

## LA MÉTHADONE : INDICATION CLINIQUE, PHARMACOLOGIE, SURDOSAGE ET MESURE DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES.

Bernard Vinet

Biochimiste clinique

Hôpital Notre-Dame du CHUM

### INDICATION CLINIQUE

La méthadone est un analgésique de synthèse qui agit comme la morphine par activation des récepteurs opioïdes de type  $\mu$  (1,2). Elle est utilisée à travers le monde depuis plus de 40 ans pour le traitement de la dépendance à la morphine ou à l'héroïne chez les toxicomanes et pour le traitement de la douleur chez les patients atteints de cancer en phase avancée. Longtemps controversé, le traitement à la méthadone est maintenant reconnu efficace chez les héroïnomanes, car il a été démontré qu'il réduit l'usage de drogues illégales, le risque de contracter le SIDA, la mortalité, le crime et le refus du travail.

### ACTION

Les préparations de méthadone sont généralement des mélanges racémiques de ses deux isomères R(-) et S(+). Chez l'humain, des doses 50 fois moindres de l'isomère R sont requises pour produire le même effet que le mélange racémique et il est généralement admis que c'est cet isomère qui est l'ingrédient actif. L'action de la méthadone diffère de celle de la morphine en présentant un effet supplémentaire via les récepteurs NMDA (N-méthyle D-aspartate) et en ce sens, présente une similitude d'action avec le dextrométhorphan, un antagoniste reconnu des récepteurs NMDA. Ces antagonistes atténuent et renversent la dépendance à la morphine sans diminuer son effet analgésique. Les récepteurs NMDA joueraient un rôle important dans le mécanisme de transmission de la douleur. La méthadone inhiberait aussi la reprise de sérotonine et de norépinéphrine contribuant à ses propriétés analgésiques.

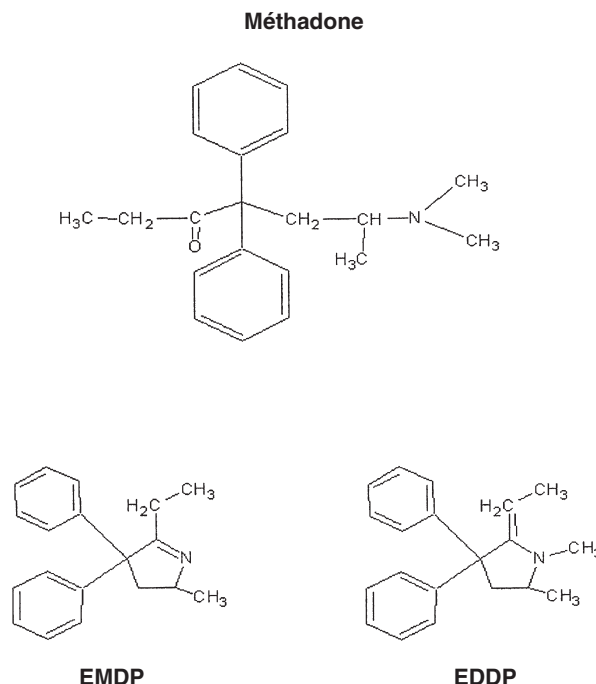
### ABSORPTION ET DISTRIBUTION

Liposoluble, la méthadone est aussi un composé basique avec un pKa de 9,2. Le temps nécessaire à l'obtention d'une concentration sanguine maximale est prolongé (2,5 à 4 h) reflétant sa capacité à réduire le temps de vidange gastrique. La pharmacocinétique de la méthadone dévoile un deuxième pic sanguin environ 4 h suivant la prise traduisant une circulation entérohépatique. L'absorption est indépendante de la forme du médicament en prise orale. La méthadone subirait un certain métabolisme au niveau digestif et son absorption se ferait par diffusion passive. Une déficience ou un blocage de la P-glycoprotéine, une protéine d'efflux membranaire agissant comme une barrière contre la pénétration des médicaments et des xénobiotiques dans l'organisme, augmentent l'effet de la méthadone, permettant de croire à une augmentation de sa biodisponibilité.

La méthadone peut être administrée sous forme orale, rectale ou parentérale. L'absorption rectale est aussi bonne que l'absorption digestive. Les taux sériques lors d'une injection sont 25 % plus

Figure 1

Structure de la méthadone et de deux de ses métabolites



élevés que lors de la prise par voie buccale. La différence pourrait correspondre au métabolisme digestif. La concentration salivaire peut être plus élevée que la concentration sérique.

