day 14	412 (395-431) ms

Diminution moyenne du QTcF de
 -3.9ms par semaine (p=0.04)

Médianes et quartiles, IC 95 %



**(R)-MTD => (R,S)-MTD
=> Augmentation QTc**

QTcF, med (IQR)	
Day 14	424 (398-436) ms
Day 21	417 (394-440) ms
Day 28	424(412-443) ms

Augmentation moyenne du QTcF de 4.7 ms par semaine (p=0.006)

Médianes et quartiles, IC 95 %

Modèle multivarié

$$\begin{aligned} &\text{Change of} \\ &\text{QTc per week} \\ &= -37.7 + (8.1 \times [K^+]) \\ & p=0.05 \end{aligned}$$

Table 1. Influence of Cofactors on QTcF Interval, When (R,S)-Methadone (Day 0) Was Replaced by a Half-Dose of (R)-Methadone (Days 7 and 14) in 39 Patients Receiving Methadone Maintenance Treatment

Characteristic	QTcF Interval	
	Coefficient β (95% CI)	P Value
Multivariate analysis		
Week	-37.7 (-75.7 to 0.2)	.05
(R,S)-methadone daily dose	0.12 (0.02 to 0.21)	.02
Calcium plasma level at day 0	-68.3 (-111.8 to -24.8)	.002
Potassium plasma level at day 0	-24.5 (-42.1 to -6.9)	.006
Study group (ref=Germany)	22.2 (4.8 to 39.6)	.012
Potassium plasma level at day 0 \times week	8.1 (-0.05 to 16.3)	.05

Exemple: patients avec $[K^+]$ 4.22, 4.62 et 4.88 mmol/l
=> Changement du QTc de -3.5, -0.3 et 1.8 ms/semaine

Patients avec un taux bas de potassium ont un risque plus élevé de QTc élevé. Ces mêmes patients sont ceux qui profitent le plus du changement de (R,S)-méthadone en (R)-méthadone

(R)-méthadone pour la douleur ?

Antagonisme NMDA de la méthadone atténué et inverse la tolérance à l'effet opiacé sans altérer l'effet analgésique

L'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline par la méthadone peut aussi contribuer à son effet antinociceptif

	Ki [$\mu\text{mol/L}$]	
	(R)-MTD	(S)-MTD
Antagonisme NMDA	3.4	7.4
Inhib recapt sérotonine	0.014	0.992
Inhib recapt Noradrénaline	0.702	12.7

Comme pour l'effet opiacé, (R)-MT plus active que la (S)-MTD comme antagoniste NMDA et inhibiteur recapture sérotonine /noradrénaline (R)-méthadone peut aussi être utilisé pour le traitement de la douleur

METHADONE: FROM THE BED TO THE BENCH (AND BACK TO THE BED)

Effet opiacé principalement par (R)-méthadone

Blocage du canal hERG par (S)-méthadone 3.5 plus puissant que par

(R)-méthadone, prolongation QT principalement par la forme (S)

Métaboliseurs lents CYP2B6 ont des taux de (S)-méthadone plus élevés

et sont plus à risque pour un intervalle QT long

Remplacement de (R,S) par (R)-méthadone réduit l'intervalle QT et réduit

l'influence du génotype *CYP2B6* (un sur 15 métaboliseur lent)

(R)-méthadone pas entièrement dénué d'effet cardiotoxique mais meilleur profil de sécurité et devrait être prescrit préférentiellement

En attendant (R)-MTD, pas d'hésitation à prescrire (R,S)-MTD si besoin. Ce traitement est efficace (douleur) et sauve des vies (addiction) !!



REMERCIEMENTS

- **Les patients !**
- UPPC: **Dr S Crettol**, **Dr N Ansermot**, Dr B. Oneda, E Choong, M Dobrinas, M Noetzli
- Techniciens UPPC: AC Aubert, M. Brocard, M. Delessert, A. Kottelat, K. Powell, M. Brawand, C Brogli, M Jonzier, N Cochard...
- DP-CHUV: Dr M Monnat, Prof J Besson
- CHUV: Dr J Schlaepfer, Dr M Faouzi
- Pharmacology: **Dr S Rougier**, Dr L Sintra-Grilot, Prof H Abriel
- Geneva: Dr M Krokkar, **Dr JJ Déglon**, Prof PA Carrupt
- Bern: Dr R Hämmig
- Montreux: Dr I Gothuey
- Germany (Essen): **Prof N Scherbaum**, Dr O Albayrak