

Bulletin d'Information Toxicologique

Publication du Centre de Toxicologie et du Centre Anti-Poison (INSPQ)

Spécial
méthadone

ÉDITORIAL

POUR UNE RÉHABILITATION DE L'USAGE DE LA MÉTHADONE

La méthadone est un analgésique narcotique synthétique qui agit sur les récepteurs opioïdes de type μ et dont les propriétés pharmacologiques s'apparentent à celles de la morphine. Son avantage thérapeutique réside dans le fait qu'elle est très bien absorbée par voie orale et qu'elle possède une longue durée d'action. Sa demi-vie varie de 15 à 40 h. Elle est fortement liée aux protéines et transformée au niveau du foie en plusieurs métabolites de type pyrrolone et pyrrolidine qui sont excrétés dans la bile. La quantité de méthadone excrétée inchangée est très faible. L'administration de doses répétées entraîne un effet cumulatif qui persiste un certain temps après l'arrêt de la médication.

Les propriétés analgésiques de la méthadone sont comparables à celles de la morphine. Cependant, ce sont ses propriétés pharmacocinétiques qui en ont fait un outil de choix pour traiter le sevrage aux narcotiques ou comme traitement de support à long terme pour les héroïnomanes. Pourtant, bien que son efficacité thérapeutique à cet égard ait été mise en évidence par Dole au milieu des années 50 et supportée par de nombreuses études scientifiques, on observe toujours une

réticence importante à l'utiliser de la part des professionnels de la santé. Ce phénomène pouvait s'expliquer il y a trois décennies, alors que l'on considérait la narcomanie non pas comme une maladie mais comme un vice, mais il s'explique difficilement maintenant que les anomalies impliquant le mal-fonctionnement des neurotransmetteurs et des récepteurs cérébraux ont été mises en évidence. La résistance des professionnels de la santé à utiliser la méthadone tant comme analgésique que pour le traitement de la narcomanie semble se situer plus au niveau moral que scientifique.

La procédure administrative relativement lourde imposée par Santé Canada pour obtenir l'autorisation de prescrire la méthadone a possiblement contribué à maintenir cet état d'esprit. Le fait que la Direction des médicaments de Santé Canada ait, il y a quelques années, mis un terme à sa collecte de données sur les stupéfiants et les drogues contrôlées a automatiquement entraîné l'obligation pour les provinces de se doter de mécanismes de contrôle appropriés incluant ceux concernant l'usage de la méthadone à des fins thérapeutiques.

TABLE DES MATIÈRES

ÉDITORIAL

Pour une réhabilitation de l'usage de la méthadone.....1

CAS CLINIQUE

Intoxication aiguë par la méthadone...3

REVUE DE LITTÉRATURE

Méthadone.....4

TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

Dosage de la méthadone en milieu biologique.....6

À votre agenda :

Semaine nationale de la prévention des intoxications.....8

En octobre 1999, le Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec publiaient leurs lignes directrices sur l'utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés (CMQ, 1999).

Nous ne pouvons que nous réjouir d'une telle initiative qui permettra peut-être de corriger le retard important que le Québec connaît dans ce volet du traitement des toxicomanies. Par ailleurs, bien que ces lignes directrices soient très bien rédigées et couvrent tous les aspects de la question, il est regrettable qu'elles ne s'inscrivent pas dans le contexte d'une politique gouvernementale structurée pour le traitement des toxicomanies.

Par exemple, même dans ses recommandations reliées à l'organisation des soins et des services (chapitre 6), le Collège des médecins "*recommande aux médecins exerçant en cabinet privé de s'associer à un réseau de médecins ou à un programme multidisciplinaire structuré pour le traitement des toxicomanies aux opiacés...*", ceci peut ressembler à un vœu pieux dans le contexte québécois actuel.

Il faut espérer que les recommandations contenues dans le Rapport du "Comité sur les traitements et les services cliniques associés à la méthadone" du 9 avril 1999 (Cloutier, 1999) sur le contexte organisationnel soient mises de l'avant dans les meilleurs délais, sans quoi, la charge de travail et les coûts supplémentaires incombant aux médecins traitants ainsi qu'aux pharmaciens participants annuleront rapidement toute leur motivation et leur bonne volonté.

