

UNIVERSITE de LIMOGES  
Faculté de Pharmacie



ANNEE 1996

THESE N° 2021/1

**TRAITEMENT DE SUBSTITUTION  
DES HEROINOMANES  
PAR LA METHADONE :**  
MISE AU POINT D'UN DOSAGE PLASMATIQUE  
PAR LA METHODE HPLC  
ET DISCUSSION DE L'INTERET CLINIQUE

**THESE**

POUR LE



106 023024 7

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le vendredi 12 Janvier 1996*

par

**Anne-Sophie SERTOUT**

née le 21 Mai 1971 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD .....	PRESIDENT
Monsieur le Docteur M. AURIACOMBE .....	JUGE
Monsieur J. GRELLET .....	JUGE
Monsieur J.-F. LAGORCE .....	JUGE
Mademoiselle A. MARIE-DARAGON .....	JUGE
Monsieur le Professeur C. PIVA .....	JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES****FACULTE DE PHARMACIE**  
-----

**DOYEN DE LA FACULTE** : Monsieur le Professeur RABY Claude

**ASSESEURS** : Monsieur le Professeur GHESTEM Axel  
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maîtres de Conférences

**PROFESSEURS** :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert-José	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

**A mon père,**            Un Bien Faible Témoignage de Ma Profonde Admiration  
Son souvenir m'a encouragé tout au long de mes études  
Et, son absence toujours présente

**A ma mère,**            A qui je dois tout

**A la mémoire de mes grands parents**

**A ma tante Françoise**

**A ma famille**

**A mes amis**

**A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD**

Professeur des Universités, Chimie Organique et Chimie Thérapeutique

Attaché de Pharmacovigilance au CHRU de Limoges

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous avons apprécié la qualité et la rigueur de votre enseignement, nous faisant ainsi aimer la chimie thérapeutique.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

**A Monsieur le Docteur Marc AURIACOMBE**

Médecin Psychiatre

DEA de Neurosciences

Chef de Clinique des Universités

Assistant des Hôpitaux

Adjunct Assistant Professor, University of Pennsylvania

Vous nous avez fait un grand honneur en nous ouvrant les portes de votre service et en acceptant de bien vouloir nous diriger tout au long de ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer toute notre reconnaissance.

**A Monsieur Jean GRELLET**

Maître de Conférence de Bordeaux II de Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique

Praticien Hospitalier

Pharmacien des Hôpitaux

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail et notre profonde gratitude pour votre accueil au sein du Laboratoire de la Pharmacie Centrale de Pellegrin.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer tous nos remerciements.

**A Monsieur le Professeur Claude PIVA**

Professeur des Universités, Médecine Légale

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Doyen de la Faculté de Médecine de Limoges

Nous sommes heureux de l'honneur que vous nous faites de juger ce travail.

Ce sujet qui vous a tenu à coeur il y a quelques années vous rappellera certainement bien des souvenirs.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

**A Monsieur Jean-François LAGORCE**

Maître de Conférence, Chimie Organique

Habilité à Diriger des Recherches

Qu'il nous soit permis de vous exprimer tous nos remerciements pour avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.



**A Mademoiselle Armelle MARIE-DARAGON**

Docteur en Pharmacie  
Assistant des Hôpitaux

C'est avec un immense plaisir que vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail. Je vous témoigne toute ma reconnaissance pour votre soutien durant cette période.

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments amicaux.

**Je remercie aussi pour leur aide dans ce travail :**

Monsieur P. BEAUVÉRIE, Pharmacien à l'Hôpital Paul Guiraud (Villejuif) et à la Clinique "Liberté" (Bagneux).

Le Docteur BERTORELE, Médecin Psychiatre au Centre Méthadone à Bordeaux.

L'équipe soignante du Centre Méthadone à Bordeaux.

Madame CHANTEGRAUD, Assistante Sociale au Centre Bobillot à Limoges.

et Mademoiselle SCOTTO, interne des Hôpitaux à Bordeaux.

# PLAN

ABREVIATIONS

INTRODUCTION

## PREMIERE PARTIE : PROPRIETES CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DE LA METHADONE

I - Structure chimique : propriétés physiques et synthèse

- 1) Structure chimique et propriétés physiques
- 2) Synthèse

II - Pharmacocinétique

- 1) Absorption
- 2) Distribution
- 3) Mécanisme d'action
- 4) Métabolisation
- 5) Elimination

III - Effets pharmacologiques

IV - Effets secondaires

V - Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

VI - Méthadone et grossesse

VII - Méthadone - SIDA et autres maladies infectieuses

## **DEUXIEME PARTIE : LE PROGRAMME METHADONE**

### **I - Naissance du "Programme Méthadone" - Evolution**

### **II - Population bénéficiant du protocole et personnel soignant : critères de sélection ou les indications du traitement**

### **III - Modalités du produit**

- 1) **Forme galénique - conditionnement**
- 2) **Analyse d'urine**
- 3) **Nombre de prises**
- 4) **Détermination de la dose**
- 5) **Fabrication du sirop - stockage**

### **IV - Critères de prescription**

- 1) **Législation**
- 2) **Documents**
  - a - Le carnet à souches
  - b - Le registre comptable de la méthadone
  - c - La fiche mensuelle nominative de traitement
  - d- La carte de "traitement méthadone"
  - e - La fiche "médicament méthadone"

### **V - De la prescription à la dispensation**

- 1) **Demande de provision en avance de la prescription**
- 2) **Renouvellement de la provision**
- 3) **Dispensation**
  - a - Dans les centres
  - b - Dans les pharmacies de ville

### **VI - Durée du programme**

## **TROISIEME PARTIE : DOSAGE DE LA METHADONE**

### **I - Recherche urinaire**

#### **1) Introduction**

#### **2) Principe de la méthode FPIA**

a - Principe de la polarisation de fluorescence

b - Application à la FPIA

#### **3) Réalisation pratique d'un dosage en FPIA**

a - Matériel

b - Prélèvement des échantillons

c - Gamme d'étalonnage

d - Sensibilité et spécificité

### **II - Dosage plasmatique**

#### **1) Introduction**

#### **2) Principe de la méthode utilisée pour le dosage de la méthadone**

#### **3) Description du matériel utilisé**

a - Les réservoirs

b - Les pompes

c - L'injecteur

d - La colonne

e - Le système de détection

f - L'enregistreur

#### **4) Conditions chromatographiques : la phase mobile**

#### **5) Recueil et traitement des échantillons**

a - Recueil des échantillons

b - Traitement des échantillons

**6) Préparation de la gamme d'étalonnage**

**III - Résultats**

**1) De la recherche urinaire**

**2) Du dosage plasmatique**

a - Résultats des dosages

b - Résultats chromatographiques

**IV - Discussion**

**V - Intérêt clinique du dosage plasmatique de la méthadone**

**1) Pourquoi faire un dosage plasmatique de médicament ?**

**2) Notion de zone thérapeutique**

**3) Existe-t-il un intérêt clinique au dosage plasmatique de la méthadone ?**

**(Revue de la littérature et discussion)**

a - Méthode

b - Résultats

c - Discussion

**4) Facteurs exogènes faisant varier la concentration plasmatique de la méthadone**

**CONCLUSION**

**ANNEXES**

**BIBLIOGRAPHIE**

**TABLE DES MATIERES**

# ABREVIATIONS

**A.M.M.** : Autorisation de mise sur le marché

**A.M.P.c** : Adényl mono-phosphate cyclique

**D.D.A.S.S.** : Direction départementale administrative sanitaire et sociale

**GABA** : Acide gamma-amino butyrique

**ng** : Nanogramme

**ns** : Nanoseconde

**O.M.S.** : Organisation mondiale de la santé

**qsp** : Quantité suffisante pour

**SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquise

**V.I.H. ou H.I.V.** : Virus de l'immunodéficience humaine

# INTRODUCTION

La méthadone apparaît aujourd'hui comme un traitement de choix des toxicomanies opiacées. Grâce à un profil pharmacoclinique spécifique caractérisé par une longue demi-vie d'action et une absence d'effets stupéfiants, cet opiacé permet chez le sujet pharmacodépendant de bien contrôler les effets de sa dépendance. La méthadone est utilisée en traitement de substitution agissant spécifiquement sur la dépendance biologique et psychique du toxicomane aux opiacés et "normalisant" son comportement toxicomane.

Ce traitement, comme tout traitement long, est d'autant plus facile à mettre en place et est efficace que le sujet adhère complètement au contrat de soin et dispose d'une solide motivation admettant les règles contraignantes du programme : des venues régulières au centre, des contrôles urinaires fréquents, des entretiens avec l'équipe soignante. Cependant, son acceptabilité et ses capacités de rétention des sujets en traitement en font aussi un traitement possible pour les sujets initialement indécis.

La détermination de la dose de méthadone adéquate est établie selon des critères cliniques et elle varie selon le degré de toxicomanie et la réceptivité du patient au traitement : elle diffère donc selon les individus.

Cependant, au centre méthadone du C.H.U. de Bordeaux à l'hôpital Pellegrin, en collaboration avec la Pharmacie, il a été mis au point un dosage plasmatique de la méthadone dans l'objectif d'établir une relation entre la concentration plasmatique de méthadone et l'efficacité du traitement. Le but de notre travail est de traiter des modalités du médicaments et de celles du programme pour ensuite discuter de l'intérêt clinique apporté par ce dosage.



**PREMIERE PARTIE :**

**PROPRIETES CHIMIQUES ET**

**PHARMACOLOGIQUES**

**DE LA METHADONE**

## **I - Structure chimique : propriétés physiques et synthèse**

### **1) Structure chimique et propriétés physiques**

La méthadone est le 1-1-diphényl-1-(diméthyl-aminoisopropyl)-butane-2 (Fig. 1). C'est une diphényl propylamine dérivée du diphényl méthane trouvée dans d'autres structures chimiques psychotropes. Ce groupe de produits comprend des composés aussi divers que les antiparkinsoniens (orphénadrine), des antihistaminiques H1 antinauséux (diphényldramine), des spasmolytiques (adiphénine) (15).

C'est à partir du 1-chloro-2-propanolol, d'une solution aqueuse de diéthylamine et de chlorhydrate de sodium qu'est obtenu, par synthèse, le chlorhydrate de méthadone.

Il s'agit d'une poudre blanche sans odeur, de saveur amère suivie d'une "sensation de piquûre", soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther. Le point de fusion est de 236°C et le poids moléculaire est de 345,92. C'est un acide faible.

La présence d'un carbone asymétrique rend la molécule active sur la polarisation de la lumière (X) = - 0,05° à + 0,05° (69).

Seul le composé lévogyre de la méthadone est actif.

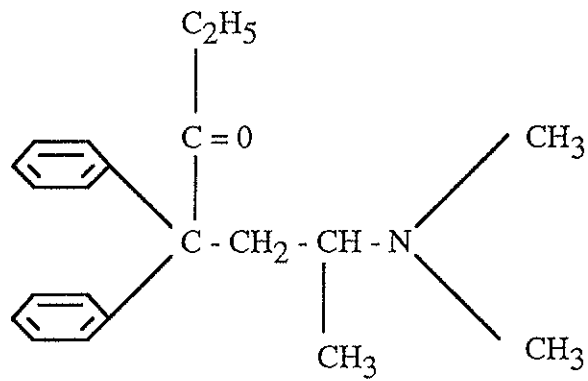
La structure chimique de la méthadone ne présente aucune parenté avec celle de la morphine (Fig. n° 2) ou de l'héroïne, mais sa similitude d'action avec la morphine peut s'expliquer par sa configuration cyclique, typique des opiacés qui ainsi l'en rapprocherait structuralement (35).

De même, la structure chimique de la méthadone diffère radicalement de la péthidine (DOLOSAL\*) ou de la pentazocine (FORTAL\*).

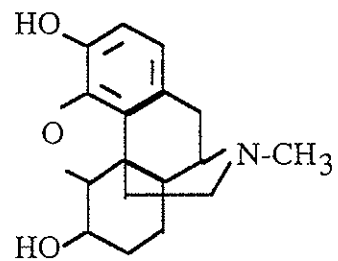
En revanche, elle présente certaines analogies avec le dextromoramide (PALFIUM\*) qui appartient cependant à un sous-groupe différent.

La dose de substitution de 1 mg de méthadone lévogyre correspond à 2 mg d'héroïne, 6 mg de morphine, 40 mg de péthidine et 60 mg de codéine, par voie parentérale (32, 38, 58, 69).

Formule plane de la méthadone (Fig. n° 1)

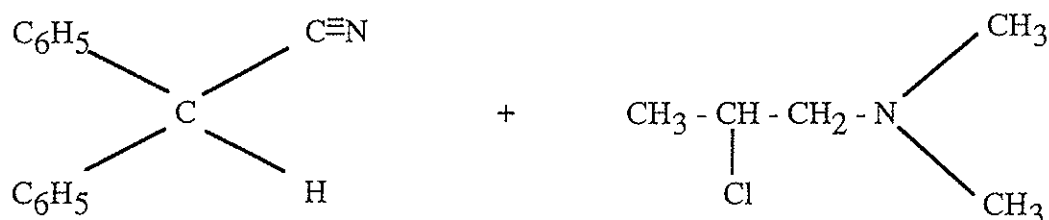


Formule plane de la morphine (Fig. n° 2)

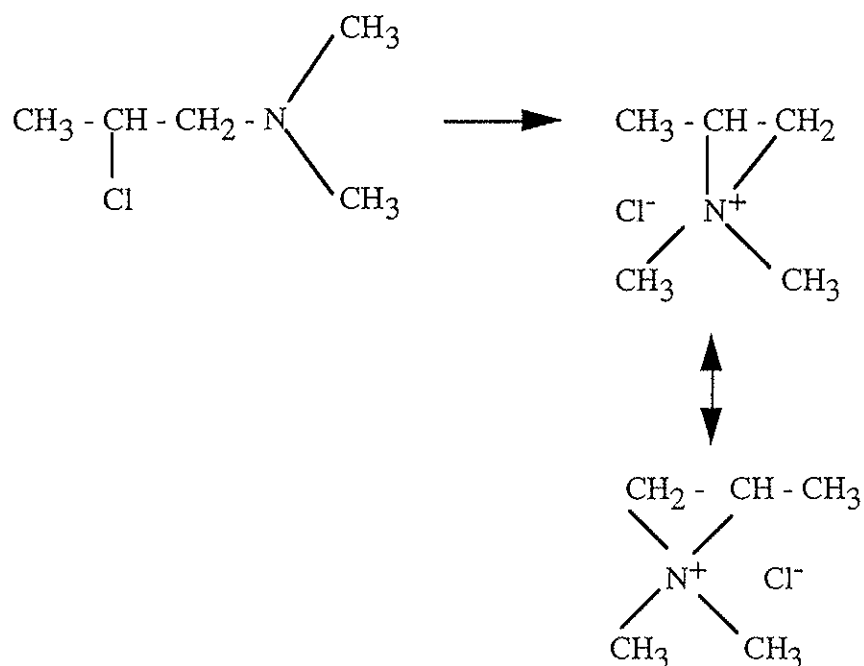


## 2) Synthèse

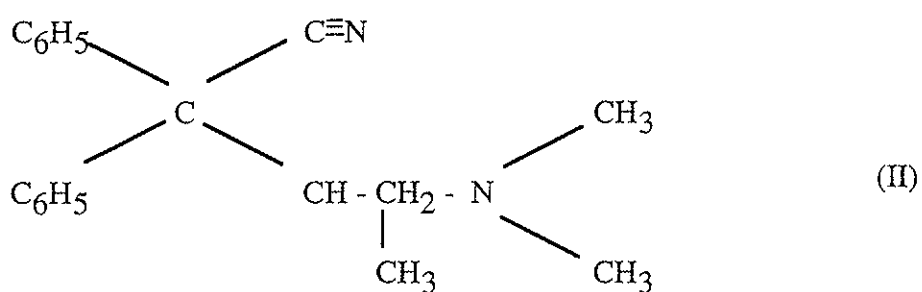
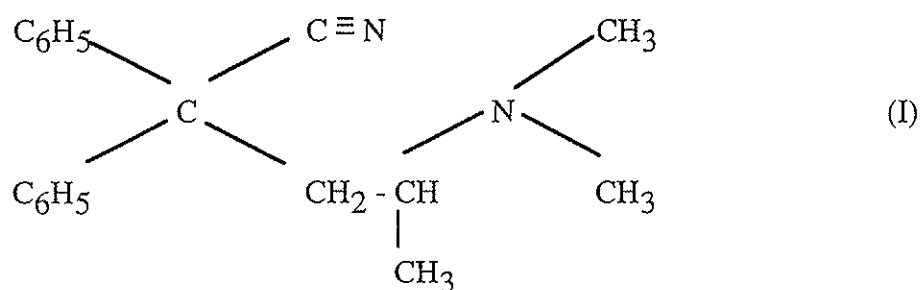
- Première étape : condensation du nitrite diphenylacétique avec le chloro-2-diméthylamino-1-propane (43, 82).



