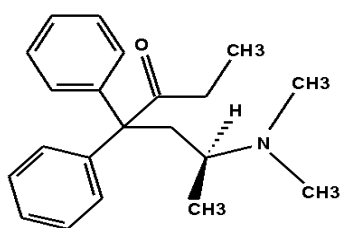


PHARMACOGENETIQUE ET CARDIOTOXICITE DE
LA METHADONE ET DE LA BUPRENORPHINE

Prof Chin Eap

Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie clinique
Centre des Neurosciences psychiatriques
Département de psychiatrie, CHUV
Université de Lausanne
Suisse

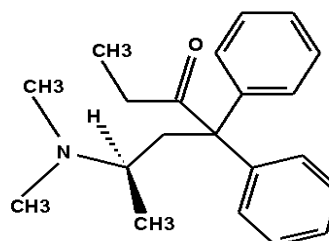
Méthadone est un médicament chiral



(R)-methadone

Agoniste récepteur opiacé mu
IC₅₀ = 3 – 7 μ M

Forme active



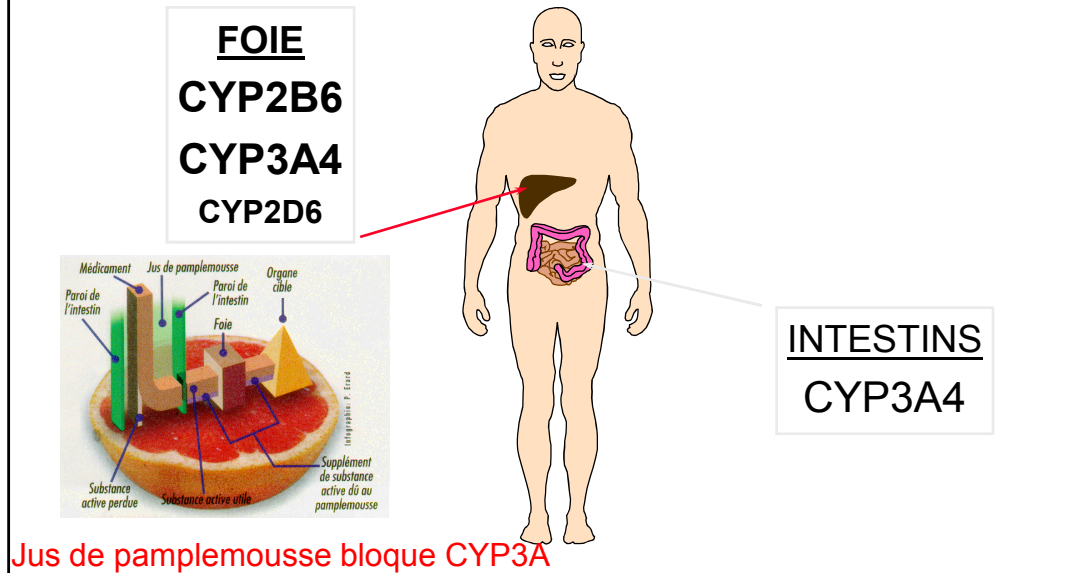
(S)-methadone

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

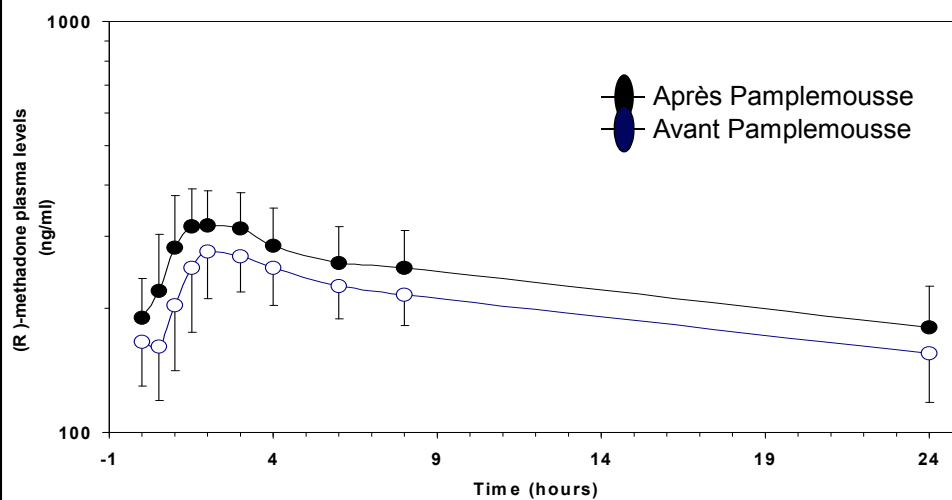