Mon expérience personnelle comme médecin autorisé à prescrire de la méthado-

ne, qui s'est échelonnée sur trente ans, m'a permis d'expérimenter les difficultés inhérentes à une telle pratique en l'absence d'une infrastructure organisationnelle adéquate. Il est bien d'indiquer aux médecins et aux pharmaciens les règles de bonne pratique dans l'utilisation thérapeutique de la méthadone mais encore faut-il qu'ils aient les moyens de les appliquer. Espérons qu'il ne s'agit là que d'un premier pas dans la bonne direction.

Une utilisation accrue de la méthadone dans le traitement des narcomanes apportera des avantages certains tant aux malades qu'au système québécois de santé en réduisant les complications médicales de l'usage de seringues contaminées et les coûts inhérents à leur traitement. La décriminalisation des narcomanes réduira par ailleurs les coûts et les conséquences néfastes de l'incarcération.

Sur le plan toxicologique, une utilisation accrue de la méthadone à des fins thérapeutiques ne devrait pas augmenter la morbidité ni la mortalité imputables aux intoxications par les stupéfiants, au contraire. Cependant, divers problèmes peuvent survenir soit à cause du manque de connaissances des professionnels de la santé, du mauvais usage du produit par les malades, de la prise concomitante d'autres agents psychotropes, de la prise accidentelle du médicament par un tiers (ex. enfant du malade), ou du détournement sur le marché illicite du médicament.

Il est donc important que tous les médecins et les pharmaciens, même s'ils n'ont pas l'intention de prescrire ou de servir la méthadone, possèdent un minimum de connaissances sur les pro-

priétés du médicament, sur les risques qu'entraîne son utilisation clinique, et sur la façon d'éviter des complications potentielles. C'est pourquoi nous avons choisi de consacrer ce numéro du Bulletin d'Information Toxicologique à divers aspects de la méthadone.

En effet, outre son utilisation dans le traitement des narcomanes, la méthadone peut être très utile dans le traitement des douleurs chroniques. Il m'arrive régulièrement d'être confronté à des malades traités depuis des mois, sinon des années à l'aide de narcotiques d'action courte comme la mépéridine (Demerol®) ou l'hydromorphone (Dilaudid®). Une fois la décision prise par le médecin de traiter une douleur chronique à l'aide d'opiacés, il doit choisir une formulation pharmaceutique à action prolongée comme le MS-Contin®, l'Hydromorph Contin® ou la méthadone.

Pour des raisons encore obscures, certains malades répondent mieux à la méthadone qu'à d'autres narcotiques. Par exemple, je traite depuis 10 ans un malade souffrant d'une douleur d'origine thalamique. Il reçoit actuellement 540 mg de méthadone et 1008 mg d'Hydromorph Contin® par jour. Dans son cas, la méthadone l'a toujours mieux soulagé que les autres narcotiques et l'Hydromorph Contin® a été ajouté parce que des doses plus élevées de méthadone entraînent chez lui l'apparition de torsades de pointes.

Albert J. Nantel

Directeur

Centre de toxicologie

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

CAS CLINIQUE

INTOXICATION AIGUË PAR LA MÉTHADONE

INTRODUCTION

L'intoxication aiguë par la méthadone chez l'enfant ou l'adulte non tolérants peut s'avérer sévère, souvent même fatale. Nous présentons ici, par la biais d'un cas d'intoxication chez l'enfant, le traitement de l'intoxication aiguë par la méthadone.

