

Lévométhadone (L-polamidon)



Généralité

La méthadone en solution est composée d'un mélange racémique de deux énantiomères (molécule miroir l'une de l'autre contenue en part égale) la lévométhadone et la dextrométhadone (cf. Figure 1) [1]. La lévométhadone est responsable de l'activité pharmacologique alors que la dextrométhadone serait plus impliquée dans l'effet cardiotoxique (allongement du QT) qui est retrouvé lors de la prise de méthadone (affinité plus importante de la dextrométhadone serait due à la stéréosélectivité du récepteur hERG) [1] [2] [3].

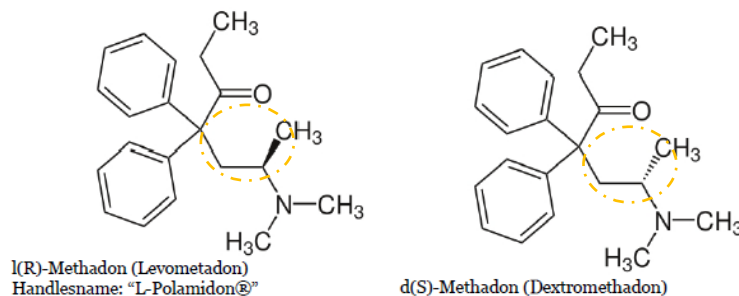


Figure 1 : Méthadone [1]

Contrairement à la méthadone, L-polamidon® est composé uniquement de la forme lévométhadone (aussi appelée R-méthadone) [4].

La lévométhadone (L-polamidon®) est indiquée comme pour la méthadone, dans la prise en charge de douleurs modérées à fortes, ainsi que pour le traitement de substitution dans la dépendance aux opioïdes [4].

La lévométhadone, comme la méthadone, est métabolisée principalement par les CYP 3A4 et 2B6. Des interactions avec des médicaments substrats, inhibiteurs ou inducteurs de ces mêmes voies peuvent donc être présentes lors de traitements concomitants [5].

Etude de la lévométhadone sur le QT

Actuellement, peu d'études sont disponibles sur ce sujet. Une étude lausannoise a regardé l'impact d'un changement entre la méthadone et la lévométhadone chez des patients substitués. L'étude a compté au total 39 patients pour lesquels de la lévométhadone a été donnée durant 14 jours à la place du mélange racémique. Le changement de médication a permis une diminution du QT chez les patients d'en moyenne 4 ms par semaine. Les patients avec un taux de potassium sanguin bas semblent avoir bénéficié d'une plus grande diminution du QT que les autres. L'efficacité clinique a été similaire lors du changement du mélange racémique de méthadone avec la dose correspondante de lévométhadone.

Toutefois, il est nécessaire de tenir compte des limitations de cette étude. Elle ne permet pas de déterminer si la lévométhadone a également un effet sur l'allongement de l'intervalle QT même si cet effet serait moins important que pour la dextrométhadone. L'étude ne comprenait qu'un petit collectif de patient, et le suivi était réalisé sur 14 jours. De plus, les patients possédant un QT supérieur à 500 ms ont été exclus [3].

Switch méthadone (mélange racémique) à lévométhadone

Concernant les patients possédant un QT supérieur à 500 ms, il est nécessaire de favoriser un traitement de substitution à base de morphine qui n'a pas d'effet sur l'allongement du QT. De même, les patients présentant un QT entre 450-500 ms, avec une anamnèse cardiaque positive ou nécessitant des doses importantes de méthadone (> 100 mg/j) pourraient également bénéficier d'un changement de traitement [5].