Forme inactive

Kristensen et al., Life Sci 1995;56(2):PL45-50

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

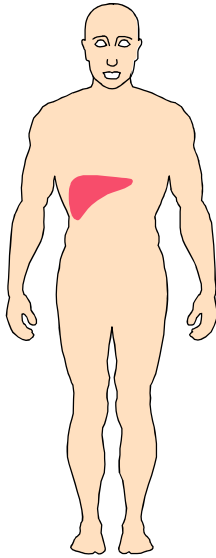


Jus de pampleousse augmente les taux de méthadone



Benmebarek et al., Clin Pharmacol Ther 2004; 76:55-64

Genetic polymorphism of CYP2B6 in Caucasians

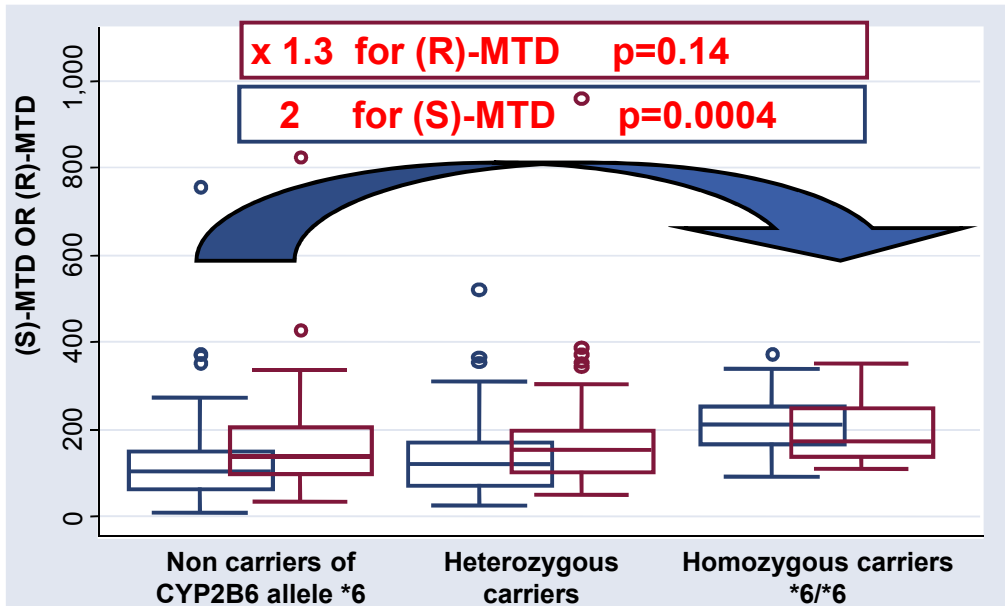


~ 10% **Slow metabolizers**
(*6/*6) or other mutations decreasing
or abolishing the activity of the enzyme

~ 90% **Extensive metabolizers**
(*1/*1 ou *1/*x) or other mutations
increasing the activity of the enzyme