PRÉSENTATION DE CAS

Un enfant de deux ans est amené à l'urgence parce que sa gardienne n'a pu le réveiller après sa sieste de la matinée. Il pèse 15 kg et n'a pas d'antécédent particulier. À son arrivée, il ronfle. Ses signes vitaux sont :

- TA : 65/30
- FC : 104/min
- Sa O₂ (saturation de l'Hb en O₂) : 86%
- R : 10
- poumons : pas de râle
- abdomen : péristaltisme très faible
- pupilles : 1,5 mm
- pas de signe de latéralisation
- glycémie : 5,4 mmol/L
- gaz capillaire : pH 7,27
- PCO₂ : 50
- HCO₃ : 22
- PO₂ : 54

Peu après son arrivée, il cesse de ronfler lorsqu'on place son cou en légère extension. Sa SaO₂ s'améliore avec un supplément d'O₂, mais son état de conscience demeure inchangé. Sa TA se normalise avec un bolus de NaCl 0.9 % 10 mL/kg. On lui administre donc de la

naloxone (Narcan®) 0,3 mg IV et dans la minute qui suit, il se réveille et se met à pleurer. Pupilles 4 mm. Il reconnaît sa gardienne.

ÉVOLUTION

L'enfant est gardé en observation. On effectue une recherche d'opioïdes dans l'urine au moyen d'une plaquette à immuno-essai. Celle-ci s'avère négative. Toutefois, après environ 1 h d'éveil, l'enfant s'endort à nouveau et on le réveille une autre fois avec la naloxone. Les parents sont finalement rejoints et le père révèle qu'il fait partie d'un programme de désintoxication à la méthadone. L'enfant est donc traité avec une perfusion de naloxone, 0,2 mg/h jusqu'au lendemain midi. Il est par la suite libéré, asymptomatique.

DISCUSSION

Le tableau clinique de l'intoxication à la méthadone ressemble à celui de la morphine et ses dérivés : miosis, bradypnée, atteinte de l'état de conscience proportionnelle à la sévérité de l'intoxication, parfois hypotension. Les décès sont généralement liés à la dépression respiratoire. On note souvent, en pré et *post mortem*, un œdème pulmonaire d'origine non cardiaque. La méthadone est cependant différente des autres opioïdes par sa durée d'action. Il n'est pas rare en effet d'observer des signes d'intoxication persistant pendant 24-36 heures. Il faut donc assurer une

surveillance très étroite. Quelques pièges sont particulièrement à éviter:

- Éviter d'administrer de trop fortes doses de naloxone, si le patient n'est pas en arrêt respiratoire. Il y a sans doute peu de risque à donner 2 mg de naloxone à un enfant intoxiqué accidentellement, mais il en va autrement du toxicomane (sevrage brutal) et du patient nécessitant une analgésie qui peut devenir très agité, hypertendu par libération de catécholamines. Donc si le patient respire, on peut titrer l'effet avec de très petites doses, par exemple, 0,01 mg/kg IV aux 30 s jusqu'à l'effet désiré. S'il ne respire pas, on a alors le choix entre l'intuber ou le réveiller. Certains préconisent l'intubation au cas où un patient toxicomane serait aussi sous l'effet d'un stimulant. La naloxone pourrait alors occasionner un réveil brutal.
- Éviter d'avoir une fausse saturation normale en donnant un supplément d'O₂. Le patient peut alors avoir une acidose respiratoire significative (rétention de CO₂) tout en donnant l'impression que ça va bien.
- Faire attention à la récurrence de dépression respiratoire lorsque l'effet du bolus de naloxone est passé, car l'antidote a une durée d'action d'environ 45-60 min. Il vaut alors mieux débiter une perfusion de naloxone, en administrant à chaque heure, 1/3 de la dose administrée pour obtenir l'effet désiré.

- Il faut savoir interpréter les résultats des analyses toxicologiques et connaître les limites de ces outils afin d'éviter des faux positifs et des faux négatifs.

CONCLUSION

Il est certain que si le nombre de patients sous méthadone augmente, le nombre d'intoxications fera de même. Une étude de Calman *et al.* (1996) a démontré que moins de la moitié des gens sous méthadone placent leur médication en lieu sûr. Toutefois, lorsque l'intoxication est traitée à temps, un bon traitement de soutien et l'utilisation judicieuse de la naloxone devraient tirer le patient d'embarras.

René Blais MD FRCP(C) ABMT
Directeur médical
Centre Anti-Poison (INSPQ)

RÉFÉRENCES

Binchy JM, Molyneux EM; Manning J. Accidental ingestion of methadone by children in Merseyside. *BMJ* 1994;308 (6940):1335-6.

