

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 1**



**FACULTE DE MEDECINE**  
**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**



**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme**  
**de Docteur en Pharmacie**

**RISQUES TOXIQUES LIÉS À L'UTILISATION DE LA**  
**MÉTHADONE : CAS DU SERVICE DE PSYCHIATRIE-**  
**ADDICTOLOGIE DE L'EHS FRANTZ FANON DE BLIDA**

**Session : Juillet 2022**

**Réalisé par :**

**KARAHACANE Fetouma et LARACHICHE Yamina Maria**

**Encadré par :**

**Dr. ZOUANI A. Maître assistante hospitalo-universitaire en toxicologie**

**Le jury :**

**Président : Pr. MAMMERI K. Maître de conférences classe B en toxicologie**

**Membre : Dr. BENHAMIDA S. Maître assistante en pharmacologie**



## Remerciements Professionnels

Nous tenons tout d'abord à exprimer nos sincères remerciements et notre profonde gratitude à notre promotrice **Dr. ZOUANI A.** Maître assistante hospitalo-universitaire en toxicologie pour nous avoir guidé tout au long de la réalisation de notre travail de fin d'étude, pour ses orientations, ses conseils et suggestions sans lesquelles ce mémoire n'aurait pas lieu, ainsi que pour sa compréhension, sa patience et sa disponibilité.

Nous tenons à remercier le président du Jury **Pr. MAMMERI K.** Maître de conférences classe B en toxicologie de nous faire l'honneur d'examiner notre travail, pour ses conseils avisés, pour ses critiques constructives et de nous avoir permis en cette session de présenter notre travail.

Nous tenons à remercier **Dr. BENHAMIDA S.** Maître assistante en pharmacologie de nous faire l'honneur d'examiner notre travail, pour ses conseils avisés et pour ses critiques constructives.

Nous tenons à remercier particulièrement **Dr. Ouchallal R.** médecin au niveau du service de psychiatrie-addictologie de l'EHS Frantz Fanon Blida pour son aide, sa disponibilité, ainsi que pour ses conseils judicieux.

Nous sommes reconnaissantes envers le Chef de service de psychiatrie-addictologie de l'EHS Frantz Fanon Blida, **Pr. Bourbon N.** d'avoir accepté de nous accueillir dans son établissement afin d'effectuer notre étude.

Nous sommes reconnaissantes envers le personnel du service de psychiatrie-addictologie pour leur dévouement au service de leurs patients ainsi qu'à leur collaboration pour la réalisation de cette étude. En espérant que cette étroite collaboration entre les différentes disciplines médicales soit à l'origine d'une meilleure prise en charge des patients.

## **Dédicaces**

A ma très chère et adorable Maman Touafri Saida,

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes coté a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Tu as toujours été à mes coté pour me soutenir et m'encourager à ne jamais baisser les bras. Maman tu es la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui a fait tant d'effort pour me rendre heureuse. Merci maman pour tout ce que tu fais pour moi. Je suis tellement fière d'être ta fille.

A mes deux frères Amine et Abdelhak qui ont été toujours là pour moi et qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

A ma belle-sœur Ferial ainsi que toute ma famille.

A mon binôme dans ce mémoire de fin d'étude, Fetouma merci d'avoir été à mes côtés, dans les moments difficiles comme dans les meilleurs moments, pour ta patience, ta compréhension, ta bienveillance et tes encouragements durant cette année. Je ne te souhaite que le meilleur et que l'amitié qui nous a réuni persiste pour toujours.

A tous mes amis en particulier Chaïma, Ferial et Wissam qui m'ont soutenu et encouragé.

Enfin je remercie toutes personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

**De la part de Maria**

## **Dédicaces**

A mes très chers parents, Mr Karahacane Tahar et Mme Takherist Habiba. Leur dévouement ne peut exprimer mon respect, mon amour éternel et la considération de votre sacrifice pour mon éducation, mon bonheur et mon bien être. Merci pour votre amour inconditionnel, votre aide et vos énormes efforts pour m'offrir ce qui est de meilleur. Maman chérie, ma source d'amour et tendresse, aucune dédicace ne pourrait décrire la profondeur de mes sentiments pour vous. Papa chéri, mon premier éducateur depuis ma naissance vous avez toujours été mon école de confiance, de patience et surtout de persévérance.

Ce travail est le fruit de vos nombreux sacrifices, même si je ne pourrai jamais en faire assez pour vous. C'est à vous en premier que j'offre ma réussite qui n'est autre que la vôtre. Je vous aime.

A ma très chère sœur Maria pour ses encouragements permanents et son soutien moral. Je la remercie du fond du cœur de m'avoir supporté pendant toutes mes années d'étude.

A mon frère Mohamed et sa femme Hadia.

A mon binôme, Maria avec qui j'ai eu l'honneur et le plaisir de réaliser ce travail. Merci du fond du cœur pour ta patience, ta compréhension, ta bienveillance et tes encouragements durant cette année. Je ne te souhaite que le meilleur.

A mes amies, Ferial, Wissame et Nesrine ainsi que toutes mes amies de la promotion et mes cousines.

A toute la famille KARAHACANE et TAKHERIST et à tous ce qui sont chers et proches de mon cœur.

**De la part de Fetouma**

## TABLE DES MATIERES

Liste des figures.....	VIII
Liste des tableaux.....	IX
Liste des annexes.....	X
Liste des abréviations.....	XI
Introduction.....	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA METHADONE.....	4
I. Molécule de la méthadone.....	5
I.1 Historique.....	5
I.2 Structure.....	8
I.3 Propriétés physicochimiques.....	8
I.4 Formes galéniques.....	9
II. Indications.....	11
III. Contre-indications.....	11
IV. Objectifs et avantages du traitement de substitution par la méthadone.....	12
IV.1 Objectifs.....	12
IV.2 Avantages.....	12
V. Effets indésirables.....	16
VI. Modalité de prescription.....	18
VI.1 Cadre réglementaire de prescription et de délivrance.....	18
VI.2 Instauration du traitement et adaptation de la posologie.....	18
VI.2.1 La première phase : induction du traitement.....	18
VI.2.2 La deuxième phase : réduction des symptômes subjectifs.....	20
VI.2.3 La troisième phase : phase de maintien.....	20
VII. Sevrage.....	22
CHAPITRE II : ETUDE PHARMACO-TOXICOLOGIQUE DE LA METHADONE.....	23
I. Pharmacocinétique.....	24
I.1 Absorption.....	24

I.2	Distribution .....	25
I.3	Métabolisme.....	26
I.4	Élimination.....	27
<b>II.</b>	<b>Mécanisme d'action.....</b>	<b>29</b>
<b>III.</b>	<b>Effets toxiques .....</b>	<b>30</b>
III.1	Toxicité aiguë.....	30
III.1.1	Toxicité neurologique .....	30
III.1.2	Toxicité respiratoire .....	31
III.1.3	Toxicité cardiovasculaire .....	31
III.1.4	Toxicité rénale.....	32
III.1.5	Toxicité oculaire .....	33
III.1.6	Toxicité endocrinienne.....	33
III.1.7	Autres toxicités .....	33
III.1.8	Toxicité accidentelle chez les enfants .....	33
III.2	Toxicité chronique .....	34
III.2.1	Principaux effets .....	34
III.2.2	Dépendance et tolérance .....	35
III.2.3	Mutagenèse .....	35
<b>IV.</b>	<b>Facteurs influençant la toxicité .....</b>	<b>35</b>
IV.1	Facteurs liés au patient.....	36
IV.1.1	Âge.....	36
IV.1.2	Sexe.....	36
IV.1.3	Pathologies associées .....	36
IV.2	Facteurs environnementaux .....	37
IV.2.1	Alimentation .....	37
IV.2.2	Consommation d'alcool.....	37
IV.2.3	Co-administration des médicaments .....	37
IV.3	Facteurs génétiques .....	41
IV.3.1	Polymorphismes des transporteurs.....	41
IV.3.2	Polymorphismes des enzymes du métabolisme .....	41
IV.3.3	Variabilité et pharmacodynamie .....	42
IV.4	Voie d'administration et forme galénique.....	43
<b>V.</b>	<b>Traitement de l'intoxication à la méthadone.....</b>	<b>43</b>
<b>VI.</b>	<b>Diagnostic de l'intoxication à la méthadone .....</b>	<b>44</b>
VI.1	Clinique .....	45

VI.2	Bilan biologique et toxicologique .....	45
VI.2.1	Prélèvements .....	45
VI.2.2	Paramètres à doser et méthode d'analyse.....	46
VI.2.3	Interprétation des résultats .....	49
<b>PARTIE PRATIQUE .....</b>		<b>50</b>
<b>Objectifs de l'étude .....</b>		<b>51</b>
<b>CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES .....</b>		<b>52</b>
<b>I.</b>	<b>Type de l'étude et méthode d'investigation .....</b>	<b>53</b>
<b>II.</b>	<b>Lieu et période d'étude .....</b>	<b>53</b>
<b>III.</b>	<b>Population d'étude.....</b>	<b>53</b>
<b>IV.</b>	<b>Critères de jugement .....</b>	<b>54</b>
<b>V.</b>	<b>Type d'analyse des données.....</b>	<b>54</b>
<b>CHAPITRE II : RESULTATS .....</b>		<b>55</b>
<b>I.</b>	<b>Données socio-professionnelles.....</b>	<b>56</b>
I.1	Répartition selon le sexe .....	56
I.2	Répartition selon l'âge .....	56
I.3	Répartition selon le lieu de résidence .....	56
I.4	Répartition selon la situation familiale .....	57
I.5	Répartition selon le niveau d'instruction .....	57
I.6	Répartition selon la qualification professionnelle.....	58
I.7	Répartition selon les antécédents familiaux en addictologie .....	58
I.8	Répartition selon les antécédents judiciaires.....	59
<b>II.</b>	<b>Bilan addictologique.....</b>	<b>59</b>
II.1	Répartition selon l'âge de début de consommation de drogue.....	59
II.2	Répartition selon le type de drogue consommé .....	60
II.3	Répartition selon la première expérimentation .....	61
II.4	Répartition selon le produit problématique (motif d'admission).....	61
<b>III.</b>	<b>Antécédents pathologiques .....</b>	<b>62</b>
III.1	Analyses faites avant l'admission .....	62
III.2	Répartition selon les pathologies infectieuses.....	62
III.3	Autres pathologies .....	63
<b>IV.</b>	<b>Modalités de traitement par la méthadone et médicaments associés.</b>	<b>63</b>
IV.1	Modalité de prescription de méthadone .....	63

IV.2	Autres médicaments prescrits aux patients .....	64
<b>V.</b>	<b>Risques liés au traitement par la méthadone .....</b>	<b>65</b>
V.1	Répartition selon l'existence d'effets indésirables .....	65
V.2	Répartition selon les principaux effets indésirables rencontrés .....	65
V.3	Particularité de l'effet de la méthadone sur le poids .....	66
V.4	Répartition des patients selon la toxicité .....	66
	<b>CHAPITRE III : DISCUSSION .....</b>	<b>67</b>
<b>I.</b>	<b>Données socioprofessionnelles .....</b>	<b>68</b>
I.1	Taille de l'échantillon d'étude .....	68
I.2	Sexe et âge .....	68
I.3	Lieu de résidence, niveau d'instruction, situation familiale et professionnelle .....	68
<b>II.</b>	<b>Bilan addictologique .....</b>	<b>69</b>
<b>III.</b>	<b>Antécédents pathologiques des patients .....</b>	<b>69</b>
III.1	Maladies infectieuses .....	69
III.1.1	Virus de l'hépatite C .....	69
III.1.2	Virus de l'hépatite B .....	70
III.1.3	Virus de l'immunodéficience humaine .....	70
III.2	Maladies psychiatriques .....	70
<b>IV.</b>	<b>Traitement de substitution par la méthadone .....</b>	<b>71</b>
<b>V.</b>	<b>Risques liés au traitement par la méthadone .....</b>	<b>72</b>
V.1	Effets indésirables liés au traitement .....	72
V.2	Facteurs associés aux effets secondaires .....	74
V.2.1	Influence de l'âge, sexe, statut professionnel et dose administrée de méthadone .....	74
V.2.2	Influence de la co-addiction et des interactions médicamenteuses sur les effets secondaires de la méthadone .....	75
	<b>Limites de l'étude .....</b>	<b>77</b>
	<b>Conclusion générale et perspectives .....</b>	<b>78</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>A</b>
	<b>Annexe .....</b>	<b>W</b>
	<b>Résumé .....</b>	<b>a</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Structure chimique de la lévométhadone (R) et de la dextrométhadone (S).....	8
<b>Figure 2</b> : Impact de la méthadone sur la fonction rénale.....	32
<b>Figure 3</b> : Répartition des patients selon la wilaya de résidence .....	56
<b>Figure 4</b> : Répartition des patients selon la situation familiale.....	57
<b>Figure 5</b> : Répartition des patients selon le niveau d’instruction.....	57
<b>Figure 6</b> : Répartition des patients selon la qualification professionnelle .....	58
<b>Figure 7</b> : Répartition des patients selon les antécédents judiciaires .....	59
<b>Figure 8</b> : Répartition des patients selon le type de drogue consommée .....	60
<b>Figure 9</b> : Répartition des patients selon la première expérimentation.....	61
<b>Figure 10</b> : Répartition des patients selon le produit problématique (motif d’admission) .....	61
<b>Figure 11</b> : Répartition des patients selon le résultat de la sérologie infectieuse .....	62
<b>Figure 12</b> : Répartition des patients selon la dose d’entretien .....	63
<b>Figure 13</b> : Répartition selon l’apparition d’effets indésirables .....	65
<b>Figure 14</b> : Répartition selon les effets indésirables .....	65
<b>Figure 15</b> : Effets de la méthadone sur le poids.....	66

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Quelques caractéristiques spécifiques des 2 TSO .....	14
<b>Tableau 2</b> : Effets indésirables.....	17
<b>Tableau 3</b> : Les trois phases de la mise en place et le suivi d'un traitement de substitution par la méthadone .....	21
<b>Tableau 4</b> : Principales études évaluant ex vivo sur des microsomes hépatiques humains les cytochromes impliqués dans le métabolisme de la méthadone .....	27
<b>Tableau 5</b> : Récapitulatif sur les Caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone. ....	28
<b>Tableau 6</b> : Caractérisation des différents types de récepteurs opioïdes. ....	29
<b>Tableau 7</b> : Valeurs normales et pathologiques de l'intervalle QT corrigé.....	32
<b>Tableau 8</b> : Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc.....	36
<b>Tableau 9</b> : Principaux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP3A4.....	38
<b>Tableau 10</b> : Principaux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP2D6. ....	39
<b>Tableau 11</b> : Les principales interactions médicamenteuses de la méthadone.....	39
<b>Tableau 12</b> : Méthodes d'analyses de la méthadone selon la matrice utilisée. ....	47
<b>Tableau 13</b> : Caractéristiques des tests de dépistage de la méthadone .....	48
<b>Tableau 14</b> : Récapitulatif sur les recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves.....	49
<b>Tableau 15</b> : Données relatives à l'âge des patients .....	56
<b>Tableau 16</b> : Données relatives à l'âge du début de consommation de drogues .....	59
<b>Tableau 17</b> : Types de drogues consommés par les patients .....	60

## Liste des annexes

Annexe 1 :

Fiche de renseignement

Page W

## Liste des abréviations

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- BHD : Buprénorphine haut dosage
- BZD : Benzodiazépine
- CEDIA : Cloned Enzyme DonorImmunoassay
- CPG : Chromatographie en phase gazeuse
- CYP : Cytochrome
- EDDP : 2-éthylidène-1,5 diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine
- EMDP : 2-éthyl-5-méthyl-3,3-diphénylpyrrolidine
- EMEA : European medicines evaluation agency
- EMIT : Enzyme MultipliedImmunoassay
- FID : Détecteur par Ionisation de Flamme
- FPIA : Fluorescence PolarizationImmunoassay
- FC : Fréquence cardiaque
- FR : Fréquence respiratoire
- HBA1C : Hémoglobine glyquée
- HBS : VHB : Virus de l'hépatite B
- HCV : Virus de l'hépatite C
- HPLC : Chromatographie liquide haute performance
- IA : Immuno-analyse
- IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- IRSNA : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrenaline
- ISRS : Inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine
- MMT : Traitement de maintien à la méthadone

- NPD : Détecteur Azote8 Phosphore
- P-gp : P-glycoprotéine ou multi drug resistance protein 1 [MDR1]
- R-met : R-méthadone
- RIA : Radio immunoassay
- S-met : S-méthadone
- S : Sang
- SM : Spectrométrie de masse.
- SNC : Système nerveux central
- SNP : Single nucleotide polymorphism
- T° : Température
- TA : Tension artérielle
- TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité
- TS : Tentatives de suicides
- TSO : Traitement de substitution aux opiacées
- U : Urines
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# INTRODUCTION

---

## Introduction

La toxicomanie représente un problème communautaire croissant et actuel en Algérie touchant toutes les classes de la société. Ce phénomène constitue une priorité de santé publique avec la mise en place de nombreuses actions de réduction des risques afin de minimiser toutes les conséquences néfastes liées à la perte de contrôle de la consommation d'une substance psychoactive. Parmi les substances consommées de façon toxicomaniaque, on retrouve les opioïdes. La dépendance aux opioïdes est aujourd'hui considérée comme une maladie chronique qui s'inscrit dans le temps.

Parmi la gamme de traitements utilisés pour la thérapie de substitution aux opiacés on retrouve la méthadone qui a été approuvée pour réduire la consommation des opioïdes ainsi que les comorbidités associées. La méthadone qui est un agoniste des récepteurs opiacés agissant principalement sur les récepteurs  $\mu$  est actuellement le traitement de substitution le plus utilisé à travers le monde

Cependant, la méthadone reste controversée et contestée. En effet, un tel traitement comporte de nombreux effets indésirables, de multiples interactions médicamenteuses, de grandes variabilités interindividuelles et un risque de toxicité non négligeable, nécessitant des modalités de prescription scrupuleuses. La presse fait d'ailleurs régulièrement état d'accidents, parfois mortels, liés à l'ingestion de ce médicament.

Afin de mieux cerner cette problématique, nous avons réalisé ce travail de recherche en se basant sur la question centrale suivante :

- Quels sont les différents risques liés à l'utilisation de la méthadone dans la prise en charge de la dépendance aux opiacées ?

A cette question principale, viennent se greffer d'autres interrogations non moins importantes :

- Quelles sont les facteurs pouvant potentialiser les risques liés à l'utilisation de la méthadone de la méthadone (sexe, âge, co-addiction, associations médicamenteuses, dose administrée, situation socio-professionnelle)
- Quelles sont les populations à risque?

En vue de traiter ce sujet, de répondre à ces questionnements et de formuler des propositions correctives nous avons réalisé ce mémoire qui sera divisé en deux parties :

## **INTRODUCTION**

---

La première partie de notre travail consiste en une revue de la littérature concernant les généralités sur la méthadone puis son étude pharmaco-toxicologique. La seconde est la partie pratique qui consiste en une étude descriptive rétrospective, utilisant comme instrument de recherche une fiche de renseignement des patients traités par la méthadone. L'étude a eu lieu au niveau du service de psychiatries-addictologie à l'hôpital Frantz Fanon de la wilaya de Blida sur une période s'étalant du 17 Mars 2022 au 10 Avril 2022.

L'objectif de cette étude était d'identifier les différents risques liés à l'utilisation de la méthadone chez les toxicomanes afin de mieux prendre en charge les patients utilisateurs de cette nouvelle molécule.

**REVUE  
BIBLIOGRAPHIQUE**

**CHAPITRE I :**  
**GENERALITES SUR LA**  
**METHADONE**

---

## I. Molécule de la méthadone

### I.1 Historique

L'origine de la méthadone remonte à la seconde guerre mondiale. A cette époque, la route de l'opium étant bloquée vers l'Allemagne. Les allemands n'ont plus de morphine pour soulager les blessures des soldats. Ils développent alors un antalgique de synthèse. Ce seraient donc les allemands qui synthétisèrent la méthadone pour l'utiliser comme antidouleur (Louesse, 2010).

En 1939, Eisleb et Schaumann, des scientifiques travaillant pour le grand conglomérat de produits chimiques IG Farben industrie à Hoechst-Am-Main, en Allemagne, ont découvert un médicament analgésique opioïde efficace qu'ils ont numéroté "8909" et l'appeler Dolantin. Ainsi la péthidine a été découverte (Preston, 1996).

Max Bockmühl et Gustav Ehrhart ont amélioré ce travail en travaillant sur des composés ayant une structure similaire à celle de Dolantin. Leurs objectifs était de trouver :

- Des Substances hypnotiques solubles dans l'eau (Erhahart et Ruschig, 1972).
- Des Médicaments efficaces pour ralentir le tractus gastro-intestinal et faciliter la chirurgie (Payte, 1991).
- Des Analgésiques efficaces différents de la morphine, dans l'espoir d'éviter la dépendance et échapper aux contrôles stricts sur les opiacés (Erhahart et Ruschig, 1972).

En 1937, et au début de 1938 Bockmühl et Ehrhart ont travaillé sur la création d'une autre nouvelle substance dans le groupe qu'ils ont appelé 'Hoechst 10820' et, plus tard, Polamidon (Preston, 1996).

Une demande de brevet a été déposée le 11 Septembre 1941 et la découverte a été officiellement créditée à Bockmuhl et Ehrhart (Baumler, 1992). Mais sa prescription reste limitée (quantité disponible faible, molécule peu connue).

En 1942, ce polamidon présentant les propriétés analgésiques et spasmolytiques, a été testé par l'armée sous le nom d'Amidon (Tober and Strang, 2003). "The US Foreign" Département de la gestion économique a envoyé un « Comité d'intelligence industrielle technique », une équipe (Kleiderer, Rice, Conquest et Williams) pour enquêter sur le travail en temps de guerre à Hoechst (Preston, 1996 ; Tober and Strang, 2003).

En 1945, le rapport Kleiderer a été publié par le ministère américain du commerce et de l'industrie. Pour la première fois et d'une manière officielle, ils ont publié les découvertes de Bockmuhl et Ehrhart, que malgré une structure différente, polamidon imitait de près l'action pharmacologique de la morphine (May and Jacobson, 1989).

Le médicament a été distribué dans le monde entier et exploité par de nombreuses entreprises sous le nom de plusieurs spécialités commerciales différentes (Preston, 1996).

Autres sociétés pharmaceutiques américaines et britanniques, dont Eli-Lilly, ont rapidement commencé les essais cliniques ensuite la production commerciale du nouveau médicament le polamidon (Preston, 1996).

En 1947 Isbell et d'autres chercheurs ont publié une revue sur leurs travaux expérimentaux sur les humains et les animaux et le travail clinique sur les patients. La dose administrée, de 200mg 4 fois par jour, a présenté rapidement chez les sujets une tolérance, une euphorie et des signes de toxicité. Ils ont également constaté que "les toxicomanes à la morphine réagissaient très positivement". Ils ont conclu que la méthadone présentait un potentiel de dépendance élevée et qu'une absence de contrôle de fabrication et d'utilisation. La méthadone deviendra un problème de santé grave (Isbell et *al.*, 1947).

Dans la même année, elle fut approuvée par l'agence américaine de contrôle des substances alimentaires et médicamenteuses (FDA : Food and Drug Administration) pour l'indication analgésique et antitussive (Yarmolinsky et Rettig, 1995).

Dès 1949, des études américaines identifiaient la méthadone en tant qu'agent efficace pour la désintoxication des patients dépendants d'héroïne (Louesse, 2010).

Au début des années 1960, Dr Marie Nyswander et Dr Vincent Dole, chercheurs scientifiques américains, ont démontré l'utilité de la méthadone comme traitement de substitution de la dépendance aux opiacés (traitement d'entretien) en posant l'hypothèse métabolique de la toxicomanie (Dole et Nyswander, 1965). Pour eux, les toxicomanes souffraient d'un trouble métabolique, c'est à dire d'un déficit ou un déséquilibre métabolique comme le diabétique vis-à-vis de l'insuline. L'intérêt de la méthadone serait de combler ce déficit et, par conséquent, d'enrayer l'évolution de ce comportement autodestructeur (Ingold, 1985).

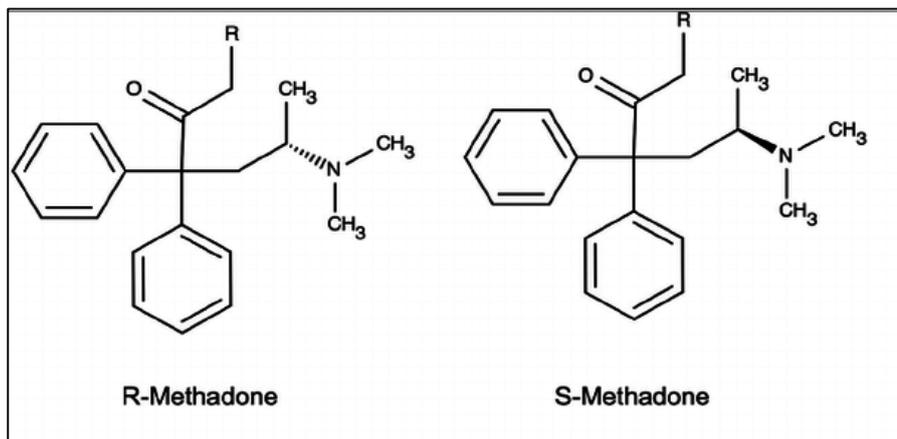
Suite à ces recherches de Dole et Nyswander à New-York que l'on commença à utiliser la méthadone comme traitement de substitution à long terme. Après avoir essayé plusieurs substances opiacées comme traitement de substitution à l'héroïne, Dole et Nyswander découvrirent que la méthadone était la substance la plus efficace cliniquement. (Mattick et *al.*, 2009). Elle a été approuvée par la FDA pour cette utilisation à la fin de 1972 (Yarmolinsky et Rettig, 1995).

Après la publication des premiers résultats concluants, le traitement de substitution à la méthadone s'est rapidement répandu aux États-Unis et dans le monde entier.

La méthadone est utilisée au Canada depuis 1963, à partir de 1968 en Grande-Bretagne et en 1970 en Australie. C'est le traitement le plus prescrit pour les troubles liés à l'usage d'opioïdes (Samet et *al.*, 2018). En France, la méthadone dispose depuis 1995 d'une autorisation de mise sur le marché AMM (Brisacier et Collin, 2014).

En Algérie, ce n'est qu'en janvier 2021 que la méthadone a été mise sur le marché comme produit de substitution aux Opiacés. Le 5 janvier 2021, le ministre délégué chargé de la réforme hospitalière, Ismail Mesbah, a lancé officiellement le début de la dispensation de ce médicament sous une expérience pilote au niveau de l'hôpital de Frantz Fanon de Blida, pendant une année. Cette procédure se suit d'une évaluation pour envisager l'extension du programme dans l'ensemble des structures de soins en addictologie.

## I.2 Structure



**Figure 1** : Structure chimique de la lévométhadone (R) et de la dextrométhadone (S)

La méthadone ou 6-diméthylamine-4,4-diphényl-3heptanone ou  $C_{21}H_{27}NO$  est un opioïde synthétique (Sticherling, 2016 ; Alkan et *al.*, 2018). Elle est principalement administrée sous forme de mélange racémique de deux énantiomères : lévométhadone (R-met) et de dextrométhadone (S-met) (Figure 1) (Garrido et Trocóniz, 1999 ; Soyka et Zing, 2009 ; Bouquié et *al.*, 2015). La lévométhadone est un agoniste des récepteurs  $\mu$ . Elle est 10 fois plus puissante que son énantiomère dextro. En plus son activité analgésique est 50 fois plus que la forme dextro (Ansermot *et al.*, 2010). Pour cela, l'effet thérapeutique est donc principalement lié à la lévométhadone (Eap et *al.*, 2007 ; Ansermot et *al.*, 2010).