CYP2B6 is highly polymorphic

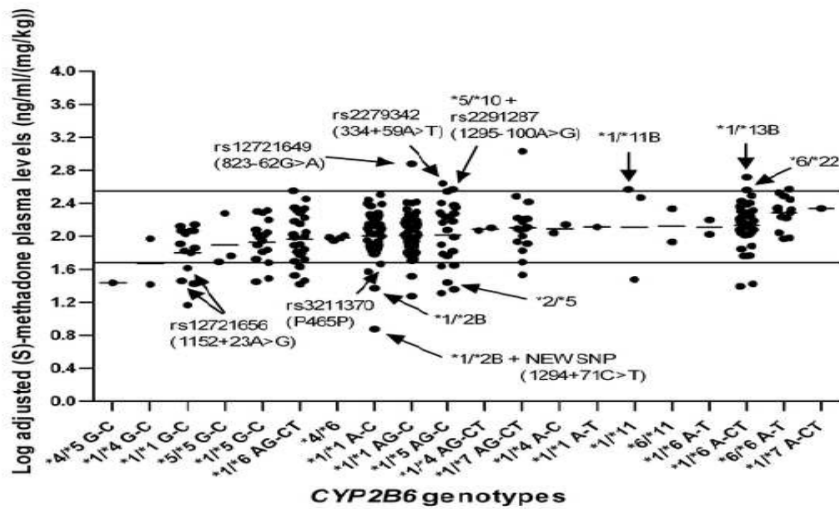
CYP2B6 stéréosélectif pour (S)-MTD, métaboliseurs CYP2B6 ralentis: taux élevés (S)-MTD



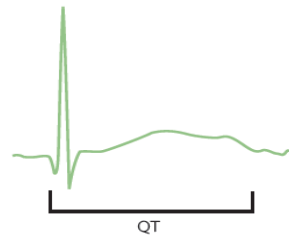
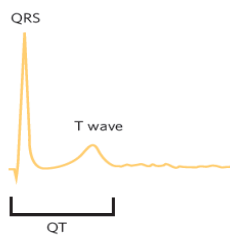
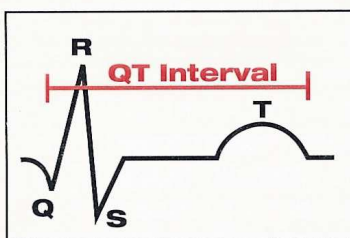
*6 associé avec une activité ralentie

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

CYP2B6 gene resequencing of patients with low (n=35) and high (n=12) (S)-methadone plasma levels in a cohort of 276 patients in methadone maintenance treatment: effects of rare CYP2B6 variants



M Dobrinas, S Crettol et al., Pharmacogenetics & Genomics (sous presse)