Calman L, Finch E, Powis B, Strang J. Methadone treatment. Only half of patients store methadone in safe place. *BJM* 1996;313(7070):1481-3.

Nouvelle adresse du CAP :

Centre Anti-poison (INSPQ)
1050 Chemin Ste-Foy,
aile " L ", 1er étage
Québec Qc G1S 4L8
E-mail : capq@inspq.qc.ca

Nouveau site WEB :

www.inspq.qc.ca

N. B. Les numéros de téléphone sont inchangés.

REVUE DE LITTÉRATURE

MÉTHADONE

Afin de compléter ce numéro spécial sur la méthadone, voici le résumé de deux articles récemment parus sur le sujet.

Henry JA. Methadone: where are we now? *Hospital Medicine* 1999;60(3): 161-4

Cet article est un excellent point de départ pour quiconque veut s'informer sur l'utilisation de la méthadone comme traitement de substitution des opioïdes.

La méthadone, dont l'utilisation comme analgésique remonte à 1947, a été proposée comme médicament de remplacement pour le traitement des narcomanes en 1963. Depuis ce temps, plusieurs études ont confirmé l'utilité de ce traitement. Au cours des deux dernières décennies, avec l'augmentation du nombre d'usagers d'héroïne et la propagation du VIH consécutif à l'administration de drogues par voie intraveineuse, la méthadone a de plus en plus été considérée comme le meilleur moyen de contrôler le problème.

La plupart des raisons justifiant l'utilisation de la méthadone comme traitement de soutien des héroïnomanes, tiennent à son profil pharmacologique. Citons d'abord sa longue demi-vie d'élimination (entre 12-48 h) qui fait que ses effets agonistes des opioïdes persistent plus de 24 h, permettant l'administration d'une seule dose quotidienne pour prévenir les symptômes de sevrage aux opioïdes.

Un autre avantage de la méthadone est qu'elle peut être administrée *per os* sous forme de liquide non injectable. De plus, la méthadone administrée oralement

n'entraîne pas d'état d'euphorie (high) ni de troubles de comportement apparents. Enfin, une fois le traitement à la méthadone établi, les effets toxiques sont extrêmement rares si le patient ne consomme pas d'autres drogues d'abus.

Pour le patient, les principaux avantages sont que l'utilisation illicite d'héroïne est diminuée ou préférablement cessée, les risques associés à l'usage de drogues par voie intraveineuse sont diminués, l'état de santé général s'améliore et le patient a l'opportunité d'adopter un style de vie plus stable. Les risques de décès consécutif à des problèmes reliés à l'usage d'opioïdes sont diminués.

Cependant, la méthadone n'est pas sans danger et plusieurs articles ont récemment fait état d'une augmentation du nombre de décès par la méthadone. Selon Henry, ces décès surviennent fréquemment chez des usagers non tolérants suite au détournement de méthadone et leur prévention passe par une surveillance accrue des modes de prescription et par une meilleure supervision de l'administration du médicament.

L'auteur souligne aussi l'importance pour les médecins travaillant en milieu hospitalier (autre que les cliniques de traitement des dépendances) de savoir qu'ils ne doivent jamais prescrire de la méthadone à une personne qui prétend être sur un traitement de soutien et avoir besoin d'une dose de façon urgente, à moins d'avoir rejoint le centre de traitement ou le médecin traitant. En effet, la longue demi-vie de la méthadone fait en sorte que les symptômes de sevrage n'ap-

paraissent pas avant 48 h. En cas de symptômes de sevrage, l'auteur estime qu'il est préférable de donner une dose de dihydrocodéine en attendant la confirmation de l'histoire et de la dose de méthadone.

Un des principaux problèmes avec la méthadone est sa toxicité aiguë et l'intervalle étroit entre dose et surdose. La méthadone, même à faible dose, présente un risque pour les enfants qui peuvent ingérer le produit laissé à leur portée. Les adultes non tolérants sont aussi à risque lorsqu'ils utilisent la méthadone comme drogue d'abus ou après avoir faussement prétendu être tolérants. Enfin, les adultes tolérants peuvent aussi être victimes d'intoxication suite à l'ingestion d'une surdose ou à l'utilisation concomitante d'autres drogues, de médicaments ou d'alcool susceptibles d'entraîner des interactions avec la méthadone.