## I.3 Propriétés physicochimiques

- **Description** : La méthadone est une poudre cristalline blanche, sans odeur avec un goût amer (Monographie du produit, 2020 ; Pubchem, 2022).
- **Solubilité** : Elle est Soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme. Elle est pratiquement insoluble dans l'éther et la glycérine (Monographie du produit, 2019 ; Pubchem, 2022).
- **PH et PKa** : C'est une base liposoluble avec un pka de 9.2 (Barbosa et *al.*, 2015). Le Ph d'une solution aqueuse à 1 % de méthadone est entre 4,5 et 5,6 (Monographie du produit, 2020 ; Pubchem, 2022).
- **Point de fusion** : Il est entre 233 et 236 °C (Monographie du produit, 2020) en moyenne 235 °C (Pubchem, 2022).
- **Coefficient de partition** : Il est égal à 2,1 [log P octanol/eau à pH de 7,4] (Monographie du produit, 2020).
- **Poids moléculaire** : 309,4 g/mol (Pubchem, 2022).

#### I.4 Formes galéniques

Il existe différentes formes pharmaceutiques à différents dosages sous différents noms commerciaux :

- La forme sirop/solution buvable (Vidal, 2021).
  - La forme gélule (Vidal, 2021).
  - La forme suppositoire (Strasser et *al.*, 2021).
  - La forme comprimée (Strasser et *al.*, 2021).
  - La forme injectable/solution injectable (ANSM, 2018 ; Strasser et *al.*, 2021).
  - La forme goutte (Strasser et *al.*, 2021).
- **La forme sirop** : Elle est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique (Vidal, 2011). La forme sirop, première sur le marché, dispose de son AMM depuis 1995 en France, avec 5 dosages différents (HAS, 2017) :

5 mg / 3,75 ml	}	Depuis le 21 mars 1995
10 mg / 7,5 ml		
20 mg / 15 ml		

40 mg / 15 ml	}	Depuis le 18 décembre 1995
60 mg / 15 ml		

Le sirop est aromatisé pour masquer son amertume, sucré pour prévenir l'extraction du principe actif et l'injection intraveineuse direct (prudence si diabète). Il contient aussi de l'alcool, ce qui rend l'injection quasiment impossible. Sa formulation inclut un traceur (D-xylose) permettant de contrôler la consommation du médicament (analyse d'urine).

- **La forme gélule** : Elle est indiquée dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités

par la forme sirop depuis au moins 1 an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives. (Vidal, 2011). Cette forme a eu son AMM en 2007 en France avec 5 dosages différents : 1mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg (HAS, 2017). Elle a été mise sur le marché afin d'éviter le problème du gout amer de la forme sirop et limiter la prise du poids. Aussi, des substances gélifiantes sont été introduites dans les gélules pour empêcher la transformation de leur contenu en solution injectable pour éviter son détournement. Par ailleurs, toute tentative de dissoudre la poudre qu'elle contient, transforme le tout en épaisse gélatine inutilisable.

- **La forme injectable** : Le chlorhydrate de méthadone, sous le nom de Mephenon® 10mg/1ml, utilisé par voie intraveineuse, bénéficie depuis 2018 d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative en France (Hardouin et *al.*, 2020) dans l'indication de traiter les douleurs cancéreuses chez les patients insuffisamment soulagés par les opioïdes de niveau 3 ou présentant des effets indésirables à ces opioïdes ou lorsque les autres voies d'administration ne peuvent être envisagées. Il est réservé à l'usage hospitalier et aux médecins en soins palliatifs ou spécialisés dans la prise en charge de la douleur (ANSM, 2018).

La méthadone comme traitement de substitution aux opiacés est essentiellement administrée par voie orale, sous forme de sirop ou de gélules. Le mode d'administration per os permet d'éviter le recours à l'injection et, permet surtout, une absorption plus lente au niveau du courant sanguin. Ce qui limite l'effet psychotrope immédiat recherché lors de l'injection d'héroïne. De plus, lorsque le patient atteint une stabilisation de la dose de méthadone, il ne ressent plus ces effets psychotropes (Mattick et *al.*, 2009).

Il existe une faible variation d'absorption des différentes formes d'administration. En général, la méthadone est rapidement absorbée par le tube digestif. Il en résulte une haute biodisponibilité (entre 79 et 95%) bien qu'il y ait une large variabilité interindividuelle. Le pic de concentration plasmatique est atteint entre 2 et 4 heures après l'administration orale (Louesse, 2009).

## II. Indications

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) existe depuis plus de 30 ans. Il est actuellement le traitement pharmacologique de la dépendance aux opiacés le plus utilisé (Julio et *al.*, 2012). Il s'agit d'un traitement sûr et efficace contre les symptômes de sevrage et capable de soulager les effets euphorisants liés à la consommation d'héroïne (COMPA, 1997).

La méthadone est un traitement de substitution qui permet le retour à un fonctionnement physiologique, psychologique et social normal. Il s'agit d'un des traitements possibles à la dépendance aux opioïdes (CPSO, 2011). Il réduit l'utilisation d'héroïne, la criminalité qui y est associée et la mortalité liée à l'usage des drogues illicites. Il favorise également la réintégration sociale du toxicomane (Louesse, 2010; Reggers et Anseau, 2000). Il permet aussi de réduire l'utilisation d'autres substances psychotropes, de réduire la morbidité et d'améliorer la santé physique et psychologique et la qualité de la vie familiale et la productivité personnelle (CPSO, 2011).

La méthadone est aussi utilisée comme un antalgique pour le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de pallier 3 (Poulain et *al.*, 2014 ; Grossouvre et *al.*, 2014).

## III. Contre-indications

Plusieurs contre-indications relatives à l'utilisation de la méthadone sont mentionnées ci-dessous (Vidal, 2021) :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament.
- Enfants et adolescents de moins de 15 ans.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Cas d'iléus paralytique constitué.
- En association avec un agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine, nalbuphine), avec un antagoniste morphinique partiel (naltrexone, nalméfène), avec le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine, le millepertuis, l'oxybate de sodium ou la pipéraquline.

## **IV. Objectifs et avantages du traitement de substitution par la méthadone**

### **IV.1 Objectifs**

Le traitement de substitution aux opiacés consiste généralement à l'administration orale quotidienne de méthadone à des personnes dépendantes aux opioïdes durant une période prolongée, comme substitution de l'héroïne ou d'autres opioïdes à courte durée d'action (NLPB, 2008). Le TSO permet de mimer les effets des opioïdes illicites sans en avoir les conséquences désagréables, ni l'effet euphorique de l'héroïne injectée (Who, 2004). Ainsi son but principal est de diminuer l'envie irrésistible de la drogue et son utilisation illicite (Maremmani et *al.*, 2011). De plus, grâce à la réduction de la consommation, il permet (Maremmani et *al.*, 2011 ; Gerlach, 2002 ; Soyka et Zingg, 2009) :

- L'amélioration de l'état de santé du patient et sa qualité de vie.
- La réduction de la mortalité.
- La diminution de l'incidence des maladies infectieuses (VIH et VHC) et de la criminalité en favorisant la réinsertion socioprofessionnelle du malade et de permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans pharmacodépendance.

Une fois que la personne a été stabilisée à une certaine dose de méthadone, les doses quotidiennes subséquentes ne devraient pas causer de sédation, d'analgésie ou d'euphorie. Comme la méthadone est une substance à action prolongée, elle prévient l'apparition de symptômes de sevrage ou d'un état de manque. La personne peut donc fonctionner normalement et accomplir des tâches physiques et mentales sans que ses capacités soient réduites. (NLPB, 2008).

### **IV.2 Avantages**

Le TSO est considéré comme le traitement de choix dans la dépendance aux opioïdes et il est préféré à l'abstinence car il permet d'avoir un plus faible taux de mortalité et un plus faible risque de rechutes (WHO, 2009 ; SSAM, 2013).

La méthadone est un opiacé de synthèse aux propriétés pharmacocinétiques spécifiques qui permettent un traitement de la substitution des pharmacodépendances aux opiacées (Vazquez et *al.*, 2006). Elle est considérée comme le traitement de choix de la dépendance aux opiacés, en raison de ses propriétés pharmacocinétiques, en particulier de sa longue demi-vie (20 à 35 h) qui est liée à son accumulation dans les tissus et à sa libération lente dans le sang (Lugo et

---

*al.*, 2005). Cette longue demi-vie permet une administration d'une fois par jour. Elle prévient l'apparition des symptômes de sevrage pendant au moins 24 h (Kaltenbach et *al.*, 1998).

Il existe deux principaux traitements de substitution aux opiacés : la buprénorphine et la méthadone. Ces deux molécules sont des agonistes des récepteurs opioïdes  $\mu$  mais avec des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différentes (Tableau 1).

La buprénorphine est un agoniste partiel de forte affinité des récepteurs  $\mu$  et un antagoniste des récepteurs kappa des opiacés, comparée à la méthadone, qui est un agoniste pur des récepteurs  $\mu$ . L'emploi de la BHD est potentiellement moins dangereux en ce qui concerne le risque d'overdose, lié à son effet antagoniste partiel qui limite la dépression du centre respiratoire par effet plafond. Mais elle ne permet tout de même pas de soulager des symptômes chez les patients fortement dépendants ou depuis longtemps, par rapport à la méthadone qui active le récepteur  $\mu$  entièrement. Cependant, la biodisponibilité de la buprénorphine ainsi que son action agoniste partielle lui attribuent quelques avantages par rapport à la méthadone. Toutefois, la méthadone et la BHD sont tous les deux efficaces dans les traitements de substitution, en termes de taux de rétention en traitement et de réduction de consommation d'héroïne. Cependant dans certaines situations particulières, en cas de grossesse, de poly-intoxication, un traitement de substitution à la méthadone est recommandé. La BHD est fortement contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévères (Nazih et Arnaud, 2019).

Aussi, lors de l'utilisation de dose modérée de buprénorphine (6-8 mg par jour), la rétention dans le traitement est moins bonne et la prise d'héroïne est plus élevée qu'avec des doses modérées de méthadone (50-80 mg par jour) (WHO, 2009).

Tableau 1 : Quelques caractéristiques spécifiques des 2 TSO (HAS, 2004)

TSO		Méthadone		Buprénorphine
Mode d'action		Agoniste		Agoniste /antagoniste
Dangerosité	-	Risque de surdosage mortel - Surdosage accidentel (enfant)	+	Moindre risque de surdosage (sauf interaction)
Pharmacocinétique	-	Variations interindividuelles importantes : dosage plasmatique si nécessaire	+	Peu de variations d'un sujet à l'autre
Satisfaction	+	Meilleure satisfaction : moins d'anxiété	-	Moindre satisfaction (risque de consommation associée)
Interactions pharmacodynamiques	-	Les médicaments dépresseurs respiratoires et dépresseurs du SNC peuvent favoriser une dépression respiratoire  Agonistes/antagonistes morphiniques	-	Benzodiazépines (en particulier à forte posologie) et d'autres médicaments : risque de surdose mortel

<p>Interactions pharmacocinétiques</p>	<p>- *Induction enzymatique : Carbamazépine, phénitoïne, phénobarbital, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, efavirenz, névirapine... : risque de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone</p> <p>*Inhibition enzymatique : IRS, fluvoxamine cimétidine... : risque de surdosage</p>	<p>+ *Induction enzymatique : Carbamazépine, Phénitoïne, phénobarbital, rifampicine...</p> <p>*Inhibition enzymatique : kétoconazole, itraconazole, nelfivanir, ritonavir... : (Surveillance renforcée en cas d'association à des antifongiques azolés)</p> <p>Le risque d'interaction par inhibition ou induction enzymatique est moindre que pour la méthadone</p>
<p>Forme pharmaceutique et présentations</p>	<p>- Gamme de dosage incomplète</p> <p>+ La forme sirop ne peut être injectée</p> <p>- Excipients : sucre (diabétique) ; alcool (risque avec les médicaments à effets antabuse)</p> <p>- Difficultés de stockage des pharmacies</p>	<p>+ Gamme complète de dosage : présentation adaptée</p> <p>- Possibilité de mauvaise utilisation : comprimé pouvant être injecté, sniffé ou fumé</p>
<p>Toxicité</p>	<p>Cardiaque, rénale, cérébrale, pulmonaire</p>	<p>Risque d'atteinte hépatique (voies iv surtout)</p>

+ : avantage ; - : inconvénient ; SNC : système nerveux central ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine

## V. Effets indésirables

On peut trouver au début du traitement (dans les 3-4 premiers jours) ou lors d'augmentation des doses de la méthadone quelques effets ; parmi lesquelles on trouve (Tableau2) la constipation qui est un effet indésirable fréquent des opioïdes (Müller-Lissner et *al.*, 2017), des vomissements, une somnolence et une hypersudation (Maremmani et *al.*, 2011 ; SSAM,2013 ; Vendramin et Sciacchitano, 2009 ; Schoofs et *al.*, 2014).

Mais l'hypersudation, la constipation, les dysfonctionnements sexuels et les insomnies peuvent perdurer sur le long terme (Vendramin et Sciacchitano, 2009). Ainsi que le traitement à long terme peut provoquer des troubles endocriniens tels que la gynécomastie ou la galactorrhée qui sont également observés à cause de l'augmentation de la sécrétion de prolactine (Vendramin et Sciacchitano, 2009).

Il existe d'autres effets indésirables qui sont moins courants comme, les douleurs musculaires et osseuses, l'œdème périphérique, les changements dans les menstruations, les bouffées de chaleur et les démangeaisons (CAMH, 2004). Et aussi il semblerait que la méthadone puisse potentiellement contribuer à l'érosion dentaire en raison de sa forte teneur en sucre (par exemple 0,9 g/5 ml), de son acidité provoquant une érosion directe de l'émail et à cause de l'inhibition la sécrétion salivaire, l'une des défenses du corps contre la plaque dentaire (Nathwani et Gallagher, 2008).

Tableau 2 : Effets indésirables (NSCP, 2011)

Effets indésirables	Commentaires
<p>Sédation :</p> <p>*Peut survenir au début du traitement ou lorsque les doses sont augmentées</p>	<p>* Les patients développent généralement une tolérance à l'égard de cet effet.</p> <p>* Il faut faire preuve de prudence au moment d'accomplir des tâches qui requièrent de la vigilance.</p> <p>* Il faut éviter toute autre substance qui pourrait accroître la sédation.</p>
<p>Sudation :</p> <p>* Effet courant (jusqu'à 50 % des patients recevant une forte dose)</p> <p>* Peut être lié à une dose inappropriée (trop Elevée ou trop faible)</p>	<p>*Il faut rassurer le patient en lui expliquant que cet effet n'entraîne pas de trouble médical.</p> <p>* Réduire la dose de façon à atténuer le problème sans pour autant augmenter le risque de rechute.</p>
<p>Constipation :</p> <p>* Courant pour tous les opioïdes</p> <p>* Semble moins marqué pour la méthadone</p> <p>* Résulte de l'interférence avec la motilité du transit intestinal</p>	<p>* On recommande de faire régulièrement de l'exercice et d'accroître l'apport hydrique.</p> <p>* On peut également utiliser occasionnellement un laxatif osmotique.</p> <p>* Il faut déconseiller l'utilisation régulière de laxatifs stimulants.</p>
<p>Gain de poids</p>	<p>* Peut être attribuable à une diminution de la consommation de drogues et à une meilleure nutrition lors du traitement d'entretien par la méthadone.</p>
<p>Problèmes sexuels (libido)</p>	<p>* Augmentation ou diminution possible.</p>
<p>Effets psycho actifs :</p> <p>* Une légère euphorie peut survenir lorsque la dose administrée est légèrement supérieure au niveau de tolérance</p>	<p>*Lorsque cet effet s'atténue, il se peut que les patients signalent un effet de sevrage.</p>
<p>Insomnie</p>	<p>* Ce problème tend à s'atténuer lorsque les patients sont stabilisés.</p> <p>* Il faut fournir au patient des conseils sur le bon sommeil.</p>

## **VI. Modalité de prescription**

### **VI.1 Cadre réglementaire de prescription et de délivrance**

La méthadone est classée comme stupéfiant. Sa dispensation se fait sous surveillance médicale stricte. En France et dans de nombreux pays, les règles de prescription imposent que la primo-prescription de la méthadone ne peut être réalisée que par un médecin exerçant en centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé (service hospitalier). Le renouvellement est possible par le médecin de ville suite à une délégation de prescription par le primo-prescripteur (ordonnance de délégation) (Authier et *al.*, 2011 ; Dang-Vu et *al.*, 2010 ; Chevalier and Nguyen, 2017)

La durée maximale de prescription est limitée à 14 jours pour la forme sirop et 28 jours pour les gélules (Has, 2019 ; RCP, 2021 ; Gentile *et al.*, 2016 ; Chevalier and Nguyen, 2017).

### **VI.2 Instauration du traitement et adaptation de la posologie**

L'initiation du traitement se fait obligatoirement par la forme sirop (Edel et *al.*, 2021) à des doses allant de 20 à 30 mg/j (VIDAL, 2021 ; Maas et *al.*, 2003 ; ANSM, 2019 ; OFDT, 2014) au moins 10 heures de la dernière prise d'opiacés (VIDAL, 2021 ; ANSM, 2019 ; OFDT, 2014). Puis une dose d'entretien située entre 60 et 100 mg/j (Pearson and Woosley, 2005 ; Maas et *al.*, 2003 ; ANSM, 2019 ; OFDT, 2014), obtenue par une augmentation de 10 mg/semaine (Maas et *al.*, 2003 ; ANSM, 2019 ; OFDT, 2014). Le relais par la forme gélule chez les patients stabilisés se fait après un traitement d'au moins une année par la forme sirop (Edel et *al.*, 2021 ; Chevalier and Nguyen, 2017 ; HAS, 2019 ; OFDT, 2014).

Les recommandations pratiques quant à la prescription de la méthadone sont le résultat de ce qui a été observé lors des études cliniques et dans les données de pharmacovigilance. L'instauration et le suivi du traitement doivent être guidés par des connaissances pharmacologiques et cliniques. Les directives issues de la littérature et de l'expérience identifient 3 phases dans la mise en place et le suivi d'un traitement de substitution par la méthadone (tableau 03).

#### **VI.2.1 La première phase : induction du traitement**

Lors de cette phase les doses sont ajustées jusqu'à arriver à une dose stable qui va être maintenue. L'objectif pendant cette phase d'induction à la méthadone est de soulager les patients en réduisant les signes et les symptômes de sevrage aux opioïdes (Caer et Gerbaud, 2012 ; WHO, 2004).

L'induction commence avec la première dose de méthadone et se prolonge pendant les deux premières semaines du traitement (Baxter et *al.*, 2013). Mais selon d'autres auteurs, cette phase doit être la plus courte possible (2 à 3 jours) pour ne pas disqualifier le traitement (Caer et Gerbaud, 2012). C'est la période où le risque de surdosage est le plus important. (Baxter et *al.*, 2013 ; Caer et Gerbaud, 2012). D'ailleurs les deux premières semaines du traitement s'accompagnent d'un risque de mortalité plus élevé (Cousins et *al.*, 2011 ; Degenhardt et *al.*, 2009). Au fait, la plus grande proportion de décès associés à la méthadone survient pendant la phase d'induction du médicament (Bunten et *al.*, 2011). Car il s'accumule pendant cette phase et alors 4-7 jours sont nécessaires pour obtenir une dose stable (Sordo et *al.*, 2017).

Plusieurs auteurs préconisent de ne pas dépasser 40 mg lors de la première prise. Cette posologie présente l'avantage d'un bon rapport bénéfice/risque permettant la suppression des premiers signes de manque tout en évitant au maximum les risques d'overdose. Mais si la tolérance est faible ou difficile à évaluer, il peut être plus prudent de commencer avec une prise de 30 mg (Caer et Gerbaud, 2012). Mais selon d'autres auteurs, une dose de 30 mg de méthadone peut provoquer une dépression respiratoire mortelle chez les personnes naïves aux opioïdes d'où le protocole d'induction à la méthadone oblige d'initier des doses inférieures à 30 mg (Corkery et *al.*, 2004). Il faut alors trouver un équilibre entre le soulagement adéquat des symptômes de sevrage et l'évitement de la toxicité (qui peut entraîner le décès) (Humenuik et *al.*, 2000) vu la grande variabilité interindividuelle de la réponse à la méthadone qui nécessite une dose personnalisée au patient.

Il faut noter qu'il n'y a pas de relation spécifique entre la consommation d'une quantité donnée d'opiacés (héroïne, codéine...) et la posologie de méthadone dont le patient en aura besoin (Caer et Gerbaud, 2012).

En générale, il faut suivre cette règle : Pour l'introduction d'un traitement à la méthadone, les lignes de conduits sont « Start slow – go slow » c'est à dire débiter avec un faible dosage – augmenter lentement (SAMHSA, 2018). Le dosage de départ doit par conséquent être défini avec prudence et être augmenté très progressivement. Le dosage létal ou de sécurité ne peut pas être défini, car il dépend également de facteurs génétiques (Bunten et *al.*, 2011). Cependant il est nécessaire au médecin superviseur de déterminer, au cas par cas, la dose initiale en se basant sur : (Baxter et *al.*, 2013)

- La connaissance des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la méthadone.

- La connaissance des caractéristiques du patient.
- La connaissance de tout autre médicament utilisé par le patient.
- La connaissance du niveau de tolérance du patient.

### **VI.2.2 La deuxième phase : réduction des symptômes subjectifs**

L'objectif de cette seconde phase est de s'orienter vers une adaptation plus fine de la posologie afin de supprimer les symptômes subjectifs de manque tels que l'anxiété, la fatigue, l'irritabilité, les troubles du sommeil, le réveil précoce, les tendances dépressives et notamment le craving qui peut être considéré comme un des signes résiduels et persistant du manque (Caer et Gerbaud, 2012).

Le craving est un terme importé des États-Unis, venant du verbe « to crave » qui signifie « avoir terriblement besoin », « avoir très envie », « être avide de ». Le craving convoque donc le désir, la pulsion, le besoin, l'envie, toujours doublé d'un caractère irrépressible et irrésistible. (Nalpas, 2017). Dans l'édition la plus récente de la classification internationale des maladies, le craving est défini comme un « désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive » alors qu'on ne le veut pas à ce moment-là (Nalpas, 2017). A noter qu'un craving persistant peut conduire à des prises hors soin d'opiacés, d'alcool ou de benzodiazépines (Caer et Gerbaud, 2012).

Du fait du steady-state, il est recommandé de ne pas augmenter de plus de 5 à 10 mg/j durant la première semaine, et en tout cas, pas plus de 20 mg/j par semaine. Chaque augmentation devra amener à rechercher, 2 à 4 heures après la prise, la présence d'une forte sédation qui signifierait alors une posologie trop importante et ce, lors des jours qui suivent l'adaptation de posologie (Caer et Gerbaud, 2012).

Cette deuxième phase peut prendre plusieurs jours, voire plusieurs semaines et les adaptations de la posologie initiale doivent ensuite être effectuées de manière progressive et espacée en tenant compte des symptômes relatés par le patient (Caer et Gerbaud, 2012).

### **VI.2.3 La troisième phase : phase de maintien**

L'adaptation de la posologie pose la question de 'la définition d'une posologie adéquate de méthadone'. Cette dernière doit permettre chez la plupart des patients d'arrêter la consommation parallèle d'opiacés (Caer et Gerbaud, 2012). En effet la dose d'entretien optimale de méthadone soulagera les symptômes de sevrage en plus d'inhiber l'euphorie induite

par les opioïdes et de réduire l'état de manque pendant 24 heures, sans causer de sédation ou d'autres effets secondaires importants (CAMH, 2004).

Les recommandations britanniques et canadiennes préconisent une posologie comprise entre 80 et 120 mg/j (Ford et *al.*, 2011). Néanmoins dans les mentions légales du chlorhydrate de méthadone AP-HP (RCP, 2014) et lors de la conférence de consensus « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution » faite en 2004 à Lyon, les posologies d'entretien recommandées sont comprises entre 60 et 100 mg/j (HAS, 2004). Alors que dans diverses études, dont celle de Trafton faite sur 222 vétérans américains publiée en 2006, les doses permettant l'arrêt de la consommation parallèle d'opioïdes variaient entre 1,5 et 191,2 mg/jour (Trafton et *al.*, 2006).

Cette grande variation est liée à l'existence de nombreux facteurs influençant la posologie adéquate, d'où l'obligation d'adapter la posologie cas par cas. Cette adaptation est conditionnée par de nombreux autres critères tels que l'opiacé consommé, l'âge du début de consommation, la voie d'administration...

**Tableau 3 : Les trois phases de la mise en place et le suivi d'un traitement de substitution par la méthadone (Caer et Gerbaud, 2012)**

Phase	Objectif
Première phase	Supprimer les symptômes physiques liés au manque
Deuxième phase	Rechercher la réduction maximale des symptômes cliniques subjectifs
Troisième phase	Déterminer la posologie adéquate permettant un arrêt de la consommation d'opiacés

## VII. Sevrage

Parmi les signes de la dépendance aux opiacés on trouve : une mortalité précoce, des actes de violence, un taux de suicide plus élevé et une augmentation de l'incidence de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et par l'hépatite C (Fullerton et *al.*, 2014).

Ainsi comme pour tous les opiacés, le sevrage de la méthadone, lorsqu'il est fait de façon prématurée et sans surveillance médicale, entraîne plusieurs symptômes de manques importants tels que : les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, les diarrhées, les insomnies, l'accélération du rythme cardiaque, ainsi qu'une sensation de chair de poule. La personne ressent une forte anxiété, une agitation et une dépression. Les symptômes peuvent durer 5 à 7 jours et les plus intenses surviennent 24 à 48 heures après l'arrêt du médicament (Lewandowski, 2019).

Des symptômes de manque vont survenir dès que le patient recevra une dose inférieure à 20mg/j. La persistance de ces symptômes est longue. Certaines études rapportant des symptômes parfois 10 à 20 jours après l'arrêt total du traitement. Pour ces raisons, les guidelines recommandent une diminution maximale de :

- 10 mg/semaine au-delà d'une dose de 40 mg/j.
- 5 mg/semaine en dessous d'une dose de 40 mg/j.

Le médecin doit apporter au patient la sécurité et le confort et il est nécessaire de s'assurer que le malade se trouve dans des conditions de vie confortable au moment d'envisager la réduction de la dose de méthadone (processus de sevrage complet) (Mattick et *al.*, 2009).

**CHAPITRE II :**  
**ETUDE PHARMACO-**  
**TOXICOLOGIQUE DE LA**  
**METHADONE**

## I. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la méthadone est complexe avec une grande variabilité intra et interindividuelle (Poulain *et al.*, 2014).

La méthadone présente une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle qui est caractérisée par des concentrations plasmatiques différentes entre les individus pour un même dosage. Ces variations peuvent provenir de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'élimination (WHO, 2009 ; SSAM, 2013 ; Vendramin et Sciacchitano, 2009 ; Eap *et al.*, 2002). Et qui peuvent être à l'origine d'un syndrome de sevrage ou d'un surdosage (Vazquez *et al.*, 2006).

Cette grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique et des concentrations plasmatiques de méthadone est fortement liée à une variabilité de l'activité des cytochromes P450 (CYP450). Des études récentes ont souligné l'importance du polymorphisme génétique CYP2B6 G516 T sur la pharmacocinétique de la méthadone. A notre connaissance, aucune étude n'a exploré l'impact de la variabilité génétique sur la réponse clinique de la méthadone de manière intégrative (Victorri-Vigneau *et al.*, 2018).

Par ailleurs, les voies métaboliques sont communes à de nombreux médicaments. Les interactions médicamenteuses qui en résultent peuvent être responsables d'un échec thérapeutique en raison d'un sous ou d'un surdosage (Vazquez *et al.*, 2006).

### I.1 Absorption

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif (Trescot *et al.*, 2008 ; RCP, 2019 ; HAS, 2019 ; ANSM, 2022) quel que soit sa forme galénique (sirop ou comprimés) (Poulain *et al.*, 2014). Sa liposolubilité a pour conséquence une absorption rapide par voie orale (Vazquez *et al.*, 2006).

L'absorption est plus lente chez les usagers de drogues que chez le sujet sain, en raison d'une diminution de la vidange gastrique et du ralentissement du péristaltisme intestinal induits par les opiacés (Vazquez *et al.*, 2006).

Après une prise orale, la méthadone est absorbée à 75 % en moyenne puis subit un métabolisme hépatique (Vazquez *et al.*, 2006). Selon d'autres auteurs la méthadone a une biodisponibilité de 70 % à 80 % (Lugo *et al.*, 2005). Mais d'après Poulain *et al.* (2014), elle a une excellente biodisponibilité allant de 80 à 95 %.