Dans le sang, la méthadone se lie aux protéines : albumine, lipoprotéines et alpha 1-glycoprotéine acide. Il faut se rappeler que cette dernière est une protéine dite de phase aiguë et que sa concentration augmentée dans les cas de néoplasies entraînera une diminution importante de la fraction libre de la méthadone sérique et une modification de son action pharmacologique. De plus, pour compliquer davantage le tableau, il fut démontré que lorsque des rats étaient rendus dépendants à la morphine, leur concentration d'alpha 1-glycoprotéine acide augmentait considérablement. Certains auteurs ont donc préconisé la mesure de la fraction libre de la méthadone. Cependant, la corrélation entre l'action analgésique et le taux de la fraction libre n'est pas meilleure que celle par rapport à la concentration sérique totale.

La méthadone se lie fortement aux protéines tissulaires, en particulier dans le cerveau, le tube digestif, le rein, le foie, le muscle et le poumon. Cette liaison tissulaire prédominerait celle aux protéines sériques. Le sexe et le poids corporel expliqueraient seulement 33 % de la variance observée dans le volume de distribution de la méthadone.

## MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

Le métabolisme de la méthadone est principalement hépatique (CYP 3A4), mais aussi intestinal, et son métabolite principal est la 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP), métabolite inactif qui résulte d'une N-déméthylation suivie d'une cyclisation (Figure 1). L'EDDP urinaire représenterait 17 à 57 % de la dose initiale de méthadone.

Neuf métabolites ont été identifiés dans les urines et trois dans les selles. Suite à sa filtration glomérulaire, la méthadone est réabsorbée et cette réabsorption dépend du pH urinaire. Une acidification urinaire augmente la clairance rénale tandis que l'alcalinisation la ralentit. Pour un pH urinaire supérieur à 7,8, il y aurait peu d'élimination rénale tandis que pour un pH urinaire inférieur à 6,0, la clairance rénale serait importante. Il faut cependant mentionner que certaines études ont rapporté peu d'effet du pH urinaire sur la clairance de la méthadone. Chez les cancéreux, la clairance observée pouvait varier par un facteur de 100 d'un patient à l'autre. Ces grandes différences peuvent aussi provenir d'interactions médicamenteuses plutôt que de variations dans le pH urinaire ou dans la fonction rénale. La clairance est peu affectée par l'âge. Moins de 1 % de la méthadone peut être éliminée par dialyse péritonéale.

Le cytochrome P450 est impliqué dans le métabolisme de la méthadone et le CYP3A4 serait l'allèle majeur affectant son élimination. Les inhibiteurs habituels du CYP3A4 pourraient inhiber jusqu'à 80 % de la formation du EDDP (mentionnons entre autres, le kétoconazole et le diazépam). La coadministration d'inducteurs enzymatiques, tels que le phénobarbital ou la phénytoïne, entraîne un ajustement des posologies à la hausse pour obtenir le même effet pharmacologique. Dans le traitement de l'épilepsie, l'acide valproïque n'accélérerait pas le métabolisme de la méthadone.

Au cours de la grossesse, la méthadone est éliminée plus rapidement et traverse le placenta. L'enfant est donc exposé *in utero* et pourrait présenter des symptômes de sevrage à la naissance. La méthadone ne passe pas dans le lait maternel.

Les données pharmacologiques de la méthadone sont résumées dans le Tableau 1.

## POSOLOGIE ET SUIVI THÉRAPEUTIQUE

Pour le sevrage de la morphine ou de l'héroïne, les doses de méthadone varient beaucoup d'un individu à l'autre, mais il semble se dégager un consensus autour de l'utilisation de 60 à 100 mg/d. La dose et la concentration sanguine ne sont pas toujours en bonne corrélation, bien que plusieurs études aient démontré un lien certain. Des seuils thérapeutiques de 100 à 400 ng/mL (dosage total des deux isomères) sont généralement admis pour éviter les symptômes dans le traitement du sevrage à la morphine ou à l'héroïne.