En conclusion, l'auteur reconnaît les bénéfices de la thérapie de soutien par la méthadone mais convient qu'elle ne constitue pas une panacée et ne doit pas remplacer les efforts de réhabilitation des toxicomanes.

Brooks DE, Roberge RJ, Spear A. Clinical nuances of pediatric methadone intoxication. Vet Human Toxicol 1999;41(6):388-90

L'intoxication pédiatrique par la méthadone (IPM) peut se manifester par des signes cliniques inhabituels qui peuvent en compliquer le diagnostic. Les auteurs rapportent ici une intoxication et mettent en évidence les nuances cliniques pertinentes à ce type d'intoxication.

Il s'agit d'un enfant de 30 mois amené à l'urgence par sa mère qui trouve qu'il est somnolent et a une démarche chancelante. Une heure plus tôt, elle a trouvé l'enfant en possession d'un contenant

d'aliment pour bébé dans lequel se trouvait un liquide bleu qu'il a qualifié de mauvais. Les signes vitaux à l'admission sont : TA : 80/50; FC : 100 et régulière; R : 28; T : 36,2°C rectal. L'enfant est léthargique mais peut être facilement éveillé au toucher. Il répond momentanément aux ordres mais devient rapidement somnolent. Il peut marcher mais sa démarche est ataxique. Le reste de l'examen physique est normal. Les pupilles mesurent 3 mm, réactives. Les analyses sanguines sont normales. Les gaz artériels sont : pH : 7,31; PA_{CO2} : 49 mmHg; PO₂ : 72 mmHg; Sa O₂ : 93 %. Le dépistage urinaire des drogues d'abus est négatif pour les drogues usuelles mais un taux d'alcool de 17 mg/dl est rapporté. Le patient s'éveille rapidement après avoir reçu 2 mg de naloxone IV. La suite de l'évolution est sans incident et l'enfant est libéré après avoir été observé pour la nuit.

Lors d'une intoxication aux opioïdes, incluant la méthadone, on observe généralement la triade classique : myosis serré et pupilles peu réactives, dépression du SNC, dépression respiratoire. Comme dans la situation présente, plusieurs cas d'IPM rapportés dans la littérature font état de pupilles normales et réactives. Ce fait pourrait porter un clinicien non averti à exclure l'implication des opioïdes comme cause d'intoxication. Il faut donc savoir que de faibles taux sanguins de méthadone peuvent induire de la somnolence ou de la léthargie chez des individus non tolérants (comme des enfants) sans causer de myosis.

La dépression respiratoire est la marque de fabrique de l'intoxication grave par les opioïdes. Pourtant, bien que les intoxications aiguës significatives par la méthadone résultent généralement en une diminution du rythme respiratoire, de plus faibles doses peuvent diminuer le

volume respiratoire et causer une constriction bronchiolaire. En particulier chez l'enfant, la dépression respiratoire n'évolue pas nécessairement proportionnellement à la somnolence et à la léthargie. Dans ce cas, en dépit d'un rythme respiratoire apparemment normal, les gaz artériels ont indiqué une fonction respiratoire compromise. Le clinicien doit donc se rappeler qu'un rythme respiratoire normal lors d'une IPM ne signifie pas que l'oxygénation ou la ventilation soient adéquates.

La dépression du SNC lors d'une IPM varie de la somnolence et de la léthargie, comme dans ce cas, à un état de coma franc. Dans le cas rapporté, l'état d'éveil de l'enfant était compatible avec une intoxication légère aux opioïdes. Cependant les auteurs rappellent que même si certaines publications antérieures rapportent des cas où des enfants, non comateux, avec des pupilles réactives et réagissant positivement à l'administration de nalorphine ont été libérés après quelques heures d'observation à l'urgence, les recommandations actuelles en cas d'IPM sont à l'effet que tous les patients soient hospitalisés. D'autant plus que la source de méthadone dans la majorité des cas d'IPM est soit le parent ou un autre adulte vivant dans l'environnement de l'enfant, d'où le risque de remettre l'enfant intoxiqué aux soins de personnes à haut risque de négligence ou d'abus de l'enfant. Enfin, ce cas illustre le danger de conserver des substances toxiques dans des contenants d'aliments et la nécessité de mettre en place des mesures préventives visant à informer les parents de la toxicité de la méthadone, à assurer la distribution de la méthadone dans des contenants sécuritaires et au besoin à limiter l'accès à la méthadone pour les personnes qui ont de jeunes enfants.