Sa demi-vie plasmatique est très variable d'un patient à l'autre ; des demi-vies de 12 à plusieurs dizaines d'heures ont été rapportées (HAS, 2019), allant de 13 à 47 heures (moyenne : 25 heures) (RCP, 2021) et de 22 heures en moyenne selon Vazquez et *al.*, (2006). Mais d'après Foley et *al.*, (1998) la demi-vie est très variable allant, d'un individu à l'autre de 17 à 128 h.

Le pic principal ou plasmatique, est observé 2,5 à 4 heures après l'administration. (Vazquez et *al.*, 2006 ; RCP, 2019 ; HAS, 2019). Alors que Selon Lugo et *al.*, le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration est de 2,5 à 6 h (Lugo et *al.*, 2005).

## I.2 Distribution

La méthadone se distribue très largement dans l'organisme (Säwe, 1986). Elle se lie fortement aux protéines plasmatiques et tissulaires (ANSM, 2022). Ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination (HAS, 2019).

Selon Lugo et *al.*, 87 % (de 81 % à 95 %) du médicament est lié à la glycoprotéine  $\alpha_1$ -acide, à l'albumine et à la globuline (Lugo et *al.*, 2005). Selon d'autres auteurs, le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60% à 90% (ANSM, 2022 ; Alinejad et *al.*, 2016 ; Vazquez et *al.*, 2006 ; HAS, 2019).

Le volume de distribution de la méthadone est de 2 à 6 l/kg (Alinejad et *al.*, 2016). Mais de 1,9 à 8,01 l/kg selon Lugo et *al.*, (Lugo et *al.*, 2005) et en moyenne 4l/kg (Vazquez et *al.*, 2006 ; Lugo et *al.*, 2005).

Le grand volume de distribution de la méthadone implique une bonne diffusion tissulaire incluant le cerveau, l'intestin, le rein, le foie, les muscles et les poumons (Garrido et Trocóniz, 1999). D'ailleurs, les concentrations tissulaires en méthadone (poumon, foie, rein) sont supérieures à la concentration plasmatique (HAS, 2019).

Il existe aussi une accumulation dans les graisses avec un relargage pouvant entraîner un surdosage à distance des premières prises (4 - 6 jours) (Poulain et *al.*, 2014).

La variabilité d'expression des protéines plasmatiques peut faire varier la fraction libre circulante de méthadone (la Seule fraction qui est responsable de son effet) (Eap et *al.*, 2002).

Plusieurs études ont suggéré que la dose de méthadone devrait être augmentée pour les femmes enceintes afin d'assurer des concentrations d'entretien similaires à celles des patientes non enceintes (Wolff et *al.*, 2005). Ce besoin d'augmenter les doses peut s'expliquer par les nombreux changements physiologiques qu'une femme subit pendant la grossesse et qui peuvent

entraîner des altérations de la pharmacocinétique de la méthadone (Shiu et Ensom, 2012). Cependant la méthadone diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait maternel (ANSM, 2022).

### I.3 Métabolisme

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique, en métabolites inactifs après une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison (ANSM, 2022 ; Ferrari et *al.*, 2004) par les enzymes du CYP450, majoritairement l'iso forme CYP3A4, mais aussi le CYP2D6 et le CYP2B6 (Ward et *al.*, 2014). Le CYP19A1 (= aromatasase) qui est extra hépatique intervient également (Lu et *al.*, 2010).

La méthadone est métabolisée de façon énantiosélective par plusieurs iso enzymes des CYP450s (Wang et Devane, 2003). Le CYP450 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la méthadone (Shiran et *al.*, 2009 ; Vazquez et *al.*, 2006). Le CYP2B6 a une importance particulière en raison de sa sélectivité stéréospécifique. Les métaboliseurs lents de cette enzyme métabolisent plus lentement la (S)-méthadone qui bloque les canaux ioniques du potassium 'HERG' plus fortement que la (R)-méthadone, avec pour conséquence une prolongation de l'intervalle QTc et une augmentation des risques de complications cardiaques (Eap et *al.*, 2007). Mais des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le cytochrome 3A4 a peu d'influence sur la distribution, le métabolisme et la clairance de la méthadone. Par ailleurs, les cytochromes CYP2B6 et CYP2C19 ont des effets stéréo-sélectifs sur son métabolisme, le CYP2B6 métabolisant préférentiellement la S-méthadone et le CYP2C19 la R-méthadone. Le métabolisme de la méthadone dépend alors principalement de l'iso enzyme CYP2B6 (RCP, 2021).

Selon le résultat d'études réalisées sur un modèle *ex vivo* de microsomes hépatiques, les cytochromes CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 sont impliqués dans le métabolisme de la méthadone (tableau 4) (Hajj, 2012).

**Tableau 4 : Principales études évaluant ex vivo sur des microsomes hépatiques humains les cytochromes impliqués dans le métabolisme de la méthadone (Hajj, 2012)**

Cytochrome	Etude	Remarque
<b>CYP 3A4</b>	Iribarne et al. 1996	Implication : ++++
	Foster et al. 1999	++++
	Wang et Devane, 2003	++++
	Total et al. 2008	+++ (S = R)
<b>CYP 2B6</b>	Total et al. 2008	Stéréo sélectivité, R < S
	Gerber et al. 2004	++++
<b>CYP 2C8</b>	Wang et Devane, 2003	++ : moindre implication que CYP3A4 pour la R-méthadone mais identique pour la S-méthadone
<b>CYP 2C19</b>	Gerber et al. 2004	CYP 2C19= CYP 3A4
	Total et al. 2008	S << R

R : R-méthadone, S : S-méthadone, CYP : cytochrome

La méthadone est largement métabolisée par N déméthylation et cyclisation spontanée en 2 métabolites inactifs : le 2-éthyl-5-méthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EMDP) et le 2-éthylidène-1,5 diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP) (Maas et *al.*, 2003) qui est le métabolite principal de la méthadone. Au total, il existe 9 métabolites urinaires et 3 métabolites éliminés dans les fèces (Vazquez et *al.*, 2006).

Les résultats des études exploratoires faites en 2015 par Huguet démontrent que la fraction microsomale cardiaque est dotée d'une activité métabolique envers un médicament connu pour provoquer un prolongement de l'intervalle QT, la méthadone, en plus de démontrer que la formation d'EDDP est énantio sélective et plus grande pour la S-méthadone (Huguet, 2015).

Il existe une variation interindividuelle jusqu'à 17 fois de la concentration sanguine de méthadone pour une dose donnée. Et la variabilité interindividuelle des enzymes CYP explique une grande partie de cette variation (Eap et *al.*, 2002).

#### **I.4 Elimination**

La méthadone est principalement éliminée dans les urines, mais aussi dans les selles, la salive, et la sueur (ANSM, 2022 ; Corkery et *al.*, 2004).

L'excrétion urinaire est dose dépendante. Pour une dose de méthadone par jour, 20% sont éliminés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous formes de métabolites. 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile (ANSM, 2022).

Une partie de la méthadone filtrée par les glomérules est réabsorbée. Cette réabsorption dépend du ph urinaire (Eap et *al.*, 2002). A cause de ses propriétés basiques et lipophiles, les changements du ph urinaires sont importants dans son élimination, la quantité de méthadone excrétée augmente à un ph urinaire inférieure à 6 (Inturrisi et *al.*, 1987 ; Bernard et *al.*, 2007).

La demi-vie d'élimination de la méthadone est entre 24 et 36 heures en moyenne (De Montjoye et Ferrand, 2006). Mais selon Eap et al, elle varie considérablement d'un individu à l'autre allant de 5 à 130h (Eap et *al.*, 2002).

La clairance corporelle totale est d'environ 0,095 l/min, avec une grande variation interindividuelle (de 0,02 à 2 l/min) (Eap et *al.*, 2002).

**Tableau 5 : Récapitulatif sur les caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone (Vazquez et *al.*, 2006)**

Méthadone	Valeur moyenne	Intervalle moyen	Remarque
Biodisponibilité (f)	75 %	36-100	Extraction intestinale 20% (CYP3A4, glycoprotéine P)
Métabolisme	Hépatique	/	Majeur : CYP3A4, CYP2D6 Secondaire : CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2
Pics plasmatiques (Tmax)	Primaire : 2.5h Secondaire : 4h	2.5-4h	/ Cycle entéro-hépatique
Fixation protéique	60-90%	/	Alpha 1-glycoprotéine Albumine
Volume de distribution (Vd)	4 l/kg	2.5 l/kg	Diffusion tissulaire importante
Demi –vie d'élimination (T1/2)	22h	15 à 60h	Différente si dose unique ou répétée

**II. Mécanisme d'action**

La méthadone est un opiacé. Les opiacés sont des agonistes des récepteurs morphiniques. Trois familles de récepteurs opioïdes ont été identifiées au niveau du système nerveux central (SNC) et d'autres tissus (vaisseaux, cœur, poumons, intestins, yeux, cellules inflammatoires/immunitaires circulantes, etc.). Leurs caractéristiques respectives sont résumées dans le tableau 6 (Goodman et *al.*, 2011 ; Trevor et *al.*, 2009 ; Linares et *al.*, 2009). Ils se distinguent les uns des autres par leur affinité pour ces récepteurs et surtout leur aptitude à engendrer une stimulation après la fixation (activité intrinsèque). En fonction de leur capacité à stimuler un récepteur morphinique, ils sont classés en agonistes purs (stimulation complète), agonistes partiels et antagonistes (absence de stimulation) (Peckham et Traynor, 2006).

**Tableau 6 : Caractérisation des différents types de récepteurs opioïdes (Goodman et *al.*, 2011 ; Trevor et *al.*, 2009 ; Linares et *al.*, 2009)**

Sous type de récepteur	Fonction	Affinité des peptides opioïdes endogènes
<b>Mu (<math>\mu</math>)</b> Pré et post synaptique	*Analgésie au niveau spinal et supra-spinal *Sédation *Propriétés euphorisantes *Propriétés dépressives respiratoires (au niveau du noyau du tractus solitaire, du noyau ambigu et du noyau para brachial) *Induction de la dépendance physique	$\beta$ -endorphine > enképhalines > dynorphines
<b>Delta (<math>\delta</math>)</b> Essentiellement pré synaptique	*Analgésie au niveau spinal et supra-spinal	Enképhalines >> $\beta$ -endorphine et dynorphines
<b>Kappa (<math>\kappa</math>)</b> Essentiellement pré synaptique	*Analgésie au niveau spinal* et supra-spinal *Activité hallucinogène *Myosis *Sédation	Dynorphines >> $\beta$ -endorphine et enképhalines

La méthadone est un agoniste opiacé puissant des récepteurs  $\mu$ , avec une action similaire aux opioïdes endogènes comme les enképhalines. Toutefois, son affinité pour les récepteurs  $\mu$  est inférieure à celle de la morphine ainsi cette affinité de la méthadone pour le récepteur  $\mu$  explique les effets opioïdes observés : analgésie, dépression respiratoire, myosis, euphorie, sédation... (Mitchell et *al.*, 2004).

La méthadone présente également une affinité pour le récepteur NMDA [ $K_i = 3,4 \mu\text{M}$  pour le composé (R) et  $K_i = 7,4 \mu\text{M}$  pour le composé (S)] (Gorman et *al.*, 1997). Et il est aussi est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine [ $K_i = 0,014 \mu\text{M}$  pour le composé (R) et  $K_i = 0,992 \mu\text{M}$  pour le composé (S)] et un inhibiteur de la recapture de la norépinephrine [ $K_i = 0,702 \mu\text{M}$  pour le composé (R) et  $K_i = 12,7 \mu\text{M}$  pour le composé (S)] (Codd et *al.*, 1995). En raison de cette affinité moléculaire, des études chez le rat ont été menées afin d'explorer un potentiel effet antidépresseur. Les auteurs retrouvent un effet antidépresseur pour la méthadone dans ces tests comportementaux (Rojas-Corrales et *al.*, 2002).

### III. Effets toxiques

Toute thérapie comprend des risques. La méthadone a plusieurs effets toxiques rapportés dans la littérature. Ces effets varient grandement et engagent parfois le pronostic vital du patient.

Le décès par intoxication à la méthadone comme seul facteur précipitant est rare (Petrushevska et *al.*, 2015). Dans 76 % des décès par surdosage où la méthadone avait été incriminée, on retrouvait également d'autres agents licites ou illicites (Laberke et Bartsch, 2010).

Selon les données de la littérature, la toxicité aiguë, la toxicité chronique et les effets indésirables sont souvent confondus. Cependant en ce qui suit, la toxicité de la méthadone a été décortiquée en toxicité aiguë et chronique en se basant sur plusieurs données bibliographiques.

#### III.1 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est le résultat d'une exposition de courte durée par une absorption rapide du toxique par dose unique ou multiple ne dépassant pas 24 heures (Bensakhria, 2017).

##### III.1.1 Toxicité neurologique

- **Convulsions** : Un surdosage en méthadone peut entraîner des convulsions (Deboer et *al.*, 2001), notamment chez l'enfant intoxiqué par la méthadone (Lee et Lam, 2002 ; Lorenzo et Weinstock, 1995).
- **Troubles neuropsychiatriques** : Euphorie, dysphorie, irritabilité, insomnie, agitation, céphalées, désorientation et somnolence sont les symptômes neuropsychiatriques observés suite à l'ingestion de la méthadone (Eissenberg et *al.*, 1997). Des déficits cognitifs ont été également rapportés (Darke et *al.*, 2000).

D'autres symptômes du SNC ont été également observés tels que : hallucinations, confusion, étourdissements, céphalées (Wolff, 2002) et une encéphalopathie toxique (Anselmo et *al.*, 2006).

### III.1.2 Toxicité respiratoire

- **Insuffisance respiratoire aiguë** : Une période de toxicité prolongée de 24 à 48h incluant une dépression respiratoire peut survenir en cas de surdosages par méthadone, y compris chez les enfants (Ortiz-Gomez et Souto-Ferro, 2006 ; Lee et Lam, 2002 ; Wolff, 2002).
- **Lésion pulmonaire aiguë et œdème pulmonaire (OAP)** : La lésion pulmonaire aiguë peut résulter d'un surdosage en méthadone (Wilén et *al.*, 1975). Un œdème pulmonaire a été également rapporté chez certains patients à la suite d'ingestion de méthadone (Karch et Stephens, 2000). Un syndrome de détresse respiratoire pourrait aussi être retrouvé (Wolff, 2002).
- **Pneumopathie d'inhalation et pneumonie** : Les pneumopathies d'inhalation sont fréquentes suite à l'utilisation de la méthadone, des bronchopneumonies survenant très tôt, ont été identifiées histologiquement pour plusieurs cas d'intoxications mortelles par méthadone (Green et *al.*, 2000).
- **Dépression respiratoire** : la dépression respiratoire qui est parmi les effets respiratoires délétères de la méthadone, pourrait se manifester 12 à 14 h après ingestion (Milcent et *al.*, 2019).

### III.1.3 Toxicité cardiovasculaire

- **Hypotension artérielle** : Comme avec les autres opiacés, un surdosage en méthadone peut entraîner une dépression circulatoire (DeBoer et *al.*, 2001). Une hypotension artérielle peut apparaître avec d'importants surdosages, entraînant collapsus et arrêt cardiaque (Wolff, 2002).
- **Allongement de l'intervalle QT** : De nombreuses études ont mis en évidence un allongement de l'intervalle QT chez les patients traités par la méthadone. L'intervalle QT correspond au temps entre le début de la dépolarisation et la fin de la repolarisation ventriculaire (Alinejad et *al.*, 2015). En pratique clinique, le QT est utilisé afin d'avoir une correction sur le rythme cardiaque (tableau 7).

**Tableau 7 : Valeurs normales et pathologiques de l'intervalle QT corrigé (Alinejad et al., 2015)**

Homme	< 430 ms	≥ 430 ms	≥ 500 ms
Femme	< 450 ms	≥ 450 ms	≥ 500 ms

Un QTc supérieur à 500 ms est associé à un risque significatif de survenue de torsade de pointes. Ce trouble du rythme cardiaque est important à traiter car il peut engendrer une fibrillation ventriculaire potentiellement mortelle (Alinejad et al., 2015). Selon Fanoë et son équipe, puisque le risque de torsade de pointe est significatif lorsque le QTc est supérieur à 500 ms, la méthadone devrait être arrêtée et un passage vers la buprénorphine devrait être envisagé. (Fanoë et al., 2007).

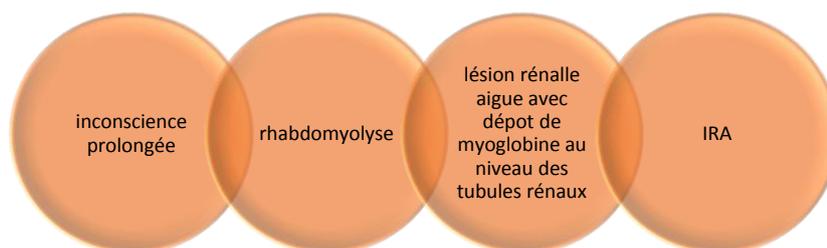
Un groupe des chercheurs ont mis en évidence une association significative entre la dose de méthadone et la prolongation de l'intervalle QTc et ont également remarqué une corrélation dose-dépendante de la méthadone et la survenue de syncopes. Ils recommandaient d'ailleurs une surveillance par ECG lorsque la prescription dépassait 100 mg (Fanoë et al., 2007).

En réalité, la méthadone serait un bloqueur puissant du canal potassium rectifiant entrant (Ikr), ce qui prolonge la durée du potentiel d'action cardiaque et par ce biais provoque une repolarisation retardée. Il est possible de détecter cela par un allongement de l'intervalle QT sur la trace électro cardiographique (Krantz et al., 2009).

- **Arrêt cardiaque :** L'arrêt cardiaque peut survenir lors d'intoxication, à la suite d'un collapsus engendré par une hypotension artérielle majeure, une torsade de pointes ou après une dépression respiratoire importante. En effet, une profonde dépression respiratoire menant à un arrêt cardio pulmonaire a été rapportée à la suite de surdosage en méthadone (Copeman et Robins, 2000).

#### III.1.4 Toxicité rénale

La méthadone peut, comme d'autres narcotiques tels que l'héroïne, être une cause de rhabdomyolyse non traumatique associée éventuellement à une insuffisance rénale aiguë. (Berger et al., 2016). (Figure 02)

**Figure 2 : Impact de la méthadone sur la fonction rénale (Alinejad et al., 2016)**

### III.1.5 Toxicité oculaire

En cas d'overdose, le myosis est un effet typique des opioïdes et peut durer 72h. Dans une série de cas de 42 enfants, 17 avaient des pupilles en tête d'épingle à la suite d'une exposition accidentelle à la méthadone (Binchy et *al.*, 1994). Les pupilles en tête d'épingle sont typiques chez les adultes exposés à une overdose mais ne sont pas toujours présentes chez les enfants à la suite d'un surdosage aigu (Brooks et *al.*, 1999).

La réponse pupillaire après overdose est bien corrélée à la concentration plasmatique de la méthadone. Mais le myosis n'est pas systématique et peut manquer en cas d'anoxie cérébrale prolongée. Ainsi, des patients en coma profond peuvent se présenter avec une dilatation pupillaire. (Wolff, 2002).

### III.1.6 Toxicité endocrinienne

Une hyperglycémie non cétonique a été observée chez 3 jeunes enfants admis avec coma apyrétique à la suite d'intoxications par méthadone. Un des enfants a présenté un infarctus myocardique antérolatéral et un œdème cérébral entraînant des lésions neurologiques permanentes. Les auteurs suggèrent que l'hyperglycémie peut avoir eu un rôle de précipitation de l'œdème cérébral du fait d'une dysrégulation osmotique cérébrale (Tiras et *al.*, 2006).

### III.1.7 Autres toxicités

Les nausées et vomissements sont les signes typiques faisant suite aux intoxications par cet agent. Un prurit et une hypothermie peuvent également apparaître à la suite d'intoxication à la méthadone (Wolff, 2002).

### III.1.8 Toxicité accidentelle chez les enfants

De nombreuses publications décrivent des intoxications par méthadone chez l'enfant et ceci dès les années 70. Le délai d'apparition des premiers symptômes varie de 1 à 6 heures après ingestion. La dépression respiratoire (par ailleurs non corrélée aux concentrations plasmatiques) peut survenir plus tardivement et persister plus de 48 heures. Les troubles rapportés en cas d'ingestion accidentelle sont similaires à ceux décrits chez l'adulte. Quelques nuances méritent cependant d'être signalées : un myosis inconstant, la possibilité d'épisodes de convulsions, une hypercapnie et hypoxie révélées par la gazométrie et indicatrices d'une fonction respiratoire compromise, et ce en dépit d'une fréquence respiratoire normale.

La dose létale n'est pas clairement établie. Mais chez le jeune enfant, une toxicité significative (jusqu'au coma) a été rapportée dès l'absorption de 5 mg ou de résidus minimes présents au fond d'un flacon. En outre, l'ingestion de 10 mg fut fatale à un nourrisson de 20

mois. On estime ainsi que le pronostic vital peut être engagé chez l'enfant dès 0,5 mg/kg de poids corporel.

En raison de son encadrement réglementaire dans plusieurs pays, les intoxications par méthadone sont heureusement beaucoup moins fréquentes que les intoxications (moins sévères) par buprénorphine. Entre 2000 et 2006, le centre antipoison de Lyon n'a été sollicité que pour 9 intoxications (ou suspicions d'intoxication) par méthadone chez l'enfant. Parmi ces intoxications, un enfant de 4 ans et demi ayant ingéré une dose inconnue de méthadone a présenté un coma (score de Glasgow 3) avec dépression respiratoire (persistance d'une "légère ventilation spontanée"). Cette observation illustre parfaitement la dangerosité potentielle d'une intoxication par méthadone chez un jeune enfant. En cas de suspicion d'une quelconque ingestion de méthadone par un enfant, une surveillance médicale est nécessaire. Cette surveillance doit être prolongée en cas d'apparition de signes d'imprégnation (Vigitox, 2007).

### III.2 Toxicité chronique

#### III.2.1 Principaux effets

- **Troubles gastro-intestinaux** : La majorité des troubles gastriques observés sont les douleurs abdominales, la constipation, les nausées et vomissements (Haddad et *al.*, 1998).
- **Troubles cardiaques** : Une dépression circulatoire comprenant une bradycardie peut survenir à la suite d'une consommation à long terme. Ainsi qu'une bradypnée (évoluant potentiellement vers une apnée) est à prévoir (Wolff, 2002).
- **Trouble neurologique** : la consommation des opioïdes est responsable d'une dépression du système nerveux central, à l'origine d'une triade clinique quasi-pathognomonique associant trouble de conscience, myosis et bradypnée pouvant conduire à l'arrêt respiratoire et au décès asphyxique (Mégarbane, 2016). La durée d'action prolongée de la méthadone et sa longue demi-vie (15 à 40h) (Haddad et *al.*, 1998) nécessitent une surveillance neurologique prolongée (Hendra et *al.*, 1996).
- **Trouble pulmonaire** : Le principal effet pulmonaire observé est la dépression respiratoire qu'est considéré comme l'« empreinte » de la consommation d'opioïde. Cependant, elle n'est retrouvée que pour environ 50 % des patients présentant une dépression du SNC. Elle peut être retardée et prolongée (Wolff, 2002).
- **Trouble néonatal** : Le poids de naissance chez les enfants des mères bénéficiant d'un traitement par méthadone est généralement diminué par rapport à la population témoin.

Or, les complications obstétricales, la mortalité et la morbidité infantiles sont souvent liées au petit poids de naissance. En plus ce médicament de substitution expose le nouveau-né à un syndrome de sevrage inconstant (dans 50 % des cas le recours à un traitement de sevrage est nécessaire) (Rosa, 2003). Nelson et al rapportent un taux plus important de strabisme (24%) chez les enfants de mères « Soignées par méthadone » que dans le reste de la population (2.8 à 5.3%) (Nelson et *al.*, 1987). Les enfants nés de mère sous méthadone subissent souvent un syndrome d'abstinence néonatal, caractérisé par des perturbations des cycles veille-sommeil. Egalement une exposition prénatale peut provoquer des modifications comportementales durables (Hiotis Michael, 2005 ; Cordonnier et *al.*, 2006).

- **Autre troubles** : La méthadone semble augmenter les taux de prolactine et peut conduire à des gynécomasties (Hiotis Michael, 2005; Cordonnier et *al.*, 2006).

### III.2.2 Dépendance et tolérance

Le traitement présente l'inconvénient majeur d'induire chez l'individu une autre dépendance, cette fois à la méthadone elle-même, conduisant au développement d'une tolérance aux effets de cette molécule. Plusieurs études ont montré que la méthadone induisait une tolérance moins importante que la morphine, lorsqu'elle était administrée chroniquement à des doses equianalgésiques (Denooz, 2010 ; Cordonnier et *al.*, 2006).

### III.2.3 Mutagénèse

Selon les données de toxicité in vitro, des études faites sur des Drosophiles ont montré que la méthadone n'a pas un effet mutagène (Hiotis Michael, 2005).

## IV. Facteurs influençant la toxicité

Il existe une grande variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique et toxicologique à la méthadone (Hajj, 2012 ; Roche-Xavier et *al.*, 2013).

De grandes variations pharmacocinétiques interindividuelles sont observées avec la méthadone, traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Il est donc indispensable d'individualiser la posologie en fonction des signes cliniques notés chez le patient, pouvant indiquer a priori un surdosage ou un syndrome de sevrage, (Boglione-Kerrien et *al.*, 2007)

Cette variabilité est expliquée par différents facteurs, qu'on appelle les facteurs de risque de décès :

**IV.1 Facteurs liés au patient**

Les facteurs physiologiques et physiopathologiques :

**IV.1.1 Âge**

Les personnes âgées sont plus vulnérables, (l'âge avancé présente un risque de toxicité plus élevé) (Srivastava et *al.*, 2017 ; Pierce et *al.*, 2018). Selon l'étude de Gao et al en 2016 les taux de décès spécifiques à la méthadone étaient considérablement plus élevés dans le groupe d'âge plus âgé que chez les sujets plus jeunes (Gao et *al.*, 2016).

**IV.1.2 Sexe**

Pas de différence entre les sexes dans le risque de décès spécifiques à la méthadone. (Gao et *al.*, 2016). Mais les femmes présentent un risque plus élevé d'allongement de l'intervalle QTc et de développer de torsade de pointes (Vieweg et al., 2013)

**IV.1.3 Pathologies associées**

- **Atteinte cardiaque** : Parmi les patients à risque élevé de toxicité à la méthadone sont ceux atteints d'une affection cardiaque (Srivastava et *al.*, 2017). De nombreuses études ont mis en évidence un allongement de l'intervalle QT chez les patients traités par méthadone (Milcent et *al.*, 2019). Il existe plusieurs facteurs de risque d'un allongement de l'intervalle QT qui sont détaillés dans le tableau 8

**Tableau 8 : Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc (Alinejad et *al.*, 2015 ; Chou et *al.*, 2014)**

<b>Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc</b>
Sexe féminin
Age élevé
Insuffisance pituitaire
Infractus myocardique récent
Ethylisme
Cirrhose hépatique
Insuffisance rénale
Médicaments provoquant une augmentation de l'intervalle QT
Antécédents familiaux de QT long

- **Atteinte pulmonaire** : Les maladies pulmonaires augmentent le risque de décès lié aux opioïdes en général (Leece et *al.*, 2015). Alors parmi les patients à risque élevé de toxicité à la méthadone sont ceux atteints d'une affection pulmonaire (Srivastava et *al.*, 2017)
- **Fonctions rénales et hépatique** : En raison de sa longue demi-vie, y'aura un risque d'accumulation, c'est pour cela, la méthadone est déconseillée en cas d'insuffisance rénale sévère (Bodmer et *al.*, 2013). En cas d'altération hépatique sévère y'aura aussi une accumulation importante et alors une toxicité plus importante (Corkery et *al.*, 2004).
- **Troubles ioniques et hypothyroïdie** : Les sujets présentant une hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, ou bien atteints d'une hypothyroïdie sont plus vulnérable à la cardiotoxicité de méthadone. (Milcent et *al.*, 2019 ; Marillier et Gaulier, 2019).
- **Insuffisances hépatocellulaires** : Les insuffisances hépatocellulaires induites par exemple par une pathologie alcoolique semblent augmenter la demi-vie de la méthadone chez ces patients, bien que la clairance totale soit similaire à celle des patients non alcooliques (Novick et *al.*, 1985).