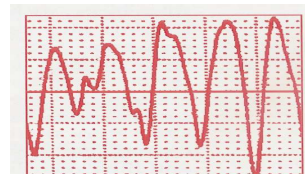


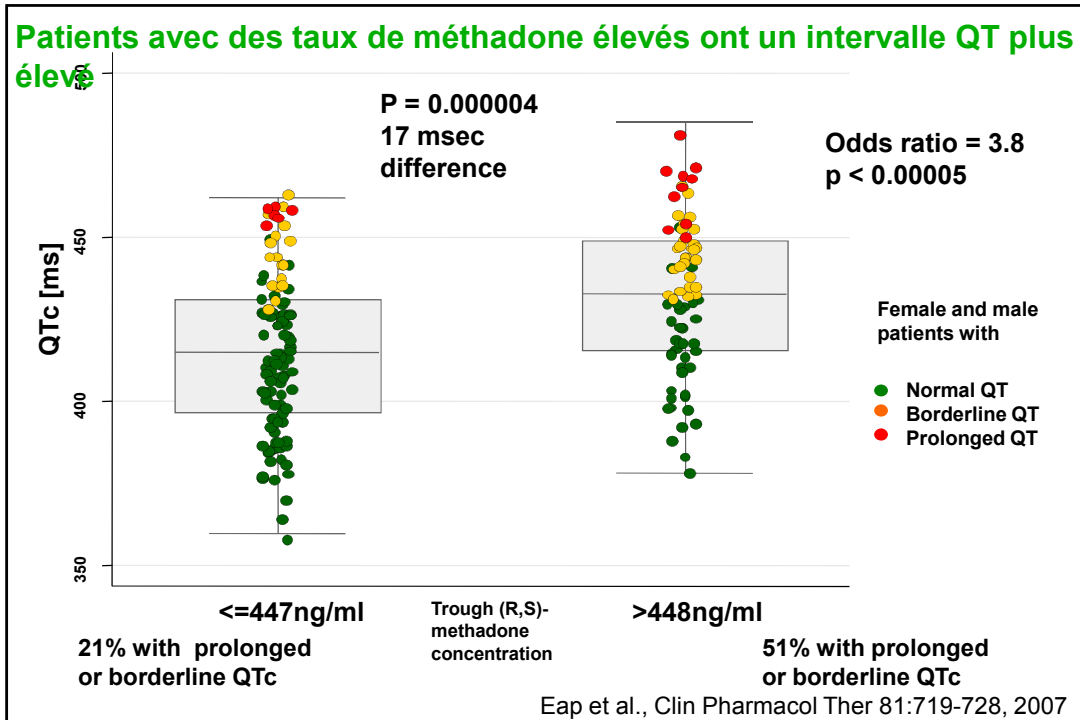
Méthadone bloque canal hERG (repolarisation cellules cardiaques)
Méthadone prolonge l'intervalle QT et peut induire des tachyarrhythmies ventriculaires, des torsades de Pointes sur l'ECG et des arrêts cardiaques

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 ?

