

METHADONE

DEFINITION

La méthadone est un opioïde de synthèse, agoniste des récepteurs opiacés, agissant principalement sur les récepteurs mu. Elle possède des propriétés analgésiques et antitussives, et est sédatrice après accumulation lors d'usages répétés. Son action euphorisante est faible, tandis que la dépendance induite est forte. Elle est utilisée en thérapeutique comme traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés (Méthadone chlorydrate[®]), dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique (comme la buprénorphine ou Subutex[®]). Elle est commercialisée sous forme de sirop contenant le racémique des isomères de la méthadone, l'isomère lévogyre étant le plus actif et le plus toxique. L'administration de méthadone sous contrôle médical s'accompagne initialement systématiquement d'un dépistage urinaire pour vérifier l'absence de prise de drogues illicites, et d'un suivi toxicologique régulier. A efficacité équivalente, la buprénorphine présente l'avantage d'entraîner un syndrome de sevrage beaucoup moins important, alors que la méthadone utilisée au long cours conduit à une dépendance prolongée de type morphinique. La méthadone reste toutefois utilisée car sa forme sirop évite d'autres usages par voie détournée.

Les conditions de sa délivrance sont strictement réglementées : ordonnance sécurisée limitée à 7 jours, en centres spécialisés pour toxicomanes, puis éventuellement, sous le contrôle d'un médecin de ville. Le traitement est initié à posologie faible, 20 à 30 mg/jour, puis augmenté progressivement à 40-60 mg, en 1 à 2 semaines. Le traitement d'entretien est obtenu après une augmentation de la dose de 10 mg/semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg/j (parfois 200 mg/j chez les sujets très dépendants).

Pic plasmatique (Tmax)	4 heures
Liaison aux protéines plasmatiques	60 à 90 % à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui explique ses effets cumulatifs, sa lente vitesse d'élimination et ses concentrations tissulaires importantes.
1/2 vie plasmatique	8 à 30 heures après une administration unique et augmente jusqu'à 40 heures en cas de traitement au long cours ; varie beaucoup selon les individus.
Métabolisme	Principal métabolite : EDDP (2 éthylidène-1,5 diméthyl-3,3diphénylpyrrolidine) et EMDP (2-éthyl-

5-méthyl-3,3 diphénylpyrrolidine) inactifs. Méthadone, EDDP et EMDP sont ensuite en partie hydroxylés et glucuronocouplés. De petites quantités de métabolites très actifs (alpha1-méthadol et alpha 1-1-norméthadol) sont aussi formés

Élimination	Principalement par voie urinaire (méthadone, EDDP et EMDP)
--------------------	--

INDICATIONS DU DOSAGE

- **Intoxication à la méthadone** dont les causes principales sont l'ingestion de quantités trop importantes de méthadone (marge thérapeutique faible), l'ingestion après une période d'arrêt (diminution de l'accoutumance), l'ingestion accidentelle par un enfant (forme sirop) ou l'association à d'autres déprimeurs du système nerveux central (héroïne, benzodiazépines, alcool...). Le tableau clinique en cas d'intoxication est un état de stupeur, un myosis, une bradypnée, puis une dépression respiratoire, un œdème pulmonaire, une somnolence suivie d'un coma avec hypotension artérielle, bradycardie et apnée, pouvant entraîner le décès.
- **Suivi du traitement substitutif** par analyse d'urines (dépistage), 1 à 2 fois par semaine : recherche de méthadone associée à la recherche éventuelle d'autres stupéfiants (cocaïne, cannabis, LSD, dérivés amphotaminiques...).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Conformément à la Nomenclature des Actes de Biologie par Médicale, toute demande de dosage de médicaments doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

METHODES DE DOSAGE

Dépistage urinaire : immunochimique, immunoenzymatique (seuil de positivité 0,3 mg/l par méthode EMIT).

Méthodes de confirmation spécifiques dans le sang et les urines : chromatographie en phase gazeuse couplée

à la spectrométrie de masse ou à un détecteur azote-phosphore, HPLC couplée à la spectrométrie de masse...

Attention, les tests de dépistage des opiacés ne reconnaissent pas la méthadone.

VALEURS DE REFERENCE

Dépistage urinaire : négatif en l'absence de prise de méthadone ; positif sous traitement substitutif suivi. La durée de détection de la méthadone dans les urines est de 72 heures après la prise.

Concentrations thérapeutiques dans le sérum lors d'un traitement de substitution : la zone thérapeutique cible de la méthadone est comprise entre 400 et 500 µg/L, pour un prélèvement de sang effectué juste avant l'administration du médicament et à l'état d'équilibre. Cette zone de concentrations permet en général la suppression des signes de manque.

- Une concentration résiduelle de méthadone inférieure à 200 µg/L est généralement associée à une inefficacité thérapeutique.

- Une concentration résiduelle de méthadone supérieure à 700 µg/L implique une surveillance clinique accrue, compte tenu du risque d'overdose.

- A titre indicatif, le rapport entre les concentrations résiduelles d'EDDP et de méthadone est généralement de l'ordre de 0,05 à 0,15.

- Concentrations au pic (4 heures après la prise) : 600 à 1000 µg/l (au-dessus, risque d'apparition de signes de toxicité).

La durée de détection de la méthadone dans le sérum est de 24 à 48 heures après la prise.

INTERPRETATION

La sensibilité individuelle à la méthadone est variable selon les individus. Les concentrations toxiques décrites dans le sérum sont > 1000 µg/l. Toutefois, il a été décrit dans la littérature des concentrations sériques *post-mortem* de méthadone de 0 à 3000 µg/l (moyenne 1200 µg/l sur 21 cas) et des concentrations en EDDP de 0 à 0,4 µg/ml (moyenne 0,1 µg/ml sur 10 cas).

Le traitement en cas d'intoxication est celui de la dépression respiratoire et l'administration de naloxone (antidote spécifique).

POUR EN SAVOIR PLUS

- Pepin G., Cheze M., *Opiacés et produits de substitution*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris 2003.

- Pepin G., Dubourvieux N., Cheze M., *Opiacés et opioïdes: usages, effets, dépistage, dosage*, Revue française des laboratoires 2000; 322:41-45.

- Pepin G., *Opiacés et opioïdes*. In : Toxicologie et pharmacologie médico-légales, coordinateur P. Kintz,

Collection Option/Bio, Elsevier Ed, Paris, 1998:373-379.

- Dictionnaire Vidal®.

- Bartoli M., Berny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012 ;70(4) :431-450.