Lyse Lefebvre
Centre de toxicologie (INSPQ)

TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

DOSAGE DE LA MÉTHADONE EN MILIEU BIOLOGIQUE

À la fin de la guerre du Viêt-nam les autorités de la santé publique américaine sont éveillées à un problème de toxicologie majeur, avec des milliers de jeunes vétérans héroïnomanes, et aucune solution en vue. Au cours des 25 années suivantes, les bases pharmacologiques et méthodologiques de la désintoxication à la méthadone ont été découvertes puis mises en pratique par les Drs Marie Nyswander et Vincent P Dole du Rockefeller University Hospital de New York (Dole, 1965 et 1988).

Aujourd'hui la propagation du SIDA par la contamination des seringues ajoute aux justifications de soutenir les efforts dans le domaine de la désintoxication. En 1965, les moyens analytiques offerts (par le laboratoire) étaient limités, et néanmoins, le programme du Rockefeller a connu un succès inespéré. Alors, est-il vraiment pertinent de mesurer la méthadone dans le sang et/ou l'urine dans le cadre de la désintoxication, et si oui, quelles sont les méthodes analytiques disponibles?

La méthadone ($C_{21}H_{27}NO$) administrée en désintoxication est un mélange racémique d'isomères, la forme l- étant plus de 50 fois plus active que la forme d-. Administrée en doses de 60 à 80 mg/jr, la demi-vie d'élimination est de 20 h. Il faut donc plus de trois jours en moyenne pour qu'un sujet élimine entièrement une dose de méthadone. Par ailleurs, comme la méthadone est une base faible ($pK \sim 8,6$), le pH urinaire affecte fortement les concentrations retrouvées dans l'urine. Ainsi, dans un ensemble de patients, il

n'y a pas de corrélation entre les concentrations urinaires et la dose administrée (les teneurs urinaires se situent alors habituellement entre 1 et 30 $\mu\text{g/ml}$, les teneurs sanguines entre 0,15 et 0,60 $\mu\text{g/ml}$). À cause de cette variabilité interindividuelle, à fortiori si la dose de méthadone est administrée devant témoin, à la pharmacie par exemple, il ne semble pas vraiment utile de doser la méthadone (George, 1999). Cependant, pour protéger la vie de ces patients, de par leurs habitudes de consommation, et assurer l'efficacité du traitement, il n'est pas sans intérêt de surveiller les teneurs d'opiacés, des autres narcotiques et des drogues usuelles. Néanmoins, dans les programmes de désintoxication à grande échelle, tels que ceux menés en Ontario et aux États Unis, l'évolution des patients est surveillée en effectuant des dosages urinaires de méthadone sur une base régulière. (Kapur, 1999)

Cette mesure vise aussi à décourager le commerce illégal de la méthadone. Chez un sujet non tolérant une dose de 50 mg peut s'avérer létale. (Baselt, 1989)

La méthadone est éliminée principalement sous forme de EDDP (la molécule forme un cycle diphénylpyrrolidine), mais aussi sous forme de méthadol (la cétone en position 3 est réduite en OH) et de norméthadol. Tous ces métabolites sont intéressants. Récemment aux USA, un nouveau médicament a été mis à l'essai, c'est le l- α -acétylméthadol (LAAM) dont plusieurs métabolites sont

communs à ceux de la méthadone. Analytiquement, le laboratoire aurait avantage à disposer d'une méthode qui permette de doser tous ces métabolites en même temps par spectrométrie de masse par exemple (GC/MS, LC/MS) (Kintz, 1998).