En fait, le dérivé chloré réagit sous la forme d'ion éthylène iminium.

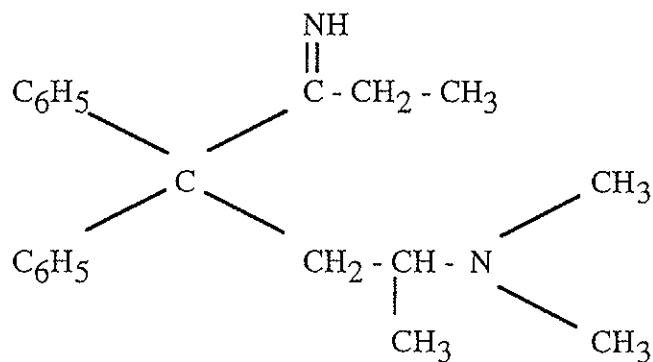


On obtient donc deux isomères en proportions à peu près équivalentes qui conduisent à la méthadone (I) et à l'isométhadone (II).

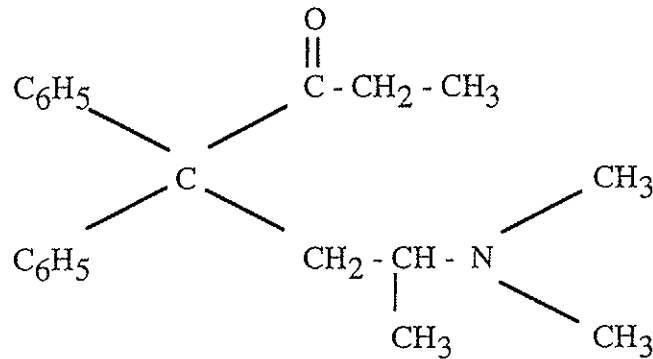


Avant de transformer le groupe nitrile en carbonyle, il est indispensable de séparer l'isomère (I).

2ème étape : Ayant ainsi séparé l'isomère intéressant, on le traite par  $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$  qui donne la cétime correspondante.



Cette dernière est hydrolysée en méthadone racémique par chauffage prolongé en milieu chlorydrique.



La résolution du racémique peut être obtenue à l'aide de l'acide "d" tartrique qui permet l'obtention de l'isomère "d".

Un autre procédé de préparation proposé par EASTON (43) ne donne qu'un faible rendement (environ 10%), mais il conduit d'une façon unique à la méthadone confirmant ainsi l'identité du produit actif.

## II - Pharmacocinétique

### 1) Absorption

Administrée par voie orale, son absorption gastro-intestinale du fait d'une bonne liposolubilité est quasi complète. La méthadone retrouvée 30 minutes plus tard dans le plasma est totalement absorbée en 1 à 2 heures.

L'utilisation de la voie orale est préférable car elle permet une métabolisation très lente du produit dans l'organisme (38).

### 2) Distribution

Après le premier passage hépatique, 85 % du produit absorbé est retenu dans le foie. Celui-ci jouerait le rôle de réservoir principal, d'où seraient déversées régulièrement de petites quantités de principe actif (38).

Du fait de sa liposolubilité, 60 à 90 % de la méthadone, après absorption, sont soustraits à la circulation générale et sont fixés aux protéines plasmatiques (globuline et albumine).

Les principaux organes de stockage sont le foie (surtout), les reins, le coeur, les poumons, les muscles striés et le tissu adipeux.

Seule la fraction libre dans le courant sanguin atteint les cellules sensibles aux opiacés, (du cerveau notamment), après passage de la barrière hémato-encéphalique (43).

Lorsque cette fraction active du produit est dégradée et excrétée, la partie liée se dissocie alors du réservoir que constituent les tissus, gagne le compartiment sanguin où elle assure ainsi le maintien d'un taux constant (56).

Il existe une bonne corrélation entre les taux plasmatiques et les posologies par voie orale. Chez les sujets maintenus sous méthadone et stabilisés par une dose quotidienne adéquate (généralement 80 à 120 mg/jour), la concentration sanguine de méthadone est comprise entre 150 et 600 ng/ml (43).

Elle se maintient ainsi constamment au dessus du seuil d'apparition des symptômes de sevrage et au dessous de celui de la survenue des effets narcotiques.

La propriété de la méthadone de pouvoir se fixer dans les tissus et d'être progressivement libérée, assure un taux sanguin remarquablement stable pendant près de 24 à 36 heures, avec un pic plasmatique initial de faible amplitude 2 à 6 heures après la prise orale (61).

Le sujet tolérant est ainsi protégé d'abord des effets euphorisants que produirait l'inondation massive d'une dose d'héroïne injectée par voie intraveineuse, puis du syndrome de manque consécutif à la dégradation rapide et à la chute des taux plasmatiques d'un opiacé de demi-vie courte.

Des variations inter-individuelles concernant le métabolisme de la méthadone expliquent que le taux plasmatique efficace ne puisse être atteint chez certains patients à des doses supérieures à 100 mg, voire 120 mg/jour.

Les bénéfices cliniques du traitement (réduction des consommations conjointes d'autres drogues) n'apparaîtraient qu'à cette condition (85).

### 3) Mécanisme d'action

Du fait que la méthadone est un agoniste opioïde, son mode d'action est similaire à celui des autres opiacés. Elle va se fixer sur des récepteurs endogènes spécifiques aux opiacés au niveau du système nerveux central et périphérique (34).

Sa liaison préférentielle se fait sur les récepteurs morphiniques ( $\mu$ ), d'où son action analgésique (effets antinociceptifs), dépressive respiratoire, myotique et bradycardisante (23).

Elle a également une activité sur les récepteurs  $\delta$ ,  $\kappa$  et  $\sigma$  dont le rôle n'est pas encore précisément défini vis-à-vis des effets pharmacologiques observés, notamment, son action sur l'appareil digestif représentée par des nausées, des vomissements et de la constipation. Les effets comportementaux sont médiés par les récepteurs  $\sigma$  et  $\kappa$ , ce qui est en faveur de l'effet prépondérant de la méthadone qui n'induit ni euphorie, ni convulsion (Tableau n° 3).

La naloxone (antagoniste morphinique) inhibe tous ces effets, ce qui implique que les propriétés de la méthadone sont liées à son activité agoniste opioïde (4, 37).

Mais la mise en évidence de la présence de ligands endogènes : les endomorphines agissant comme des neuromodulateurs de la concentration intrasynaptique en neuromédiateurs (par exemple en catécholamines) complète le mode d'action des opioïdes.

Cette modulation s'effectue selon divers mécanismes d'inhibition pré ou post-synaptique directe ou indirecte. Lors d'une consommation chronique, l'héroïne sature les récepteurs opiacés sans modifications de leur nombre. La stimulation chronique des récepteurs opioïdes entraîne une diminution de la libération des neuromédiateurs centraux, principalement noradrénaline et dopamine, et dans une moindre mesure : sérotonine, acétylcholine, et acide gamma aminobutyrique (GABA) avec hypersensibilisation de leurs récepteurs post-synaptiques (82).

Au moment du sevrage, la restauration de la transmission catécholaminergique est presque immédiate, tandis que la normalisation des taux d'endomorphines est plus tardive.



La noradrénaline, brutalement libérée, va entraîner une réponse décuplée (hypersensibilité des récepteurs) responsable d'une partie des signes du syndrome de sevrage qui apparaissent 6 à 8 heures après la dernière prise d'héroïne, atteignent leur acmé au deuxième ou troisième jour et disparaissent au bout d'une semaine (82).

**Tableau n° 3 : PHARMACOLOGIE DES RECEPTEURS OPIOIDES**

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
<b>Agonistes physiologiques</b>	b endorphine y endorphine endorphine	Met-Enképhaline Leu-Enképhaline	Dynorphine
<b>Agonistes synthétiques</b>	Morphine Méthadone DAGO	DTPLET DPDPE	Dynorphine A
<b>Antagonistes</b>	Naloxone	ICI 174846	Binaltorphinine
<b>Actions physiologiques dominantes</b>	Analgésie centrale Dépression respiratoire Euphorie Bradycardie Hypothermie Myosis	Effets comportementaux (affectif, convulsions) analgésie (?)	Analgésie spinale  Sédation  Diurèse
<b>Type de récepteurs</b>	Récepteurs à 7 segments transmembranaires		
<b>Couplage</b>	Couplage à une protéine G, de type GI ou GO		
<b>Action sur la conductance potassique</b>	Augmentation de la conductance potassique par ouverture de canaux potassiques		?
<b>Action sur les canaux calciques</b>	Augmentation de la fréquence de fermeture des canaux calciques de type N		
<b>Action sur l'adényl-cyclase et l'AMPc</b>	Inhibition de l'action de l'adényl-cyclase et donc diminution de la concentration en AMPc		

#### 4) Métabolisation

Les biotransformations de la méthadone sont essentiellement hépatiques. Par voie orale, le temps de demi-vie de la méthadone après administration unique est de 6 à 8 heures, elle varie de 15 à 55 heures après administration répétée (le myosis persiste jusqu'à la disparition de la méthadone dans le sang).

Par voie parentérale, cette demi-vie est de 9 à 97 heures.

Moins de 10 % de la méthadone absorbée ne subit pas de dégradation hépatique.

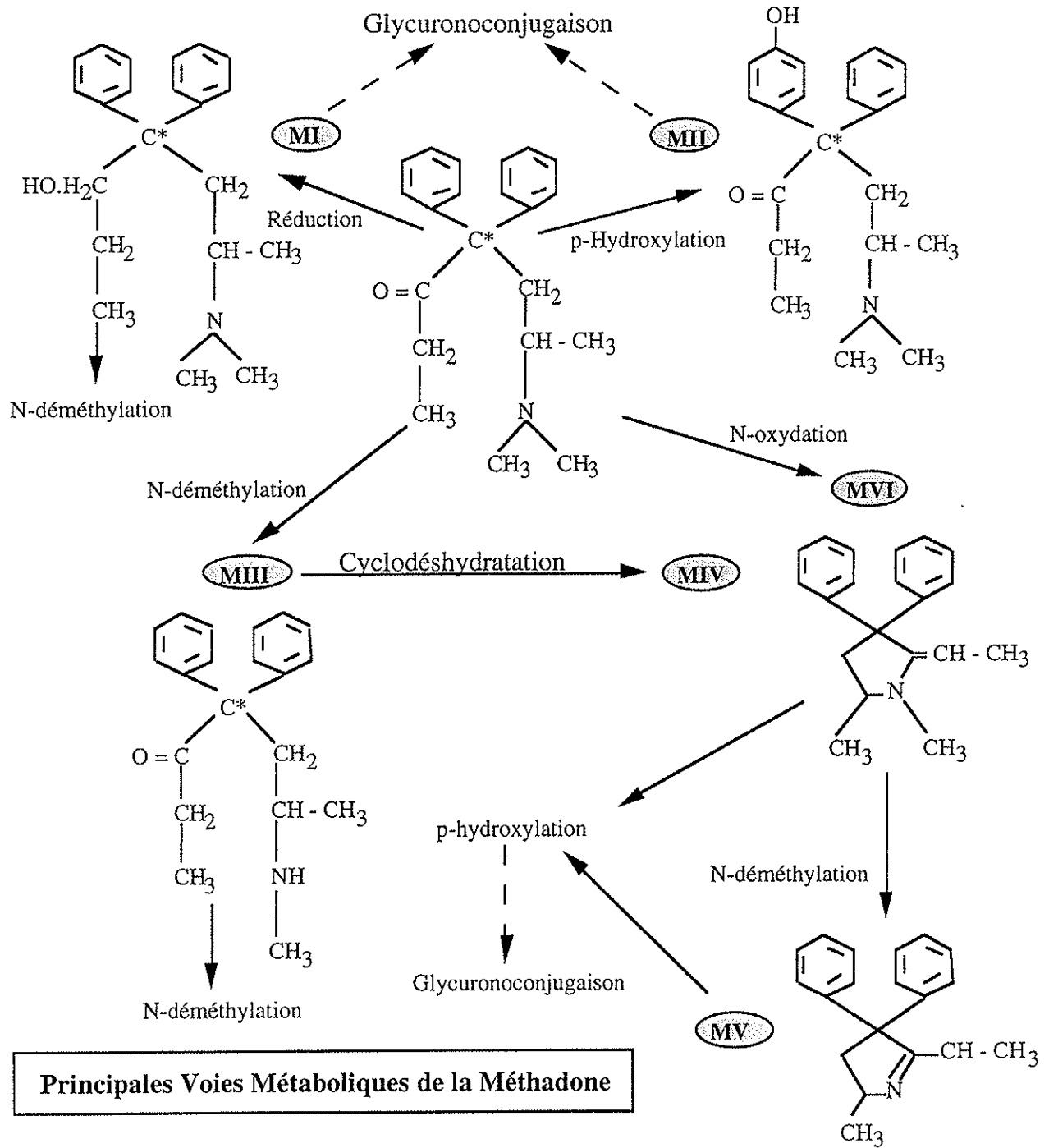
90 % subissent une N-déméthylation ainsi que des N-oxylations dans le système enzymatique microsomial du cytochrome P450 du foie (89).

Le métabolisme de la méthadone consiste en (Fig. n° 4) :

- une réduction de la fonction cétone (MI)
- une hydroxylation en para du carbone asymétrique (MII)
- une N-déméthylation (MIII)
- une N-oxylation (MVI)

Ces réactions peuvent se réaliser sur la méthadone (M), le méthadol (MI), la p-hydroxyméthadone (MII), la norméthadone (MIII) ou la N-oxylde méthadone (MVI).

Le métabolite N-déméthyle peut à son tour être N-déméthylé, mais sa principale voie de dégradation passe par une cyclodégradation conduisant à MIV et MV. Les réactions de conjugaison sont réalisées sur les fonctions alcooliques. Il faut remarquer que le méthadol et son dérivé N-déméthyle (norméthadol) restent pharmacologiquement actifs (Fig. n° 4).