## IV.2 Facteurs environnementaux

### IV.2.1 Alimentation

Aucune donnée ne rapporte une influence de la prise alimentaire sur la pharmacocinétique de la méthadone (Vazquez et *al.*, 2006).

### IV.2.2 Consommation d'alcool

La consommation d'alcool augmente le risque de décès lié aux opioïdes (Leece et *al.* 2015) d'où l'augmentation du risque de toxicité à la méthadone chez les gros buveurs (Srivastava et *al.*, 2017).

### IV.2.3 Co-administration des médicaments

On rapporte de nombreuses interactions avec la méthadone. Ce qui reflète la cinétique complexe de ce médicament (Rostami-Hodjegan et *al.*, 1999). Les voies métaboliques de la méthadone étant communes à de nombreux médicaments, le risque d'interactions médicamenteuses est important. Les conséquences cliniques sur la stabilisation du traitement sont immédiates en cas de modification de ces paramètres. Les interactions médicamenteuses

de la méthadone sont soit d'origine pharmacocinétique, soit d'origine pharmacologique (Gourevitch et Friedland, 2000).

Tous les médicaments connus comme inducteurs ou inhibiteurs des iso enzymes des cytochrome P450 peuvent interagir avec la cinétique de la méthadone (Rostami- Hodjegan et *al.*, 1999). La rifampicine, le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, la névirapine... diminuent les concentrations sanguines de méthadone, probablement par induction de l'activité du CYP3A4, ce qui peut entraîner de graves symptômes de sevrage. Les inhibiteurs du CYP3A4, comme le fluconazole, et du CYP2D6, comme la paroxétine, augmentent les concentrations sanguines de méthadone. (Eap et *al.*, 2002).

Les tableaux 9 et 10 résument les principaux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP3A4 et CYP2D6 (Hajj, 2012).

**Tableau 9 : Principaux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP3A4 (Hajj, 2012)**

<b>Inhibiteurs du CYP3A4</b>
Antibiotiques : ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, norfloxacine
Anti dépresseurs : fluvoxamine, nefazodone
Anti arrhythmiques: amiodarone
Antifongiques : fluconazole, itraconazole, ketoconazole
Inhibiteurs calciques : diltiazem, verapamil
Aliments : Jus de pamplemousse
Anti-acide (Anti-H2) : cimétidine
Anti protéases (VIH) : indinavir, nelfinavir, ritonavir, sequinavir
<b>Inducteurs du CYP3A4</b>
Antibiotiques : rifabutine, rifampicine
Anti convulsivants : carbamazépine, phénytoïne
Barbituriques : phénobarbital, secobarbital
Corticostéroïdes : dexaméthasone, hydrocortisone, prednisolone, methylprednisolone
Herbes médicinales : Millepertuis
Antiviraux (VIH) : efavirenz, nevirapine
Hypoglycémiants : pioglitazone

**Tableau 10 : Principaux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP2D6 (Hajj, 2012)**

<b>Inhibiteurs du CYP2D6</b>
Antidépresseurs : paroxétine, fluoxétine, fluvoxamine, sertraline
Antiarythmiques : amiodarone
Anti-histaminiques (Anti-H1) : chlorphéniramine, hydroxyzine, prométhazine
Anti-acide (Anti-H2) : cimétidine, ranitidine
Drogues : Cocaïne
<b>Inducteurs du CYP2D6</b>
Antibiotiques : rifampicine
Corticostéroïdes : dexaméthasone

La majorité des interactions médicamenteuses de la méthadone sont présentées dans le tableau 11 selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (ANSM, 2021)

**Tableau 11: Les principales interactions médicamenteuses de la méthadone (ANSM, 2021)**

<i>Associations contre-indiquées</i>	
Morphiniques agonistes-antagonistes : nalbuphine, buprénorphine, pentazocine	Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
Morphiniques antagonistes partiels : Naltrexone, nalméfène	Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
Citalopram, escitalopram	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
Pipéraquline	
Hydroxyzine	
Dompéridone	
<i>Associations déconseillées</i>	
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe : Anti arythmiques de classe Ia : quinidine, hydroquinidine, disopyramide Anti arythmiques de classe III : amiodarone, dronédarone, sotalol Certains antiparasitaires : halofantrine, luméfántrine, pentamidine, chloroquine Certains macrolides : érythromycine IV, spiramycine Certains neuroleptiques : (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quétiapine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol Crizotinib, Délamanid, hydroxychloroquine ...	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association. * Si cela est possible, interrompre l'un des 2 traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée. * Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique réguliers.
Alcool (boisson ou excipient)	Majoration de l'effet sédatif

<i>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</i>	
Anagrélide, Ondansétron	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
Hypokaliémiants: (amphotéricine B voie IV, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, réglisse, rhubarbe, ricin, tétracosactide)	
Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine	
Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)	
Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine	
Cimétidine, Fluvoxamine, Voriconazole	Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, oxcarbazépine, primidone, phénytoïne, fosphénytoïne, rifabutine, rifampicine, éfavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbamazépine, lumacaftor, pitolisant	Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique.
Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir	
<i>Associations à prendre en compte</i>	
Autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)	Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H <sub>1</sub> sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et de la thalidomide.	Majoration de la dépression centrale avec diminution de la vigilance
Autres médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique (amitriptyline, bleu de méthylène, bupropion, citalopram, clomipramine, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, iproniazide, linézolide, lithium, millepertuis, milnacipran, moclobémide, oxitriptan, paroxétine, péthidine, sertraline, tramadol...)	Risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique

### IV.3 Facteurs génétiques

Les variations d'effets thérapeutiques et toxicologiques de la méthadone peuvent avoir une origine génétique, en affectant les gènes codant pour des protéines impliquées dans la pharmacocinétique ou dans la pharmacodynamie (Roche-Xavier *et al.*, 2013). C'est la pharmacogénétique qui est selon l'agence européenne des médicaments (EMA) « l'étude des variations au niveau des séquences d'ADN liée à la réponse aux médicaments ». La réponse à la méthadone dépend d'un grand nombre de facteurs prédéterminés génétiquement et peut être très variable d'un individu à l'autre. Parmi les facteurs pertinents, citons l'absorption, le volume de distribution, le métabolisme (dépendant des iso-enzymes du cytochrome P450 et des glycoprotéines responsables du transport) et le transfert des signaux, qui dépend des récepteurs à dopamine<sup>2</sup>, de la fabrication de l'hétéromère du récepteur, et du  $\beta$ -Arrestin<sup>2</sup> (désensibilisation, internalisation, recyclage et dégradation du récepteur) (Chalabianloo *et al.*, 2019)

#### IV.3.1 Polymorphismes des transporteurs

En particulier la P-glycoprotéine (P-gp ou multi drug resistance protein 1 [MDR1]) codée par le gène ABCB1. Il s'agit d'une protéine de transport transmembranaire qui expulse les médicaments hors les cellules et diminue de ce fait les concentrations médicamenteuses au niveau des cibles tissulaires. Cette glycoprotéine est sujette à une variabilité interindividuelle d'expression et de fonction du fait du polymorphisme génétique auquel est soumis le gène ABCB1 situé au niveau du chromosome 7p21. Une trentaine de SNP (single nucleotide polymorphism) ont été décrits dans la séquence d'ABCB1 (Roche-Xavier *et al.*, 2013).

#### IV.3.2 Polymorphismes des enzymes du métabolisme

La grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique et des concentrations plasmatiques de méthadone est fortement liée à une variabilité de l'activité des cytochromes P450 (CYP450) (Victorri-Vigneau *et al.*, 2018) :

- Le polymorphismes génétiques du CYP3A4 : Selon une étude faite à Taïwan, il a été démontré que les polymorphismes génétiques du CYP3A4 sont associés à des symptômes de sevrage et à des effets indésirables chez les patients traités par la méthadone (Chen *et al.*, 2011). Dans l'étude menée par Crettol *et al.*, les porteurs du variant CYP3A4\*1B présentaient une augmentation des concentrations sanguine de méthadone (Crettol *et al.*, 2008) et alors augmentation du risque de toxicité.

- Le polymorphisme du CYP2D6 représente l'un des exemples les mieux étudiés. Son gène est situé sur le chromosome 22, il existe une centaine de variantes alléliques. Les individus peuvent être distingués sur la base de leur activité enzymatique (phénotype) : métaboliseurs lents (poor metabolizers [PM]), métaboliseurs intermédiaires (intermediate metabolizers [IM]), métaboliseurs rapides (extensive metabolizers [EM]) et métaboliseurs ultrarapides (ultra rapid metabolizers [UM]). Les concentrations sanguines de méthadone ont été étudiées chez 256 patients et étaient plus élevées chez les PM, et plus basses chez les UM (Roche-Xavier et *al.*, 2013).
- De multiples SNP ont été décrits dans le gène codant pour le cytochrome CYP2B6. (Roche-Xavier et *al.*, 2013). Certaines études montrent que ces polymorphismes pourraient avoir une influence sur les concentrations de S-méthadone (Crettol et *al.*, 2006 ; Wang et *al.*, 2011), mais très peu sur la R-méthadone (forme active). Ainsi, les homozygotes \*6/\*6 présentaient des concentrations de (S)-méthadone beaucoup plus élevées avec un risque augmenté d'arythmie cardiaque et de décès (Crettol et *al.*, 2006 ; Eap et *al.*, 2007). Par ailleurs, les besoins en méthadone étaient significativement réduits chez les porteurs de ce génotype (Levrain et *al.*, 2008)
- Les génotypes CYP2C9 et CYP2C19 n'influencent pas les taux plasmatiques de méthadone (Crettol et *al.*, 2005).

#### IV.3.3 Variabilité et pharmacodynamie = Variabilité de réponse pharmacodynamique

La cible essentielle de la méthadone est le récepteur  $\mu$ . Ce récepteur est codé par le gène OPRM1 très polymorphique. Le polymorphisme identifié le plus connu est 118 A>G (Roche-Xavier et *al.*, 2013 ; Marsousi et *al.*, 2013). Dans une étude portant sur 51 volontaires sains, Lötsch et al, ont mis en évidence une corrélation entre le SNP c.118A>G et l'activité centrale de la (R)-méthadone (évaluée par mesure du diamètre des pupilles) après administration orale unique de 0,075 mg/kg de (R)-méthadone (Lötsch et *al.*, 2006). Cette dernière était capable d'induire 1,75 fois moins de myosis (en moyenne) chez les porteurs de l'allèle 118G par rapport aux porteurs de l'allèle sauvage. Ces résultats restent controversés puisque plusieurs études n'ont pas permis de trouver une association entre les polymorphismes et la réponse au traitement ou les posologies de méthadone (Crettol et *al.*, 2005 ; Fonseca et *al.*, 2010 ; Hung et *al.*, 2011). Une étude menée en 2012 par Wang et al, évaluait l'influence d'autres SNP de OPRM1 et montrait une association avec les effets indésirables de la méthadone (les données suggèrent donc que les polymorphismes génétiques dans OPRM1 peuvent influencer les effets secondaires de changement de libido et d'insomnie parfois observés chez les patients traités par

la méthadone), mais aucune avec la réponse au traitement, la posologie ou les concentrations plasmatiques (Wang *et al.*, 2012).

Une étude menée dans le cadre d'un programme de traitement d'entretien à la méthadone dans un centre de soins ambulatoires pour toxicomanes à Barcelone, en Espagne. Visait à étudier les associations entre la réponse au traitement d'entretien à la méthadone et les polymorphismes dans les gènes codant pour : le récepteur opioïde OPRM1, les récepteurs métabotropiques du glutamate GRM6 et GRM8, le récepteur nucléaire NR4A2, l'enzyme photolyase cryptochrome 1 (CRY1) et le facteur de transcription myocardine (MYOCD). Ils ont conclu qu'une association positive a été observée entre la réponse à la méthadone et deux variantes des gènes MYOCD et GRM6. Un effet épistatique pharmacogénétique entre les SNP dans MYOCD et GRM6 semble moduler les variations interindividuelles de la réponse à la méthadone (Fonseca *et al.*, 2010).

#### **IV.4 Voie d'administration et forme galénique**

L'augmentation de l'intervalle QTc est plus importante en cas d'utilisation de la méthadone par voie intraveineuse. Les signes de gravité qui sont bradypnée/apnée et les troubles cardiovasculaires semblent être plus nombreux avec la forme sirop, ce qui est vrai semblablement lié à la plus grande quantité de méthadone ingérée. Cependant la méthadone sous forme gélule présente un risque plus élevé d'utilisation détournée par voie intraveineuse (Milcent *et al.*, 2019 ; De haro, 2010).

### **V. Traitement de l'intoxication à la méthadone**

Le traitement d'une intoxication aux opioïdes vise d'abord à assurer le maintien des fonctions vitales. L'évaluation de la perméabilité des voies respiratoires, de la capacité du patient à s'oxygéner et à se ventiler spontanément devrait constituer les premiers gestes de la prise en charge. Il peut être nécessaire de dégager les voies respiratoires par les manœuvres usuelles. Il est recommandé d'assister au besoin à l'aide d'un ballon-masque (bag-valve mask) les patients en dépression respiratoire afin, d'une part, d'assurer une oxygénation acceptable et d'autre part, de diminuer l'hypercapnie (Boyer, 2012).

La naloxone est un antagoniste compétitif des récepteurs u permettant de renverser complètement la toxicité des opioïdes. Le dosage de naloxone est empirique et de petites doses de départ devraient être utilisées chez le patient suspecté de dépendance aux opioïdes afin d'éviter de précipiter un état de sevrage. Une approche prudente est d'administrer 0,04 mg par voie intraveineuse chaque 2 à 3 minutes jusqu'à correction de la dépression respiratoire (Boyer,

2012 ; Kim et Nelson, 2012). Ainsi en absence de réponse après quelques doses, on peut ajuster prudemment les doses à la hausse. Chez le sujet non dépendant, des doses de 0,1 à 0,4 mg à la fois peuvent être utilisées de façon sécuritaire (Larocque, 2012). Si l'obtention d'un accès veineux est difficile, la naloxone peut s'administrer par voie sous-cutanée ou intramusculaire. L'administration intra nasale est également décrite en utilisant la solution concentrée à 1 mg/ml alors que l'administration par voie endotrachéale n'est plus recommandée. On considère que l'effet voulu est atteint lorsque la fréquence respiratoire revient à la normale et que le patient maintient une saturation en oxygène adéquate sans administration d'oxygène (Nelson et *al.*, 2011 ; Larocque, 2012).

La surveillance à la suite de l'administration de naloxone a une grande importance car sa durée d'action, de 45 à 60 minutes, est généralement inférieure à celle de l'opioïde et le risque de récurrence de toxicité est donc réel. La surveillance devrait se faire autant que possible sans administration d'oxygène afin de dépister précocement la réinstallation d'une dépression respiratoire. S'il y a récurrence de toxicité, un nouveau traitement à la naloxone pourra être administré. Une perfusion continue intraveineuse pourra aussi être envisagée, d'autant plus si l'opioïde impliqué est une molécule à longue action (molécule mère à longue demi-vie, comme la méthadone, ou formulation à libération prolongée). Une période de surveillance minimale de 2 heures est nécessaire après la dernière dose de naloxone ou à la fin de la perfusion avant de conclure que le risque de récurrence est passé (Larocque, 2012). Certains auteurs vont jusqu'à suggérer une période d'observation de 4 à 6 heures suivant la fin de l'administration de l'antidote (Boyer, 2012).

L'ANSM encourage également la diffusion de kits de naloxone prêts à l'emploi auprès des populations à risque de surdosage, afin de réduire le nombre des décès associés à la méthadone (VIDAL, 2020).

## **VI. Diagnostic de l'intoxication à la méthadone**

Les causes principales d'une intoxication à la méthadone sont l'ingestion de quantités trop importantes de méthadone (marge thérapeutique faibles), l'ingestion après une période d'arrêt (diminution de l'accoutumance) ou l'ingestion accidentelle par un enfant (forme sirop). D'où l'intérêt de faire un bon interrogatoire qui comprend généralement la date de début de traitement et ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrés, fréquence, voie d'administration) ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible (Biomini, 2013).

Par ailleurs, la forme gélule majore le risque de diffusion via des circuits parallèles, pouvant conduire à son utilisation par des sujets naïfs aux opiacés ou peu dépendants, pour lesquels le risque de décès peut être observé à une dose très faible de l'ordre de 1 mg par kg (Alvarez, 2009). Pouvoir effectuer un dépistage rapide de la méthadone par immun analyse est donc important, aussi bien pour vérifier la compliance, obligatoire pour les patients traités par méthadone, et aussi dans un cadre médico-légal où la méthadone et la buprenorphine sont retrouvées dans plus de 8 % des recherches de causes de décès (Duverneuil et *al.*, 2005).

## VI.1 Clinique

Les signes d'intoxication par la méthadone sont ceux de tous les opiacés (Henry et Volans, 1984). Ils constituent une triade classique : myosis, dépression respiratoire et troubles de la conscience. La dépression respiratoire est le symptôme le plus grave, pouvant conduire à un arrêt respiratoire et cardiaque. Lors des intoxications par la méthadone, la fréquence et l'importance des symptômes sont variables (Brooks et *al.*, 1999). Les pupilles peuvent rester réactives et même garder un diamètre normal dans 10 à 20 % des cas. Les modifications pupillaires seraient corrélées aux taux plasmatiques de méthadone. Les troubles de la conscience varient de la simple somnolence au coma profond. De même la fréquence des signes cliniques de dépression respiratoire est variable. L'analyse des gaz du sang serait plus sensible que l'examen clinique pour détecter un retentissement respiratoire (Brooks et *al.*, 1999).

Selon une étude prospective qui a été réalisée en France en 2010 après 24 mois de la commercialisation de la forme gélule. la gravité de l'intoxication à la méthadone a été cotée selon le 'poison severity score', en 5 niveaux : 1 = pas d'intoxication ; 2 = intoxication minime (signes généraux sans gravité tels myosis, somnolence, nausées...) ; 3 = intoxication modérée (présence de signes généraux modérés tels coma, convulsions, troubles cardiaques...) ; 4 = intoxication grave (présence de signes généraux pouvant mettre en jeu le pronostic vital telle la dépression respiratoire ou la torsade de pointe) ; 5 = intoxication mortelle (De Haro, 2010).

## VI.2 Bilan biologique et toxicologique

### VI.2.1 Prélèvements

Les milieux biologiques les plus intéressants pour la recherche d'opiacés sont : (Pépin et *al.*, 2000).

- Le sang, parce qu'il est le meilleur reflet de la prise récente des stupéfiants.
- L'urine, pour son intérêt dans les dépistages rapides en plus c'est un milieu facile à récolter.

Selon Bartoli et al, dans les recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves dont la méthadone, le type de prélèvement à réaliser en cas d'intoxication à la méthadone est : (Bartoli et *al.*, 2012)

- Urine prélevée sur tube sec sans conservateur.
- Sang prélevé le plus précocement possible sur tube héparine sans gel.

Selon une étude rétrospective faite à Genève en 2002 concernant les intoxications mortelles à la méthadone à Genève en Suisse, de 1994 à 1998. Le Département de médecine légale de Genève effectue des examens médico-légaux avec autopsie et analyse toxicologique de tous les décès présumés par surdose dans la région de Genève. Une autopsie est effectuée dans les 24 heures suivant la découverte du décès. Le sang est prélevé par les veines fémorales ou auxiliaires. L'analyse toxicologique est effectuée sur l'urine, le sang et, si nécessaire, le foie et les muscles (Perret et *al.*, 2000).

### **VI.2.2 Paramètres à doser et méthode d'analyse**

Les méthodes d'analyse décrites dans la littérature pour la recherche et/ou le dosage de la méthadone et de ses métabolites sont décrites dans le tableau 12 (Cairns et *al.*, 2004 ; Alvarez, 2009).

**Tableau 12 : Méthodes d'analyses de la méthadone selon la matrice utilisée (Cairns et al., 2004 ; Alvarez, 2009)**

Techniques	Appareillages	Détecteurs	Milieux	Objectifs
Immunologique	- Par polarisation de fluorescence - FPIA via système TDX - Par EMIT - Par CEDIA - Par RIA - Par microgenics		- Urines - Cheveux (RIA)	Suivi patients en unité toxicomane
Chromatographie	- Chromatographie en phase Gazeuse (CPG)	- Ionisation flamme (FID) -Azote-phosphore (NPD) - SM - SM en tandem	- Urines - Sang - Bile - Liquide gastrique - Cheveux	- Screening - Quantification
	-Chromatographie en phase liquide Haute performance (HPLC)	- Colonne chirale et Ultraviolet - Barrette de diode - SM	- Urines - sang - Bile - liquide gastrique - Cheveux.	- Séparation racémique - Screening - Quantification
	Electrophorèse capillaire		- Urines - Sang - Bile - Liquide gastrique - Cheveux	- Séparation racémique - Screening - Quantification

CEDIA : Cloned Enzyme DonorImmunoassay, EMIT : Enzyme MultipliedImmunoassay, FID : Détecteur par Ionisation de Flamme, FPIA : Fluorescence PolarizationImmunoassay, NPD : Détecteur Azote8Phosphore, RIA : Radio Immunoassay, SM : Spectrométrie de masse.

De nombreuses études ont été publiées sur les différents tests commercialisés. Ceux-ci sont le plus souvent validés pour un usage dans les urines, mais également dans le sang total, le plasma, le sérum, la salive et/ou les cheveux (Alvarez, 2009) (tableau 13).

Tableau 13 : Caractéristiques des tests de dépistage de la méthadone (Alvarez, 2009)

Matrice	Molécule détectée	Seuil de positivité	Composé majoritaire	Ratio métabolite/parent	Références
Urines	-Méthadone  - EDDP	300 ng/ml  100–200 ng/ml	EDDP	>1	(Coneet , 2008 ; Bézieet <i>al.</i> , 2004 ; Preston <i>et al.</i> , 2003 ; George <i>et al.</i> , 2000)
Sang total même post mortem, sérum, plasma	-Méthadone  -Méthadone (R)	25–50 ng/ml	Méthadone	<1	(Boglione-Kerrien <i>et al.</i> , 2007 ; Juhascik <i>et al.</i> , 2006 ; Chikhi-Chorfi <i>et al.</i> , 2001)
Salive	Méthadone	5–30 ng/ml	Méthadone	<1	Cone <i>et al.</i> , 2007 ; Cooper <i>et al.</i> , 2005)
Cheveux	Méthadone	200 pg/mg	Méthadone	<1	Cooper <i>et al.</i> , 2007
Méconium	Méthadone	200 ng/g	EDDP	>1	ElSohly <i>et al.</i> , 2001

Il existe de très nombreux tests utilisant différents types de techniques en immun analyse : EMIT, FPIA, CEDIA, KIMS, ELISA. . . Ces tests utilisent deux types d'anticorps : ceux dirigés contre la méthadone et ceux dirigés contre le métabolite, l'EDDP. Les deux types d'anticorps ne présentent pas de réactivité croisée. L'intérêt de l'utilisation d'un anticorps dirigé contre le métabolite est la détection des urines falsifiées, dans lesquelles de la méthadone peut avoir été rajoutée après émission, mais qui ne contiennent donc pas le métabolite. Une étude récente réalisée en 2008 par Cone et al, a montré que sur 1209 urines analysées provenant de patients prenant de la méthadone, 81,1 % de ces urines contiennent les deux composés, 12,7 % contiennent de l'EDDP seul et 6,2 % contiennent de la méthadone seule, sans que ces dernières urines n'aient été falsifiées. Le métabolite étant retrouvé plus souvent au niveau urinaire que

le produit parent, l'utilisation d'un anticorps dirigé contre l'EDDP semble donc plus adéquate pour le dépistage de la consommation de méthadone dans les urines (Cone *et al.*, 2008).

### VI.2.3 Interprétation des résultats

La sensibilité individuelle de la méthadone est variable selon les individus. Les concentrations toxiques décrites dans le sérum sont  $> 1000 \mu\text{g/l}$ . Toutefois, il a été décrit dans la littérature des concentrations sériques post-mortem de méthadone de 0 à  $3000 \mu\text{g/l}$  (moyenne  $1200 \mu\text{g/l}$  sur 21 cas) et des concentrations en EDDP de 0 à  $0.4 \mu\text{g/l}$  (moyenne  $0.1 \mu\text{g/l}$  sur 10 cas) (Biomnis, 2013).

**Tableau 14 : Récapitulatif sur les recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves (Bartoli *et al.*, 2012)**

Principaux symptômes	Méthode d'identification et/ou dosage	Type de prélèvement
Myosis, Dépression SNC, Bradypnée, Dépression respiratoire	Recherche par IA (u) Dosage par HPLC, CPG (s)	- Urine prélevée sur tube sec sans conservateur  - Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel

IA : immuno-analyse ; HPLC : chromatographie liquide haute performance ; CPG : chromatographie en phase gazeuse, (u) = urines, (s) = sang.

# **PARTIE PRATIQUE**

**Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les risques liés à l'utilisation de la méthadone comme traitement de substitution aux opiacées chez les patients suivis au niveau du service de psychiatrie-addictologie de l'EHS Frantz Fanon de Blida.

Nous avons également établi des objectifs secondaires consistant à identifier les populations à risque et aussi étudier les facteurs pouvant potentialiser les risques liés à l'utilisation de la méthadone (sexe, âge, co-addiction, associations médicamenteuses, dose administrée, situation socio-professionnelle).

**CHAPITRE I :**  
**MATERIELS ET**  
**METHODES**

## **I. Type de l'étude et méthode d'investigation**

Notre étude est descriptive, monocentrique, utilisant comme technique l'enquête et comme instrument de recherche une fiche de renseignement. Le recueil des données répond à une chronologie rétrospective. Elle consiste à la conduite d'une investigation concernant les patients traités par la méthadone.

Nous avons élaboré une fiche de renseignement (annexe N° 1) remplis par nous-même, en collaboration avec les médecins traitants en se basant sur les dossiers des patients et les fiches de suivi faites par le médecin traitant.

Cette fiche comporte cinq volets, les données socioprofessionnelles du patient, le bilan addictologique, les antécédents pathologiques, les Modalités de traitement par la méthadone et médicaments associés et enfin les risques liés à l'usage de la méthadone chez les patients (effets secondaires et toxicité).

## **II. Lieu et période d'étude**

Notre étude a été réalisée au niveau du service de psychiatrie-addictologie de l'EHS Frantz Fanon de Blida du 17 Mars au 10 Avril 2022, après avoir reçu l'autorisation du chef de service et après avoir discuté avec les médecins psychiatres responsables de la prescription de cette nouvelle molécule de méthadone.

## **III. Population d'étude**

Au total, il y'a 51 patients qui suivent la méthadone comme traitement de substitution aux opiacés au niveau du service de psychiatrie-addictologie, mais notre étude a été faite sur 36 patients toxicomanes répondant aux critères d'inclusion cités ci-dessous.

### **✓ Critères d'inclusion**

Nous avons retenu tous les patients traités par la méthadone et qui ont un dossier complet avec un maximum de données qui répondent à notre fiche.

### **✓ Critères de non inclusion**

Nous n'avons pas inclus les patients toxicomanes dont le programme de substitution n'inclut pas la méthadone ou traités par la méthadone mais avec des dossiers incomplets, les patients décédés ainsi que les nouveaux patients qui n'ont pas reçu de méthadone du fait de sa rupture.

**IV. Critères de jugement**

Nous entendons par « risques » tout effet indésirable ou apparition de toxicité liée à l'administration de ce médicament. Par exemple : Présence de signes de toxicité : neurologiques, myosis, respiratoires ou cardiovasculaires.

**V. Type d'analyse des données**

Les données recueillies et analysées sont exprimées sous une forme statistique en utilisant le Microsoft Excel 2016, avec une représentation graphique (histogrammes et secteurs).

# **CHAPITRE II :**

# **RESULTATS**

## I. Données socio-professionnelles

### I.1 Répartition selon le sexe

Notre étude a été établie sur 35 hommes et une seule femme, soit 36 patients au total dont le sexe ratio (H/F) est égal à 35.