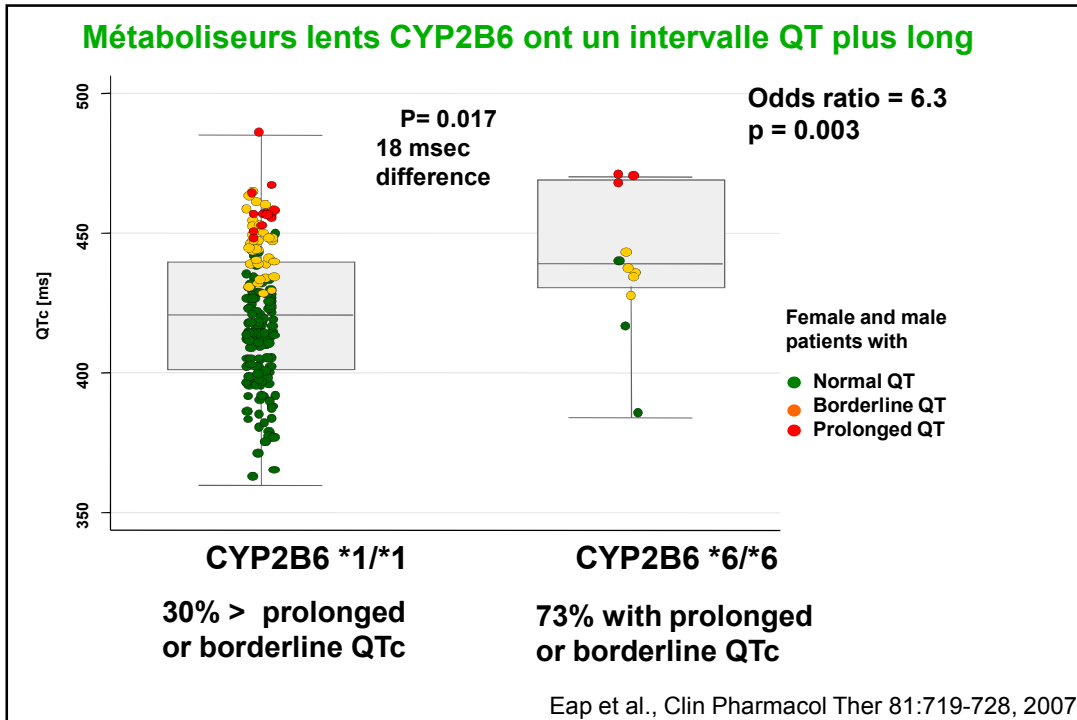




QT long, torsades de pointes et blocage du canal hERG

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

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



Methadone is a chiral drug

Active form

(R)-methadone
Agonist of mu-opioid receptor
IC₅₀ = 3 – 7 μM

(S)-methadone
Weak agonist on mu-opioid receptor
IC₅₀ = 26 – 88 μM

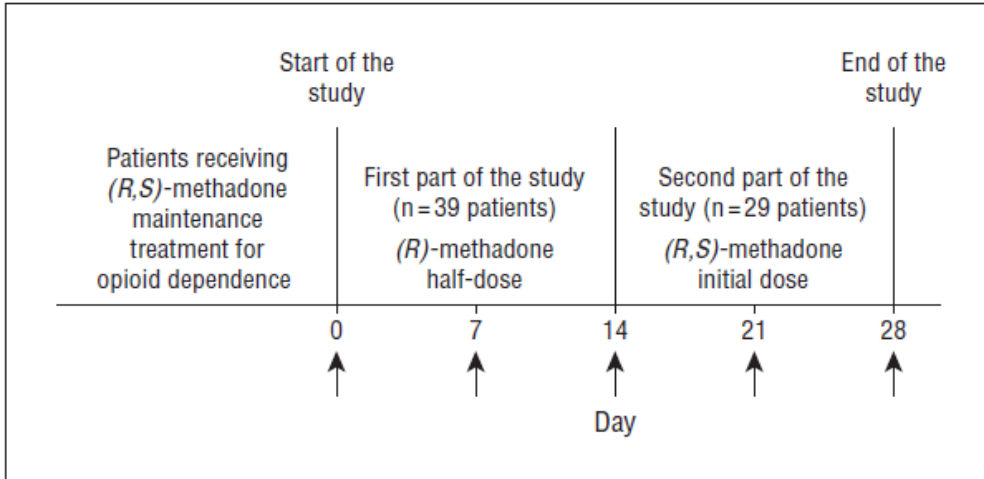
Whole cell patch clamp experiments with HEK293 cells stably expressing hERG (IC₅₀ values for the block of hERG at 37°C)

	IC ₅₀ (μM)
(S)-methadone	2
(R,S)-methadone	3
(R)-methadone	7

(S)-methadone 3.5 times more potent for hERG blockade than (R)-methadone

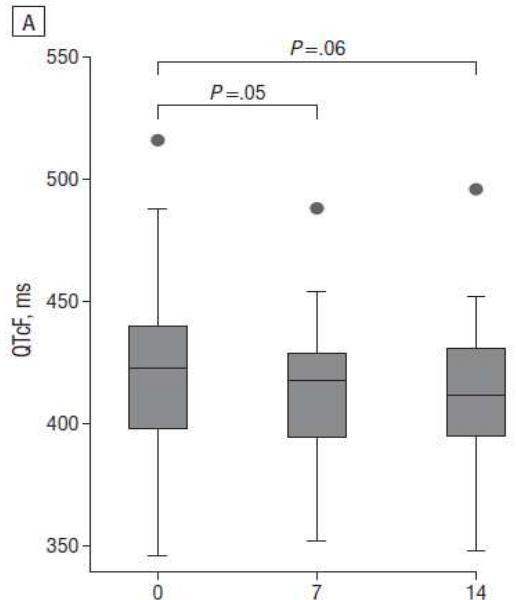
Eap et al., Clin Pharmacol Ther 81:719-728, 2007; Lin et al, Cardiology. 2009;113(1):59-65.