**Légendes**

————> Réaction de la phase I

-----> Réaction de la phase II

M : méthadone

MIV : 2-éthylène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine

MI : méthadol

MV : 2-éthyl-5-méthyl-3,3-diphényl-1-pyrrolidine

MIII : p-hydroxyméthadone

MVI : dérivés N-oxyde, cyclisés, hydroxylés, conjugué

MIII : norméthadone

Rq : C\* = carbone asymétrique

## 5) Elimination

Les catabolites sont éliminés dans les fécès et les urines, de même que dans la bile.

La voie urinaire constitue la voie principale d'élimination lorsque la dose de méthadone est supérieure à 55 mg/j. Elle varie avec le régime alimentaire par l'intermédiaire de modification du pH urinaire (61, 83).

## III - Effets pharmacologiques

Les effets pharmacologiques de la méthadone diffèrent selon :

- la voie d'administration *per os* ou intraveineuse
- la dépendance ou non du sujet aux opiacés.

a) Par voie intraveineuse, la méthadone court-circuite la circulation portale et le foie, gagne en forte concentration la circulation générale, traverse facilement la barrière hémato-encéphalique du fait de sa liposolubilité et induit un "flash" beaucoup moins intense que celui produit par l'héroïne ou la morphine. Cette sensation est décrite comme une vague de chaleur avec euphorie, suivie d'apaisement. La méthadone ne semble pas avoir un pouvoir euphorisant supérieur à celui des autres morphiniques (49, 62).

b) Chez un sujet non dépendant aux opiacés, la méthadone a des effets similaires à ceux de la morphine. Outre la sédation et l'euphorie, elle induit (48) :

- une analgésie : 5 à 10 mg de méthadone entraîne un effet analgésiant comparable en temps et en durée à l'administration de 10 à 15 mg de morphine.

L'activité analgésique du racémate est due au dérivé lévogyre. Le dérivé lévogyre est 10 à 50 fois moins actif *in vivo*. Cette différence est due à une différence d'activité intrinsèque pour les récepteurs et non pas à une différence pharmacocinétique (38).

- un myosis prolongé
- un effet antitussif voire une dépression respiratoire

- une rétention urinaire
- une hyperglycémie
- une hypothermie
- un ralentissement du péristaltisme intestinal
- un spasme des voies biliaires.

Ces effets sont réversibles sous naloxone, antagoniste des récepteurs endorphiniques. La méthadone entraîne comme la morphine et l'héroïne une dépendance physique et psychique, cependant moins intense (32).

c) Chez un sujet dépendant aux opiacés, elle supprime le syndrome de manque aux opiacés (67).

Lors d'une utilisation prolongée, la méthadone induit une tolérance de type morphinique. Elle est dose-dépendante et croisée avec les autres dérivés opiacés agonistes, sauf avec la morphine et le fentanyl. Elle est inférieure à celle induite par la morphine. Cependant, à la tolérance pharmacologique (découplage de la protéine G) s'ajoute la tolérance métabolique (auto-induction métabolique) (38).

Chez les héroïnomanes déjà accoutumés, la méthadone agit par substitution et prolonge la dépendance pharmacologique déjà acquise. Un dosage bien adapté maintenant un taux plasmatique d'environ 100 ng/ml (20) ne provoque ni euphorie, ni somnolence, ni sensation de fatigue. Le phénomène de tolérance se définit comme la capacité de l'organisme à s'adapter à une certaine concentration de produit, sans que surviennent les effets narcotiques habituels (32).

La méthadone prescrite au long cours ne semble pas altérer les processus de vigilance, d'attention, de concentration et de mémorisation. L'arrêt brutal d'une administration chronique est suivi d'un syndrome de manque similaire à celui des autres opiacés ; d'installation progressive sur quelques jours et de durée assez longue, bien que d'intensité faible.

En revanche, en raison de la longue demi-vie d'élimination de la méthadone ce syndrome de manque n'apparaît que 48 à 72 heures après la dernière prise, et est à son acmé au cinquième, sixième jour puis s'estompe pour s'éteindre vers le douzième, quinzième jour (84).

**En conclusion**, la méthadone est un opiacé typique quant à son effet sur le système nerveux central. Elle a principalement une action agoniste sur les récepteurs morphiques  $\mu$ .

Ses particularités pharmacologiques en font la seule molécule de cette classe (avec le LAAM : lévo-alpha-acétyl-méthadol) à avoir un taux sanguin stable pendant 24 heures après une prise orale unique (5).

Les grandes variabilités individuelles de sa clairance expliquent les variations de la posologie efficace entre les individus. Les variabilités individuelles du volume de distribution pourraient expliquer les échecs de stabilisation de certains patients par une seule prise journalière (voir paragraphes précédents).

Les maladies rénales ne sont pas une contre-indication à son utilisation mais il est conseillé de surveiller la fonction hépatique des patients sous traitement.

#### **IV - Effets secondaires**

La tolérance clinique de la méthadone semble bonne. Aucun patient n'a été hospitalisé ou traité dans d'autres services de médecine pour des complications liées à la méthadone seule (52).

Les effets indésirables fonctionnels les plus fréquemment rapportés sont :

- de fréquents troubles vasomoteurs, sous forme de sueurs, de bouffées de chaleur, d'un priapisme ( tous ces signes avaient été antérieurement ressentis de façon plus marquée par la plupart des patients lors d'états de manque antérieurs). Ils disparaissent dans le temps mais persistent dans certaines circonstances, même la nuit.

- des troubles digestifs transitoires, nausées, vomissements qui disparaissent avec la diminution des doses, mais surtout une constipation qui persiste souvent plusieurs mois (50 à 70 % des cas).

- une hypotension orthostatique en l'absence de tout autre traitement psychotrope associé chez quelques uns.

- certains évoquent une somnolence mais le plus grand nombre attribue au contraire un effet stimulant à la méthadone de nature narcotique.

- un sujet a fait une vraie perte de connaissance sans modification électro-encéphalographique constatée sur un enregistrement pratiqué quelques jours après, soulevant le problème d'une committialité liée au sevrage d'une toxicomanie barbiturique méconnue (34, 61).

Peuvent survenir aussi :

- des dysuries concomitantes à la constipation (mais moins gênantes).

- des aménorrhées ou règles irrégulières dès l'entrée en cure. Le retour à un cycle normal se fait généralement dès la première année de traitement. Ces troubles gynécologiques sont davantage psychologiques que iatrogènes (64).

- des troubles sexuels moins importants qu'avant le traitement par la méthadone mais toutefois existants (10 à 60 % selon les enquêtes) signalés surtout chez les hommes : diminution de la libido, troubles de l'érection, inhibition de l'orgasme, éjaculation retardée. Les sujets, dont l'activité sexuelle est altérée pendant la période de consommation d'héroïne "de rue", constituent un groupe à haut risque quant à la survenue de troubles analogues sous méthadone.

- des rashes cutanés transitoires.

Des effets secondaires neuro-endocriniens existent aussi, la méthadone induirait des modifications neuro-hormonales à des degrés différents au niveau hypophysaire, testiculaire et surrénalien.

Aussi, si la méthadone ne paraît pas présenter une toxicité particulière à long terme, elle comporte 2 risques majeurs :

- l'induction d'une dépendance de type morphinique chez les sujets non dépendants au terme de quelques semaines d'absorption quotidienne. D'où l'impératif de contrôler l'ancienneté et la gravité de la toxicomanie à traiter avant d'amorcer la maintenance par méthadone.

- un risque de surdosage (overdose) avec arrêt respiratoire par paralysie du centre respiratoire.

Il peut survenir dans 2 circonstances :

- \* chez un sujet non dépendant aux opiacés : la dose létale est alors de 1 à 1,5 mg/kg.
- \* dans le cas d'une prise combinée de substances potentialisatrices (alcool, barbituriques, opiacés) (28).

Le traitement est la naloxone (NARCAN)\*, renouvelée toutes les 2 à 3 heures sur plus de 24h étant donné la longue durée d'action de la méthadone (IV : 0,8 mg à 1 mg), une intubation endotrachéale et une ventilation assistée. On doit aussi maîtriser l'hyperkaliémie (perfusion de soluté glucosé et de bicarbonate de sodium) et prévenir l'atteinte rénale par une perfusion de mannitol ou de bicarbonate de sodium (4).

Remarque :

La méthadone se distingue des autres opiacés. Ces derniers sont classiquement considérés comme immunosuppresseurs. Contrairement à la morphine et aussi à la cocaïne, la méthadone n'altère pas certaines fonctions macrophagiques (activité cytotatique, IL 1, TNF). Cependant, d'autres fonctions comme la fusion phagosome - lysosome et la médiation primaire des cellules "Natural Killer" sont altérées (39).

## **V - Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi (73)**

Toute drogue qui stimule le système microsomial d'oxydation (MEOS) dans le foie peut accélérer le métabolisme de la méthadone. C'est le cas des barbituriques et d'autres hypnosédatifs qui peuvent induire cet effet mais, aussi, l'administration par inadvertance de médicaments agonistes - antagonistes des opiacés peut également précipiter le syndrome de manque par un mécanisme totalement différent (Tableau n° 5).



**Tableau n° 5 : Quelques médicaments connus pour accélérer  
le métabolisme de la méthadone.**

Médicaments	Mécanisme	Effet (remarque)	Référence
Rifampicine RIFADINE*	Induction MEOS dans le foie	AS	KREEK et AI 1976
Phénytoïne DI-HYDAN*	MEOS	AS	TONG et AI 1981
Alcool éthylique	MEOS	Potentiabilisation puis AS	KREEK 1981
Phénobarbital GARDENAL*	MEOS	AS	LIU et WANG 1984
Carbamazépine TEGRETOL*	MEOS	AS	KUHN HALIKAS et KEMP 1989 PAYTE 1992
Agonistes/ Antagonistes des opiacés	Opiacés déplacés des récepteurs	AS (généralement par inadvertence)	WEBER et PAYTE 1990

AS : Syndrome de manque

De même, un traitement simultané par des inhibiteurs de la mono-amine oxydase contre-indique l'emploi de la méthadone. Une fenêtre thérapeutique d'au moins deux semaines est nécessaire pour pouvoir instaurer un traitement par la méthadone.

## VI - Méthadone et grossesse

Le maintien de la méthadone est recommandé pour le traitement de la dépendance aux opiacés des femmes enceintes depuis le début des années 70. Outre les avantages décrits précédemment, l'utilisation de la méthadone en tant que thérapie de maintien pour les femmes enceintes permet de prévenir la consommation irrégulière d'opiacés et protège le fœtus d'épisodes de sevrage répétés.

Un programme de maintien de la méthadone complet comprenant des soins prénataux peut réduire l'incidence des complications obstétricales et fœtales (accouchement prématuré : tableau n° 6), les retards de croissance *in utero*, le faible poids à la naissance (Tableau n° 7) ainsi que la morbidité et la mortalité du nouveau-né (Tableau n° 8).

En outre, l'alimentation de la mère est généralement améliorée et l'on peut réduire l'exposition du VIH lors d'injection de drogue.

Des services complets permettent également aux femmes de s'engager dans un processus de réhabilitation socio-psychologique et de se préparer à la naissance de leur enfant.

Pourtant, le traitement de maintien durant la grossesse fait l'objet de controverse, spécialement en ce qui concerne le sevrage médical, le dosage approprié et la sévérité du syndrome de manque du nouveau-né (Tableau 9 et 9 Bis). Les conséquences périnatales et le développement des enfants exposés *in utero* à la méthadone ont également constitué un sujet de préoccupation.

Il est essentiel que la méthadone soit maintenue au cours de la grossesse. La méthadone est un médicament légal employé pour traiter une maladie récurrente chronique, à l'instar de tout autre traitement médicamenteux, il faut évaluer le rapport entre le risque et le bénéfice thérapeutique (Tableau n° 10) (73).

Lorsque le traitement à la méthadone d'une femme toxicomane enceinte est appliqué dans le cadre du programme thérapeutique complet et qu'il s'attaque aux problèmes médicaux,

obstétricaux, psychosociaux et à la toxicomanie, la mortalité et à la morbidité de la mère et du nourrisson diminuent. De même, le développement et le fonctionnement cognitif de l'enfant ne sont pas altérés (21).

Les doses de méthadone doivent être augmentées dans le troisième trimestre de grossesse pour maintenir un taux sanguin stable afin d'éviter les conséquences du manque sur le développement foetal (76).

Le syndrome d'abstinence du nouveau né pourra être traité de façon préférentielle par :

- ELIXIR PAREGORIQUE\* 0,2 à 0,8 ml par voie orale toutes les 3 à 4 heures en augmentant la dose jusqu'à régression de la symptomatologie comme traitement spécifique des manifestations de manque.
- VALIUM\* 0,5 mg à 1 mg/kg toutes les 8 heures pour la prévention des crises convulsives chez les nouveaux-nés.

Parfois, il est mentionné d'utiliser d'autres traitements, mais cela n'apparaît pas toujours justifié :

- GARDENAL\* 8 à 10 mg/kg/j
- LARGATIL\* 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures (79)

**Tableau n° 6 : Fréquence des accouchements prématurés**

Nombre d'accouchements	Fréquence de la prématurité (%)	Auteurs
60	28	Boutte
382	30,1	Stone
830	18,5	Ostrea
102	47	Rosenthal
101	33,6	Blinick
149	24,1	Fucker
100	21	Statzer

**Tableau n° 7 : Poids de naissance (PN)**

Nombre d'enfants	Poids moyens (en gramme)	PN inférieur à 2500 grammes (%)	Auteurs
22	2600	40,9	Cobrinite
830	-	31	Ostrea
384	-	49,5	Zelson
143	-	42,6	Connaughton
562	2669	-	Kaye
60	-	36	Boutte

**Tableau n° 8 : Mortalité périnatale parmi les enfants de mères toxicomanes**

Nombre de cas	Morti-natalité %	Mortalité néonatale (%)	Mortalité périnatale	Période de l'étude	Auteurs
384	-	5	-	1971	Zelson
278	-	5,4	-	1969-1974	Connaughton
830	-	2,6	-	1973-1976	Ostrea
102	1	2	2,9	1969	Blinick
149	4	6,7	10,7	1978	Fucker
57	1,7	1,8	3,5	1968-1974	Stimmel

**Tableau n° 9 : Fréquence du syndrome de sevrage dans la littérature**

Nombre d'enfants	Fréquence de syndrome de sevrage (%)	Fréquence des cas traités (%)	Auteurs
22	90,9	65	Cobrinik
384	67,4	68,7	Zelson
132	93,9	59,6	Connaughton
60	40	-	Boutte
22	66	-	Ciravu-Vigneron
102	61,8	74,6	Rosenthal
40	85	91,1	Reddy
90	80	31,9	Statzer
118	67,8	52,5	Fucker

Tableau n° 9 bis : Séméiologie du syndrome de sevrage

W	wakefulness	insomnie
I	irritability	irritabilité
T	tremulousness temperature tachypnea	trémulations variations de température tachypnée
H	hyperaesthesia high-pitched persistent cry hyperacusis hyperreflexia hypertonus	hyperactivité cris aigus prolongés hyperacousie hyperreflexivité hypertonie
D	diarrhea diaphoresis disorganised suck	diarrhée sueurs profuses suction perturbée
R	rub marks respiratory distress rhinorrhea	marques de frottement détresse respiratoire rhinorrhée
A	apneic attack automatic dysfunction	épisodes d'apnée dysfonctionnement sympathique
W	weight loss or failure to gain weight	perte de poids ou absence de prise de poids
A	alkalosis (respiratory)	alcalose respiratoire
L	lacrimation	larmoiement

et aussi hoquet, vomissements, congestion nasale, éternuements, bâillements, photophobie, mouvements convulsifs, épistotonos, convulsions.