La majorité des laboratoires en milieu hospitalier ne sont pas équipés pour doser la méthadone, même s'il existe une vaste gamme de techniques d'immuno-essais permettant de le faire (Cheever, 1999). La plupart des méthodes sont spécifiques à la méthadone, aucune ne démontrant de réaction croisée significative pour le métabolite EDDP malgré le fait que cette espèce prédomine à 10:1 dans l'urine. Des immuno-essais spécifiques à l'EDDP sont en développement en ce moment. Toutes les techniques réagissent fortement au LAAM et au méthadol. Le tableau suivant résume ces faits. Par ailleurs, la zone de linéarité de ces méthodes est étroite (0,1 à 1 $\mu\text{g/ml}$) de sorte que les spécimens urinaires soumis par les patients en désintoxication devront être dilués. Il existe aussi quelques " on site drug testing devices " sur le marché (ex. Status DS) ou en développement, mais aucune étude scientifique comparative n'a été trouvée dans la littérature récente. La méthadone a été dosée dans le sang, l'urine, le méconium, les cheveux et la sueur. Il y a, aux USA, un marché pour l'utilisation de timbre transdermique pour la collecte d'échantillons de sueur mais il y a peu d'intérêt pour ces nouvelles matrices, à l'heure actuelle.

Tout compte fait, que faut-il doser?

Au début de la cure de désintoxication, il sera utile de vérifier que le patient est effectivement narcomane. Les doses usuelles de méthadone en désintoxication pourraient être dangereuses chez un sujet non initié. Pour que le traitement soit efficace, il a été démontré que les doses doivent être suffisantes (en quantité) et soutenues (dans le temps), mais aussi étroitement individualisées. Cependant, les dosages de concentrations sanguines sont rarement requis, sauf s'il est utile d'établir le profil pharmacologique d'un patient en particulier.

Dans les situations *post mortem*, il est nécessaire de documenter les cas avec des résultats sanguins et urinaires de méthadone et des autres médicaments présents, mais l'interprétation des teneurs demeurera toujours problématique, à moins de disposer de tissus (ex. foie et rein). Parmi les autres techniques disponibles pour doser la méthadone et ses analogues, la spectrométrie de masse (MS) couplée à la chromatographie gazeuse (GC) ou liquide (LC) demeure la méthode de choix (Bernejo, 1998; Alburges, 1996). Entre autre, cette technique permet de quantifier chacun des métabolites spécifiquement, donc d'exprimer le

ratio des concentrations des différentes espèces en présence. Cette technique ne donne pas de faux positifs et le rapport sensibilité/spécificité est idéal. Parce que la méthadone ne possède pas de groupement fonctionnel facilement transformable pour l'analyse, les techniques MS en ionisation chimique (PICI) s'avèrent extrêmement utiles pour doser la méthadone de façon fiable dans le sang.

Michel Lefebvre, M.Sc

Chimiste responsable des dosages de médicaments et drogues
Centre de toxicologie (INSPQ)

RÉFÉRENCES

Alburges ME, Huang W, Foltz RL, Moody DE. Determination of methadone and its N-demethylation metabolites in biological specimens by GC-PICI-MS. *J Anal Toxicol* 1996;20:362-8.

Baselt RC, Cravey RH. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 3rd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers inc, 1989.

Bernejo AM; Remuinan C, Fernandez P, Tabernero MJ. GC/MS determination of methadone in urine & plasma from

patients under detoxification treatment. *Analytical Letters* 1998;31(15):2645-61.

Cheever ML, Armendariz GA, Moody DE. Detection of methadone, LAAM and their metabolites by methadone immunoassays. *J Anal Toxicol* 1999;23:500-5.

Dole VP. Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *JAMA* 1988;260:3025-9.

Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphin (heroin) addiction. *JAMA* 1965;193:646-50.

George S, Braithwaite RA. A pilot study to determine the usefulness of the urinary excretion of methadone and its primary metabolite (EDDP) as potential markers of compliance in methadone detoxification programs. *J Anal Toxicol* 1999;23:81-5.

Kapur B, Hershkop S, Koren G, Gaughan V. Urine fingerprinting: detection of sample tampering in an opiate dependency program. *Ther Drug Monit* 1999;21:243-50.