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

Ansermot et al., Arch Intern Med. 2010;170(6):529-536



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

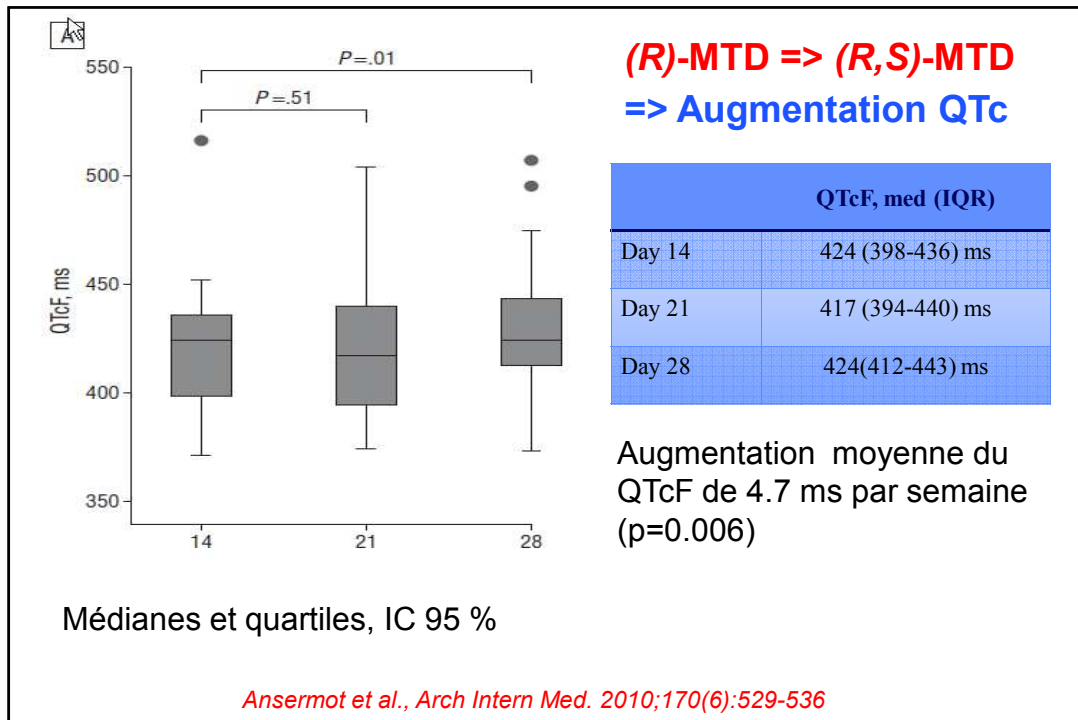
	QTcF, med (IQR)
Day 0	423 (398-440) ms
Day 7	418 (394-429) ms
Day 14	412 (395-431) ms

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

Médianes et quartiles, IC 95 %

Ansermot et al., Arch Intern Med. 2010;170(6):529-536

Cours CEPUSPP – C.B. Eap



Modèle multivarié

Change of QTc per week
= $-37.7 + (8.1 \times [K^+])$
p=0.05

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

**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 (avec des précautions si nécessaires, c-à-d ECG). Ce traitement est efficace (douleur) et sauve des vies (addiction) !!

(R)-méthadone pour la douleur ?

Antagonisme NMDA de la méthadone atténuée 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