Tableau n° 10 : Malformations et leurs rapports avec la toxicomanie maternelle dans une série de 307 femmes enceintes séropositive.

Malformations	Toxicomanie maternelle
2 CIV minimes pied bot doigt surnuméraire sd de la JPU gauche hernie ombilicale sd de JPU bilatérale myéloméningocèle fente vélopalatine	Toxicomanie antérieure à la grossesse aucune toxicomanie avouée aucune toxicomanie avouée aucune toxicomanie avouée aucune toxicomanie avouée aucune toxicomanie avouée toxicomanie en cours de grossesse toxicomanie en cours de grossesse

CIV = communication intraventriculaire

Sd de la JPU = syndrome de la jonction pyélo-urétérale

## VII - Méthadone - SIDA et autres maladies infectieuses

L'infection VIH a transformé l'aspect médical de la consommation de stupéfiants par voie intra-veineuse, les patients sont davantage malades, en particulier dans les régions à haute prévalence de l'infection par le VIH et nécessitent des interventions médicales et psychosociales plus intenses. De nombreuses séquelles de la toxicomanie IV déjà connues (tuberculose, hépatites B et C) sont aggravées par l'infection VIH (49, 73).

Chez l'animal, les opiacés ont un effet immunosuppresseur. En conséquence, un certain nombre d'études ont eu pour objectif de déterminer l'impact du traitement de maintenance par la méthadone sur le système immunitaire. Cependant, il existe peu de données cliniques en dehors des études du groupe de KREEK. Dès les années 60, avant la survenue du VIH, des anomalies de la fonction immunitaire étaient rapportées chez les héroïnomanes : lymphadénopathies, lymphocytose, augmentation des immunoglobulines, altérations fonctionnelles des lymphocytes T. Aussi, des études faites sur trois groupes d'individus : sujets normaux, héroïnomanes consommateurs actifs et anciens, héroïnomanes traités par la méthadone depuis plus de 11 ans, ont montré des résultats très peu différents chez les témoins et les sujets traités par la méthadone alors que les résultats chez les héroïnomanes actifs étaient anormaux pour la quantification des T4 et T8, les dosages des immunoglobulines G et M, et l'activité cytotoxique des cellules NK (6).

Et, il a été montré par McLELLAN du groupe de Philadelphia, que les toxicomanes atteints du SIDA et non-traités à la méthadone présentaient une baisse du taux de transformation lymphocytaire de 40 % et que le nombre de cellules TCD<sub>4</sub> diminue. En revanche, chez les sujets sidéens et traités par la méthadone, on enregistre une élévation significative du taux de transformation des lymphocytes et des cellules "thymodépendantes" d'où un effet immunologique intéressant de la méthadone en plus par rapport aux autres opiacés (11).

# **DEUXIEME PARTIE :**

## **LE PROGRAMME**

### **METHADONE**

## **I - Naissance du “Programme Méthadone“ - Evolution**

La méthadone a été synthétisée en Allemagne durant la seconde guerre mondiale par le pharmacologue autrichien SCHAUMAN : au départ utilisé pour ses propriétés analgésiques dans le traitement des douleurs chroniques sévères ou en complément de l’anesthésie générale (58).

Mais rapidement après 1949, ISBELL et VOGEL sont les premiers à utiliser la méthadone comme agent de sevrage dans les toxicomanies à l’héroïne ou à la morphine (27).

Aux Etats-Unis, en 1964 le Professeur DOLE (Spécialiste des maladies métaboliques) et le Docteur Marie NYSWANDER (Psychiatre - Psychanalyste) mettent au point les modalités de traitement en cure ambulatoire avec une posologie quotidienne par voie orale de méthadone : c’est l’amorce du protocole actuel (71) après des essais peu concluants avec la morphine, du fait des propriétés pharmacothérapeutiques inappropriées pour traiter la dépendance aux opiacés :

- durée d’action courte (administration quotidienne 4 à 6 doses)
- administration par voie parentérale (faible biodisponibilité par voie orale)
- développement rapide d’une tolérance (d’où l’augmentation des doses pour éviter les symptômes de manque).

Ils se sont tournés vers la méthadone disposant de propriétés pharmacothérapeutiques plus adéquates :

- longue durée d’action
- efficacité par voie orale.

Mais il n’existait pas de techniques d’analyse suffisamment sensibles et spécifiques pour vérifier l’observance du traitement et l’usage de drogues illicites ; on se base sur des observations cliniques.



Ainsi au début des années 70, progressivement le nombre de patients traités augmente, le nombre de centres fleurissent aux Etats-Unis d'abord (New York en premier) puis en Europe. On commence à mieux connaître les premiers succès du traitement de maintien et aussi, on maîtrise mieux le traitement, le programme s'affine. On constate alors la disparition des symptômes de sevrage chez les héroïnomanes avec la méthadone et aussi le retour à une certaine activité. Toutefois, la communauté médicale est extrêmement hésitante à traiter les toxicomanes à l'aide de produits pharmaceutiques et le manque d'une structure légalement établie ne va pas pour les rassurer du fait de l'ampleur de la création de centres.

C'est à partir d'Avril 1971 que la Food and Drug Administration a édicté les règles pour la création et le fonctionnement des centres utilisant la méthadone (48).

En France, en Mai 1973, deux centres sont ouverts à Paris :

- à l'hôpital FERNAND WIDAL
- à l'hôpital SAINTE-ANNE.

Cependant, ce mode de traitement alimente de nombreuses polémiques et au milieu des années 70, le traitement paraît oublié tant il est controversé et que les héroïnomanes ne sont pas traités comme des malades "réels".

Mais lorsque le virus du SIDA est apparu, au milieu des années 80, et que les toxicomanes représentent plus de 50% des personnes contaminées du fait de l'échange des seringues (où à ce virus VIH vient s'ajouter celui des hépatites B et C pouvant être fatales) ; de nombreuses mesures sont prises à l'égard de ce nouveau fléau, notamment la réhabilitation des centres de traitement à la méthadone (59, 88).

En 1992, la place des programmes à la méthadone grandit en France grâce à la volonté de la Direction Générale de la Santé et sous l'impulsion du Ministre Bernard KOUCHNER, qui en fait un réel problème de la Santé Publique et souhaite étendre le nombre de places bénéficiaires dans les centres existant déjà ou susceptibles de s'ouvrir (60).

Il existe maintenant des centres dans de nombreuses grandes villes : Lille, Rouen, Bordeaux, Paris 5, 10, 14, Bagneux, Hyères, Nice, Marseille, Nîmes, Orléans, Tours. Très prochainement ouverture de centres à Creil, Villeneuve, La Garenne, Paris 11 et 18ème. L'absence de centre dans l'ouest est à déplorer malgré l'importance de la toxicomanie (16).

En Décembre 1994, la commission d'AMM a rendu un avis favorable à la demande d'AMM déposée par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris pour la méthadone.

Le 31 Mars 1995 : l'autorisation de vente de méthadone par des pharmaciens volontaires et la prescription par des médecins libéraux formés entraîne une vive polémique.

Depuis le lundi 19 Juin 1995, la méthadone est disponible chez les fournisseurs sous forme de sirop en unidose dosé à 5 mg, 10 mg ou 20 mg. Elle est distribuée par les Laboratoires MAYOLY SPINDLER et est remboursée par la Sécurité Sociale à 65%. L'officine va pouvoir servir alors de relais des centres spécialisés pour les patients stabilisés et souhaitant ce principe de délivrance mais tout en ne perdant pas contact avec l'équipe soignante du centre d'origine et le médecin traitant entrant en relation avec le spécialiste du centre.

Actuellement, l'objectif attendu est dans le cadre d'un traitement de substitution et non de sevrage vrai (85).

Les principaux bénéfices attendus des programmes méthadone outre la diminution puis l'arrêt total de la consommation consistent en une réduction des risques à plusieurs niveaux :

- Diminution de la criminalité et de la délinquance
- Diminution du trafic de drogues illicites
- Réinsertion socio professionnelle plus rapide
- Amélioration de la santé physique et de la qualité de vie
- Diminution du risque de contamination virale (hépatites et VIH)

- Attirer un nombre important de toxicomanes qui n'entrent pas dans les autres programmes thérapeutiques
- Les y retenir (70).

**Tableau n° 11 : Résumé des différentes expériences (73)**

<b>ETATS-UNIS</b>	<p>1972 : La méthadone obtient l'agrément de la FDA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sevrage des toxicomanes</li> <li>- maintenance des toxicomanes</li> <li>- douleurs sévères</li> </ul> <p>Résultats très variables d'un programme à l'autre</p>
<b>GRANDE BRETAGNE</b>	<p>Pas de statut spécifique</p> <p>Existence de programmes de sevrage et d'entretien</p>
<b>PAYS-BAS</b>	<p>Existence de programmes de sevrage et d'entretien, y compris des programmes à bas seuil d'exigence : généralisation de l'usage de cannabis et de la distribution de la méthadone aux toxicomanes, qu'ils arrêtent ou non leur consommation d'opiacés, d'amphétamines...</p>
<b>ALLEMAGNE</b>	<p>Aucun programme officiel</p> <p>Existence de programmes expérimentaux</p>
<b>FRANCE</b>	<p>1971 : Mise au point par la PCH d'une dose sous forme de monodose de sirop de chlorhydrate de méthadone dosée à 20 mg.</p> <p>1973 : 1er protocole de l'utilisation de la méthadone .</p> <p>1973-92 : 2 centres ; 52 places.</p> <p>1993 : Mise au point par le PCH de 2 nouvelles monodoses dosées à 5 et 10 mg</p> <p>31/12/93 : 400 places.</p> <p>1994 : mise au point par la PCH de 2 nouvelles monodoses dosées à 40 et 60 mg.</p> <p>31/12/94 : 1000 places.</p> <p>31/03/95 : Autorisation de vente de la méthadone par les pharmaciens volontaires, prescription par des médecins libéraux formés.</p> <p>Officiellement seul le sevrage doit être envisagé.</p>

## **II - Population bénéficiant du protocole et personnel soignant :** **critères de sélection ou les indications du traitement**

2-a) Seules les toxicomanies aux opiacés peuvent bénéficier du traitement par le chlorhydrate de méthadone. Le toxicomane doit être volontaire et présenter une dépendance avérée aux opiacés (dans les premiers programmes, les toxicomanes devaient avoir 5 ans au moins de toxicomanie et avoir échoué dans les autres thérapeutiques). La toxicomanie est soit de plusieurs substances opiacées alternées chez un même sujet, soit d'une seule, l'héroïne dominant en règle.

L'intoxication actuelle est attestée par une analyse urinaire, comprenant notamment une vérification de l'absence de méthadone (annexe V-1). Parfois l'abus d'opiacé est intégré dans le cadre d'une polytoxicomanie avec consommation simultanée ou alternée de substances non opiacées (amphétamines, barbituriques, hallucinogènes) ; il y a indication au traitement par la méthadone si la toxicomanie opiacée est, comme c'est fréquent, dominante. En réalité, le tableau est celui d'une monotoxicomanie opiacée sur fond de polyintoxication, le recours aux substances non opiacées étant motivé par des difficultés d'approvisionnement de stupéfiants (46).

En préalable à toute prescription, un bilan social, clinique et psychiatrique sera établi par le médecin en collaboration avec l'équipe du centre. Au CHU de Bordeaux, à l'hôpital Pellegrin, un psychologue formé aux évaluations de la recherche interroge le malade grâce à des questionnaires appropriés, au moment de l'entrée au centre puis au bout de trois mois, de six mois, puis ensuite tous les six mois (annexe V-2).

Une "feuille de consentement éclairé" (annexe IV) informe le patient des modalités et des contraintes du traitement qu'il doit suivre lors du programme.

L'arrêt de la prescription est de la responsabilité du médecin.

Il peut être notamment motivé par :

- un constat d'inefficacité de cette modalité de prise en charge se manifestant par exemple,

- par des prises régulières d'autres stupéfiants
- des actes de violences dans le centre (annexe I).

Suivant la loi du 31/12/1970, l'anonymat est respecté, les toxicomanes sont enregistrés sous un numéro de code, et ils bénéficient de la gratuité des soins qui sont pris en charge par l'état.

2-b) Le personnel soignant fait parti d'un centre spécialisé dans la prise en charge des toxicomanes (25, 26).

Le centre doit avoir la possibilité de proposer diverses modalités de prise en charge des toxicomanes pour deux raisons :

2-b-1) La prescription de méthadone doit s'accompagner d'un suivi sur le plan médical, social et psychologique que l'équipe pluridisciplinaire du centre doit être à même d'offrir à ce public (annexe III).

L'équipe médicale et paramédicale doit être constituée et implantée dans des locaux adaptés. Elle doit disposer d'une capacité de suivi biologique et toxicologique, pour effectuer des contrôles urinaires toxicologiques.

L'équipe doit posséder une expérience de prise en charge des toxicomanes et peut bénéficier d'une formation auprès des centres déjà agréés (78).

2-b-2) Tous les toxicomanes s'adressant au centre ne relèvent pas d'une indication de prescription de méthadone. L'équipe du centre doit donc être en mesure de proposer d'autres modalités de prise en charge en dehors de cette possibilité de prescription (buprénorphine par exemple).

Au CHU Pellegrin de Bordeaux, le centre est ouvert tous les jours y compris dimanche et jours fériés de 10h à 14h. Le personnel y travaille à temps partiel et est constitué (au total équivalent temps plein) :

- d'un médecin directeur
- d'un médecin coordinateur
- d'un médecin psychiatre
- d'un médecin psychiatre vacataire
- d'un médecin interniste
- d'un pharmacien vacataire
- d'une infirmière chef du CHU
- d'une infirmière chef du CHS
- de 4 mi-temps d'infirmières diplômées de psychiatrie
- d'une assistante sociale à mi-temps.

Il s'agit d'un personnel très motivé et expérimenté dans le domaine du soin aux toxicomanes.

Le laboratoire de Pharmacologie Clinique s'occupe des dosages urinaires (77).

Les locaux pour ce même centre sont constitués :

- d'une salle d'attente
- de deux bureaux
- d'un sas où est distribué la méthadone, attenant à des toilettes où sont effectués les dosages des urines (un miroir permet de vérifier qu'il n'y a pas substitution d'urine)
- d'une salle où se trouve une armoire fermant à clé où est disposée la méthadone et d'une armoire à pharmacie.

### **III - Modalité du produit**

#### **1) Forme galénique - Conditionnement**

Le chlorhydrate de méthadone est destiné exclusivement à la voie orale, il doit être bu. Sa teneur en sucre rend impossible une distillation en vue d'utilisation illicite par voie intraveineuse (35).

De plus, la très grande amertume du chlorhydrate peut être masquée par une formule aromatisée à l'orange particulièrement étudiée, ce qui est difficile à réaliser avec un comprimé soluble. Le conditionnement de ce sirop est constitué d'un flacon de verre brun, d'un volume de 15 ml (volume d'une cuillère à soupe), contenant 15 ml, 7,5 ml ou 3,75 ml de sirop de méthadone dosé à 1,33 mg/ml. Il permet l'administration de dose de 20, 10 et 5 mg (38).

Un étiquetage particulier a été étudié pour éviter les confusions de dosage. Le principe d'une proportionnalité volume/dosage a été étudié pour éviter toute contestation de la part de patients.