Des seuils thérapeutiques spécifiques doivent être établis pour l'effet analgésique dans le traitement de la douleur chez les patients cancéreux. Les doses pour atteindre ce seuil thérapeutique peuvent varier de 55 à 921 mg/d. Cependant les doses habituelles varient de 80 à 100 mg/d et une dose de 100 mg/d peut

Tableau 1

Données pharmacologiques de la méthadone (1)

Temps pour atteindre le pic de concentrations	2,5-4 h
Biodisponibilité	36-100 %
Liaison aux protéines (alpha 1-glycoprotéine acide)	87 %
Volume de distribution	2-13 L/kg
Élimination	Rénale et fécale
Clairance totale	0,095 L/min
Demi-vie	22 h (5-130 h)
Allèles du P450 impliqués dans le métabolisme	CYP 3A4 et CYP 2D6
Dose	60-100 mg/d
Seuil thérapeutique (toxicomanie)	100-400 ng/mL
Seuil toxique	400 à 1800 ng/mL suivant l'adaptation

être potentiellement toxique. La détermination des concentrations sériques n'est pas requise pour des doses inférieures à 100 mg/d. Elle peut être utile cependant s'il n'y a pas d'effet analgésique notable observé et dans ce cas les posologies peuvent être ajustées en visant des seuils thérapeutiques de 100 à 400 ng/mL.

Le traitement à la méthadone est d'un coût nettement moins élevé que celui des traitements avec les autres dérivés morphiniques (110 \$/mois vs 3450 \$/mois pour l'hydromorphone) et présente moins d'effets gastro-intestinaux. Les doses requises sont beaucoup plus faibles que celles de la morphine (3 à 10 fois moindres).

## EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires de la méthadone sont nombreux et ses signes de toxicité similaires à ceux de la morphine : dépression respiratoire, nausées, vomissements, étourdissements, confusion mentale, dysphorie, prurit, constipation, augmentation de la pression intracrânienne, rétention urinaire et hypotension. Une certaine tolérance aux effets analgésiques, sédatifs et euphoriques se développe avec le traitement à long terme. La toxicité cardiaque peut se manifester par de l'arythmie ventriculaire, des torsades de pointes et des risques de mort subite. Il est admis que des doses inférieures à 100 mg/d ne présentent pas de risque cardiaque.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La méthadone aurait un effet additif avec le THC et une certaine synergie avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le Tableau 2 résume les diverses interactions médicamenteuses connues (2).

**Tableau 2**

Interactions médicamenteuses avec la méthadone

Médicaments dont la concentration sanguine est augmentée par la méthadone.	Désipramine, zidovudine
Médicaments ou drogues réduisant la clairance de la méthadone.	Éthanol, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, kétoconazole
Médicaments ou drogues associés à une augmentation de la clairance de la méthadone.	Carbamazépine, éthanol chronique, acide fusidique, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, rispéridone, rifampicine, ritnavir
Médicament avec toxicité synergique.	Benzodiazépines
Médicaments avec synergie analgésique.	Dronabinol, ibuprofen

**TOXICOLOGIE**

Il a été démontré que l'usage de la méthadone réduit les décès associés aux surdoses d'héroïne chez les toxicomanes. Cependant la surdose de méthadone représente également un risque et pourrait survenir suite à une intolérance ou à une interaction médicamenteuse. Les décès surviennent alors souvent la nuit au cours du sommeil suite à une dépression respiratoire. La mort subite est cependant rare.

Les signes cliniques du surdosage sont : dépression du système nerveux central (SNC) se traduisant par une diminution de l'éveil, somnolence, coma, dépression respiratoire, pupille refermée, œdème pulmonaire se développant 12 à 14 h postdose chez des individus peu habitués à la méthadone. La dépression du SNC peut être bloquée par la physostigmine. Alors que l'analgésie dure de 4 à 6 h, les effets toxiques sont prolongés (24-48 h pour la dépression respiratoire, 72 h pour le myosis et 11-12 h pour l'effet antidiurétique). L'hypercapnie est fréquente lors des huit premiers mois de traitement.

La dose létale n'est pas connue. Une dose simple de 50 mg peut l'être. Le LD50 chez la souris est de 40 mg/kg, tandis que chez le singe Rhesus n'ayant jamais été exposé des doses de 10 à 20 mg/kg tuent par dépression respiratoire. Chez l'humain, une dose de 50 mg étalée sur 8 h s'est avérée mortelle. Chez l'enfant, une dose simple de 10 mg peut être fatale. Un phénomène de tolérance se développe avec le temps. Il est cependant mal caractérisé et des facteurs génétiques pourraient être impliqués. Des doses allant jusqu'à 1,2 g/d peuvent être tolérées par certains individus.

Les concentrations sanguines *post mortem* varient avec le site de prélèvement et elles ont tendance à augmenter après la mort, si

bien qu'elles sont difficiles à interpréter. Les concentrations tissulaires sont variables et, pour les prises buccales, sont plus élevées par ordre décroissant dans le poumon, le foie, le rein et le cerveau.