Dans les cas où un passage du mélange racémique de méthadone à la lévométhadone est bénéfique pour le patient, celui-ci doit s'effectuer comme tel :

- La prescription doit être faite en **mg** et non en ml (valable pour la prescription de méthadone sous toutes ses formes).
- La dose de méthadone en mg doit **être diminuée de moitié** afin d'obtenir les doses équivalentes en lévométhadone (2 mg de mélange racémique de méthadone correspondant à **1 mg de lévométhadone**, ex. ci-dessous)

Méthadone (mélange racémique)	Lévométhadone (L-Polamidon®)	
[mg]	[mg]	[ml]
2 mg	1 mg	0.25 ml
10 mg	5 mg	1 ml
20 mg	10 mg	2 ml
50 mg	25 mg	5 ml
100 mg	50 mg	10 ml

- Le patient doit bénéficier d'un suivi rapproché lors de l'administration de la première dose (absence de symptôme de manque et bonne tolérance).
- Des ECG de contrôles doivent être effectués afin de suivre l'effet de ce changement. Un ECG peut être fait au bout d'environ 3 jours afin de connaître la tendance, au bout d'une semaine (temps pour l'élimination de la dextrométhadone), puis régulièrement (selon le risque QT) comme indiqué pour le mélange racémique. Si aucune amélioration du QT n'est visible, il est nécessaire de réévaluer le bénéfice de la lévométhadone. Par contre, si l'allongement du QT s'est aggravé chez le patient, il est nécessaire d'évaluer le bénéfice à un changement de médication (morphine).

Lors de ce changement, il est important de tenir compte de plusieurs paramètres :

- La solution de méthadone (10 mg/ml) est deux fois plus concentrée que la lévométhadone (5 mg/ml ; L-polamidon®)
- Les capsules de méthadone préparées par la pharmacie évitent les erreurs de prélèvement de la solution, permettent de masquer le goût amer de la méthadone et permettent les départs en vacances.
- Le prélèvement en ml de la lévométhadone (L-polamidon®) peut se faire selon fig.2, ou avec des pompes doseuses (centres de dispensation).

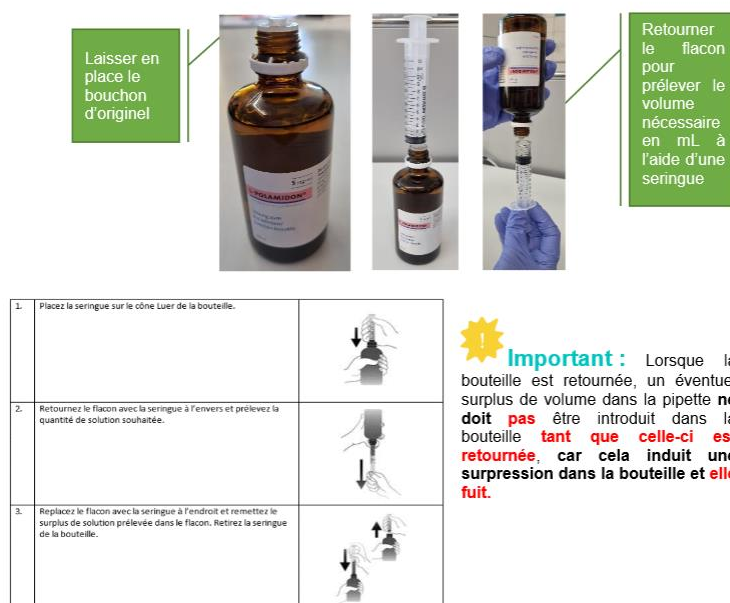


Figure 2 : Prélèvement en ml de la lévométhadone (L-Polamidon®) à l'aide d'une seringue standard

Document informatif téléchargé à partir de www.phel.ch. La PHEL décline toute responsabilité suite à une utilisation de ces informations hors de ses établissements partenaires. La documentation disponible peut être utilisée librement, pour autant que le but ne soit pas commercial et que la source soit citée.

Introduction d'un traitement de substitution

Lors de l'initiation d'un traitement de substitution, la méthadone reste un traitement de premier choix[6]. Les patients naïfs aux traitements de substitution pourraient bénéficier d'une introduction directe de lévométhadone dans certains cas. Il s'agit des patients présentant un QT entre 450-500ms ou avec une anamnèse cardiaque positive. Pour ces patients, d'autres alternatives comme la morphine retard ou la buprénorphine (uniquement pour les patients naïfs aux opiacés) sont également disponibles.