L'intérêt de la forme liquide prête à l'emploi est de permettre une prise rapide vérifiable aisément, puisque l'on boit directement, devant le médecin ou l'infirmière, le contenu de la dose sans aucun récipient intermédiaire et avec la possibilité de restitution de la monodose vide.

Il faut ajouter que le flacon monodose bénéficie d'une capsule inviolable et que son étiquetage est réalisé, par gravure, sur le verre du récipient. Les praticiens avaient beaucoup insisté sur cette présentation facilitant la prise, pour éviter toute tentative de fraude ou toute polémique concernant les fraudes possibles.

A l'Hôpital Pellegrin, chaque patient ne dispose que d'un seul flacon contenant sa dose de méthadone nécessaire, facilitant ainsi la prise, le transport et limitant la revente éventuelle des doses.

En privilégiant la prise orale, le toxicomane peut renoncer aux injections de drogues, le préservant ainsi des risques liés à l'usage des seringues souillées : endocardites, hépatites et contaminations HIV.

Le sirop a une durée de conservation de 18 mois et sa formule est la suivante (38) :

- Chlorhydrate de Méthadone
- D-Xylose
- Glycérine

- Extrait pour sirop d'écorce d'orange amère
- Acide sorbique
- Eau purifiée
- Sirop simple.

Le choix et la conservation de xylose, qui est un pentose non métabolisé par l'organisme et excrété régulièrement par le rein, permettent de disposer du meilleur traceur permettant de s'assurer de la prise du médicament et de l'origine de la méthadone (prescrite ou illicite).

## **2) Analyse d'urine**

Actuellement, la compliance est vérifiée par la recherche directe dans les urines. Toutefois, l'intérêt du xylose reste d'actualité : en effet, lors de l'inclusion d'un patient, en cas de recherche positive de méthadone, la recherche de xylose sera effectuée afin de déterminer l'origine illicite du produit (78).

Les analyses de dépistage à l'origine servent à mesurer l'efficacité du traitement et d'en ajuster en conséquence les différents paramètres (doses/prise en charge psychosociale).

Les méthodes de dépistage varient beaucoup entre les programmes et d'une région à l'autre. Les programmes de maintien doivent établir des règles et des procédures de dépistage pour ajuster le traitement et reconnaître l'inévitable tension engendrée par la surveillance des urines et l'utilisation des résultats pour la prise de décisions thérapeutiques. Le dépistage doit se dérouler dans le respect de la dignité et l'intimité du patient et être conforme à des soins cliniques de qualité (73, 98).

## **3) Nombre de prises**

Les différents dosages disponibles sont justifiés par plusieurs nécessités :

- compte-tenu du métabolisme de la méthadone (75), la dose quotidienne s'administre en une fois mais la prise pourrait aussi s'effectuer deux fois par jour voire toutes les 6 heures (78).



- les premiers jours, lorsqu'il est nécessaire de déterminer empiriquement la posologie utile pour combattre le manque, on peut être amené à donner une deuxième prise de méthadone dans la journée. La dose déterminée, les prises seront uniques, la dose globale par jour n'étant cependant plus modifiée.

Durant la "maintenance" la prise quotidienne est unique, le sujet se servant chaque jour au dispensaire et absorbant la méthadone sur place (31, 35).

#### **4) Détermination de la dose**

Il n'existe pas de codification posologique pour la méthadone. La dose est à adapter au cas par cas.

Il est indispensable qu'une bonne adaptation de la dose soit associée à une prise en charge psychosociale qui est aussi fonction des besoins individuels des patients.

L'efficacité du traitement de substitution repose sur ces deux paramètres.

Les doses adéquates étaient dans les premiers programmes de 20 à 60 mg par jour, mais actuellement, on envisage des posologies de 80 à 120 mg par jour.

Le processus d'induction de traitement par la méthadone débute généralement par une dose initiale de 20 à 30 mg de méthadone avec prise de doses supplémentaires dans la journée s'il apparaît un syndrome de manque objectif et subjectif ; puis l'augmentation progressive des doses quotidiennes en fonction de la réponse du jour précédent.

La détermination du dosage est basée sur un processus clinique individualisé mettant en oeuvre le meilleur jugement professionnel d'un médecin expérimenté en matière de toxicomanie et plus particulièrement dans le domaine du traitement de maintien de la méthadone. Cette détermination doit tenir compte de l'histoire du patient, du degré récent de consommation de drogue, des observations physiques et surtout sur l'observation de la réponse du patient à une dose particulière de méthadone.

Ceci repose sur des critères cliniques. Les trois effets cliniques recherchés (décrit par KREEK 1987) (61) sont considérés comme les “effets importants séparés de la méthadone“. L’obtention de ces effets donne l’assurance clinique raisonnable que la méthadone est disponible en tout temps sur les sites récepteurs, produisant ainsi la condition “d’état d’équilibre“ :

- la prévention de l’apparition du syndrome de manque aux opiacés pendant 24 heures ou davantage,
- la réduction ou l’élimination du désir obsédant de drogue ou de l’appétence toxicomaniaque (craving),
- blocage des effets euphorisants de l’héroïne.

De même le sujet ne doit avoir aucune euphorie ni aucun autre effet narcotique indésirable (67).

On aboutira alors à une dose efficace. La limite inférieure de celle-ci se situe aux alentours de 50 mg, mais pour la plupart des patients, la dose optimale se situerait environ à 80 mg, plus ou moins 40 mg.

Certains patients se sentiront bien avec moins de 50 mg, tandis que d’autres auront besoin de plus de 100 mg. Chaque cas doit être évalué sur une dose individuelle (40).

Etablir la dose adaptée de méthadone en plus de faciliter l’abstinence et la rétention du traitement, il faut aussi souligner le rôle essentiel que joue ce traitement de maintien en réduisant la propagation de l’infection VIH (65, 89).

### **5) Fabrication du sirop - Stockage**

Les doses buvables de méthadone étaient fabriquées par l’Unité Logistique de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris implantée à Nanterre, qui bénéficiait d’importants moyens de sécurité lui permettant de produire, stocker et distribuer aux différents centres de traitement habilités, selon les protocoles déterminés par la Direction Générale de la Santé ; (sous Direction de

la Santé des Populations). Et depuis Juin 1995, les Laboratoires MAYOLY SPINDLER distribuent la méthadone qui est actuellement commercialisée en officine.

La détention de plusieurs kilogrammes de matières premières stupéfiantes, la fabrication de lot de fabrication de 10 000 monodoses et le stockage volumineux des produits fabriqués ont nécessité une organisation spécifique des lieux de production et de stockage. Toutes les opérations de fabrication et de conditionnement sont réalisées en système clos, surveillées en permanence par un pharmacien et réalisées dans un local spécifique.

Les contrôles de conformité sont réalisés selon des méthodes analytiques validées. Le stockage intermédiaire de produits finis et de flacons monodoses "acceptés" est réalisé dans une chambre forte de très grand volume protégée par capteurs et moyens vidéo.

Les expéditions aux pharmacies hospitalières sont préparées dans les mêmes conditions de sécurité et adressées sous forme banalisée selon des procédures pré-établies.

Le Service Assurance-Qualité coordonne les procédures des différents secteurs d'activité et réactualise si besoin les documents fixes couvrant celle-ci.

Un bilan annuel des quantités de chlorhydrate de méthadone utilisées en fabrication et du nombre de flacons monodoses délivrés aux pharmacies hospitalières habilitées de la Santé et de l'Agence du médicament, par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris. A sa demande, l'Inspection Régionale en Pharmacie d'Ile de France possède l'ensemble du dossier pharmaceutique de ce médicament, sur les aspects galéniques, analytiques et logistiques relatifs à sa fabrication, son contrôle, sa détention et sa distribution.

## **IV - Critères de prescription**

### **1) Législation**

Intermédiaire entre la ville et l'hôpital, la clinique ou centre "Méthadone", répond aux conditions de prescription et de délivrance de substances stupéfiantes en ville, et aux conditions établies pour l'hôpital.

Aussi est-il possible de dégager les deux types de législation (ville et hôpital) avec quelques principes essentiels qui ont guidé l'élaboration, la validation et l'application de ces procédures.

- Participation à la lutte contre la toxicomanie (art. L355-14 à L355-21 du code de la santé publique)

- Empêcher par tous les moyens le détournement de l'emploi médicalisé de substances stupéfiantes (livre V pharmacie du code de la santé publique)

- Arrêté du 22 février 1990 (fixant sur la provision de médicaments stupéfiants que peuvent détenir pour usage professionnel, les médecins) : autorise la dotation en avance de prescription et son renouvellement.

- Arrêté du 9 août 1991 (fixant les procédures hospitalières relatives aux substances vénéneuses) : permet le renouvellement de la dotation au vu des relevés nominatifs et impose les commandes pharmaceutiques et les prescriptions médicales sur carnet à souches.

A partir de ces principes, il a été réalisé des documents pour assurer une distribution souple, sûre et légale de la méthadone. Ils nous ont permis d'étendre à l'extrahospitalier les procédures intrahospitalières.

Depuis le 19 juin 1995, la méthadone pourra être délivrée à l'officine, mais seuls les pharmaciens volontaires assureront la délivrance de ce médicament, tout comme les médecins libéraux habilités à prescrire, ils sont encouragés à travailler en réseaux avec un centre spécialisé de soins. Ils recevront une formation adaptée, aussi la prise de méthadone se fera probablement à l'officine même afin d'éviter tout trafic. Après la première prescription dans un centre spécialisé, le médecin libéral utilisera son carnet à souches.

## 2) Documents

A l'exclusion du carnet à souches (modèle ville), tous les documents employés ont été élaborés par des centres hors hôpital par des services en collaboration avec l'équipe soignante et ne sont pas utilisés dans tous les centres (ils n'ont pas de caractère obligatoire). Ces documents peuvent être demandés aux auteurs (18).

### a) Le carnet à souches

Il est employé pour demander et renouveler la provision en avance de prescription. Il permet une prescription globale en y apposant la mention "usage professionnel" en lieu et place des informations "patient".

Ce carnet est le même pour tous les produits listés stupéfiants et utilisés en milieu hospitalier et en ville. Il permet une gestion administrative de la méthadone et il est obligatoire comme pour tous les stupéfiants.

### b) Le registre comptable de la méthadone (annexe II)

Ce document permet la gestion du stock de méthadone du centre par les infirmiers. Il s'inspire du registre comptable des stupéfiants employé en pharmacie. Il s'agit d'un registre comportant la notification nominative et journalière des mouvements (entrées-sorties) et le calcul immédiat de la balance pour chaque dose de méthadone (5,10 et 20 mg).

La balance permet le contrôle du stock lors de la passation entre infirmiers ou l'évaluation de la quantité nécessaire à commander auprès de la pharmacie de l'hôpital.

Quantité à commander = dotation en avance de prescription-balance

En fin de mois, lors de l'inventaire, les pages sont signées par le médecin, le surveillant et le pharmacien. En fin d'utilisation, le registre est archivé à la pharmacie hospitalière.

Ce registre n'est pas utilisé dans tous les centres comme à l'hôpital Pellegrin, car il demande une gestion supplémentaire.

#### c) La fiche mensuelle nominative de traitement (annexe III 2)

Cette fiche propre à chaque patient est remplie à chaque dispensation par l'infirmier. Elle fait office de relevé des actes infirmiers (signature par acte).

En fin de mois, elle est contresignée par le médecin et le surveillant, puis elle est vérifiée par le pharmacien et archivée à la pharmacie de l'hôpital.

Cette fiche est facultative.

#### d) La carte de traitement "méthadone" (annexe III 3)

Il a été élaboré une carte de traitement "méthadone" pour justifier la détention occasionnelle de méthadone pour les patients sous traitement lors d'une immobilisation imprévue du patient (interpellation, hospitalisation en urgence...). Cette carte rappelle la nécessité de ne pas interrompre la prise de la méthadone sans avis médical, et donne les coordonnées du centre et de la pharmacie. Elle est renouvelable tous les ans et elle n'est pas utilisée dans tous les centres.

e) La fiche "médicament" - Méthadone (annexe III 3)

En collaboration avec la Pharmacie Centrale des Hôpitaux et le médecin psychiatre, a été élaborée une fiche d'information-méthadone à l'intention des patients.

Elle lui est remise lors de l'initialisation du traitement.

En plus d'informer et prévenir les causes d'accidents, il s'agissait pour l'équipe pharmaceutique de repositionner la méthadone en tant que médicament.

Elle n'est pas obligatoire.

## **V - De la prescription à la dispensation**

### **1) Demande de provision en avance de la prescription**

L'inclusion de nouveaux patients et la nécessité d'adapter quotidiennement les doses administrées conduisent à octroyer au centre une provision en avance de prescription. Une provision proportionnelle au nombre de patients à inclure, calculée sur la base d'un traitement journalier moyen de 60 mg et selon un rythme de livraison irrégulier mais bihebdomadaire.

La règle de calcul de cette provision a permis de dispenser la méthadone à tous les patients même si la posologie dépasse parfois 60 mg/j, sans pour autant dépasser 100 mg/j. Passée cette limite, le psychiatre prescripteur doit obtenir l'aval du médecin inspecteur de la DDASS et transmettre au pharmacien de l'hôpital son avis (annexe I).

Cette dotation est fournie contre remise d'une ordonnance extraite du carnet à souches prévue à l'article R 5212 du code de la Santé Publique du médecin du centre autorisé.

### **2) Renouvellement de la provision**

Le renouvellement de la provision se fait au vu des relevés nominatifs des sorties (duplicata des feuilles du registre comptable se rapportant aux derniers mouvements) et sur présentation

d'une commande globale sur carnet à souche comportant la mention "usage professionnel".

Un contrôle mensuel *a minima* est réalisé par le pharmacien au moment du renouvellement. Le renouvellement de cette dotation est hebdomadaire et ne peut se faire que sur bon extrait du carnet à souches de prescription du médecin accompagné des relevés nominatifs établis pour chaque patient et d'un état récapitulatif du centre daté et signé par le médecin responsable du centre et adressé tous les deux à la pharmacie.

### 3) Dispensation

#### a) Dans les centres

La transmission de la prescription entre le médecin et l'infirmier se fait par écrit. Elle relève des conditions générales de prescription.

Au vu de ce document, et à chaque délivrance, l'infirmier remplit le registre comptable et la fiche mensuelle nominative de traitement lorsqu'il est remis au patient une quantité de sirop ne pouvant en tout état de cause excéder 7 jours de prescription, le médecin doit alors établir une ordonnance extraite du carnet à souches réglementaire. L'original est adressé au pharmacien du centre, une copie sera remise au patient conformément à l'article R 5214 du code de Santé Publique.

#### Remarques :

- La provision ne comprend pas de méthadone à l'usage de personnes non-inscrites dans le projet que s'est défini le centre.

- Pour les patients se déplaçant hors du centre ou étant non hospitalisés, si cette période dépasse 7 jours, leurs monodoses sont commandées auprès de l'hôpital de rattachement, par le pharmacien hospitalier le plus proche du patient, sur carnet de commande de stupéfiants. Le pharmacien de cet hôpital délivre la quantité nécessaire pour 7 jours de traitement (78).



Le rôle du pharmacien des hôpitaux consiste essentiellement à assurer la gestion de la méthadone et sa distribution. Mais il s'étend à l'assurance de qualité de la dispensation, à l'aide des équipes infirmières et à l'information pharmaceutique des soignants.