QT long, torsades de pointes et blocage du canal hERG

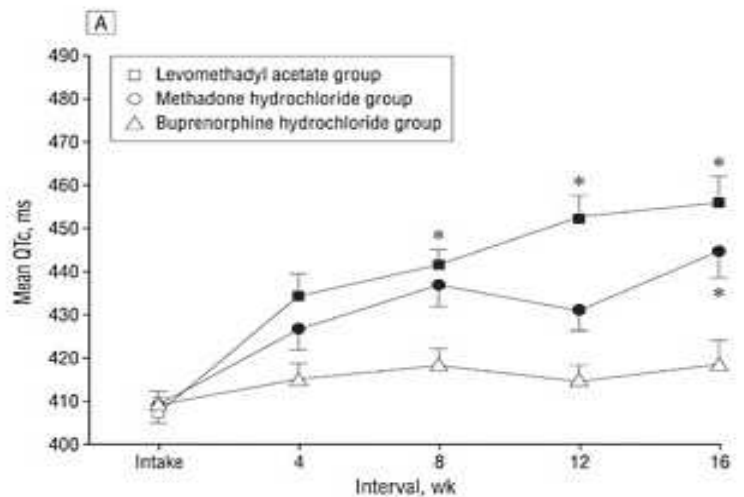
Drug	IC ₅₀ for HERG Block	Ratio: IC ₅₀ /C _{max}
LAAM	2.2 μM	2.2
Methadone	9.8 μM	2.7
EDDP	>50 μM	>50
Meperidine	75 μM	58
Fentanyl	1.8 μM	60
Buprenorphine	7.5 μM	208
Morphine	>1mM	>400
Codeine	>300 μM	>455

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

Opioide et prolongement intervalle QTc

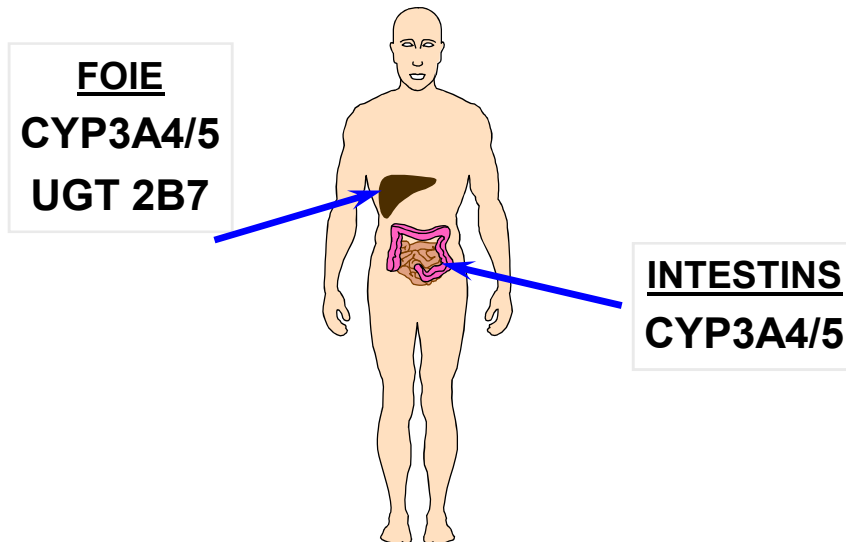
QTc prolongé:
>450 ms homme
>470 ms femme

CAVE:
Lorsque >500 ms



- Prolongement significatif du QTc avec LAAM dès la 8^{ème} semaine (*)
- Prolongement significatif du QTc avec la méthadone dès la 16^{ème} semaine (*)000000

Cytochrome P-450 (CYP) et UDP-glucuronyl transférase impliqués dans le métabolisme de la buprénorphine



Pharmacologie: Absorption - Métabolisme

Oral



Effet de "Premier passage

Buprenorphine

Biodisponibilité restreinte : 25 %

Méthadone:

biodisponibilité 75 %

Sublingual



Effet de premier passage évité

Buprenorphine:

Biodisponibilité : 50-65%
Pic plasmatique: 1.5 H.

Méthadone:

administration sublinguale pas nécessaire

Cours CEPUSPP – C.B. Eap



FONDS NATIONAL SUISSE
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra



Federal Office of Public Health FOPH



Bienvenue sur le site de la
FONDATION PHENIX

REMERCIEMENTS

- **Les patients !**
- UPPC: **Dr S Crettol**, **Dr N Ansermot**, Dr B. Oneda, E Choong, M Dobrinas, M Noetzi
- 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



UNIL | Université de Lausanne