La surdose se caractérise aussi par une rhabdomyolyse conduisant à une insuffisance rénale aiguë avec myogloburie et augmentation de l'activité sérique de la LD et de la GGT.

Le seuil toxique serait de l'ordre à 400 à 1800 ng/mL.

**MONITORING**

Il est généralement admis qu'il faut suivre le traitement à la méthadone des toxicomanes par le dépistage urinaire du médicament afin de s'assurer de l'observance du traitement. Des tests EMIT existent à cet effet avec des seuils de détection de 300 ng/mL. Une méthode CEDIA existe pour la détection du métabolite EDDP dans les urines avec un seuil de détection de 100 ng/mL. Des méthodes HPLC et FPIA peuvent aussi être utilisées. Des dosages sanguins pourraient être pertinents dans les cas de défaut de réponse pour s'assurer de l'observance du traitement et de l'atteinte d'un seuil de 400 ng/mL, avant d'envisager l'abandon du traitement. Alors que le dépistage urinaire permet de déceler une consommation d'au plus 1 à 3 jours, le dépistage dans les cheveux peut permettre de retracer des consommations de 3 mois. Le dépistage dans la salive a aussi été proposé avec souvent des concentrations supérieures aux concentrations plasmatiques. Cependant ce dépistage fait face à des problèmes techniques et à une possibilité de contamination par d'autres drogues prises *per os*, notamment le cannabis. Enfin il convient de mentionner que le propoxyphène possède une structure chimique très voisine de celle de la méthadone et peut par conséquent interférer avec sa mesure HPLC.

Des études récentes ont présenté une technique de LCMSMS permettant la mesure de la fraction libre de la méthadone sérique et de ses isomères. Cependant aucune utilité clinique à un tel degré de résolution analytique n'est présentement reconnue (4,5).

**RÉFÉRENCES**

1. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1153-93.
2. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001;9:73-83.
3. Wolff K. Characterization of methadone overdose: clinical considerations and the scientific evidence. *Ther Drug Monit* 2002;24:457-70.
4. Lehotay DC, George S, Etter ML, Graybiel K, Eichhorst JC, Fern B, et al. Free and bound enantiomers of methadone and its metabolite, EDDP in methadone maintenance treatment: relationship to dosage? *Clin Biochem* 2005;38:1088-94.
5. Etter ML, George S, Graybiel K, Eichhorst JC, Lehotay DC. Determination of free and protein-bound methadone and its major metabolite EDDP: enantiomeric separation and quantitation by LC/MS/MS. *Clin Biochem* 2005;38:1095-102.

## ABRÉVIATIONS

CEDIA	<i>cloned enzyme donor immunoassay</i>
EDDP	2-éthyl-diène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine
EMIT	<i>enzyme multiplied immunoassay technique</i>
FPIA	<i>fluorescence-polarization immunoassay</i>
GGT	gamma-glutamyl-transpeptidase
HPLC	chromatographie liquide haute performance
LCMSMS	chromatographie liquide couplée à un spectrophotomètre de masse en tandem
LD	lactate déshydrogénase
LD50	dose d'une substance entraînant la mort de 50 % des animaux testés
NMDA	N-méthyle D-aspartate
SNC	système nerveux central
THC	tétrahydrocannabinol

## ERRATUM

Dans les chroniques « Politiques et procédures » (Annales de biologie clinique du Québec, vol 42, no. 2, p.20) et « Agrément des laboratoires cliniques » (vol 43, no. 1, p. 24), M. Richard Dion, collaborateur au projet ISO de la SQBC, a été désigné erronément en tant que biochimiste alors qu'il n'est pas membre de l'Ordre des chimistes du Québec.

Selon la Loi sur les chimistes professionnels, L.R.Q, chapitre C-15, article 1, l'utilisation du titre de « chimiste » ou « chimiste professionnel » identifie une personne inscrite comme chimiste professionnel en vertu des dispositions de la loi. Selon l'article 32 du Code des professions, l'Ordre des chimistes du Québec interprète que « biochimiste » est un titre laissant croire que la personne est « chimiste ». Il n'a jamais été dans nos intentions de faire croire à qui que ce soit que M. Dion est un chimiste professionnel membre de l'Ordre des chimistes du Québec. M. Dion est toutefois détenteur d'une maîtrise en biochimie de l'Université de Montréal.

France Desjarlais  
Rédacteur en chef  
Annales de biologie clinique du Québec.