Il importe au pharmacien de réaliser régulièrement un inventaire de la dotation du centre "méthadone" qui doit faire l'objet d'un procès verbal établi par le pharmacien titulaire, transmis obligatoirement à l'inspection régionale de la pharmacie puis, soit à la direction administrative de l'hôpital, soit au service de police le plus proche.

Sachant que toutes ces étapes "de la prescription à la dispensation" sont destinées à éviter le détournement d'emploi de la méthadone, ces procédures permettent aussi la gestion d'autres dosages de méthadone (monodoses à 40 et 60 mg) ou d'autres médicaments substitutifs.

#### b) Dans les pharmacies de ville (29)

- La prescription initiale est réservée aux médecins exerçant en centre spécialisé de soins aux toxicomanes et nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement.

- Un suivi du traitement, après adaptation de la dose de méthadone adéquate, confirmant le bon fonctionnement du traitement (pas de prise illicite de drogue) va permettre au médecin du centre spécialisé de soins aux toxicomanes de décider, en collaboration avec l'équipe de soin, l'orientation du patient vers un médecin de ville pour la poursuite du traitement centre.

Ce médecin, en accord avec le patient, l'enverra dans une officine choisie par le patient, délivrant de la méthadone.

Le médecin traitant contactera le pharmacien d'officine pour recueillir son accord et inscrire son nom sur l'ordonnance extraite de son carnet à souche. La dispensation sera modulée en fonction de chaque situation, elle pourra être quotidienne notamment en début de traitement et ne pourra en aucun cas excéder 7 jours de traitement (29).

## **VI - Durée du programme**

L'expression durée du traitement se rapporte à la poursuite du traitement de maintien à la méthadone. Les décisions relatives à la durée du traitement sont prises par les médecins des programmes, d'autres membres du personnel et le patient. De telles décisions cliniques devraient être fondées sur des données accumulées et sur l'expérience médicale, et non pas sur une disposition réglementaire ou politique générale (73).

L'arrêt du traitement de maintenance à la méthadone ne peut se faire que sur demande du patient et en accord avec le médecin et l'équipe soignante. Le patient doit être complètement stabilisé et très motivé afin que le risque de rechute soit le plus faible possible. L'arrêt est très progressif : réduction des doses de méthadone de 1 mg/j (5mg/semaine environ).

Mais il existe trois quart de rechutes au bout d'un an, et il n'existe pas d'élément prédictif et on ne peut pas savoir comment un malade peut réagir à l'arrêt et lui-même non plus.

Arrêter le traitement, c'est prendre des risques, il vaut mieux poursuivre le traitement aussi longtemps que le patient en tire profit et qu'il le souhaite, tant qu'il ne présente aucun inconvénient et qu'il le souhaite et tant qu'il ne présente aucun risque de rechute dans la consommation d'héroïne ou d'autre drogue, qu'il ne souffre d'aucun effet secondaire important lié à la poursuite du traitement.

En bref, on considère qu'un traitement de durée indéterminée convient à de nombreux patients présentant une héroïnomanie chronique et opiniâtre.

# **TROISIEME PARTIE :**

## **DOSAGE**

### **DE LA METHADONE**

L'adaptation de la dose de méthadone est basée sur les signes cliniques que le patient manifeste et qui vont traduire l'efficacité de la dose nécessaire pour le traitement de substitution. La nécessité d'un contrôle va permettre outre les signes cliniques, de se rendre compte du bon déroulement du traitement qui se traduira par l'absence de la prise de drogue illicite.

Ce contrôle sera effectué par des dosages urinaires, le plus souvent, et la mise en place d'un dosage plasmatique va permettre de se rendre compte de la réussite du traitement.

## **I - Recherche urinaire**

Cette recherche a pour but de mettre en évidence la méthadone et ses métabolites dans les urines. Elle est couplée à la recherche des opiacés, des benzodiazépines, des cannabinoïdes, des amphétamines, du dextropropoxyphène, de la cocaïne et des barbituriques.

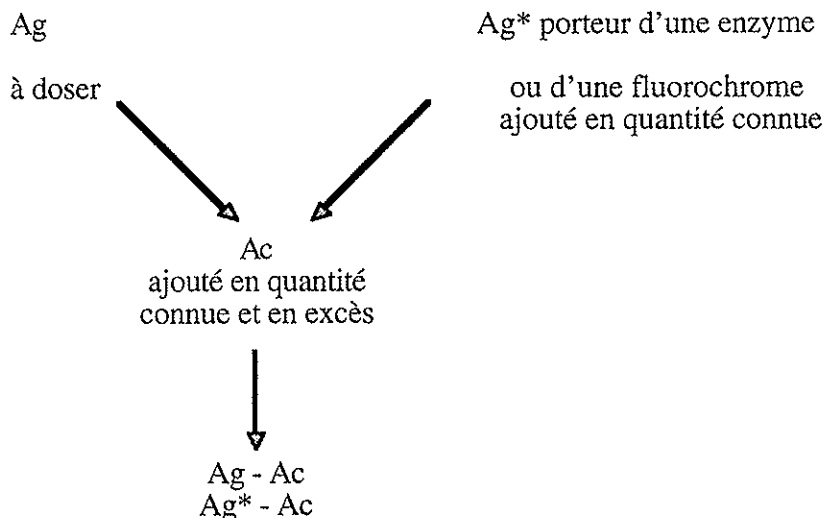
Ainsi, on va vérifier que la méthadone a bien été absorbée et s'assurer qu'il n'a pas été consommé de drogues illicites.

Deux méthodes de type enzymatique sont couramment employées mais une méthode chromatographique peut aussi être utilisée.

### **1) Introduction**

Ces deux méthodes enzymatiques sont l'EMIT (Enzyme Immuno Assay) et la FPIA (Fluorescence - Polarisation Immuno Assay).

Elles sont basées sur une réaction spécifique Antigène-Anticorps (Ag-Ac) (schéma n° 12). La méthadone à doser constitue l'Ag. Elle rentre en compétition vis à vis de l'Ac avec un complexe Ag-enzyme (dans le cas de l'EMIT) ou Ag-fluorochrome (dans le cas de la FPIA) ajouté en quantité connue. La quantité de complexe Ag-Ac-enzyme (ou fluorochrome) formée est fonction de la concentration de médicament présente dans les urines. Le complexe Ag-Ac-enzyme est détecté par mesure d'activité enzymatique et le complexe Ag-Ac-fluorochrome par mesure de polarisation de fluorescence.



**Schéma n° 12 : Réaction Ag-Ac**

La méthode FPIA est celle utilisée au CHRU Pellegrin à Bordeaux, elle sera donc détaillée dans le paragraphe suivant.

## 2) Principe de la méthode FPIA

### a) Principe de la polarisation de fluorescence

Lorsque l'on soumet une molécule fluorescente à un faisceau monochromatique polarisé, celle-ci acquiert un niveau d'excitation supérieur, le retour à l'état énergétique initial se fait dans le plan de polarisation en partie par émission d'une lumière de longueur d'onde supérieure à la longueur d'onde d'excitation.

Pour une même durée de fluorescence, la polarisation du faisceau de fluorescence dépend du temps de relaxation rotationnel ou temps que met la molécule pour effectuer une rotation de  $68^\circ$ .

Ce temps de relaxation rotationnel dépend de la viscosité du milieu et du volume des molécules portant le fluorochrome.

Ce temps est faible (1 à 10 ns) pour les petites molécules, le taux de polarisation est voisin de 0.

La lumière de fluorescence est alors dépolarisée.

Ce temps est plus long (100 à 200 ns) pour les grosses molécules, le taux de polarisation dans ce cas tend vers 100 %.

### b) Application à la FPIA

Dans le cas de la FPIA :

- le fluorochrome fixé à l'Ac seul entre dans le cadre des petites molécules à taux de polarisation voisin de 0%.
- le fluorochrome fixé à l'Ac et l'Ag constitue une grosse molécule dont le taux de polarisation est plus élevé.

La formation de complexe Ag-Ac fluorochrome dépendant de la quantité de médicament présente dans l'échantillon, il existe une relation entre le niveau de polarisation de fluorescence et la concentration du médicament à doser.

Lorsque la concentration de médicament à doser dans l'échantillon est faible, il se forme une quantité importante de complexe Ag-Ac-fluorochrome. Le taux de polarisation est alors élevé. Inversement pour de fortes concentrations de médicament, le complexe Ag-fluorochrome prédomine et le taux de polarisation est faible.

## 3) Réalisation pratique d'un dosage en FPIA

### a) Matériel

La méthode de recherche de la méthadone dans les urines est automatisée (TDX Abbott).

Le matériel comprend :

- une source lumineuse monochromatique
- un filtre d'excitation sélectionnant une longueur d'onde
- un polariseur

- une cellule de lecture dans laquelle est introduite l'échantillon
- un filtre d'émission sélectionnant des faisceaux de fluorescence
- un analyseur
- un photomultiplicateur

### b) Prélèvement des échantillons

Le dosage de la méthadone s'applique à l'analyse d'échantillon d'urine non traitée. Les urines doivent être prélevées dans un récipient propre n'ayant pas précédemment servi.

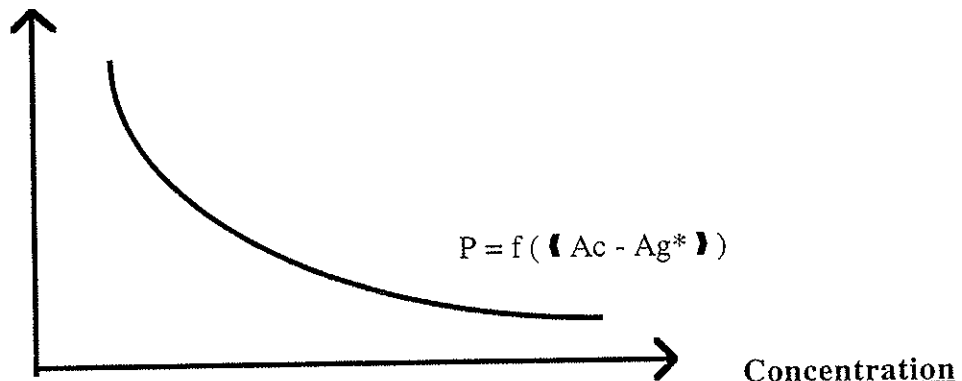
L'échantillon pourra être conservé 48 heures au frais (4°C).

L'échantillon peut néanmoins être conservé pendant deux mois congelé à - 20°C (ou à des températures inférieures) sans perte significative de médicament. Des conservateurs peuvent être utilisés comme : l'azide de sodium (0,1 %), l'acide borique (0,1 %) et le fluorure de sodium (0,013 %) sans interférence avec le dosage.

### c) Gamme d'étalonnage

Une courbe d'étalonnage est nécessaire pour tout dosage, elle est réalisée à partir de 6 étalons contenant des quantités connues de médicaments à doser. Dans le cas de la FPIA, la relation entre le niveau de la polarisation et la concentration est de type curvi-linéaire.

**Polarisation**



**Courbe d'étalonnage**

#### d) Sensibilité et spécificité

Dans le cadre du protocole "Méthadone" de Pellegrin, la gamme étalon de la méthadone se situe entre 0 et 4000 ng/ml et sa limite de sensibilité est de 250 ng/ml.

## II - Dosage plasmatique

### 1) Introduction

Différentes méthodes ont été utilisées pour doser la méthadone dans le plasma (HPLC, chromatographie gaz avec détection par ionisation de flamme) (54, 55).

A Bordeaux, le dosage s'effectue grâce à une méthode HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

L'HPLC est une méthode analytique physico-chimique permettant de séparer les composés d'un mélange, sur la base d'affinités différentes vis-à-vis de la phase stationnaire et vis-à-vis de la phase mobile.

### 2) Principe de la méthode utilisée pour le dosage de la méthadone

La méthode retenue pour doser la méthadone dans le plasma est une chromatographie de partage sur phase reverse (ou inversée). La phase stationnaire est apolaire et la phase mobile polaire. La détection est réalisée par spectrophométrie UV.

### 3) Description du matériel utilisé

L'HPCL comprend :

- une phase mobile
- un système de pompes
- une colonne



- un système de détection et d'enregistrement.

#### a) Les réservoirs

Ils contiennent un volume d'un ou deux litres de phase mobile. Ils sont étanches afin d'éviter l'évaporation des solvants organiques.

#### b) Les pompes

La pompe a pour rôle d'établir un débit constant à haute pression de phase mobile dans la colonne.

La pompe utilisée dans le cadre de la méthode mise au point à Bordeaux a la référence "HPLC pump 422 S Gradient Former 425" (KONTRON France).

#### c) L'injecteur

Il sert à introduire un volume précis d'échantillon en amont de la colonne chromatographique.

L'injecteur utilisé est un injecteur automatique à boucles de référence "HPLC 360 Auto Sampler" (KONTRON).

#### d) La colonne

La colonne utilisée pour l'analyse dans le dosage de la méthadone est la colonne "KROMASIL C18" (TOUZARD ET MATIGNON) d'une longueur de 25 cm, d'un diamètre interne de 4,6 mm. Le remplissage de la colonne est constitué de silice d'une granulométrie moyenne de 5  $\mu\text{m}$ , sur laquelle sont greffées des chaînes à 18 carbones.

La séparation est fonction des affinités réciproques entre la phase mobile et la phase stationnaire.

#### e) Le système de détection

Il a pour but de détecter en continu les composés contenus dans la phase mobile au fur et à mesure de leur élution de la colonne.

Le détecteur utilisé dans le dosage de la méthadone est un spectrophomètre ultra-violet. Ce détecteur mesure l'absorbance des solutés contenus dans la phase mobile qui est proportionnelle à leur concentration (Loi de BEER - LAMBERT).

Le détecteur transforme le signal lumineux en un signal électrique qui est ensuite traité par un enregistreur ou un intégrateur.

La longueur d'onde de détection est 210 nm (qui est la longueur d'onde d'absorbance maximum de la méthadone).

La sensibilité de détection est de 0,01 unité d'absorbance.

Le détecteur utilisé dans le dosage de la méthadone est le KONTRON "HPLC 430 UV detector".

#### f) L'enregistreur

Il a pour but de recueillir le signal électrique, de tracer le graphe correspondant et d'intégrer les pics chromatographiques.

Dans le cas du dosage de la méthadone, il s'agit du KONTRON - DATA - MODULE.

### **4) Conditions chromatographiques : la phase mobile**

Le choix des éluants est guidé par :

- leur pouvoir de séparation et leur force éluante
- des contraintes pratiques imposées par les colonnes et les molécules à doser (stabilité des colonnes, solubilité des composés à doser dans la phase mobile).

\* vis-à-vis des échantillons : inertie chimique des solvants vis-à-vis des substances à séparer et capacité à dissoudre la totalité des composés dans les mélanges à analyser.

\* vis-à-vis de la phase stationnaire : la phase stationnaire ne doit pas être modifiée par le passage de la phase mobile, ceci implique une inertie chimique mais aussi une rigoureuse insolubilité des deux phases.

La phase mobile utilisée pour doser la méthadone par HPLC est préparée extemporanément et constituée de :

- 56 % de méthanol HPLC gradient grade pour chromatographie
- 44 % d'eau déminéralisée
- acide phosphorique qsp pH = 2,4

Elle est filtrée sur des filtres à 0,22 µm.

Le débit de la phase mobile utilisée est de 0,9 ml/minute.

## **5) Recueil et traitement des échantillons**

### **a) Recueil des échantillons**

Le sang prélevé est centrifugé (10 minutes, 3000 tours/minute). Le plasma est séparé puis congelé à - 20° C jusqu'à réalisation des dosages.