Kintz P, Tracqui A, Marzullo C, Darreye A, Tremeau F, Greth P, et al. Enantioselective analysis of methadone in sweat as monitored by liquid chromatography/ion spray-mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 1998;20:35-40.

Tableau Méthodes disponibles pour doser la méthadone, le LAAM et leurs métabolites par immuno-essais

Technique	Fabriquant	Réactivité vis-à-vis des métabolites (> 25 % rx)		
		LAAM	EDDP	Méthadol
EMIT	Dade Behring Ltd	-	-	-
FPIA	Abbott sur Axsym ou TDX	X		X
RIA	Diagnostics Products	X		-
EIA	Microgenics (Diagnostic Reagents)	X		X
ELISA	STC Technologies	X		X
ELISA	Diagnostix	X		X
KIMS	Roche Online	X		X

Lancement de la 5^e semaine nationale de prévention des intoxications du CAPO

L'équipe du Centre Anti-Poison invite la population à adopter en tout temps, et plus particulièrement du 20 au 25 mars prochain, des comportements sécuritaires dans le but de réduire le nombre d'intoxications accidentelles survenant à domicile. En effet, environ 70% des expositions à des substances toxiques se produisent à la maison. En 1999, plus de 37 500 appels logés au CAPO, concernaient des intoxications accidentelles, dont la très grande majorité a eu lieu à la maison.

Le thème de cet événement est "**La prévention, ça commence à la maison**". Dans le cadre de cette semaine de prévention, des activités d'éducation et d'information seront réalisées dont :

- ⇒ Le théâtre de l'illusion complètera cette année sa tournée du spectacle de marionnettes intitulé " Bertille et Nello " afin de sensibiliser les jeunes enfants aux dangers des produits domestiques et au mauvais usage de médicaments ; ce spectacle a été réalisé grâce à la collaboration d'Uniprix et de Pro-Doc.
- ⇒ Les infirmières du CAPO remettront une trousse d'information sur la prévention des intoxications aiguës à la maison pour les nouvelles mamans de la Semaine, projet pilote organisé avec la participation de l'équipe d'infirmières de l'unité d'obstétrique de l'hôpital du St-Sacrement, CHA à Québec.
- ⇒ Des conférences seront présentées aux régies régionales des régions Chaudière-Appalaches et Mauricie-Bois-Francis, à l'intention des infirmières de CLSC pour faire connaître les services du Centre Anti-Poison, ainsi que les notions à transmettre à la population en matière de prévention des intoxications et de promotion de la santé.

Du matériel éducatif sera expédié aux professionnels de la santé des CLSC visités lors des campagnes de prévention effectuées antérieurement. Ces professionnels seront invités à les diffuser dans leur milieu.

N. B. Cette semaine aura lieu grâce à la participation financière de : AT&T Canada, la chaîne de pharmacies Uniprix par l'entremise de Direction Communications Stratégiques et le Service d'impressions Poirier.

Le Bulletin d'Information Toxicologique est distribué gratuitement aux services d'urgence des centres hospitaliers et des CLSC.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle du Centre de Toxicologie et du Centre Anti-Poison.

RÉDACTRICE EN CHEF :
Lyse Lefebvre, pharmacienne, CTQ

RESPONSABLE :
Guy Sanfaçon, Ph.D., CAPO

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGES :
Denise Mercier, secrétaire, CTQ

Pour toute correspondance et/ou abonnement, les coordonnées sont les suivantes :

Bulletin d'Information Toxicologique
Centre de Toxicologie (INSPQ)
2705, boul. Laurier
Sainte-Foy (Qc) G1V 4G2

Tél. : (418) 654-2254 Fax. : (418) 654-2148

Adresse électronique : ctq@cspq.qc.ca

ABONNEMENT :
23 \$ par année pour 4 numéros (taxes incluses)

DÉPÔT LÉGAL : 1^{er} trimestre 2000
Bibliothèque nationale du Canada
Bibliothèque nationale du Québec
ISSN 0829-5557

IMPRIMEUR : Les Impressions 03 Inc.