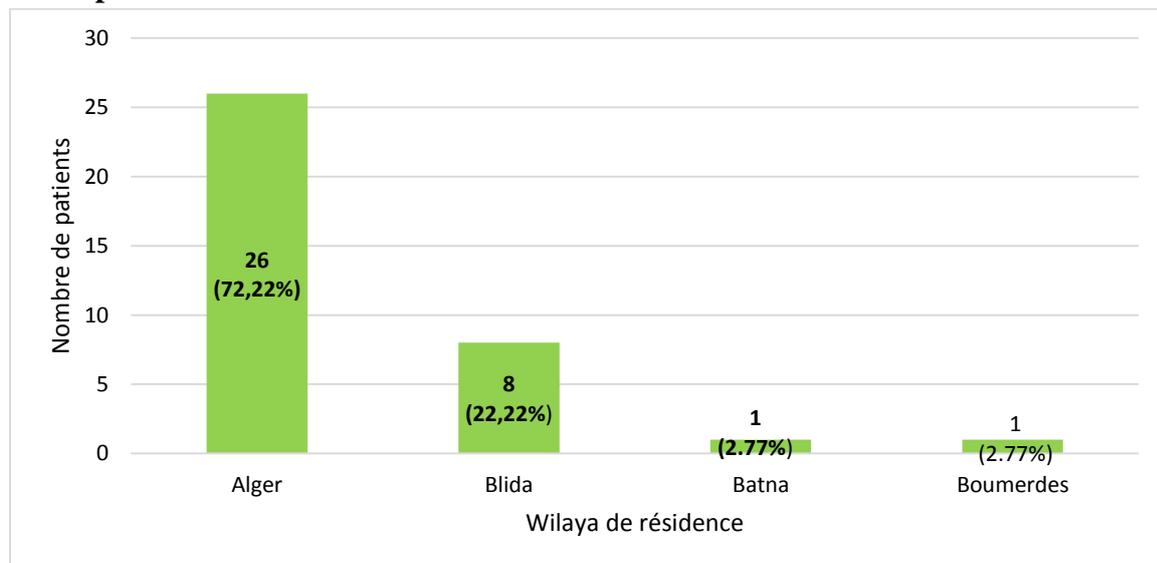
### I.2 Répartition selon l'âge

**Tableau 15: Données relatives à l'âge des patients**

Sexe	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecarte-type
Homme	35	26 à 49	35.25	34.5	5.31
Femme	1	31	31	31	5,56
Totale	36	26 à 49	35,14	34	5,29

L'âge moyen de la population est de 35 ans  $\pm$  1.72 ans. Leur âge varie entre 26 et 49 ans. Nous avons constaté que le  $\frac{3}{4}$  de notre population est relativement jeune (moins de 36 ans) et que le  $\frac{1}{4}$  des patients restant sont relativement âgés (leurs âges varient de 36 à 49 ans).

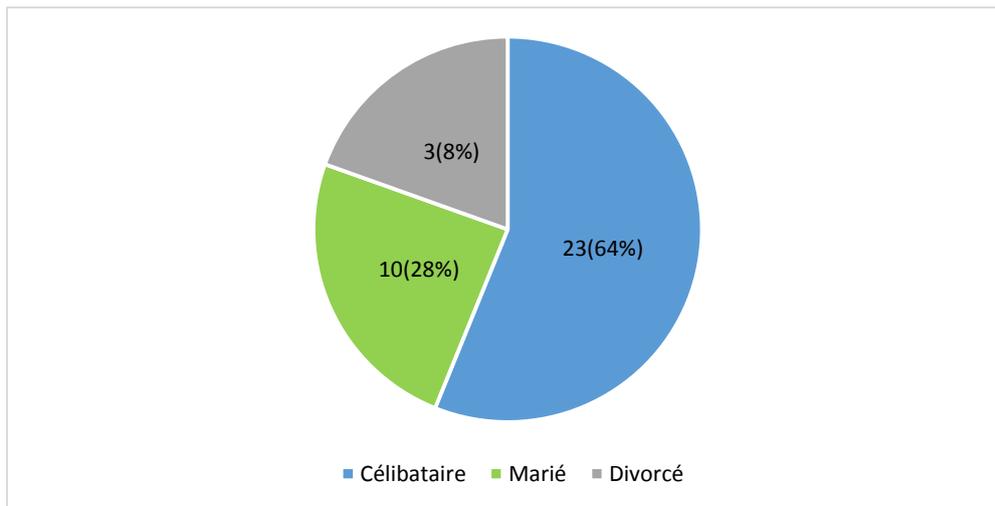
### I.3 Répartition selon le lieu de résidence



**Figure 3: Répartition des patients selon la wilaya de résidence**

97% des patients habitent dans une zone urbaine, alors que 3% habite dans une zone relativement rurale avec prédominance des wilayas du centre (Alger et Blida) avec un pourcentage de 94% (figure 3).

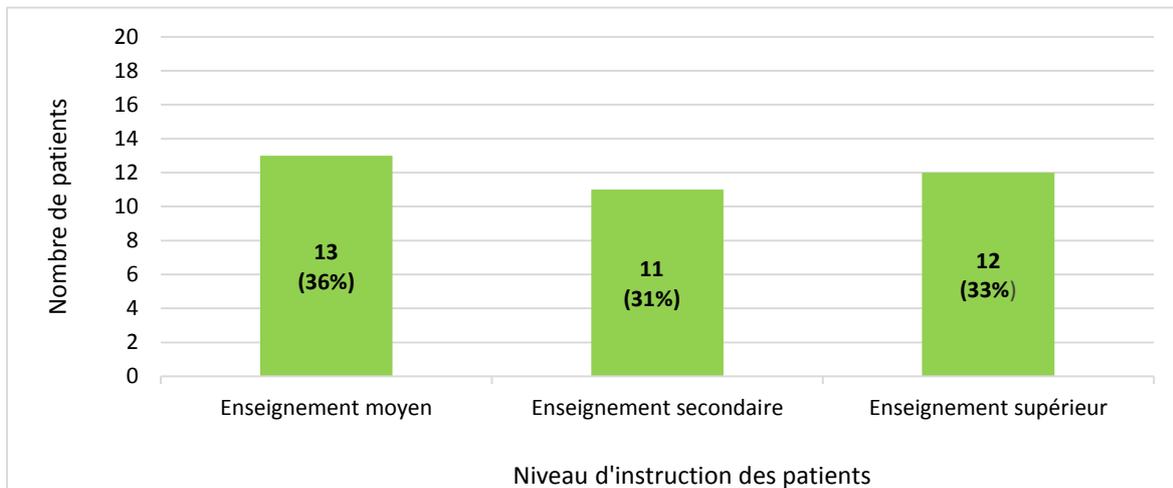
#### I.4 Répartition selon la situation familiale



**Figure 4: Répartition des patients selon la situation familiale**

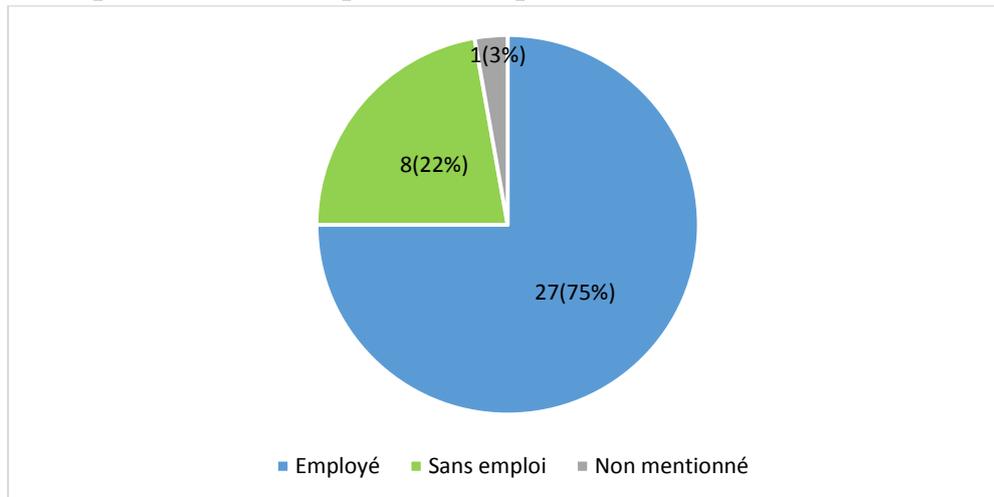
La majorité de la population sont des célibataires dont la plupart vivent avec leur famille parentale contre 28% qui sont mariés vivant avec leur petite famille. Les 3 autres patients sont divorcés dont 1 est une femme (figure 4). Un vit avec sa petite famille (ses enfants) et les 2 autres vivent avec leur famille parentale. Il est à signaler qu'un patient de 36 est un fils adopté.

#### I.5 Répartition selon le niveau d'instruction



**Figure 5: Répartition des patients selon le niveau d'instruction**

36% des patients suivis ont un niveau d'enseignement moyen, 31% ont un niveau d'enseignement secondaire et 33% ont un niveau universitaire dont 66% sont diplômés (Master et licence) (figure 5).

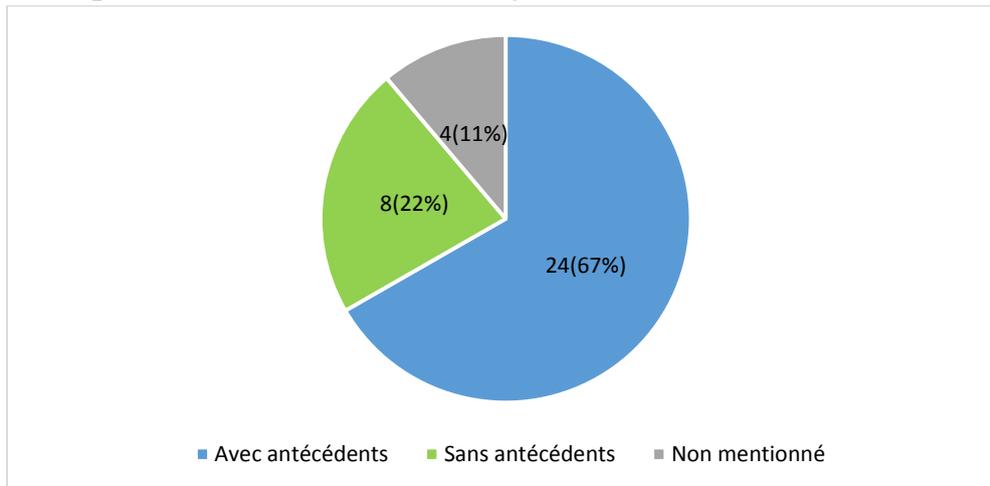
**I.6 Répartition selon la qualification professionnelle****Figure 6: Répartition des patients selon la qualification professionnelle**

La majorité des patients (75%) sont des employés, tandis que 22% sont sans emploi (figure 6).

**I.7 Répartition selon les antécédents familiaux en addictologie**

Sur les 36 patients suivis on a 6 patients ayant des proches avec des antécédents en addictologie/prise d'alcool. Notant que le père de l'un de ces patients est décédé suite à une insuffisance hépatique due à la prise d'alcool et un autre patient a un frère décédé suite à une overdose de buprénorphine. Concernant la seule femme présente dans notre étude ; il s'avère que son ex-mari et son frère sont des toxicomanes ; l'un addicté au buprénorphine et l'autre à l'héroïne et buprénorphine.

### I.8 Répartition selon les antécédents judiciaires



**Figure 7: Répartition des patients selon les antécédents judiciaires**

Nous constatons que la majorité (67%) de notre population a des antécédents judiciaires. Parmi ces antécédents on a 15 incarcérations (allant de quelques mois à plusieurs années) et 9 mises en garde à vue dont les causes principales étaient possession et/ou consommation de drogue (figure 7).

## II. Bilan addictologique

### II.1 Répartition selon l'âge de début de consommation de drogue

Nous présentons dans le tableau 16 les différents intervalles d'âge des patients.

**Tableau 16 : Données relatives à l'âge du début de consommation de drogues**

Intervalle d'âge (année)	Nombre de patients
[12-16]	15
[17-21]	16
[22-27]	4

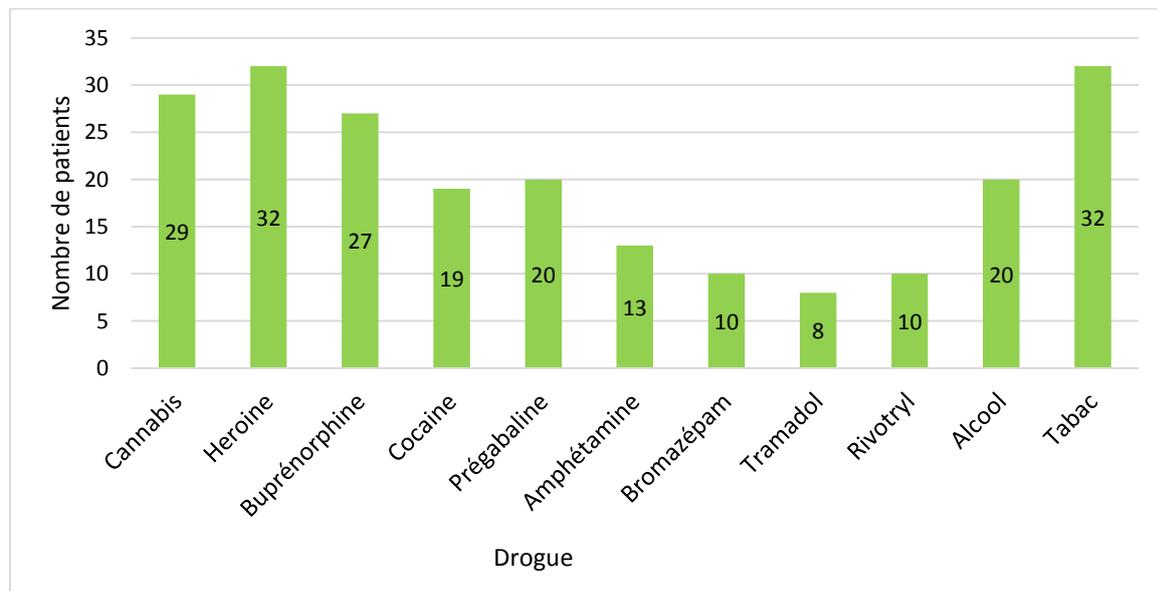
Nous constatons que l'âge de début de consommation des 36 patients remonte principalement à l'adolescence (86% entre 12 et 21 ans).

## II.2 Répartition selon le type de drogue consommé

Dans le tableau 17 et figure 8, nous présentons les différentes drogues consommées par les patients.

**Tableau 17: Types de drogues consommés par les patients**

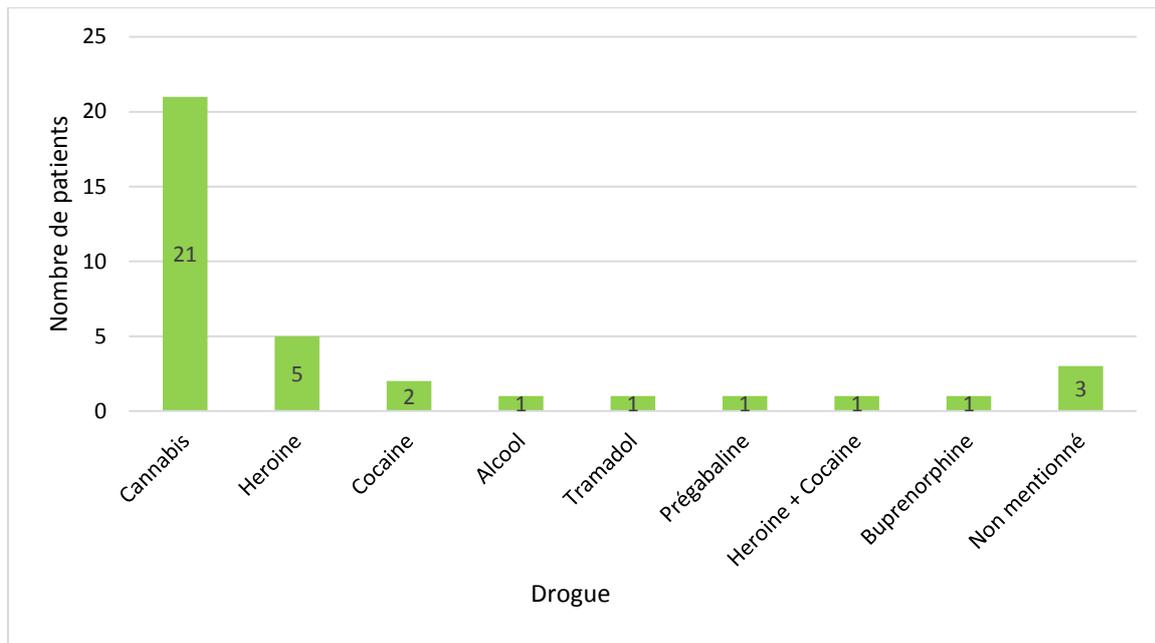
La drogue	Nombre de patients
Cannabis	29
Héroïne	32
Buprénorphine	27
Cocaïne	19
Prégabaline	20
Amphétamine et ecstasy	13
Bromazépam (Kietyl)	10
Tramadol	08
Rivotryl	10
Alcool	20
Tabac	32



**Figure 8: Répartition des patients selon le type de drogue consommée**

La majorité des patients prenaient de l'héroïne (89%), du cannabis (80.5%), du buprénorphine (75%) et du tabac (89%) (figure 8).

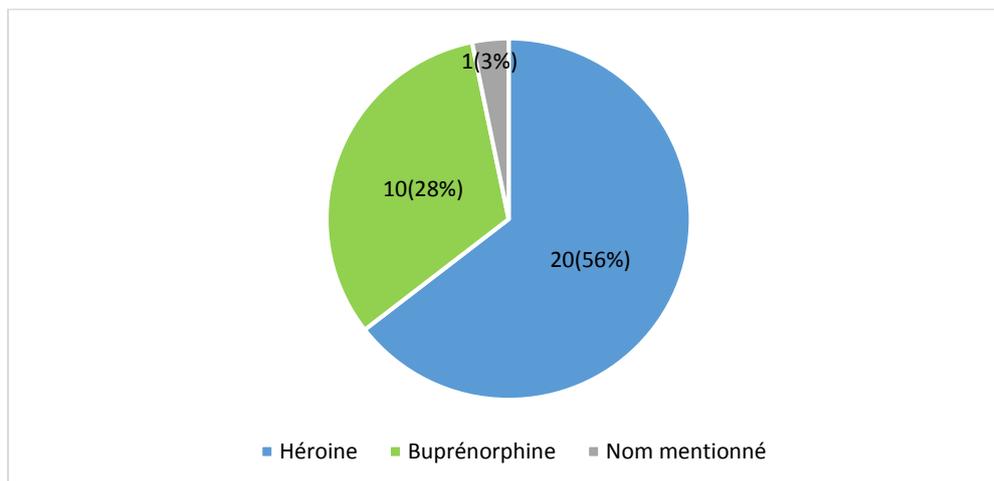
### II.3 Répartition selon la première expérimentation



**Figure 9: Répartition des patients selon la première expérimentation**

58% des patients ont commencé par le cannabis comme première drogue consommée contre 14% avec l'héroïne, 6% avec la cocaïne et 3% avec l'alcool, le tramadol, la prégabaline et le buprénorphine (figure 9).

### II.4 Répartition selon le produit problématique (motif d'admission)



**Figure 10: Répartition des patients selon le produit problématique (motif d'admission)**

Le produit problématique principal d'admission au centre de psychiatrie-addictologie au programme de la méthadone est l'héroïne avec un pourcentage de 56% contre 28% de buprénorphine (figure 10).

Les 5 patients restants ont comme produit problématique en associations :

- Un patient : Pregabaline + buprenorphine
- Un patient : Prégabaline + bupronorphine + bromazépame
- Un patient : Bupronorphine + cocaïne
- Deux patients : Bupronorphine + cocaïne + héroïne

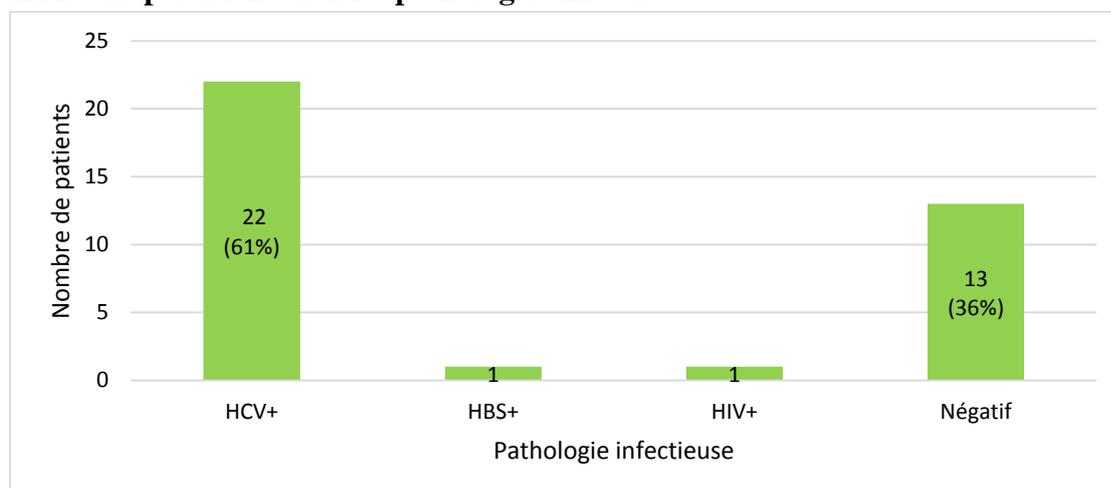
### III. Antécédents pathologiques

#### III.1 Analyses faites avant l'admission

- Bilan Biologique : hématologique (hémogramme, hémostase...), Biochimique (hépatique, rénal, glycémie à jeun, bilan lipidique...).
- Sérologie infectieuses : HIV, HBS, HCV, syphilis.
- Bilan radiologique : scanner thoracique, ECG...
- Narco-tests.
- Poids et taille.
- Constantes vitales (TA, FR, FC, T°)

Et dans quelques cas en plus des analyses citées ci-dessus s'ajoutent : IRM hépatique, échodopler hépatique, test de grossesse, fibroscanner, bilan cardiaque, HBA1C...

#### III.2 Répartition selon les pathologies infectieuses



**Figure 11: Répartition des patients selon le résultat de la sérologie infectieuse**

Sur les 36 patients, 22 patients ont une pathologie infectieuse dont la transmission est faite généralement par l'échange de seringues déjà utilisées entre les toxicomanes (figure 11). Parmi ces 22 patients, 2 patients ont 2 pathologies infectieuses associées (ou Co-infectées) :

Un patient est HIV+/HCV+ et l'autre est HBS+/HCV+

### III.3 Autres pathologies

Parmi les 36 patients nous avons :

- Un patient diabétique (type 2).
- Une patiente souffrant d'une anémie ferriprive.
- Un patient hypertendu dès l'âge de 16 ans et opéré à 21 ans pour une gynécomastie.
- Un patient cardiaque (plastie mitrale). Opéré à cœur ouvert pour endocardite infectieuse en 2015.
- Un patient avec notion de 2 interventions chirurgicales, l'une en 1994 et la deuxième en 2008 pour un ulcère gastrique.
- Quatre patients souffrant d'un problème psychiatrique ; Dépression, TDAH (Trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité) et psychose.

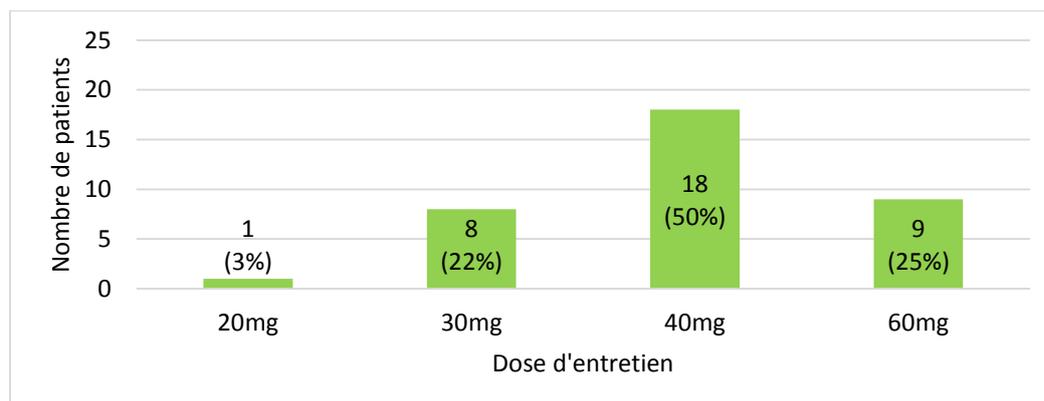
## IV. Modalités de traitement par la méthadone et médicaments associés

### IV.1 Modalité de prescription de méthadone

L'initiation de ce traitement de substitution aux opiacés au niveau du centre psychiatrie-addictologie de Blida exige une hospitalisation d'une semaine pour tous les patients.

La forme utilisée au niveau du centre est la forme liquide (Sirop). Les flacons disponibles sont ceux de 5mg, 10mg et 60mg.

La dose initiale est identique pour tous les patients et est égale à 10 mg par jour, alors que la dose d'entretien (maintien) diffère d'un patient à l'autre allant de 20 à 60 mg par jour.



**Figure 12: Répartition des patients selon la dose d'entretien**

50% de la population de notre étude ont une dose d'entretien de 40mg par jour, 25% leur dose d'entretien est de 60 mg/j, 22% leur dose était de 30mg /j et seulement 3% avait une dose d'entretien de 20 mg/j (figure 12).

**IV.2 Autres médicaments prescrits aux patients**

En plus de la méthadone, 50% des patients ont pris d'autres médicaments en parallèle, alors que 50% n'ont rien pris avec. Parmi ces médicaments on a :

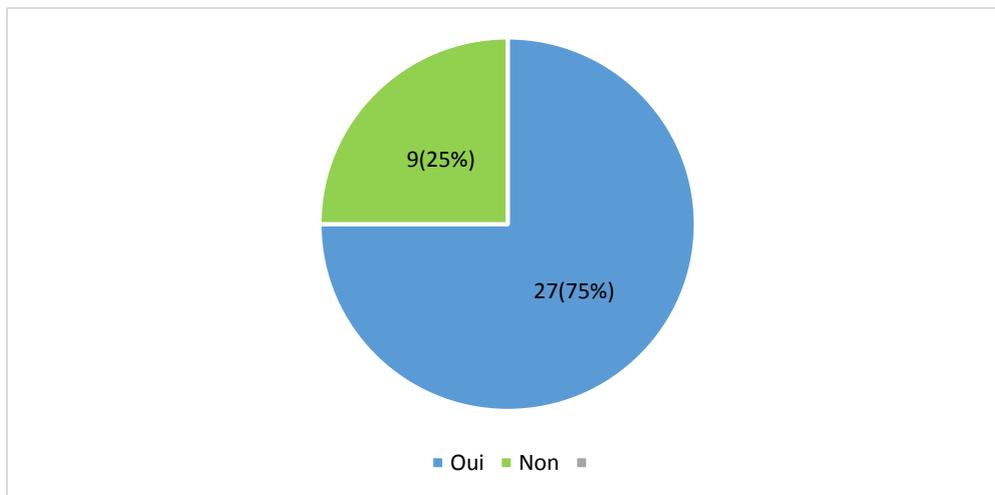
- 12 prescriptions, soit 33% des patients ont pris des antidépresseurs comme : fluoxétine, paroxétine et sertraline de la famille des ISRS (Inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine), amitriptyline et clomépramine de la famille des inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine, miansérine comme antagoniste alpha-2 adrénergique pré-synaptiques et venlafaxine comme IRSNA (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrenaline).
- 10 prescriptions (28%) des anxiolytiques tels : etifoxine comme benzoxazide, hydroxyzine comme tranquillisant de la famille des anti-H1, prazépam et clorazébate comme benzodiazépine (2 patients seulement qui ont pris des BZD).
- 6 prescriptions (17%) des antipsychotiques : comme respiridone et lévomépromazine.
- 3 prescriptions (9%) de zolpidem qui est un hypnotique apparenté aux benzodiazépines.
- 2 prescriptions d'un complément alimentaire à base de plantes pour le sommeil (Nuit d'or).

Le patient atteint d'ulcère gastrique prenait de l'oméprazole (3%), un patient a pris un laxatif (3%) et le patient diabétique est sous insuline (novommix) à raison de deux fois par jour.