### **b) Traitement des échantillons**

L'extraction de la méthadone du plasma est réalisée selon une procédure d'extraction par échanges d'ions.

Il s'agit d'une extraction solide - liquide sur colonne Supel Clean LC-SCX (échange de cations) qui s'effectue en plusieurs étapes.

a - Phase de conditionnement de la colonne

Laver par 2×1 ml de méthanol puis 1 ml d'eau déminéralisée acidifiée à pH 2,7.

b - Phase de rétention de la méthadone

Passage très lent d'1ml d'échantillon.

c - Phase de lavage de la colonne (élution des composés endogènes du plasma)

Lavage par 5×1 ml d'eau acidifiée à pH 2,7 (maintien la méthadone à l'état ionisé).

Ce passage se fait lentement, puis on ajoute 1 ml de méthanol acidifié par de l'acide chlorhydrique à pH 2,7.

d - Phase de séchage dans une chambre à vide.

e - Phase d'élution de la méthadone par passage en milieu basique.

Elution par 2x1 ml de solution de méthanol alcalinisé (3 %) à pH 12.

La méthadone est libérée de la résine par recul d'ionisation.

f - Phase d'évaporation à sec : les 2 ml de méthadone alcalinisé sont évaporés à 40° C sous courant d'azote jusqu'à obtention d'un résidu sec.

g - Reprise du résidu par 200 µl de phase mobile puis injection dans l'HPLC.

## **6) Préparation de la gamme d'étalonnage**

La gamme d'étalonnage est préparée à partir de plasma "blanc", c'est-à-dire dépourvu de

méthadone : les différents points de gamme sont obtenus en ajoutant 0,9 ml de plasma blanc à 100  $\mu$ l de solution mère aqueuse de méthadone de concentration comprise entre 8 000 ng/ml et 31,25 ng/ml.

Les concentrations finales des étalons sont de :

500 ; 250 ; 125 ; 62,5 ; 31,25 ng/ml de plasma.

Les étalons subissent les mêmes traitements que les échantillons à doser avant d'être chromatographiés.

La droite d'étalonnage est obtenue par régression linéaire entre les concentrations de méthadone dans les étalons et les surfaces des pics chromatographiques correspondants.

Elle sert au calcul des concentrations dans des échantillons inconnus.

### **III - Résultats**

#### **1) De la recherche urinaire**

Des prélèvements urinaires ont été recueillis sur deux patients le 12 juillet 1995 et leurs résultats ont été rapportés par le laboratoire de Pharmacologie Clinique.

Patients	Mr Bo.	Mme Va.
Méthadone	+	+
Dextropropoxyphène	-	-
Opiacés	-	-
Cocaïne	-	-
Amphétamines	-	-
Cannabinoïdes	-	+

## 2) Dosage plasmatique

Les dosages plasmatiques ont été réalisés par le laboratoire de la Pharmacie Centrale de l'hôpital Pellegrin.

### a) Résultats des dosages

8 patients suivis par le centre Méthadone de Bordeaux ont accepté de subir des prélèvements sanguins à l'occasion de leur visite au centre.

Ces personnes étaient traitées depuis plusieurs mois par la méthadone.

Les prélèvements ont été réalisés 24 heures après la prise de méthadone juste avant la réadministration de la dose.

Les posologies administrées ainsi que les heures de prélèvements figurent dans le tableau n° 13.

Les plasmas de deux patients n'ont pu être dosés en raison de leur importante lactescence.

Les concentrations résiduelles obtenues figurent dans le tableau n° 13.

On peut remarquer :

a) qu'il existe globalement une relation entre les concentrations plasmatiques et les doses administrées.

b) qu'il existe peu de variations de concentrations d'un jour à l'autre chez un même sujet recevant des doses constantes.

### b) Résultats chromatographiques

Un tracé chromatographique est présenté sur la figure n° 14. Le pic de méthadone élué environ 7 minutes après injection. Il est totalement séparé des pics correspondants aux constituants endogènes du plasma.

Les gammes d'étalonnage réalisées se sont avérées linéaires avec des coefficients de corrélation supérieurs à 0,999.

Tableau n° 13 : DOSAGES PLASMATIQUES DE METHADONE JUIN-JUILLET 1995

PATIENTS	DERNIERE ADMINISTRATION			PRELEVEMENT			CONCENTRATION MESUREE (ng/ml)
	DATE	HEURE	POSOLOGIE	DATE	HORAIRE		
Mr. BO	26/09/95 (?)	12H45		29/06/95	12H45	Tube coagulé	
	11/07/95	12H00	60 mg/j	12/07/95	12H50	188,08	
	17/07/95	12H00	60 mg/j	19/07/95	12H00	147,15	
Mr AB.	29/06/95	11H30	90 mg/j	30/06/95	10H30	258,00	
	10/07/95	13H30	90 mg/j	11/07/95	12H45	291,00	
Melle LÉ.	30/06/95	11H15	100 mg/j	30/06/95	11H30	410,96	
	12/07/95	11h30	100 mg/j	13/07/95	11H30	523,90	
	17/07/95	12H00	100 mg/j	18/07/95	11H15	346,50	
	24/07/95	11H30	100 mg/j	25/07/95	13H00	450,50	
X	10/07/95	14H00	?	11/07/95	12H30	Sérum lactescent indosable	
Mme V.A.	6/07/95	13H30	60 mg/j	7/07/95	12H40	235,6	
	12/07/95	13H20	60 mg/j	12/07/95	13H30	259,9	
	18/07/95	14H30	60 mg/j	19/07/95	13H30	287,7	
Y	6/07/95	10H00		7/07/95	12H00	Serums lactescents indosables	
	12/07/95	13H15	?	13/07/95	12H45		
	17/07/95	12H30		18/07/95	12H15		
Mr TU.	10/07/95	13H00	100 mg/j	11/07/05	11H55	105,5	
	17/07/95	12H00	100 mg/j	17/08/95	12H00	364,2	
	24/07/95	13H00	100 mg/j	25/07/95	12H15	434,2	
Mr BU.	10/07/95	10H00	65 mg/j	11/07/95	10H20	222,4	
	18/07/95	10H30	65 mg/j	19/07/95	10H30	163,9	

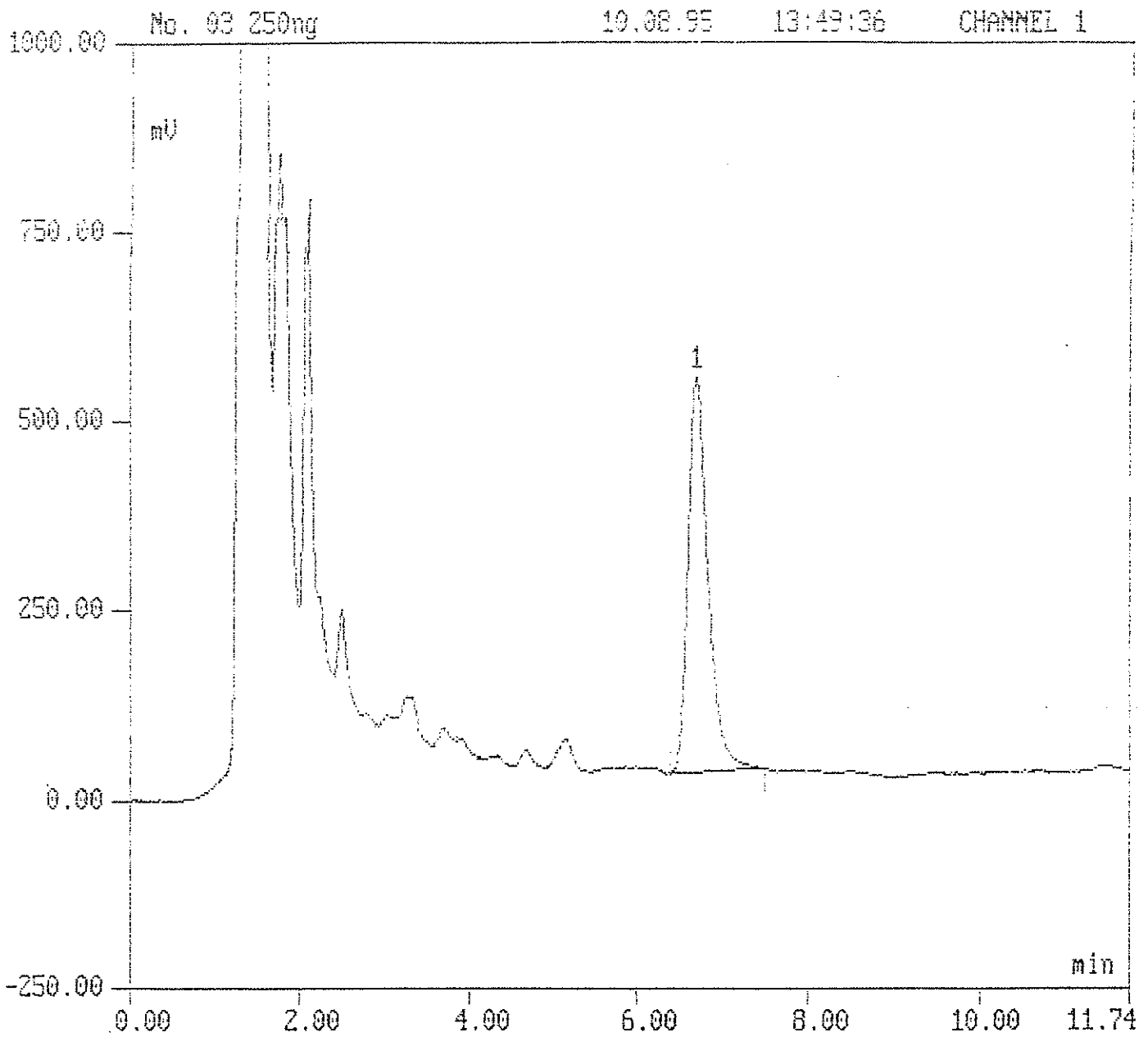


Figure n° 14 :

Tracé chromatographique d'un plasma de patient traité par la méthadone

1 = pic de méthadone



#### **IV - Discussion**

La recherche urinaire par la méthode FPIA présente comme avantages d'être rapide, de nécessiter un traitement de l'échantillon avant son analyse. Elle est de plus sensible (sensibilité 100,00 ng/ml), fiable, reproductible et spécifique.

Néanmoins, cette technique est coûteuse et ne donne des résultats que sous forme qualitative (supérieure ou inférieure à la valeur seuil choisie) ou en termes semi-quantitatifs.

Les informations fournies sont toutes utiles pour contrôler l'efficacité du traitement et vérifier une fois par semaine la présence de méthadone et elle permet aussi de voir que d'autres substances n'ont pas été consommées du fait de leur élimination urinaire lente.

Ces dosages semi-quantitatifs urinaires ne permettent pas d'évaluer de façon directe les quantités de méthadone présente dans l'organisme donc les concentrations de méthadone directement disponibles au niveau des sites d'action.

Le dosage sanguin trouve son intérêt dans les situations où la mise en place d'un traitement efficace se fait avec difficultés en complément des informations portées par le dosage urinaire.

En outre, il est très précis, fiable et permet une quantification de la méthadone directement dans les milieux biologiques en équilibre avec les sites d'action.

Il est clair que ce dosage ne peut pas être systématique car traumatisant pour le malade, plus coûteux et plus long.

## **V - Intéret clinique du dosage plasmatique de la méthadone**

### **1) Pourquoi faire un dosage plasmatique de médicament ?**

L'effet du médicament dépend de sa concentration au niveau des sites d'action, mais avant d'y parvenir le médicament doit franchir un certain nombre d'étapes dont certaines sont en équilibre réversible et en particulier la concentration de médicament au niveau des récepteurs est en équilibre avec la concentration plasmatique.

Cette même concentration peut varier aussi en fonction des facteurs physiologiques, génétiques ou pharmacologiques.

Aussi de nombreuses études ont porté sur la recherche de relations entre les concentrations plasmatiques des médicaments et leurs effets thérapeutiques, et il est apparu que la concentration plasmatique d'un médicament est le meilleur indice de prédiction d'efficacité ou de toxicité que la dose administrée.

Cette constatation a été démontrée, en particulier pour certains médicaments à marge thérapeutique étroite, (lithium, digitaline...) mais aussi, pour certains médicaments, il a pu être préparé une zone de concentrations plasmatiques pour lesquelles la majorité des malades présente une réponse satisfaisante au médicament, d'où la notion de zone thérapeutique dont il convient de bien définir l'intérêt et les limites dans le cadre du suivi thérapeutique.

Et c'est ce que l'on cherche à savoir pour la méthadone avec la mise au point de ce dosage plasmatique.

### **2) Notion de zone thérapeutique**

La zone thérapeutique d'un médicament est déterminée en mesurant les concentrations plasmatiques chez un grand nombre de malades recevant des posologies variables, tous les

malades étant correctement équilibrés sur le plan clinique, c'est-à-dire disparition des symptômes de sevrage, ici, et absence d'effets secondaires montrant une bonne tolérance de traitement.

Les résultats de ces nombreux dosages plasmatiques se répartissent selon une courbe d'allure gaussienne (en abscisses les concentrations et en ordonnées le nombre de malades) à partir de laquelle est définie une "zone thérapeutique" correspondant à la plupart des malades.

Mais la notion de zone thérapeutique est une notion statistique qui peut servir d'indice de prédiction d'activité mais pas de critère d'efficacité car un malade peut être bien équilibré sur le plan clinique avec des concentrations plasmatiques en dehors de la zone thérapeutique. La clinique prime toujours sur la concentration plasmatique.

Aussi, établir la zone thérapeutique d'un médicament n'est envisageable que si elle répond à certains critères :

- il doit exister une corrélation entre l'effet clinique et la dose de concentration.
- la fixation du médicament sur les sites d'action doit être réversible et ne doit pas entraîner de modification ou de destruction des sites.
- un équilibre entre concentrations plasmatiques et concentrations tissulaires est nécessaire, et les évolutions dans le temps de ces mêmes concentrations doivent être parallèles.
- le médicament ne doit pas entraîner d'accoutumance.
- l'effet doit être dû au médicament inchangé.
- il faut corréler la concentration plasmatique à l'effet thérapeutique du médicament.

Aussi, la zone thérapeutique des concentrations plasmatiques n'a pu être établie avec précision que pour un certain nombre de médicaments.

Exemples :

Anticonvulsivants : Carbamazépine, Ethosuccimide, Phénobarbital, Phénytoïne,  
Valproate de sodium.

Antiarythmiques : Lidocaïne, Procainamide, Quinidine.

Cardiotoniques : Digitaline, Digoxine.

Autres : Isoniazide, Lithium, Théophylline...

### **3) Existe-t-il un intérêt clinique au dosage plasmatique de la méthadone ? (Revue de la littérature et discussion)**

#### **a) Méthode**

Nous avons procédé à une recherche bibliographique internationale jusqu'à Septembre 1995, et nous avons trouvé 9 études entre 1975 et 1992 rapportant la mesure de la concentration plasmatique de méthadone dans le cadre du traitement de substitution.

Toutes ces publications témoignent de la bonne corrélation entre la concentration plasmatique de méthadone et la dose absorbée sauf une (l'étude de HORNS en 1975) (54).

Nous analyserons ces publications par ordre chronologique de parution et nous les discuterons.