Les patients avec un QT supérieur à 500 ms devraient eux recevoir directement un traitement à base de morphine retard (prudence en cas d'insuffisance rénale) et ceux avec un QT inférieurs à 450 ms devraient bénéficier d'une introduction de méthadone.

La lévométhadone se commence comme pour un traitement par méthadone (rappel : la lévométhadone correspond à un seul énantiomère du mélange racémique ; par conséquent, les doses doivent être deux fois moins importantes en comparaison à un traitement par méthadone racémique ; cf. tableau chapitre précédent). La lévométhadone s'administre en principe une fois par jour [5] et un suivi rapproché doit être mis en place pendant les trois premiers mois, au minimum, suivant l'introduction [6].

Limitations de remboursement

En ambulatoire (ou lit C), en raison de son coût plus élevé (2-10 x celui de la solution du mélange) la lévométhadone (L-Polamidon®) est soumise à des limitations de remboursement. Cette spécialité est prise en charge par les caisses maladies principalement lorsqu'il s'agit « d'un traitement de substitution en cas de dépendance aux opiacés, en présence d'un risque accru de troubles du rythme cardiaque induit par un allongement de l'intervalle QTc, ou en raison d'une exposition à la substance en cas de dosage élevé de méthadone racémique (> 100 mg par jour), ou encore en présence d'effets indésirables sévères sous méthadone racémique. Pas de remise directe de l'emballage au patient » [7].

Conclusion

En conclusion, la lévométhadone semble avoir une influence sur l'allongement du QT légèrement inférieure au mélange racémique de méthadone, sans modification de l'efficacité. Elle doit être utilisée avec prudence à l'heure actuelle étant donné le manque de données existantes sur le sujet. Les patients qui sembleraient en bénéficier sont plutôt ceux présentant un QT entre 450-500ms, avec une anamnèse cardiaque positive ou nécessitant des doses importantes de méthadone (> 100 mg/j).

Concernant les patients avec un QT important (> 500ms), il est nécessaire de modifier le traitement en faveur de la morphine retard (Sevre-Long®) qui est une molécule n'ayant pas d'impact sur ce paramètre et mieux étudiée que la lévométhadone.

Nous nous tenons à disposition pour toutes informations supplémentaires, avec nos cordiales salutations.

Référence :

- [1] M. Kluschke, P. Bruggmann, and L. Falcato, "Methadon und Stereochemie," vol. Eval-Info 11/2, 2004.
- [2] L. Brunton, B. Chabner, and B. Knollmann, *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition. MC Graw Hill Medical, 2011.
- [3] N. Ansermot, O. Albayrak, J. Schläpfer, S. Crettol, M. Croquette-Krokar, M. Bourquin, J.-J. Déglon, M. Faouzi, N. Scherbaum, and C. B. Eap, "Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval," *Arch. Intern. Med.*, vol. 170, no. 6, pp. 529-536, Mar. 2010.
- [4] "Information sur le médicament. <http://www.swissmedicinfo.ch/> version 2014-2015." .
- [5] E. Castro, M. Hachaichi, I. De Giorgi, and N. Ansermot, "Methadone: nouveauté et changements," *PHARMINFO*, no. 7, mai 2016.
- [6] "The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry by David Taylor, Carol Paton & Shitij Kapur on iBooks," *iBooks*. [Online]. Available: <https://itunes.apple.com/gb/book/maudsley-prescribing-guidelines/id986025508?mt=11&ign-mpt=uo%3D4>. [Accessed: 02-Dec-2015].
- [7] *Liste des spécialités LS*, <http://www.listedesspecialites.ch/ShowPreparations.aspx>. 2016.

Document informatif téléchargé à partir de www.phel.ch. La PHEL décline toute responsabilité suite à une utilisation de ces informations hors de ses établissements partenaires. La documentation disponible peut être utilisée librement, pour autant que le but ne soit pas commercial et que la source soit citée.