Un patient dépressif prenait en plus de l'antidépresseur et les deux anxiolytiques, la gabapentine (antiépileptique) (soit 1/36 patients).

## V. Risques liés au traitement par la méthadone

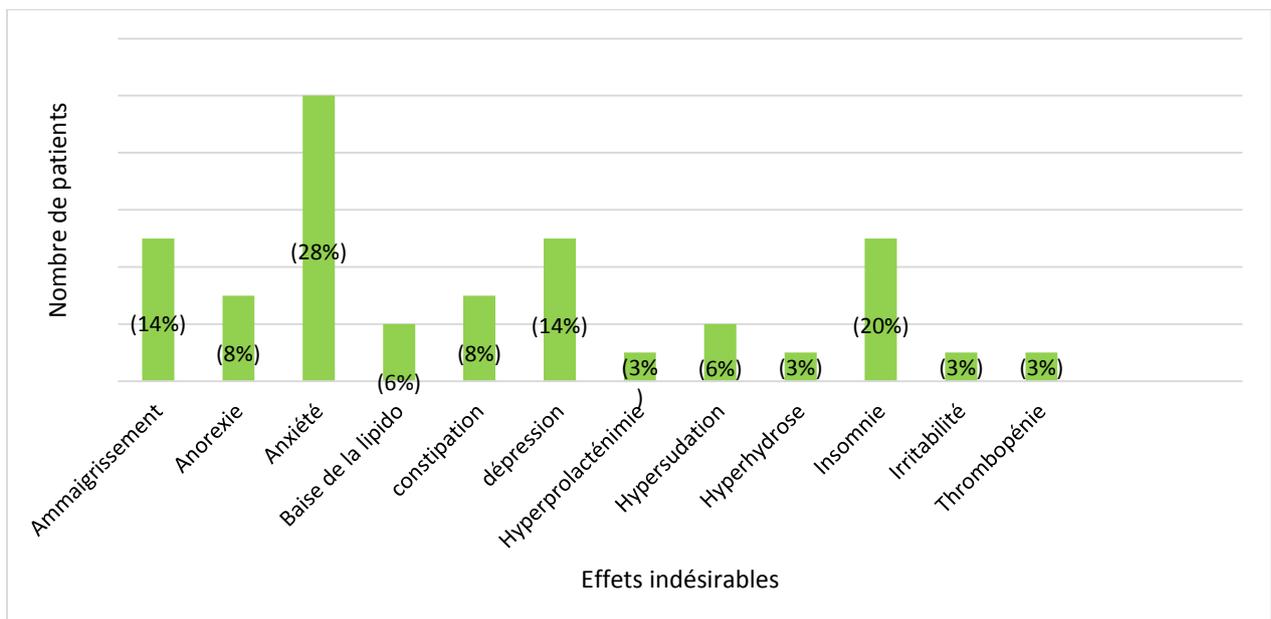
### V.1 Répartition selon l'existence d'effets indésirables



**Figure 13 : Répartition selon l'apparition d'effets indésirables**

75% des patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement par la méthadone (figure 13).

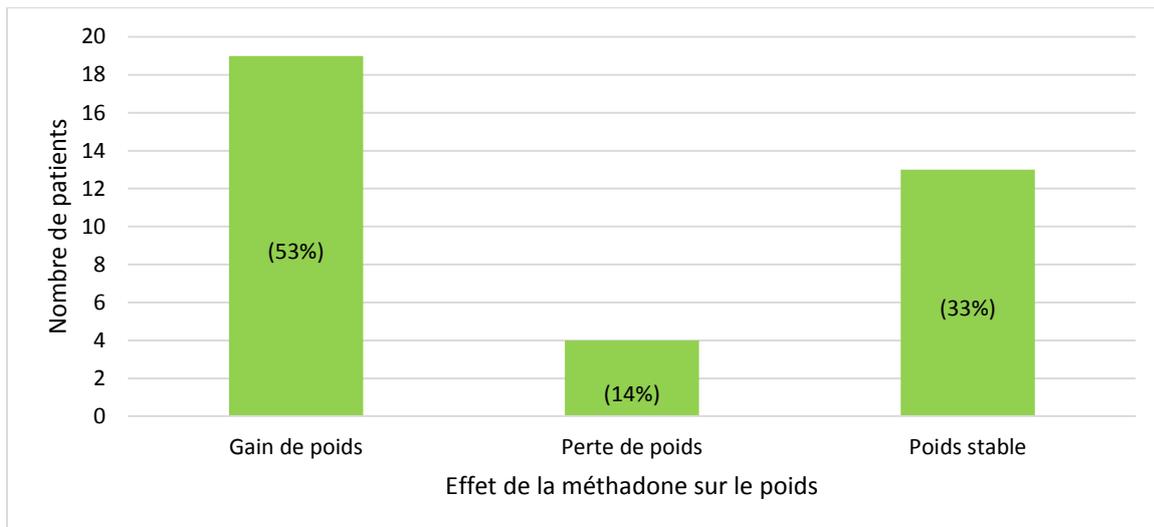
### V.2 Répartition selon les principaux effets indésirables rencontrés



**Figure 14 : Répartition selon les effets indésirables**

75% des patients ont souffert d'effets indésirables liés au traitement par la méthadone. L'effet le plus marquant était l'anxiété avec un pourcentage de 28%. Il y'avait aussi plusieurs associations d'effets secondaires comme anxiété-dépression (5 patients), constipation-anorexie-insomnie, et amaigrissement-anxiété-dépression-hypersudation (figure 14).

### V.3 Particularité de l'effet de la méthadone sur le poids



**Figure 15 : Effets de la méthadone sur le poids**

Le poids était mesuré à l'admission et au cours de l'année (2 reprises à 6 mois d'intervalle). Nous avons constaté que plus de la moitié de notre échantillon ont tous gagné du poids suite à la prise de la méthadone allant de 3 kg jusqu'à 22 kg, contre 14% qui ont perdu du poids. Alors que 33 % ont gardé à peu près le même poids après leur admission (figure 15).

### V.4 Répartition des patients selon la toxicité

Durant notre expérimentation nous n'avons trouvé aucun cas de toxicité.

# **CHAPITRE III :**

# **DISCUSSION**

## I. Données socioprofessionnelles

### I.1 Taille de l'échantillon d'étude

Dans notre étude comme échantillonnage, nous avons 36 patients dont une est une femme, un nombre proche à celui de l'étude de Cassidy qui est de 32 patients avec 4 femmes (Cassidy, 1972) et comparable à celui de l'étude sénégalienne de Faye et Desclaux qui est 33 patients (Faye et Desclaux, 2019). Mais inférieur au nombre de patient de l'étude de Mouly et son équipe qui était 81 patients (60 hommes et 21 femmes) (Mouly et *al.*, 2015). Alors qu'il est supérieur au nombre de patients de l'étude de Kleber qui a suivi 22 patients tous de sexe masculin (Kleber, 2008).

### I.2 Sexe et âge

Le sexe ratio de notre enquête est égal à 35. Cette valeur est extrêmement supérieure au sexe ratio de l'étude de Mouly et al, qui égale à 3 (Mouly *et al.*, 2015) mais légèrement comparable à celui de Kleber (sexe ratio=22) (Kleber, 2008).

Dans notre étude le nombre des femmes qui suivent le programme de substitution est trop faible, cela peut être expliqué par la particularité de la société algérienne où la position sociale de la femme surtout dans les milieux défavorisés représente une contrainte majeure quant à sa déclaration ouverte d'un comportement toxicomaniaque. Selon Cassidy, le sexe ratio élevé peut être probablement lié au fait que de nombreuses femmes toxicomanes sont également des prostituées, et sont donc encore plus aliénées de la société et moins susceptibles de demander de l'aide volontairement (Cassidy, 1972).

L'âge de notre population varie entre 26 et 49 ans, ce qui est très proche de l'âge des patients de l'étude canadienne de Cassidy qui était de 22 à 45 ans (Cassidy, 1972).

### I.3 Lieu de résidence, niveau d'instruction, situation familiale et professionnelle

97% des patients habitent dans une zone urbaine et proviennent surtout des wilayas du centre (Alger et Blida) et cela est expliqué par la proximité de ces régions du service de psychiatrie-addictologie de Blida.

La majorité de la population sont des célibataires dont la plupart vivent avec leur famille parentale cela peut être expliqué par le fait que la dépendance aux opiacés constitue un vrai obstacle dans la construction des relations familiales et sociales.

Le niveau d'instruction est assez faible mais on a noté qu'un tiers des patients ont un niveau universitaire dont 67% sont diplômés cela montre que la toxicomanie est un fléau qui touche

les différentes catégories de la société. De plus le niveau d'instruction élevé du patient peut l'inciter à se traiter et sortir du piège de la dépendance.

La majorité des patients (75%) sont des employés, tandis que 22% sont sans emploi ce qui suggère la présence d'autres sources de revenus souvent illégales afin d'assurer l'alimentation en drogues dures qui sont chères d'ailleurs la majorité (67%) de notre population ont des antécédents judiciaires.

## **II. Bilan addictologique**

L'âge de début de consommation des 36 patients remonte principalement à l'adolescence (86% entre 12 et 21 ans) ce qui concorde avec les données de la littérature. Selon Mouly et son équipe, l'âge de début de la dépendance aux opiacés est de 15,9 à 25,3 ans (Mouly et *al.*, 2015), légèrement semblable à l'âge de début de consommation de drogues (Opiacés et non Opiacés) chez notre population.

58% des patients ont débuté leur parcours toxicomaniaque par le cannabis considéré comme drogue douce, à bas prix et assez disponible sur le marché noir alors que 28% ont directement commencé par une drogue dure dont 14% avec l'héroïne. D'ailleurs cette dernière constitue le principal produit problématique (56%) d'admission au centre de psychiatrie-addictologie de l'EHS Frantz Fanon de Blida pour ce TSO.

## **III. Antécédents pathologiques des patients**

### **III.1 Maladies infectieuses**

#### **III.1.1 Virus de l'hépatite C**

61% de notre population est HCV+, valeur semblable à celle de Mouly et *al.*, qui égale à 57.5% HCV+ (Mouly et *al.*, 2015), mais supérieure au pourcentage des patients de l'étude de Faye et Desclaux qui égale à 18% HCV+ (Faye et Desclaux, 2019).

Le virus de l'hépatite C est très contagieux et se transmet par contact direct avec du sang contaminé. La maladie se propage rapidement parmi les toxicomanes qui partagent leurs seringues et le matériel utilisé pour l'injection des drogues, d'où les jeunes et les nouveaux utilisateurs de drogues par injection courent un risque très élevé de contracter le HCV (Wiessing et *al.*, 2003).

D'après une étude faite en France en 2004 par Jauffret-Roustide et son équipe, la prévalence du HCV parmi la population toxicomane intraveineuse a été estimée à 28% à 60% chez les sujets moins de 30 ans (Jauffret-Roustide et *al.*, 2006).

### III.1.2 Virus de l'hépatite B

Concernant l'hépatite B, nous avons seulement un patient sur 36 (3%) qui est HBS+, valeur nettement inférieure à celle de l'étude faite en Sénégal par Faye et Desclaux qui révèle 24.24% (soit 8/33 patients) HBS+ (Faye et Desclaux, 2019).

Le taux de contamination des toxicomanes à l'hépatite B est moins élevé : ainsi, selon le rapport de l'étude de Branget et Barbier, environ 5 % des usagers de drogue par voie intraveineuse sont porteurs chroniques du VHB. Ce taux reste toutefois supérieur à la prévalence de la maladie dans la population générale, où il est inférieur à 1 %.(Branget et Barbier, 2011)

Les hépatites (HCV et VHB) affectent très largement les toxicomanes administrant leurs produits par voie intraveineuse (Branget et Barbier, 2011).

### III.1.3 Virus de l'immunodéficience humaine

Pour le virus de l'immunodéficience humaine, notre enquête a révélé 3% HIV+ (1/36 patients). Cette valeur est inférieure à celle trouvée par Mouly et al, qui est de 12.3% HIV+ (10/81 patients) (Mouly et *al.*, 2015), inférieure aussi à 12.1% HIV+ (5/33 patients) (Faye et Desclaux, 2019).

En Suisse, et selon Moreau-Gruet et al, les consommateurs de drogue forment toujours le groupe le plus atteint par le VIH/sida (Moreau-Gruet et *al.*, 2000). Les toxicomanes restent dix-huit fois plus exposés que la population générale à la contamination par le VIH (Branget et Barbier, 2011).

Nous avons aussi un cas d'une co-infection VIH+/HCV+ (3%), la même chose pour l'étude de Faye et Desclaux, 1 co-infectée par le VIH et le HCV (3%) (Faye et Desclaux, 2019).

Selon la littérature, environ 25 % des personnes infectées par le VIH sont co-infectées par le HCV (Pol, 2011), tandis que d'après Branget et Barbier 90 % des personnes atteintes par le VIH sont également porteuses du HCV (Branget et Barbier, 2011).

Nous avons aussi un cas d'une co-infection HCV+/HBS+ dans notre population.

## III.2 Maladies psychiatriques

Sur le plan des comorbidités psychiatriques, 11% de notre échantillon souffrait d'une autre pathologie que la dépendance aux opiacées, pourcentage inférieur voir ½ de celle déclaré par Bisch qui est de 22% (Bisch, 2012)

#### IV. Traitement de substitution par la méthadone

La dose initiale selon le programme de méthadone au niveau du centre de Blida était de 10 mg par jour chez tous les patients. Cette dose est nettement inférieure à la dose initiale de l'étude de Cassidy qui variait de 20 à 50 mg par jour (Cassidy, 1972). Elle est également inférieure à celle de l'étude de Torrents qui était généralement comprise entre 20 et 30 mg /j (Torrents, 2018). Ces dernières valeurs sont conseillées par la plupart des lignes directrices (VIDAL, 2021 ; Maas et *al.*, 2003 ; ANSM, 2019 ; OFDT, 2014).

La dose initiale dans notre cas était faible cela peut être dû au fait que l'administration de la méthadone dans le traitement de substitution aux opiacés reste nouveau en Algérie et les prescripteurs préfèrent rester prudents pour éviter les risques de toxicité.

La dose d'entretien chez nos 36 patients était : une patiente (3%) a reçue 20 mg, cette valeur est nettement inférieure au pourcentage des patients de l'étude de Mouly et al, qui est 26% qui ont reçue 20mg comme dose d'entretien, 50% de notre population ont reçue 40 mg, valeur supérieure voir le double à celle de Mouly qui est seulement 25% qui ont eu 40 mg. Alors qu'une dose de 60 mg par jour a le même pourcentage des patients chez les deux études (la notre et celle de Mouly et son équipe) et est égale à 25%. Mais la valeur de la dose de maintien selon Mouly et al, pouvait aller jusqu'à  $214 \pm 67,7$  mg par jour (Mouly et *al.*, 2015).

Nous retenons que la dose de méthadone est très variable. Par exemple, pour obtenir la concentration plasmatique de méthadone recommandée de 250 ng/ml, des doses aussi faibles que 55 mg/j ou aussi élevées que 921 mg/j peuvent être nécessaires chez un patient de 70 kg sans aucune comédication (Li et *al.*, 2008). Par conséquent, la posologie optimale est généralement le résultat de plusieurs mois d'ajustement de dose, et les cliniciens ont besoin de biomarqueurs prédictifs de la dose cible individuelle.

Notons que les médecins prescripteurs du service de psychiatrie-addictologie de l'EHS Frantz Fanon de Blida ont eu beaucoup de difficultés pour l'ajustement des posologies de méthadone à cause de la pénurie de ce médicament depuis Janvier 2022. Ils étaient obligés de réduire considérablement les doses, justes pour maintenir les malades sous ce traitement et ils n'ont pas pu augmenter les doses d'entretien au-delà de 60 mg/j.

## V. Risques liés au traitement par la méthadone

### V.1 Effets indésirables liés au traitement

75% de notre population **ont tous eu des effets secondaires** suite à l'utilisation de la méthadone. Cette valeur est très élevée en comparant avec l'étude de Kleber où il n'y avait aucun effet indésirable autre que la constipation n'a été observée (Kleber, 2008). Pareil pour l'étude de Faye et Desclaux, où seulement quelques patients qui déplorent certains effets indésirables tels que « constipation et insomnie » en début de traitement tandis que d'autres se plaignent « d'une baisse de la libido (Faye et Desclaux, 2019). Mais comparable à celle trouvée par Torrents et al, qui est égal à 80% (Torrents et al., 2018). Alors que d'après l'étude de Cassidy, les effets secondaires ont été ressentis par tous les patients (Cassidy, 1972).

L'**anxiété** est l'effet le plus marquant dans notre échantillon. Il a été rapporté chez 10 patients avec un pourcentage de 28%, dont la moitié (5 patients) ont été tous diagnostiqués d'une dépression. (La dépression était toujours associée à l'anxiété). Des valeurs proches à celles trouvées par Caldéron et son équipe qui est de 24% des patients qui ont rapporté des troubles anxio-dépressifs. (Caldéron et al., 2004).

Notre enquête a révélé 8% de patients qui ont eu une **constipation** (soit 3/36 patients), valeur nettement inférieure à celle trouvée par Cassidy qui est de 46.8% (Cassidy, 1972). Selon Torrents et al, 32% de leurs patients ont souffert d'une constipation (Torrent et al., 2018).

Et même selon la littérature, la majorité des patients sous méthadone souffrent de la constipation et doivent s'astreindre à modifier leur diète et à prendre des laxatifs en cas de nécessité (Lauzon, 2011).

6% seulement de notre échantillon ont eu une **hypersudation**. Cette valeur est extrêmement inférieure à celle déclarée par Cassidy (62,5%) (Cassidy, 1972). Selon la littérature, la majorité des consommateurs d'opiacés connaissent le problème de la transpiration excessive (Velasategui et Clermont, 2012). L'hypersudation, en particulier matinale, serait plus fréquente sous méthadone (48 % des patients en auraient pâti) alors que 9 % s'en plaindraient sous buprénorphine (Mallaret, 2004). Une fois stabilisé avec un traitement par la méthadone, l'hypersudation est l'effet secondaire le plus fréquemment constaté. Cette dernière peut, dans certains cas, devenir un sérieux handicap (difficulté de réinsertion, recherche de travail, relations...) (Meili et al., 2007).

8% des patients de notre étude ont déclaré **une anorexie** (manqué d'appétit). Une valeur faible par rapport à l'étude de Torrents et al, où entre 43 et 45% des patients ont déclaré un manque d'appétit (Torrents et *al.*, 2018).

53% de la population **ont gagné du poids**. C'est un pourcentage proche à celui trouvé par Caldéron et al, qui est égale à 58% (Caldéron et *al.*, 2004). Ces derniers mentionnent que les personnes sous méthadone sont deux à trois fois plus nombreuses à avoir une prise de poids par rapport aux personnes sous d'autres médicaments de substitutions (Caldéron et *al.*, 2004).

Sur le plan de **l'altération de la libido**, 6% de l'échantillon rapporte une baisse de la libido, valeur inférieure à celle donnée par l'étude de Torrents et al, qui est entre 30 et 34% des patients qui ont eu une baisse de la libido comme l'effet génito-urinaires le plus fréquemment décrit (Torrents et 2018), inférieure également à celle décrite par Bisch qui trouve que 45% (52,4% des femmes et 41,0% chez les hommes) ont eu une baisse de la libido (Bisch, 2012).

3% de notre population, soit un patient seulement a eu comme effet hormonale, une **hyperprolactinémie**. Dans la littérature et d'après l'étude de Lafisca et al, faite en 1981 sur 25 hommes, ils ont constaté que la prolactine était sensiblement augmentée chez de nombreux sujets (Lafisca et *al.*, 1981). Selon une étude récente faite en 2020, Il y avait des preuves de changements hormonaux induits par la méthadone, des perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique et de dysfonctionnement sexuel (Ortman et Siegel, 2020).

20% de notre population ont eu des troubles du sommeil représenté exclusivement par des **insomnies**. Cette valeur est inférieure à celle trouvée par Torrents et son équipe, elle varie entre 49 et 53% de leurs populations qui ont eu des perturbations du sommeil (Torrents et *al.*, 2018). Alors que selon Cassidy, 46.8% des patients de son enquête ont eu une somnolence comme trouble du sommeil (Cassidy, 1972). Alors que selon la littérature la sédation peut paradoxalement laisser la place à une agitation ou à une insomnie (Mallaret, 2004).

En général dans notre étude, **les symptômes les plus courants** étaient l'anxiété, le gain du poids, les insomnies et la dépression. Selon Torrents et al, étaient l'asthénie, les troubles du sommeil, les sueurs nocturnes, le manque d'appétit, la dyspnée, les troubles de la libido, la dysménorrhée, les maux de tête, la paresthésie et la constipation (Torrents et *al.*, 2018). D'après Cassidy la transpiration, la constipation et la somnolence étaient de loin les effets secondaires les plus courants, et aucun n'a amené un patient à cesser de prendre de la méthadone (Cassidy, 1972). Schoofs et *al.*, (2013) ; Macey et *al.*, (2013) signalent qu'entre 10 à 26 % des patients

sous méthadone présentent des symptômes, en particulier la transpiration, la sédation, l'irritabilité et les troubles gastro-intestinaux.

## V.2 Facteurs associés aux effets secondaires

Les facteurs associés aux effets secondaires sont le sexe féminin, les jeunes, les sans-abris, les sans emploi, avec une dépendance ancienne, une dose élevée de méthadone (Wolf et *al.*, 2000 ; Torrents, 2018), une adhérence médiocre, un syndrome de sevrage (Torrents, 2018), et une co-addiction avec les benzodiazépines, la cocaïne et les opioïdes (Zador et Farrell, 2006 ; Karch et Stephens, 2000).

### V.2.1 Influence de l'âge, sexe, statut professionnel et dose administrée de méthadone

Selon notre étude :

- On a eu des patients traités par des doses élevées de méthadone (60 mg/j) mais qui n'ont pas eu d'effets indésirables alors que ceux traités par des doses de 20 – 30 mg/j ont présenté des effets indésirables.
- Concernant l'influence du sexe féminin sur la fréquence des effets indésirables, notre population d'étude comporte une seule femme donc on ne peut pas conclure.
- A Propos l'influence de l'emploi sur l'apparition des effets indésirables. Des 27 patients qui ont eu des effets indésirables, seulement 7/27 patients soit 26% sont sans emploi, alors que les 70% (soit 19/27) sont tous des employés. Ce qui n'est pas le cas selon la littérature.

Cette discordance entre les résultats de notre étude et les données de la littérature concernant les facteurs associés aux effets indésirables de la méthadone, peut-être expliquée par la taille relativement petite de notre échantillon, ou un défaut de déclaration des patients traités par la méthadone ou probablement liée à l'absence d'enregistrement systématique de la part des médecins traitants de tous les effets secondaires pouvant être liés à la méthadone. Ou peut-être l'absence de la mise à jour des données socio-professionnelles des patients.

- En ce qui concerne le risque d'apparition des effets indésirables et le jeune âge, 74% soit 20/27 patients qui ont des effets indésirables sont tous des jeunes (moins de 36 ans), alors que seulement 26% soit 7/27 sont relativement âgés. Ceci concorde positivement avec ce qui a été trouvé dans la littérature d'où le jeune âge constitue un facteur de risque d'apparition des effets indésirables.

En fait, il est recommandé aux cliniciens d'anticiper et de surveiller régulièrement l'apparition d'éventuels effets indésirables chez les patients sous méthadone, car des différences individuelles peuvent modérer la manière dont les patients répondent au traitement (Walton et *al.*, 2015).

### V.2.2 Influence de la co-addiction et des interactions médicamenteuses sur les effets secondaires de la méthadone

En ce qui concerne la prise d'autres médicaments en parallèle avec la méthadone, la moitié de notre population ont pris d'autres médicaments hors la méthadone (la durée de la prise de ces médicaments est environ d'un mois mais ce n'était pas mentionné pour tous les patients) :

**14%** des patients ont reçu une prescription de **benzodiazépine ou apparentée**, valeur inférieure à celle déclaré par Pradel et son équipe qui est égale à 40% (Pradel et *al.*, 2001), inférieure également à celle trouvée par Moulay et *al.*, (2015) qui est égale à 37%. Selon Pradel et *al.*, (2001), la place des benzodiazépines dans le traitement des personnes bénéficiant d'une substitution aux opiacés pose de nombreuses questions (prise en compte insuffisante de la dépendance aux benzodiazépines dans la prise en charge initiale d'une poly toxicomanie, report de la dépendance aux opiacés vers une dépendance aux benzodiazépines, prescriptions justifiées par la présence d'une comorbidité psychiatrique).

Vu le manque d'informations sur la prise d'autres médicaments hors la méthadone, on n'a pas pu faire une synthèse répondant à nos objectifs. Mais selon la littérature l'utilisation de benzodiazépines par les patients en traitement d'entretien à la méthadone est associée à un tableau clinique plus complexe et peut influencer négativement les résultats du traitement (Brands et *al.*, 2008). Idem pour l'enquête de Torrents et *al.*, (2018), ils ont constaté que les patients utilisateurs (consommateurs) de benzodiazépines ont présenté un nombre significativement plus élevé de symptômes. Les auteurs recommandent d'être prudents vis-à-vis de la prescription concomitante de benzodiazépines et de méthadone vu le risque de dépression respiratoire augmenté (Milcent et *al.*, 2019).

5 patients, soit **14%** se sont vu prescrire de **l'hydroxyzine** pour les insomnies, médicament qui est contre indiqué en association avec la méthadone en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe (ANSM, 2021). Mais aucun effet indésirable ou toxicité cardiaque de ce genre n'a été signalé chez notre population d'étude.

33% des patients ont pris **des antidépresseurs** dont le 1/3 des prescriptions était de la famille des ISRS (fluoxétine, paroxétine et sertraline). Mais selon Favrat, (2001), si l'administration d'un antidépresseur de la classe des ISRS est envisagée chez un patient sous méthadone, le citalopram et la sertraline seront préférés à la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, en raison d'un risque moindre d'interactions médicamenteuses. Alors que la ½ des prescriptions des antidépresseurs étaient l'amitriptyline et clomépramine de la famille des inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine, dont l'association avec la méthadone fait l'objet d'une association à prendre en compte car il y a risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique (ANSM, 2021).

14% des patients ont pris la **lévomépromazine** (antipsychotique) qui est déconseillé d'être pris avec la méthadone car il y a risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe (ANSM, 2021). Selon Milcent et *al.*, (2019), la mortalité est augmentée en cas de traitement par benzodiazépines et antipsychotiques avec la méthadone.

L'étude du cas-contrôle sur 16 ans de Leece et *al.*, (2015), montre que la mortalité est doublée en cas de coprescription de méthadone et de médicaments psychotropes.

Un patient seulement a pris de **l'oméprazol**. Son interaction avec la méthadone n'est démontrée que chez l'animal (augmentation des taux plasmatiques de méthadone et possible effet sur l'absorption intestinale de méthadone) (Favrat, 2001).

En général on n'a pas pu déterminer l'existence/absence d'une relation liant l'apparition de ou des effets indésirables et la prise d'autres médicaments avec la méthadone, vu le faible effectif et le manque d'information/données sur le dossier de patient.

Il est à signaler qu'un patient de notre étude a déclaré qu'il consomme encore de l'alcool avec son traitement de substitution. D'après Mouly et *al.*, (2015), il est également connu de la pratique clinique que les patients recevant du MMT consomment encore de l'alcool et divers psychotropes qui peuvent avoir un impact sur l'élimination de la méthadone, mais il est rarement évalué dans les essais cliniques.

Dans notre échantillon nous n'avons trouvé aucun cas de toxicité, peut-être à cause de la faible dose de la méthadone qui est utilisée.

## **LIMITES DE L'ETUDE**

---

### **Limites de l'étude**

- Le caractère rétrospectif de notre étude est l'un des points faibles car on ne fait que constater ce qui a été établi.
- Les dossiers médicaux des patients sont incomplets ainsi qu'absence de leur mise à jour.
- L'absence du dosage de la méthadone sanguine (incapacité de diagnostiquer une intoxication).
- La non disponibilité du traitement (rupture de stock le 11 avril 2022), chose qui a empêcher d'augmenter les doses au-delà de 60mg.
- L'absence de grade concernant les effets indésirables et les toxicités.

## **CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES**

---

### **Conclusion générale et perspectives**

La méthadone est le traitement de substitution le plus utilisé dans le monde, récemment introduit en Algérie après avoir prouvé son efficacité à travers le monde, mais peut induire beaucoup d'effets iatrogènes, certains d'entre eux peuvent mettre le pronostic vital en jeu.

Ce mémoire avait pour ambition d'évaluer les risques liés à l'utilisation de la méthadone ainsi qu'identifier les populations à risque et étudier les facteurs pouvant potentialiser ces risques.

Afin d'atteindre ces objectifs nous avons fait une enquête auprès de la population toxicomane utilisant une fiche de renseignement remplis à partir des dossiers médicaux des patients.

Les effets indésirables qu'ont développés nos patients étaient principalement l'anxiété, le gain du poids, les insomnies et la dépression. Quant aux toxicités aucun cas n'a été signalé. Il s'agissait globalement d'effets similaires à ceux décrits dans la littérature mais avec des fréquences différentes, cela pourrait être expliqué par un défaut de déclaration des patients traités par la méthadone ou probablement liée à l'absence de signalisation et d'enregistrement systématique de la part des médecins traitants, de tous les effets secondaires pouvant être liés à l'usage de ce médicament.

Pour ce qui est l'identification des populations à risque et les facteurs pouvant potentialiser ces risques liés à l'utilisation de la méthadone, on a eu une discordance entre les résultats de notre étude et les données de la littérature. Ceci est peut-être expliqué par la taille relativement petite de notre échantillon.

Vu que la méthadone est une molécule nouvellement introduite en Algérie dans le cadre d'une expérience pilote, il devient plus que nécessaire que les médecins traitants soient très vigilant lors de l'administration de ce médicament ainsi que lors du suivi des patients traités, particulièrement en ce qui concerne l'enregistrement de chaque effet indésirable déclaré par le patient ainsi que lors de la prescription d'autres médicaments en parallèle.

Il faut aussi mettre en place un suivi thérapeutique pharmacologique, instaurer un système de pharmacovigilance et établir l'éducation thérapeutique des patients qui doivent également être responsabilisés vis-à-vis de la dangerosité du traitement qui est mis à leur disposition. Ainsi le patient doit être informé des risques liés à ce traitement avant de l'entamer.

## **CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES**

---

En fin, il serait intéressant d'étendre cette étude afin d'évaluer les risques liés à l'utilisation de la méthadone à plus grande échelle, et ceci en incluant le suivi thérapeutique et pharmacologique, ainsi que de rechercher les facteurs de risque de toxicité et des effets indésirables de la méthadone dans une optique d'en réduire les incidences chez la population à risque.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

### Références bibliographiques

- Alinejad, S., Ghaemi, K., Abdollahi, M., & Mehrpour, O. (2016). Nephrotoxicity of methadone: a systematic review. *Springerplus*, 5(1), 1-9.
- Alinejad, S., Kazemi, T., Zamani, N., Hoffman, R. S., & Mehrpour, O. (2015). A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI journal*, 14, 577.
- ALKAN, S., DEMONCEAU, N., & LEWIN, M. (2018). L'image du mois: Atteinte isolée et retardée des ganglions de la base après intoxication à la méthadone. *Revue Médicale de Liège*, 10(73), 485-487.
- Alvarez, J. C. (2009). Le dépistage immunochimique des médicaments substitutifs de l'héroïne et autres opioïdes. In *Annales de Toxicologie Analytique* (Vol. 21, No. 1, pp. 13-19). EDP Sciences.
- Anselmo, M., Rainho, A. C., do Carmo Vale, M., Estrada, J., Valente, R., Correia, M., & Barata, D. (2006). Methadone intoxication in a child: toxic encephalopathy?. *Journal of child neurology*, 21(7), 618-620.
- Ansermot, N., Albayrak, Ö., Schläpfer, J., Crettol, S., Croquette-Krokar, M., Bourquin, M., De glon, J., Faouzi, M., scherbaum, N., & Eap, C. B. (2010). Substitution of (R, S)-methadone by (R)-methadone: impact on QTc interval. *Archives of internal medicine*, 170(6), 529-536.
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé en France (2018).
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé en France (2019).
- ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et d'autres produits de santé (2021).
- ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et d'autres produits de santé (2022).
- Authier, N., Bonnet, N., Pfau, G., Robinet, S., Sarram, S., & Fournier, G. (2011). Prescription et dispensation de la méthadone (sirop et gélule): questions-réponses. *Le Flyer*, 45, 17-27.
- Barbosa, J. O., Garcia, M. A., & Garcia, J. B. S. (2015). Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication. *Revista Dor*, 16, 60-66.
- Bartoli, M., Berny, C., Danel, V., Delahaye, A., Desch, G., Guitton, J., ...& Capolaghi, B. (2012, July). Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves. In Annales de biologie clinique (Vol. 70, No. 4, pp. 431-450).
- Baumler E. (1992) Die GrossenMedikamente. Gustav LubbeVerlag, BergischGladbach.
  - Baxter Sr, L. E., Campbell, A., DeShields, M., Levounis, P., Martin, J. A., McNicholas, L. & Wilford, B. B. (2013). Safe methadone induction and stabilization: report of an expert panel. *Journal of addiction medicine*, 7(6), 377-386.
  - Bensakhria.A. "Analytical toxicology." 4 Avril 2017.
  - Berger, P., Baudouin, O., & Poiron, L. (2016). Intoxication aiguë à l'héroïne et à la méthadone : neuropathie et rhabdomyolyse sévère sans atteinte rénale. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 28(3), 256.
  - Bernard, J. P., Opdal, M. S., Karinen, R., Mørland, J., &Khiabani, H. Z. (2007). Relationship between methadone and EDDP (2-ethylidene-1, 5-dimethyl-3, 3-diphenylpyrrolidine) in urine samples from Norwegian prisons. *European journal of clinical pharmacology*, 63(8), 777-782
  - Bézie, Y., Talon, V., Lillo, A., Illier, C., Billaud, E., Prognon, P., &Boutouyrie, P. (2004). Compliance with methadone-based substitutive treatment: a proposed model based on immunoassay urinary sample screening. *Therapeuticdrug monitoring*, 26(3), 271-276.
  - Bileviciute-Ljungar, I., Häglund, V., Carlsson, J., & von Heijne, A. (2014). Clinical and radiological findings in methadone-induced delayed leukoencephalopathy. *Journal of rehabilitation medicine*, 46(8), 828-830.
  - Binchy, J. M., Molyneux, E. M., & Manning, J. (1994). Accidental ingestion of methadone by children in Merseyside. *BMJ: British Medical Journal*, 308(6940), 1335.
  - Biomnis-précis de biopathologie analyses médicales spécialisées (2013) Méthadone, 1-2
  - Bisch, M. (2012). Dysfonctions sexuelles sous traitement substitutif opiacé par méthadone : étude clinique (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
  - Bodmer, M., Haschke, M., &Dickenmann, M. (2013). Les médicaments dans l'insuffisance
  - Boglione-Kerrien, C., Furet, Y., Bachellier, J., Paintaud, G., &Autret-Leca, E. (2007), Methadone blood assay by the FPIA technique: application to the monitoring of

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- patients in maintenance treatment to opiates. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 65, No. 1, pp. 51-57).
- Bourlière, M., Fontaine, H., Yazdanpanah, Y., Piroth, L., & Benhamou, Y. (2007). Co-infection avec les hépatites virales. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*, 1(1), 38-50.
  - Bouquié, R., Hernando, H., Deslandes, G., Daho, A. B. M., Renaud, C., Grall-Bronnec, M., Dailly, E. & Jolliet, P. (2015). Chiral on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay for quantification of (R) and (S) enantiomers
  - Boyer, E. W. (2012). Management of opioid analgesic overdose. *New England Journal of Medicine*, 367(2), 146-155
  - Brands, B., Blake, J., Marsh, D. C., Sproule, B., Jeyapalan, R., & Li, S. (2008). The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *Journal of addictive diseases*, 27(3), 37-48.
  - Branget, F., et Barbier, G., (2011). RAPPORT D'INFORMATION n° 699 sur les toxicomanies (TOME I), 200p.
  - Brisacier, A. C., & Collin, C. (2014). Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes : Les traitements de substitution aux opiacés en France: données récentes. Tendances.
  - Brooks, D. E., Roberge, R. J., & Spear, A. (1999). Clinical nuances of pediatric methadone intoxication. *Veterinary and human toxicology*, 41(6), 388-390.
  - Bunten, H., Liang, W. J., Pounder, D., Seneviratne, C., & Osselton, M. D. (2011). CYP2B6 and OPRM1 gene variations predict methadone-related deaths. *Addiction biology*, 16(1), 142-144.
  - Caer, y., Gerbaud, C., (2012). Instauration du traitement et adaptation de la posologie de méthadone dans le traitement de substitution opiacée. Le Flyer n°49.
  - Cairns, T., Hill, V., Schaffer, M., & Thistle, W. (2004). Removing and identifying drug contamination in the analysis of human hair. *Forensic Science International*, 145(2-3), 97-108.
  - Caldéron, C., Guichard, A., Maguet, O., & Lert, F. (2004). Du point de vue des usagers, quels sont les effets, les bénéfices et les difficultés suscités par les traitements de substitution aux opiacés ? In : *Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes*

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- des opiacés : place des traitements de substitution. *Alcoologie et addictologie*, 26(4S), 61S-74S.
- CAMH : Centre de toxicomanie et de santé mentale. (2004). *Entretien à la méthadone : Guide de traitement à l'intention des pharmaciens (2e éd.)* (A.K.P Isaac, éd.) (Catalogage avant publication de la Bibliothèque nationale du Canada.)
  - Caplehorn, J. R., & Drummer, O. H. (2002). Fatal methadone toxicity: signs and circumstances, and the role of benzodiazepines. *Australian and New Zealand journal of public health*, 26(4), 358-362.
  - Cassidy, W. J. (1972). Maintenance methadone treatment of drug dependency. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 17(2), 107-115.
  - Chalabianloo, F., Westin, A. A., Skogvoll, E., Bramness, J. G., & Spigset, O. (2019). Methadone serum concentrations and influencing factors: a naturalistic observational study. *Psychopharmacology*, 236(11), 3159-3167.
  - Chen, C. H., Wang, S. C., Tsou, H. H., Ho, I. K., Tian, J. N., Yu, C. J., ... & Liu, Y. L. (2011). Genetic polymorphisms in CYP3A4 are associated with withdrawal symptoms and adverse reactions in methadone maintenance patients. *Pharmacogenomics*, 12(10), 1397-1406.
  - Chevalier, C., & Nguyen, A. (2017). Approche globale du traitement de substitution aux opioïdes. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(569), 23-30.
  - Chikhi-Chorfi, N., Galons, H., Pham-Huy, C., Thevenin, M., Warnet, J. M., & Claude, J. R. (2001). Selective antibodies to methadone enantiomers: Synthesis of (R)- and (S)-methadone conjugates and determination by an immune-enzymatic method in human serum. *Chirality: The Pharmacological, Biological, and Chemical Consequences of Molecular Asymmetry*, 13(4), 187-192.
  - Chou, R., Cruciani, R. A., Fiellin, D. A., Compton, P., Farrar, J. T., Haigney, M. C. & Zeltzer, L. (2014). Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *The Journal of Pain*, 15(4), 321-337.
  - Codd, E. E., Shank, R. P., Schupsky, J. J., & Raffa, R. B. (1995). Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274(3), 1263-1270.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- COMPA: Committee for Methadone Program Administrators (1997). Regarding methadone treatment: a review. New York, NY
- Cone, E. J., Clarke, J., & Tsanaclis, L. (2007). Prevalence and disposition of drugs of abuse and opioid treatment drugs in oral fluid. *Journal of analytical toxicology*, 31(8), 424-433.
- Cone, E. J., Caplan, Y. H., Black, D. L., Robert, T., & Moser, F. (2008). Urine drug testing of chronic pain patients: licit and illicit drug patterns. *Journal of analytical toxicology*, 32(8), 530-543.
- Cooper, G., Wilson, L., Reid, C., Baldwin, D., Hand, C., & Spiehler, V. (2005). Comparison of GC-MS and EIA results for the analysis of methadone in oral fluid. *Journal of Forensic Science*, 50(4), 928-932.
- Cooper, G., Wilson, L., Reid, C., Baldwin, D., Hand, C., & Spiehler, V. (2005). Comparison of Cozart® microplate ELISA and GC-MS detection of methadone and metabolites in human hair. *Journal of analytical toxicology*, 29(7), 678-681.
- Copeman AJ & Robins AW. (2000) A fatal case of methadone toxicity. Is obesity implicated? *Arch Dis Child*; 82 (Suppl 1):A9.
- Cordonnier, L., Declèves, X., Touzeau, D., & Noble, F. (2006). Comment les propriétés pharmacologiques de la méthadone et de la buprénorphine expliquent leur intérêt en tant que traitement de substitution ?. *Courrier Addict*, 8(1), 15-19
- Corkery, J. M., Schifano, F., Ghodse, A. H., & Oyefeso, A. (2004). The effects of methadone and its role in fatalities. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19(8), 565-576.
- Cousins, G., Teljeur, C., Motterlini, N., McCowan, C., Dimitrov, B. D., & Fahey, T. (2011). Risk of drug-related mortality during periods of transition in methadone maintenance treatment: a cohort study. *Journal of substance abuse treatment*, 41(3), 252-260.
- CPSO : The College of Physicians and Surgeons of Ontario (2011). The governing body for medical doctors in Ontario, Canada.
- Crettol, S., Déglon, J. J., Besson, J., Croquette-Krokkar, M., Gothuey, I., Hämmig, R., & Eap, C. B. (2005). Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 78(6), 593-604.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Crettol, S., Déglon, J. J., Besson, J., Croquette-Krokar, M., Hämmig, R., Gothuey, I., & Eap, C. B. (2006). ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 80(6), 668-681.
- Crettol, S., Besson, J., Croquette-Krokar, M., Hämmig, R., Gothuey, I., Monnat, M., & Eap, C. B. (2008). Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment. *Progress in Neuro-Psycho-pharmacology and Biological Psychiatry*, 32(7), 1722-1727.
- Dang-Vu, P. M., Magnin, C., Boiteux, J., Louis-Joseph, D., & Dang-Vu, C. (2010). Expérience de la méthadone gélule au CSST de Besançon. Premier bilan. *Alcoologie et addictologie*, 32(2), 133-139.
- Darke, S., Sims, J., McDonald, S., & Wickes, W. (2000). Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction*, 95(5), 687-695.
- DeBoer LG, Engebretsen KM, & Harris CR. (2001). Paroxysmal sympathetic storm (diencephalic seizures) following methadone overdose (abstract). *J Toxicol-Clin Toxicol*; 39:314.
- Degenhardt, L., Randall, D., Hall, W., Law, M., Butler, T., & Burns, L. (2009). Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. *Drug and alcohol dependence*, 105(1-2), 9-15.
- De Grossouvre, N. D., Monplaisi, P., Laffargue, N., & Poulain, P. (2014). Équilibration de la douleur en soins palliatifs chez un patient atteint de cancer par une analgésie autocontrôlée par méthadone : une alternative possible à la prise de doses fixes. *Douleurs : Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 15(5), 244-247.
- De Haro, L.,(2010). Méthadone AP-HP ® gélule et sirop : Rapport après 24 mois de commercialisation de la forme gélule. CAPTV de Marseille (France). 1-35.
- De Montjoye, B. B., & Ferrand, I. (2006). La mise en route d'un traitement par méthadone : un océan de rêves et d'angoisses. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 164, No. 8, pp. 692-695). Elsevier Masson.
- Denooz, R. (2010). Intérêt Clinique et économique du suivi thérapeutique pharmacologique pour des médicaments habituellement non contrôlés. Thèse réalisée en vue de l'obtention du grade de docteur en Sciences Biomédicales et pharmaceutiques. Université de Liège (France). Page 1-36

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- De Vos, J. W., Ufkes, J. G., Kaplan, C. D., Tursch, M., Krause, J. K., van Wilgenburg, H., & Staib, A. H. (1998). L-methadone and D, L-methadonein methadone maintenance treatment: a comparison of therapeutic effectiveness and plasma concentrations. *European addiction research*, 4(3), 134-141.
- Dole, V. P., & Nyswander, M. (1965). A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride. *Jama*, 193(8), 646-65.
- Duverneuil, C., Etting, I., Mathieu, B., Paraire, F., de la Grandmaison, G. L., Raimbault, C., ... & Alvarez, J. C. (2005). Intérêt des analyses toxicologiques lors d'une recherche des causes de décès (résultats de 358 analyses). In *Annales de Toxicologie Analytique* (Vol. 17, No. 3, pp. 187-193). EDP Sciences.
- Eap, C. B., Buclin, T., & Baumann, P. (2002). Inter-individual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clinical pharmacokinetics*, 41(14), 1153-1193.
- Eap, C. B., Crettol, S., Rougier, J. S., Schläpfer, J., SintraGrilo, L., Déglon, J. J., ... and Abriel, H. (2007). Stereo-selective block of HERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(5), 719-728.
- Edel, Y., Nguyen, A-H., and Pfau, G. (2021). Le point clés de votre traitement par la méthadone. *Laboratoire Bouchara-Recordati.*, 12p.
- Eissenberg, T., Bigelow, G. E., Strain, E. C., Walsh, S. L., Brooner, R. K., Stitzer, M. L., & Johnson, R. E. (1997). Dose-related efficacy of levomethadyl acetate for treatment of opioid dependence: a randomized clinical trial. *Jama*, 277(24), 1945-1951.
- Eizadi-Mood, N., Naeini, S. A. H. M., Hedaiaty, M., Sabzghabae, A. M., & Moudi, M. (2016). Prevalence of pulmonary edema among the deceased cases with acute Methadone poisoning: A report from Iran. *Journal of research in pharmacy practice*, 5(4), 290.
- ElSohly, M. A., Feng, S., & Murphy, T. P. (2001). Analysis of methadone and its metabolites in meconium by enzyme immunoassay (EMIT®) and GC-MS. *Journal of analytical toxicology*, 25(1), 40-44.
- Erhahart G et Ruschig H. (1972) *Arzneimittel Entwicklung Wirkung Darstellung*, Band 1, *Therapeuticamit Wirkung auf das Zentral Nervensystem*. Verlag Chemie, Weinheim.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Eslami, M., Shareef, H., Mohamed, A., &Khajehzadeh, M. (2011, June). Coordinated design of PSS and SVC damping controller using CPSO. In 2011 5th International Power Engineering and Optimization Conference (pp. 11-16). IEEE.
- Fanoë, S., Hvidt, C., Ege, P., & Jensen, G. B. (2007). Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart*, 93(9), 1051-1055.
- Favrat, B. (2001). Themes du journal : methadone : interactions pharmacologiques opiaces et douleurs chroniques. Flash addiction.
- Faye, R. A., & Desclaux, A. (2019, March). La prise en charge des consommateurs de drogues injectables à Dakar : succès et échecs de la méthadone vus par les patients et les soignants. In Régulations, Marchés, Santé : interroger les enjeux actuels du médicament en Afrique. Actes du colloque de Ouida, Bénin, Mars 2018.
- Ferrari, A., Coccia, C. P. R., Bertolini, A., &Sternieri, E. (2004). Methadone metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Research*, 50(6), 551-559.
- Foley, K. M., & Houde, R. W. (1998). Methadone in cancer pain management: individualize dose and titrate to effect. *Journal of clinical oncology*, 16(10), 3213-3215.
- Fonseca, F., Gratacos, M., Escaramis, G., De Cid, R., Martín-Santos, R., Fernandez-Espejo, E., ... &Torrens, M. (2010). Response to methadone maintenance treatment is associated with the MYOCD and GRM6 genes. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 14(3), 171-178.
- Fonseca, F., Gratacos, M., Escaramis, G., De Cid, R., Martín-Santos, R., Fernandez-Espejo, E., ... &Torrens, M. (2010). Response to methadone maintenance treatment is associated with the MYOCD and GRM6 genes. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 14(3), 171-178.
- Ford, Ch., Halliday, K., Lawson, E & Browne, E. (2011). Royal college of general practitioners. Guidance for the use of substitute prescribing in the treatment of opioid dependence in primary care. 1st edition.
- Fullerton, C. A., Kim, M., Thomas, C. P., Lyman, D. R., Montejano, L. B., Dougherty, R. H., ... & Delphin-Rittmon, M. E. (2014). Medication-assisted treatment with methadone: assessing the evidence. *Psychiatric services*, 65(2), 146-157.
- Gao, L., Dimitropoulou, P., Robertson, J. R., McTaggart, S., Bennie, M., & Bird, S. M. (2016). Risk-factors for methadone-specific deaths in Scotland's methadone-

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- prescription clients between 2009 and 2013. *Drug and Alcohol Dependence*, 167, 214-223.
- Garrido, M.J., & Trocóniz, I.F. (1999). Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 42(2), 61-66.
  - Gayle, M. O., Ryan, C. A., & Nazarali, S. (1991). Un usual cause of methadone poisoning. *Acta Pædiatrica*, 80(4), 486-487.
  - Gentile, G., Frauger, E., Giocanti, A., Pauly, V., Orleans, V., Amaslidou, D & Micallef, J. (2016). Caractéristiques des sujets sous traitement de substitution vus en médecine générale d'après l'enquête nationale OPEMA 2013. *Thérapies*, 71(3), 307-313.
  - George, S., Parmar, S., Meadway, C., & Braithwaite, R. A. (2000). Application and validation of a urinary methadone metabolite (EDDP) immunoassay to monitor methadone compliance. *Annals of clinical biochemistry*, 37(3), 350-354.
  - Gerlach, R. (2002). Drug-substitution treatment in Germany: a critical overview of its history, legislation and current practice. *Journal of Drug Issues*, 32(2), 503-522.
  - Goodman L, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC . (2011). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. Twelfth ed. New York McGraw-Hill Medical.
  - Gorman, A. L., Elliott, K. J., & Inturrisi, C. E. (1997). The d-and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neuroscience letters*, 223(1), 5-8.
  - Gourevitch, M. N., & Friedland, G. H. (2000). Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection. *The Mount Sinai journal of medicine*, 67, 429-36.
  - Green, H., James, R. A., Gilbert, J. D., Harpas, P., & Byard, R. W. (2000). Methadone maintenance programs-a two-edged sword?. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 21(4), 359-361.
  - Haddad, L. M., Shannon, M. W., & Winchester, J. F. (Eds.). (1998). *Clinical management*.
  - Hajj, A. (2012). Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse aux opioïdes dans le traitement de la douleur et les traitements de substitution (Doctoral dissertation, Université René Descartes-Paris V ; Université Saint-Joseph (Beyrouth)).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Hardouin, I., Picard, S., Czapiuk, G., Danis, J., Joffin, I., Denis-Karoui, D., Thai, R., & Copel, L. (2020). Ateliers B–mardi 1er septembre–16h00. Compte-rendu des Actes, 52(5), 21.
- HAS : Haute Autorité de Santé.(2004). Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place de traitements de substitution
- HAS : Haute Autorité de Santé (2017). Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.
- HAS : Haute Autorité de Santé. (2019). Bon usage des antalgiques opioïdes. Prévention et prise en charge du mésusage et des surdoses d'opioïdes.
- HAS : Haute Autorité de Santé (2019). Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence, Méthadone.
- Hendra, T. J., Gerrish, S. P., & Forrest, A. R. W. (1996). Lesson of the Week: Fatal methadone overdose. *BMJ*, 313(7055), 481-482.
- Henry, J., & Volans, G. (1984). ABC of poisoning. Analgesics: opioids. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 289(6450), 990.
- Hiotis Michael. (2005). Méthadone. *Encyclopédie de toxicologie*. Deuxième édition. Page50
- Hoffman, J. R., Schriger, D. L., & Luo, J. S. (1991). The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. *Annals of emergency medicine*, 20(3), 246-252.
- Huguet, J. (2015). Études Métaboliques des Isoenzymes du Cytochrome P450 exprimées dans les ventricules de cœurs humains.
- Huisa, B. N., Gasparovic, C., Taheri, S., Prestopnik, J. L., & Rosenberg, G. A. (2013). Imaging of subacute blood–brain barrier disruption after methadone overdose. *Journal of Neuroimaging*, 23(3), 441-444.
- Humenuik, R., Ali, R., White, J., Hall, W. et Farrell, M. (2000). Actes d'un atelier d'experts sur l'induction et la stabilisation des patients à la methadone, 17-27.
- Hung, C. C., Chiou, M. H., Huang, B. H., Hsieh, Y. W., Hsieh, T. J., Huang, C. L., & Lane, H. Y. (2011). Impact of genetic polymorphisms in ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1 and DRD2 genes on methadone therapy in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics*, 12(11), 1525-1533.
- Ingold, R. (1985). Les cures héroïques Le traitement médical de la toxicomanie. Culture technique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Inturrisi, C. E., Colburn, W. A., Kaiko, R. F., Houde, R. W., & Foley, K. M. (1987). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 41(4), 392-401.
- Isbell H, Wikler A and Eddy N. (1947) Tolerance and addiction liability of 6-dimethylamino-4-4- diphenyl-heptanon-3 (méthadone). *Journal of the American Medical Association*, 135: 888-94.
- Jauffret-Roustide, M., Couturier, E., Le Strat, Y., Barin, F., Emmanuelli, J., Semaille, C., & Desenclos, J. C. (2006). Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France, étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004. *Bull Epidemiol Hebd*, 33, 244-7.
- Juhascik, M., Habel, S., Barron, W., & Behonick, G. (2006). Validation of an ELISA method for screening methadone in postmortem blood. *Journal of analytical toxicology*, 30(8), 617-620.
- Julio, B. G., Teresa, M., & Bascaran, B. (2012). Long term effectiveness of methadone maintenance treatments in persons with addiction to opiates. *Adicciones*, 24(3).
- Kaltenbach, K., Berghella, V., Finnegan, L. (1998). Dépendance aux opioïdes pendant la grossesse. Effet set gestion. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 25 (1):139–151
- Karch, S. B., & Stephens, B. G. (2000). Toxicology and pathology of deaths related to methadone: retrospective review. *Western Journal of Medicine*, 172(1), 11.
- Kim, H. K., & Nelson, L. S. (2012). Effectiveness of low dose naloxone to reverse respiratory depression in opioid intoxication. In *Clinical Toxicology* (Vol. 50, No. 7, pp. 577-578). 52
- Kleber, H. D. (2008). Methadone maintenance 4 decades later. *Jama*, 300(19), 2303-2305.
- Krantz, M. J., Martin, J., Stimmel, B., Mehta, D., & Haigney, M. C. (2009). QTc interval screening in methadone treatment. *Annals of internal medicine*, 150(6), 387-395.
- Laberke, P. J., & Bartsch, C. (2010). Trends in methadone-related deaths in Zurich. *International journal of legal medicine*, 124(5), 381-385.
- Lafisca, S., Bolelli, G., Franceschetti, F., Filicori, M., Flamigni, C., & Marigo, M. (1981). Hormone levels in methadone-treated drug addicts. *Drug and alcohol dependence*, 8(3), 229-234.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Larocque, A. (2012). Protocole de traitement de l'intoxication aiguë aux opioïdes. *Bulletin d'information toxicologique*, 28(4), 34-43
- Lauzon, P. (2011). Les effets indésirables des médicaments de substitution dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. *Drogues, santé et société*, 10(1), 51-91.
- Lee, A. C. & Lam, S. Y (2002). Non accidental methadone poisoning. *Clinical pediatrics*, 41(5), 365.
- Leece, P., Cavacuiti, C., Macdonald, E. M., Gomes, T., Kahan, M., Srivastava, (2015). A Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Predictors of opioid-related death during methadone therapy. *Journal of substance abuse treatment*, 57, 30-35.
- Les, Y. (2020). Monographie de produit y compris les renseignements sur les médicaments destinés aux patients.
- Levran, O., O'Hara, K., Peles, E., Li, D., Barral, S., Ray, B., ... & Kreek, M. J. (2008). ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Human molecular genetics*, 17(14), 2219-2227.
- Lewandowski, C (2019). *Le journal des femmes santé: Méthadone: effets secondaires, conseils pour le sevrage.*
- Li, Y., Kantelip, J. P., Schieveen, P. G. V., & Davani, S. (2008). Inter-individual variability of methadone response. *Molecular diagnosis & therapy*, 12(2), 109-124.
- Lin, C., Somberg, T., Molnar, J., and Somberg, J. (2009). The effects of chiral isolates of methadone on the cardiac potassium channel IKr. *Cardiology*, 113(1), 59-65.
- Linares, C. L., Decleves, X., Oppert, J. M., Basdevant, A., Clement, K., Bardin, C., & Mouly, S. (2009). Pharmacology of morphine in obese patients. *Clinical pharmacokinetics*, 48(10), 635-651.
- Lorenzo, J. A., & Weinstock, D. J. (1995). Pertinent medical intelligence: methadone ingestion in children. *Maryland medical journal (Baltimore, Md.: 1985)*, 44(1), 44-46.
- Lötsch, J., Skarke, C., Wieting, J., Oertel, B. G., Schmidt, H., Brockmöller, J., & Geisslinger, G. (2006). Modulation of the central nervous effects of levomethadone by genetic polymorphisms potentially affecting its metabolism, distribution, and drug action. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 79(1), 72-89.
- Louesse, C. (2010) Les risques liés au traitement de substitution aux opiacés par l'usage de méthadone.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Lu, W. J., Bies, R., Kamden, L. K., Desta, Z., & Flockhart, D. A. (2010). Methadone: a substrate and mechanism-based inhibitor of CYP19 (aromatase). *Drug metabolism and disposition*, 38(8), 1308-1313.
- Lugo, R. A., Satterfield, K. L., & Kern, S. E. (2005). Pharmacokinetics of methadone. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 19(4), 13-24.
- Maas, R., Adins, C., & Deveaux, M. (2003). Traitement de substitution par la méthadone : relations entre la posologie et les concentrations plasmatiques de méthadone et d'EDDP dosées par CLHP/SM. In *Annales de Toxicologie Analytique* (Vol. 15, No. 4, pp. 292-298). EDP Sciences.
- Macey, T. A., Weimer, M. B., Grimaldi, E. M., Dobscha, S. K., & Morasco, B. J. (2013). Patterns of care and side effects for patients prescribed methadone for treatment of chronic pain. *Journal of opioid management*, 9(5), 325.
- Makkar, J. K., Jain, K., & Singh, N. P. (2012). The starting dose. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 37(4), 461-462.
- Mallaret, M. (2004). Quels sont les effets indésirables-physiologiques et psychiques-propres à chacun des deux médicaments de substitution aux opiacés ? In : *Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution*. *Alcoologie et addictologie*, 26(4S), 92S-107S.
- Maremmani, I., Pacini, M., & Pani, P. P. (2011). Basics on addiction: a training package for medical practitioners or psychiatrists who treat opioid dependence. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 13(2), 5-40.
- Marillier, M., & Gaulier, J. M. (2019). Morphiniques: points essentiels de pharmacologie. *Alcoologie et Addictologie*, 41(2), 99-111.
- Marsousi, N., Ancrenaz, V., Daali, Y., Rudaz, S., Samer, C., & Desmeules, J. (2013). Influence des polymorphismes génétiques sur la variabilité de la réponse aux opioïdes. *Douleur et analgésie*, 26(4), 203-208.
- Mattick, R. P., Ali, R., & Lintzeris, N. (2009). *Pharmacotherapies for the treatment of opioid dependence: Efficacy, cost-effectiveness and implementation guidelines*. CRC Press.
- May E L and Jacobson A E. (1989) *The Committee on Problems of Drug Dependence: A legacy of the National Academy of Sciences. A historical account*. *Drug and Alcohol Dependence*, 23: 183-218.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Meili, D., Bruggmann, P., Hämmig, R., Herold, M., & Disler, T. (2007). Recommandations médicales pour les traitements basés sur la substitution des patients dépendants aux opioïdes. Société Suisse de Médecine de l'Addiction, SSAM.
- Mégarbane, B. (2016). Overdose aux opioïdes : présentation clinique et place de la naloxone. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 200(4-5), 843-856.
- Milan-Lobo, L., & Whistler, J. L. (2011). Heteromerization of the  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptors produces ligand-biased antagonism and alters  $\mu$ -receptor trafficking. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 337(3), 868-875.
- Milcent, F., Leemans, C., & Loas, G. (2019). La prescription de méthadone : un acte anodin?. *Rev Med Brux*, 40, 141-7.
- Mitchell, T. B., Dyer, K. R., Newcombe, D., Salter, A., Somogyi, A. A., Bochner, F., & White, J. M. (2004). Subjective and physiological responses among racemic-methadone maintenance patients in relation to relative (S)-vs.(R)-methadone exposure. *British journal of clinical pharmacology*, 58(6), 609-617.
- Moreau-Gruet, F., Coda, P., & Gervasoni, J. P. (2000). *Intervenants en toxicomanie et prévention de la transmission sexuelle du VIH*. Lausanne : Institut universitaire de médecine sociale et préventive (IUMSP).
- Mouly, S., Bloch, V., Peoc'h, K., Houze, P., Labat, L., Ksouda, K. & Vorspan, F. (2015). Methadone dose in heroin-dependent patients: role of clinical factors, comedICATIONS, genetic polymorphisms and enzyme activity. *British journal of clinical pharmacology*, 79(6), 967-977.
- Müller-Lissner, S., Bassotti, G., Coffin, B., Drewes, A. M., Breivik, H., Eisenberg, E., Morlion, B. (2017). Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: a clinical guideline. *Pain Medicine*, 18(10), 1837-1863.
- Nalpas, B (2017) (<https://www.maad-digital.fr/articles/le-craving-symptome-de-laddiction>).
- Nathwani., NS & Gallagher., JE (2008 Oct). Traduction partielle de l'article *Dental Risks and Preventive Action Dental Update*; 35 (8) :542-4, 547-8.
- National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 4095, Méthadone. Retrieved January 11, 2022
- Nazih, R., & Arnaud, C. (2019) *Traitement de substitution à l'héroïne : Comparaison de la méthadone et de la buprénorphine*.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Nelson, L. B., Ehrlich, S., Calhoun, J. H., Matteucci, T., & Finnegan, L. P. (1987). Occurrence of strabismus in infants born to drug-dependent women. *American Journal of Diseases of Children*, 141(2), 175-178.
- Nelson LS, Olsen D. Opioids. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. (2011). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw Hill; p. 559-78.
- Newfoundland and Labrador Pharmacy Board. (6octobre 2008). The Newfoundland and Labrador Methadone Maintenance Program.
- Noble, F., & Marie, N. (2019). Prise en charge de la dépendance aux opiacés avec des traitements de substitution aux opiacés : au-delà de la méthadone et de la buprénorphine. *Frontières en psychiatrie* , 742.
- Novick, D. M., Kreek, M. J., Ams, P. A., Lau, L. L., Yancovitz, S. R., & Gelb, A. M. (1985). Effect of severe alcoholic liver disease on the disposition of methadone in maintenance patients. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research*, 9(4), 349-354.
- NSCP: Nova Scotia College of Pharmacists. (Juin 2011). Standard of Practice: Methadone Maintenance Treatment Services.
- OFDT : observatoire français des drogues et des tendances addictives. *Revue tendance (2014) : traitements de substitution aux opiacés en France.*, 20p.
- Ortiz-Gómez, J. R., & Souto-Ferro, J. M. (2006). Sobredosificación de metadona por vía epidural. *Rev. esp. anestesiología y reanimación*, 389-390.
- Ortman, H. A., & Siegel, J. A. (2020). The effect of methadone on the hypothalamic pituitary gonadal axis and sexual function: A systematic review. *Drug and alcohol dependence*, 207, 107823.
- Payte J T. (1991). A brief history of methadone in the treatment of opioid dependence: A personal perspective. *Journal of Psychoactive Drugs*, 23: 103-7.).
- Pearson, E. C., & Woosley, R. L. (2005). QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting
- Peckham, E. M., & Traynor, J. R. (2006). Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(3), 1195-1201.
- Pépin, G., Dubourvieux, N., & Chèze, M. (2000). Opiacés et opioïdes : usages, effets, dépistage, dosage. *Revue Française des Laboratoires*, 2000(322), 41-45.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Perret, G., Déglon, J. J., Kreek, M. J., Ho, A., & La Harpe, R. (2000). Lethal methadone intoxications in Geneva, Switzerland, from 1994 to 1998. *Addiction*, 95(11), 1647-1653.
- Pert, C. B., & Snyder, S. H. (1973). Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 179(4077), 1011-1014.
- Petrushevska, T., Jakovski, Z., Poposka, V., & Stefanovska, V. V. (2015). Drug-related deaths between 2002 and 2013 with accent to methadone and benzodiazepines. *Journal of forensic and legal medicine*, 31, 12-18
- Pierce, M., Millar, T., Robertson, J. R., & Bird, S. M. (2018). Ageing opioid users' increased risk of methadone-specific death in the UK. *International Journal of Drug Policy*, 55, 121-127.
- Pol, S., & d'Hépatogastro-Entérologie, P. (2011). Co-infections VIH-hépatites. *Biofutur*, 327, 44.
- Poulain, P., Michenot, N., Delorme, T., Filbet, M., Hubault, P., Jovenin, N., Rostaing, S., Colinb, E., Chvetsoff, G., Ammar, D., Delorme, C., Diquetf, B., Krakowskii, I., Magnet, M., Minelloa, ch., Morerej, J-F., and Serrie A. (2014). Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie. *Douleurs Évaluation-Diagnostic-Traitement*, 15, 146-159.
- Pradel, V., Lapierre, V., Thirion, X., Ronflé, E., Micallef, J., Masut, A., & Sanmarco, J. L. (2001). Etude de la "méthadone relais" dans le département des Bouches-du-Rhône. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 32, 151-3.
- Preston A, (1996). *The Methadone Briefing: An Easy to Use Reference Guide to Methadone and Methadone Prescribing for Health and Other Professionals*. Preston., London., 163p.
- Preston, K. L., Epstein, D. H., Davoudzadeh, D., & Huestis, M. A. (2003). Methadone and metabolite urine concentrations in patients maintained on methadone. *Journal of analytical toxicology*, 27(6), 332-341.
- RCP : résumé des caractéristiques du produit : Méthadone (2014)
- RCP : résumé des caractéristiques du produit, (2019).
- RCP : résumé des caractéristiques du produit (2019). ZORYON 40 mg, gélule.
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit : Méthadone (2021).
- Reggers, J., & Anseau, M. (2000). Recommandations dans le traitement des toxicomanies aux opiacés. *Revue Médicale de Liège*, 55(5), 409-416.).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Roche-Xavier, L., Barreau, M., Chatti, I., Libert, F., Boulamery, A., & Authier, N. (2013). Pharmacogénétique, addiction et opioïdes. *Douleur et analgésie*, 26(4), 226-233.
- Rojas-Corrales, M. O., Berrocoso, E., Gibert-Rahola, J., & Mico, J. A. (2002). Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. *Life sciences*, 72(2), 143.
- Romac, D. R. (1986). Safety of prolonged, high-dose infusion of naloxone hydrochloride for severe methadone overdose. *Clinical Pharmacy*, 5(3), 251-254.
- Rosa, D. (2003). Le relais méthadone : situation actuelle de la substitution par méthadone en médecine de ville (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- Rostami-Hodjegan, A., Wolff, K., Hay, A. W., Raistrick, D., Calvert, R., & Tucker, G. T. (1999). Population pharmacokinetics of methadone in opiate users: characterization of time-dependent changes. *British journal of clinical pharmacology*, 48(1), 43-52.
- SAMHSA: Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2018). Medications for Opioid Use Disorder: For Healthcare and Addiction Professionals, Policymakers, Patients, and Families. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 63.
- Säwe, J. (1986). High-dose morphine and methadone in cancer patients. *Clinical pharmacokinetics*, 11(2), 87-106.
- Samet, J. H., Botticelli, M., & Bharel, M. (2018). Methadone in primary care—one small step for Congress, one giant leap for addiction treatment. *New England Journal of Medicine*, 379(1), 7-8.
- Schoofs, N., Riemer, T., Bald, L. K., Heinz, A., Gallinat, J., BERPpohl, F., & Gutwinski, S. (2013). Methadone and levomethadone—dosage and side effects. *Psychiatrische Praxis*, 41(2), 82-87.
- Schoofs, N., Riemer, T., Bald, L. K., Heinz, A., Gallinat, J., BERPpohl, F., & Gutwinski, S. (2014). Methadon und Levomethadon—Dosierung-und Nebenwirkungen. *Psychiatrische Praxis*, 41(02), 82-8.
- Sey, M. J., Rubenstein, D., & Smith, D. S. (1971). Accidental methadone intoxication in a child. *Pediatrics*, 48(2), 294-296.
- Shiran, M. R., Lennard, M. S., Iqbal, M. Z., Lagundoye, O., Seivewright, N., Tucker, G. T., & Rostami-Hodjegan, A. (2009). Contribution of the activities of CYP3A,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- CYP2D6, CYP1A2 and other potential covariates to the disposition of methadone in patients undergoing methadone maintenance treatment. *British journal of clinical pharmacology*, 67(1), 29-37.
- Shiu, J. R., & Ensom, M. H. (2012). Dosing and monitoring of methadone in pregnancy: literature review. *The Canadian journal of hospital pharmacy*, 65(5), 380.
  - Sordo, L., Barrio, G., Bravo, M. J., Indave, B. I., Degenhardt, L., Wiessing, L., & Pastor-Barriuso, R. (2017). Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *bmj*, 357.
  - Soyka, M., & Zingg, C. (2009). Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(3), 217-224.
  - SSAM : Société Suisse de Médecine de l'Addiction. (2013). Recommandations médicales pour les traitements basés sur la substitution (TBS) de la dépendance aux opioïdes.
  - Sticherling, C. (2016, February). Méthadone et allongement de l'intervalle QTc—un danger caché. In *Forum Médical Suisse* (Vol. 16, No. 07, pp. 235-235). EMH Media.
  - Strasser, J and Marc, V (2021). Prise en charge des patients sous traitement par agoniste opioïde. *Forum Médical Suisse*. 21(2324) :396-401.
  - Srivastava, A., Kahan, M., & Nader, M. (2017). Prise en charge des troubles de consommation d'opioïdes en première ligne : Abstinence, méthadone ou buprénorphine-naloxone ?. *Canadian Family Physician*, 63(3), e153-e159.
  - Tiras, S., Haas, V., Chevret, L., Decobert, M., Buisine, A., Devictor, D., & Tissières, P. (2006). Nonketotic hyperglycemic coma in toddlers after unintentional methadone ingestion. *Annals of emergency medicine*, 48(4), 448-451.
  - Tober, G and Strang J, 2003- Methadone matters; edt, taylor and francis London EC4P4EE ; p 305.
  - Torrents, R. (2018). Toxicité de la méthadone : Methadone toxicity (Doctoral dissertation, Aix Marseille Université).
  - Torrents, R., Roux, P., Vilotitch, A., Michel, L., Mora, M., Maradan, G., Morel, A., Simon, N., Carrieri, P (2018). The ANRS Methaville study group. Factors associated with self-reported symptoms in methadone treated patients over a one year follow-up (the ANRS Methaville study).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Trafton, J. A., Minkel, J., & Humphreys, K. (2006). Determining effective methadone doses for individual opioid-dependent patients. *PLoS Medicine*, 3(3), e80.
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain physician*, 11(2 Suppl), S133-53.
- Trevor, A. J., Katzung, B. G., & Masters, S. B. (2009). *Basic & clinical pharmacology* (pp. 371-86). McGraw-Hill Medical.
- Vazquez, V., Gury, C., & Laqueille, X. (2006). Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique. *L'Encéphale*, 32(4), 478-486
- Velastegui, S., & Clermont, C. H. (2012). Les effets indésirables de la méthadone : l'hypersudation. *Le Flyer : Bulletin de liaison des CSST/CSAPA et CAARUD, médecins et pharmaciens d'officine impliqués dans l'accompagnement des usagers de drogues, services d'addictologie et équipes de liaison et services de soins en milieu pénitentiaire.* (46), 16-7.
- Vendramin, A., & Sciacchitano, A. M. (2009). Pharmacology and neurochemistry of methadone. *Heroin addiction and related clinical problems*, 11(3):11-28.
- Victorri-Vigneau, C., Verstuyft, C., Laforgue, E., Bouquié, R., Hardouin, J. B., Leboucher, J., & Grall-Bronnec, M. (2018). Impact du polymorphisme du CYP2B6 sur la pharmacocinétique et la réponse clinique de sujets recevant de la méthadone. *Therapies*, 73(6), 563.
- VIDAL (2011)
- VIDAL (2020).
- VIDAL (2021).
- Vieweg, W. V., Hasnain, M., Howland, R. H., Clausen, T., Koneru, J. N., Kogut, C., Crouse, E. L., Hancox, J. C., Fernandez, A., & Pandurangi, A. K. (2013). Methadone, QTc interval prolongation and torsade de pointes: Case reports offer the best understanding of this problem. *Therapeutic advances in psycho-pharmacology*, 3(4), 219–232.
- Vigitox (2007). intoxications accidentelles par methadone chez l'enfant, revue num 33 'vigitox.cap-lyon.fr/revues/33/articles/153'.
- Walton, G., Nolan, S., Sutherland, C., & Ahamad, K. (2015). Sustained release oral morphine as an alternative to methadone for the treatment of opioid-use disorder post Torsades de Pointes cardiac arrest. *Case Reports*, 2015, bcr2015210239.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Wang, J. S., & DeVane, C. L. (2003). Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(6), 742-747.
- Wang, S. C., Ho, K., Tsou, H. H., Tian, J. N., Hsiao, C. F., Chen, C. H., ... & Liu, Y. L. (2011). CYP2B6 polymorphisms influence the plasma concentration and clearance of the methadone S-enantiomer. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(4), 463-469.
- Wang, S. C., Tsou, H. H., Chen, C. H., Chen, Y. T., Ho, K., Hsiao, C. F., ... & Liu, Y. L. (2012). Genetic polymorphisms in the opioid receptor mu1 gene are associated with changes in libido and insomnia in methadone maintenance patients. *European Neuropsychopharmacology*, 22(10), 695-703.
- Ward, R. M., Drover, D. R., Hammer, G. B., Stemland, C. J., Kern, S., Tristani-Firouzi, M., Lugo, R. A., Satterfield, K & Anderson, B. J. (2014). The pharmacokinetics of methadone and its metabolites in neonates, infants, and children. *Pediatric Anesthesia*, 24(6), 591-601.
- WHO : World Health Organization. (2004). Proposal for the inclusion of Methadone in the WHO model list of essential medicines. Geneva, Switzerland.
- WHO : World Health Organization. (2009). Department of Mental Health, Substance Abuse, World Health Organization, International Narcotics Control Board, United Nations Office on Drugs, & Crime. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence.
- WHO : World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009.
- Wilen, S. B., Ulreich, S., & Rabinowitz, J. G. (1975). Roentgenographic manifestations of methadone-induced pulmonary edema. *Radiology*, 114(1), 51-55.
- Wiessing, L., Hedrich, D., Taylor, C., & Griffiths, P. (2003). Hépatite C : une épidémie silencieuse. *Objectif drogues, OEDT*
- Williams, S. G., Alinejad, N. A., Williams, J. A., & Cruess, D. F. (2010). Statistically significant increase in weight caused by low-dose quetiapine. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 30(10), 1011-1015.
- Wolff, K. (2002). Characterization of methadone overdose: clinical considerations and the scientific evidence. *Therapeutic drug monitoring*, 24(4), 457-4

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Wolff, K., Boys, A., Rostami-Hodjegan, A., Hay, A., & Raistrick, D. (2005). Changes to methadone clearance during pregnancy. *European journal of clinical pharmacology*, 61(10), 763-768.
- Yarmolinsky, A., & Rettig, R. A. (Eds.). (1995). *Federal regulation of methadone treatment*.
- Zador, D. A., & Farrell, M. (2006). Méthadone tolerance testing in drug misusers: Beyond the edge of safety. *BMJ*, 333(7579), 1172-1173.

## Annexe

### Annexe 1 : Fiche de renseignement

#### Fiche de renseignement

##### I. Donnée socio-professionnelles :

1. Age :
2. Sexe :
3. Wilaya de résidence :
  - Rural
  - Urbain
4. Etat civil :
  - Célibataire
  - Marié (e)
  - Remarié (e)
  - Divorcé (e)
  - Veuf (ve)
5. Niveau d'instruction :
6. Qualification professionnelle :
7. Mode de vie :
  - Seul
  - En couple
  - Avec sa petite famille
  - Avec la famille parentale
  - Avec d'autres personnes
  - Enfant adopté

## ANNEXES

---

8. Antécédents familiaux en addictologie :  oui  non

9. Antécédents judiciaires :  oui  non

Mise en garde à vue

En instance

Amende

Sursis

Incarcération

Nombre :

Durée :

Cause :

### II. Bilan addictologique :

1. Age de début de la consommation :

2. Historique de consommation des drogues :

La drogue	Oui	Non
Cannabis		
Héroïne		
Buprénorphine		
Cocaïne		
Prégabaline		
Amphétamine et ecstasy		
Bromazépam (Kietyl)		
Tramadol		
Rivotryl		
Alcool		
Tabac		

## **ANNEXES**

---

3. Première expérimentation :
4. Produits problématique (motif d'admission et de PEC) :

### **III. Antécédents pathologiques**

1. Analyses faites avant l'admission :
2. Les pathologies infectieuses :
3. Autres pathologies :

### **IV. Modalités de traitement par la méthadone et médicaments associés**

1. Modalité de prescription de méthadone

-La forme :

-La Posologie :

-La Dose :

Initiale :

d'entretien :

-La durée d'hospitalisation :

2. Autres médicaments prescrits aux patients :

### **V. Risques liés à au traitement par la méthadone**

1. Effets indésirables :

2. Toxicités :

### Résumé

**Introduction et objectifs :** La méthadone est un agoniste complet des récepteurs aux opioïdes, comme la morphine, elle agit principalement sur les récepteurs  $\mu$  et est le médicament le plus utilisé dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. Cependant son utilisation est accompagnée d'effets indésirables et toxiques pouvant être graves. Il s'agit d'une molécule complexe du fait de ses risques particuliers de surdosage, ses risques d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointe et de sa grande variabilité interindividuelle. Le but de ce mémoire est d'évaluer les risques liés à l'utilisation de la méthadone (Effets indésirables et toxicité) et identifier les populations à risque ainsi qu'étudier les facteurs pouvant potentialiser ces risques.

**Matériels et méthodes :** Une étude descriptive rétrospective, réalisée au service de psychiatrie-addictologie au niveau de l'hôpital F Franz Fanon Blida et ce du 17 Mars au 10 Avril 2022. Il s'agit d'une enquête, utilisant comme instrument de recherche une fiche de renseignement de 36 patients traités par la méthadone.

**Résultats :** Les effets indésirables les plus récurrents sont l'anxiété, le gain du poids, les insomnies et la dépression. Alors qu'aucun cas de toxicité n'a été signalé.

**Conclusion :** Vu que la méthadone est en étude pilote il faut garantir sa disponibilité, mettre en place son suivi thérapeutique pharmacologique, instaurer un système de pharmacovigilance, renforcer la sensibilisation des médecins sur la bonne utilisation de la méthadone et établir l'éducation thérapeutique des patients qui doivent également être responsabilisés vis-à-vis de la dangerosité du traitement qui est mis à leur disposition.

**Mots clés :** Méthadone ; Toxicités ; Effets secondaires ; Toxicomanie ; Opiïdes.

# RESUME

---

## Abstract

**Introduction and Objectives:** Methadone is a complete opioid receptor agonist, such as morphine, which acts primarily on  $\mu$  receptors and is the drug most commonly used in the treatment of opioid dependence. It is a complex molecule due to its particular risks of overdose, its risks of lengthening the QTc interval and advanced twists and its great interindividual variability. However, its use is accompanied by adverse and toxic effects that can be life-threatening. The objective of this thesis is to evaluate the risks associated with the use of methadone. (Adverse Effects and Toxicity) and identifying populations at risk, as well as examining factors that may increase these risks.

**Materials and methods:** A retrospective descriptive study, it was carried out at the service of psychiatry-addictology at the Franz Fanon Blida hospital from March 17 to April 10, 2022.

This is a survey, using as a research tool an information sheet of 36 patients treated with methadone.

**Results:** The most recurrent adverse events were anxiety, weight gain, insomnia and depression. No cases of toxicity were reported.

**Conclusion:** Given that methadone is in pilot study, it is necessary to guarantee its availability, to put in place its pharmacological therapeutic monitoring, to establish a system of pharmacovigilance, increase physician awareness of the proper use of methadone and establish therapeutic education for patients who must also be responsible for the dangerousness of the treatment that is made available to them.

**Keywords:** Methadone ; Toxicities ; Side effects ; Addictions ; Opioids.

### ملخص:

**مقدمة:** الميثادون هو ناهض كامل لمستقبلات المواد الأفيونية مثل المورفين يعمل بشكل أساسي على المستقبلات الأفيونية حيث انه هو الدواء الأكثر استخدامًا في علاج الإدمان على المواد الأفيونية. إنه مركب معقد بسبب مخاطره الخاصة بالجرعة الزائدة، ومخاطر حدوث امراض القلب والشرابين وتغيره الكبير بين الافراد ومع ذلك، فإن استخدامه مرفوق بتأثيرات جانبية وتأثيرات سامة يمكن أن تكون حرجة.

الغرض من هذه الأطروحة هو تقييم المخاطر وكذلك تحديد الفئة الأكثر عرضة للخطر ودراسة العوامل التي قد تزيد من المخاطر المرتبطة باستخدام الميثادون.

**المواد والأساليب:** دراسة وصفية بأثر رجعي، أجريت من 17 مارس إلى 10 أبريل 2022 في قسم الامراض العقلية والإدمان على المخدرات بمستشفى فرانتز فانون بالبلدية. هذا التحقيق يعتمد على مراجعة السجل الطبي ل 36 مريض عولجوا بالميثادون وهذا باستخدام ورقة معلومات كأداة.

**النتائج:** الآثار الجانبية الغالبة هي القلق وزيادة الوزن والأرق والاكنتاب. في حين انه لم يتم الإبلاغ اي عن حالة سامة. **الاستنتاج:** بالنظر إلى أن الميثادون قيد الدراسة التجريبية، من الضروري ضمان توفره، وضع نظام للرصد العلاجي الدوائي، إنشاء نظام لليقظة الدوائية، زيادة وعي الأطباء بالاستخدام السليم للميثادون، بالإضافة الى إنشاء تثقيف علاجي للمرضى الذين يجب أن يكونوا على يقظة بمخاطر هذا الدواء.

**الكلمات المفتاحية:** الميثادون؛ الآثار السامة؛ الآثار الجانبية؛ الإدمان؛ المواد الأفيونية.

Karahacane Fetouma  
karahacaneft@gmail.com

Larachiche Yamina Maria  
maria.larachiche@hotmail.com

## Résumé

**Introduction et objectifs :** La méthadone est un agoniste complet des récepteurs aux opioïdes, comme la morphine, elle agit principalement sur les récepteurs  $\mu$  et est le médicament le plus utilisé dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. Cependant son utilisation est accompagnée d'effets indésirables et toxiques pouvant être graves. Il s'agit d'une molécule complexe du fait de ses risques particuliers de surdosage, ses risques d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointe et de sa grande variabilité interindividuelle. Le but de ce mémoire est d'évaluer les risques liés à l'utilisation de la méthadone (Effets indésirables et toxicité) et identifier les populations à risque ainsi qu'étudier les facteurs pouvant potentialiser ces risques. **Matériels et méthodes :** Une étude descriptive rétrospective, réalisée au service de psychiatrie-addictologie au niveau de l'hôpital Franz Fanon Blida et ce du 17 Mars au 10 Avril 2022. Il s'agit d'une enquête, utilisant comme instrument de recherche une fiche de renseignement de 36 patients traités par la méthadone. **Résultats :** Les effets indésirables les plus récurrents sont l'anxiété, le gain du poids, les insomnies et la dépression. Alors qu'aucun cas de toxicité n'a été signalé. **Conclusion :** Vu que la méthadone est en étude pilote il faut garantir sa disponibilité, mettre en place son suivi thérapeutique pharmacologique, instaurer un système de pharmacovigilance, renforcer la sensibilisation des médecins sur la bonne utilisation de la méthadone et établir l'éducation thérapeutique des patients qui doivent également être responsabilisés vis-à-vis de la dangerosité du traitement qui est mis à leur disposition. **Mots clés :** Méthadone ; Toxicités ; Effets secondaires ; Toxicomanie ; Opiïdes.