#### **b) Résultats**

HORNS (54) rapporte en 1975, une étude sur 17 patients en traitement de maintenance par la méthadone. Ces informations consistent en un enregistrement de la dose de méthadone absorbée, les résultats des tests urinaires, un questionnaire sur les symptômes ressentis et un dosage plasmatique de méthadone totale et libre. Il est montré qu'il y a une grande différence entre la dose absorbée et le taux plasmatique. En dépit d'une constante dose orale, les taux plasmatiques

de méthadone fluctuent grandement de semaine en semaine et de jour en jour chez un même individu. Toutefois, il existe de rares exceptions où il n'y a pas de relation entre les concentrations plasmatiques et les symptômes rapportés ou par rapport aux variations des symptômes rapportés. Ainsi, l'auteur conclut qu'il n'y a pas de relation entre la dose absorbée de méthadone et les signes cliniques ressentis.

En 1978, WALTON (93) expérimente sur deux patients (un homme et une femme) présentant apparemment des difficultés d'adaptation au traitement de maintenance à la méthadone et rapportant des signes de sevrage au cours de la journée. Il dose la méthadone dans le plasma 2 à 8 heures après l'injection de 100 mg de méthadone, au moment où les symptômes de sevrage sont les plus sévères. Quand la méthadone est administrée en une fois, la courbe du taux plasmatique de méthadone montre une chute 4 heures après la prise de méthadone, au moment où surviennent les signes du sevrage qu'éprouvent ces deux patients.

L'auteur montre dans cette étude que l'administration en une seule prise de méthadone à tous les patients doit être reconsidérée et la mesure de la concentration plasmatique de méthadone peut alors aider à déterminer s'il est préférable pour certains malades de diviser les doses à prendre dans la journée. Dans le cas présent, les deux patients reçoivent 180 et 260 mg répartis dans la journée et ainsi, le taux plasmatique est stabilisé.

La même année, HOLMSTRAND (53) rapporte une étude sur 21 patients hospitalisés commençant leur traitement de maintenance par la méthadone. Il dose la méthadone 24 heures après la dernière prise de façon à obtenir la concentration résiduelle plasmatique de méthadone. Il montre, par un dosage plasmatique de méthadone sur ces 21 patients traités à des doses de 30 mg/j pendant 24 jours puis de 60 mg/j les 24 jours suivants, qu'il existe des variations interindividuelles et que les patients pour des mêmes doses répondent différemment au traitement. La meilleure réhabilitation est obtenue par des sujets avec une concentration plasmatique résiduelle de 211 ng/ml (concentration pour laquelle il n'est pas trouvé de drogues illicites dans les urines). Cette concentration correspondrait à des doses absorbées de 60 à 85 mg/j.

TENNANT (86) étudie 18 héroïnomanes traités par la méthadone en maintenance à 80 mg/jour et qui abusent d'alcool et/ou de drogues. En 1987, il veut montrer par cette étude qu'il existe des cas de patients ayant un métabolisme aberrant de la méthadone et que la dose administrée de la méthadone peut être augmentée pour éliminer l'abus d'alcool et de drogue. Les dosages plasmatiques sont effectués 24 heures après la dernière prise de méthadone puis 2 heures, 6 heures, 12 heures et 18 heures après la nouvelle prise. Pour les 14 patients non stabilisés et présentant un syndrome de manque 24 heures après leur prise de 80 mg de méthadone, ils se voient augmenter leur dose de 3 à 5 mg pendant 2 à 4 semaines jusqu'à arriver à une dose de 100 mg/jour. Avec une concentration plasmatique de méthadone supérieure à 200 mg/ml, 24 heures après la dernière prise, les patients ne consomment ni drogue ni alcool.

En 1988, BELL (20) mesure la concentration plasmatique de méthadone de 43 patients se plaignant de syndrome de sevrage aux opiacés pendant le traitement de maintenance à la méthadone. Le taux plasmatique de méthadone est mesuré 24 heures après la dernière prise de méthadone. Un très bas taux plasmatique a été mesuré chez 6 patients recevant de faible dose de méthadone et chez 10 patients suivant simultanément au traitement de maintenance, un traitement avec des médicaments inducteurs enzymatiques. Les 27 autres patients ayant des taux plasmatiques de méthadone supérieurs à 100 mg/ml sont stabilisés avec des doses orales 'normales'.

Les 6 patients ayant des taux plasmatiques faibles sont en début de traitement de maintenance et reçoivent alors 15 à 30 mg/j de méthadone.

Les 10 patients ayant un traitement associé inducteur enzymatique au traitement de maintenance (anticonvulsivants, barbituriques...) ont un taux plasmatique de méthadone allant de 0 à 85 mg/ml et peuvent dans certains cas présenter des risques de sevrage.

Parmi les 27 autres patients restant :

- 19 patients sont stabilisés et reçoivent des doses comprises entre 30 et 100 mg/j correspondant à des concentrations plasmatiques de méthadone allant de 110 à 400 ng/ml.
- Les 8 autres patients recevant toutefois des doses de 50 à 1505 mg/j abusent régulièrement de drogues et ont des taux plasmatiques semblables aux individus stabilisés

compris en 45 et 350 ng/ml (45 ng/ml étant le taux le plus faible mais correspondant néanmoins à la plus forte dose de méthadone absorbée : 1505 mg/j).

L'auteur conclut que, à un taux plasmatique supérieur à 100 mg/ml, le traitement de maintenance doit être efficace, donc cette mesure peut être utile chez les sujets présentant des problèmes avec ce traitement.

Le même auteur BELL (19) en 1990 fait une autre étude sur 3 groupes de patients en traitement de maintenance par la méthadone, les patients du groupe 1 sont toujours utilisateurs d'héroïne, ceux du groupe 2 consomment des benzodiazépines et ceux du groupe 3 ne consomment rien de plus que la méthadone. Sur ces groupes, il examine les facteurs pharmacologiques poussant les patients à consommer des drogues pendant le traitement de maintenance.

Tous ces sujets ont un taux plasmatique de méthadone supérieur à 100 ng/ml (entre 102 et 577 ng/ml) 24 heures après leur prise quotidienne de méthadone.

L'auteur conclut que pour les patients consommant encore des drogues pendant leur traitement de substitution et avec des taux sanguins de méthadone pour lesquels ils devraient être stabilisés : le traitement par la méthadone ne leur correspond pas.

WOLFF s'intéresse au problème de la concentration plasmatique de méthadone à travers trois publications : deux en 1991 et une en 1992.

En 1991, WOLFF (94) fait une étude sur 31 patients traités par la méthadone et veut montrer la corrélation entre la concentration plasmatique de méthadone et la dose absorbée. Généralement, la corrélation est bonne avec un taux plasmatique supérieur à 200 ng/ml (263 ng/ml) sauf pour cinq patients où les concentrations plasmatiques obtenues étaient inattendues. Pour trois qui ont une concentration supérieure à celle escomptée, deux auraient consommé de la méthadone illicite et pour une personne cette augmentation ne s'explique pas. Pour deux, la

concentration plasmatique de méthadone est supérieure à celle espérée, ceci sans explication trouvée.

La même année, WOLFF (96) rapporte le cas d'un héroïnomanie traité par la méthadone en traitement de maintenance à 60 mg/j.

Après une opération chirurgicale où il fut traité en post-opératoire par des morphiniques d'action courte pour pallier la douleur à des doses très fortes, devant l'inefficacité de ce traitement, il a été traité par la méthadone à forte dose (360 mg/j). Ces doses ont été réduites rapidement jusqu'à 80 mg/j. Le dosage plasmatique a montré les variations importantes de la concentration plasmatique correspondant aux variations de la prise orale. Aussi la diminution de la concentration plasmatique correspond aux moments des plaintes.

En 1992, WOLFF (95) publie une étude sur 8 patients qui ont reçu des doses dégressives de méthadone comme traitement de sevrage aux opiacés. Les patients ayant un taux plasmatique inférieur à 50 ng/ml souffrent de signes de sevrage aux opiacés et abusent de nouveau de drogues illicites.

Chez trois patients aucune trace de méthadone n'a été retrouvée dans les urines et aucun des patients traités n'ont supporté le sevrage de la méthadone.

Les doses administrées de méthadone sont comprises entre 10 mg à 50 mg/j pour des concentrations plasmatiques résiduelles (24 heures après la dernière prise de méthadone) comprises entre 49 ng/ml et 75 ng/ml. L'auteur conclut que la méthadone n'est pas indiquée pour le sevrage aux opiacés.

Les méthodes et les résultats de ces différentes études sont présentées dans le tableau n° 15.



Tableau n° 15 : Résumé des études (Données de la littérature)

Etude	Patients	Moment du dosage	Pourquoi le dosage	Résultats
HORNS 1975 [55]	17	24 h après la dernière prise tous les jours à des heures différentes	montrer qu'il n'y a pas de relation entre le taux plasmatique de méthadone et les signes cliniques	l'auteur conclut qu'il n'y a pas de relation entre la dose absorbée de méthadone et les signes cliniques ressentis
WALTON 1978 [93]	2	toutes les 2 h pendant 8 h après la prise de méthadone	montrer par les dosages plasmatiques qu'il vaut mieux dans certains cas ne pas donner la méthadone qu'une seule fois par jour	le dosage plasmatique a mis en évidence des métaboliseurs rapides pour qui la dose de méthadone à absorber doit être fractionnée dans la journée pour pallier aux variations plasmatiques
HOLMSTRAND 1978 [54]	21	24 h après la dernière prise de méthadone	optimisation du traitement de maintenance lors de la mise en place du traitement	avec une concentration plasmatique de méthadone de 211 ng/ml la stabilisation des patients serait optimale
TENNANT 1987 [85]	18	24 h après la dernière prise de méthadone puis 2 h, 6 h, 12 h et 18 h après la nouvelle prise	montrer que l'on peut augmenter les doses de méthadone absorbées sans risques d'overdose grâce à la surveillance plasmatique	pour les métaboliseurs rapides à la méthadone l'augmentation des doses à absorber est contrôlée par le dosage plasmatique
BELL 1988 [21]	43	24 h après la dernière prise de méthadone	vérifier la concentration plasmatique de patients se plaçant du syndrome de sevrage aux opiacés pendant le traitement à la méthadone	avec un taux plasmatique de méthadone supérieur à 100 ng/ml le traitement de maintenance doit être efficace
WOLFF 1991 [94]	31	avant la prise de méthadone quotidienne	vérifier la relation entre la concentration plasmatique de méthadone et la dose absorbée	bonne corrélation avec un taux plasmatique supérieur à 200 ng/ml
WOLFF 1991 [96]	1	avant la prise de méthadone quotidienne	vérifier la concentration plasmatique permettant l'augmentation des doses absorbées en palliant la douleur	les variations plasmatiques du taux de méthadone correspondent aux variations de la prise orale la chute du taux plasmatique correspondant aux plaintes
WOLFF 1992 [95]	8	avant la prise de méthadone quotidienne	vérifier si le dosage plasmatique aide au traitement de sevrage par la méthadone aux opiacés	la méthadone n'est pas indiquée pour le sevrage aux opiacés

### c) Discussion

Il ressort une certaine homogénéité entre les publications dans les précisions apportées et les résultats.

De façon critique et synthétique, nous pouvons retenir de ces publications :

Tout d'abord, nous pouvons éliminer l'étude de WOLFF (96) de 1991, n'étudiant qu'un cas et mesurant le taux plasmatique de méthadone afin de vérifier si les variations de ce taux correspondent bien aux signes de sevrage. L'auteur ne s'intéresse pas à l'intérêt clinique de ce dosage.

Le même auteur WOLFF en 1992 (95) montre que l'utilisation de la méthadone n'est pas indiquée dans le sevrage des opiacés et qu'elle n'apporte des résultats intéressants qu'en traitement continu.

D'autre part, nous pouvons regrouper les publications de WOLFF (94) et de WALTON (93) qui mettent toutes les deux en évidence des métaboliseurs rapides. Pour des patients traités avec des doses de méthadone supérieure à 100 mg/jour et montrant des signes de sevrage l'après-midi, un dosage plasmatique toutes les 2 heures jusqu'à 8 heures après la dernière prise de méthadone montre une chute du taux plasmatique au moment où les signes du sevrage sont ressentis. Ce dosage permet d'expliquer l'apparition de ces signes et de montrer l'existence de métaboliseurs rapides ayant un métabolisme aberrant de la méthadone. Ceci nécessite un fractionnement des prises journalières et l'ingestion de dose plus importantes pour prévenir ces chutes du taux.

Globalement, les 4 autres auteurs rapportent une certaine corrélation entre la dose orale ingérée et la concentration sanguine de méthadone mesurée.

BELL (20) (19), HOLMSTRAND (53) et TENNANT (86) montrent dans leurs études que pour des concentrations plasmatiques supérieures ou égale à 200 ng/ml, le traitement de substitution à la méthadone serait optimal, ceci pour de bons répondeurs. Ils remarquent qu'il faut tenir compte des variations inter-individuelles des individus ; c'est-à-dire que les bons répondeurs à la méthadone ont globalement pour une dose orale ingérée de 100 mg/jour une concentration plasmatique de méthadone de 200 mg/ml, ce qui s'avère un traitement efficace. Mais cette corrélation n'est pas toujours vérifiée et il existe de moins bons répondeurs au traitement par la méthadone ; pour avoir une concentration plasmatique aux alentours de 200 mg/ml il leur faut des doses orales supérieures à 100 mg/jour.

Pour ces patients, le dosage plasmatique est très utile car il va permettre d'adapter la dose orale pour avoir la concentration plasmatique optimale. Ces patients s'avèrent être de moins en moins bons répondeurs au traitement pour des raisons exogènes : traitement associé inducteur enzymatique comme les barbituriques, les anticonvulsivants, les antituberculeux...(BELL, 19 ; TENNANT, 86). Il faut alors augmenter les doses de méthadone à absorber pour arriver à une concentration plasmatique identique à celle de patients n'utilisant pas un tel traitement.

Il existe aussi des raisons endogènes provenant de diverses variations inter-individuelles qui mettent en évidence l'existence des métaboliseurs rapides à la méthadone, pour ces patients il faudra augmenter les doses quotidiennes de méthadone à absorber et aussi les fractionner pour pallier aux chutes du taux (WALTON, 93 ; HOLMSTRAND, 53 ; BELL, 20).

Quant à HORNS (54), il pose le problème différemment, il conclut son étude par le fait qu'il n'y a pas de corrélation entre les signes cliniques ressentis et le dosage plasmatique (sauf pour un cas) avec une dose orale constante. La dose moyenne de méthadone administrée est 52 mg/j et le taux plasmatique moyen pour les 17 patients traités est inférieur à 100 ng/ml, l'efficacité du traitement est relative car plus de la moitié des patients ont des urines positives (8 patients sur les 17 traités). Nous pouvons remarquer que le dosage oral est trop faible et que ceci expliquerait pourquoi il n'y a pas de corrélation entre les taux plasmatiques et les signes de sevrage ressentis par le patient.

D'après ces éléments de la littérature, nous pouvons conclure que ce dosage plasmatique apporte des informations utiles quand le traitement de substitution par la méthadone ne s'avère pas efficace et ne produit pas les effets escomptés. Après ce dosage, nous pouvons alors juger si ce traitement correspond ou non au patient avant de l'arrêter.

#### **4) Facteurs exogènes faisant varier la concentration plasmatique de la méthadone**

Le métabolisme de la méthadone est un métabolisme hépatique qui dépend du système enzymatique microsomial du cytochrome P 450.

De nombreux médicaments sont dégradés par ce système et certains peuvent avoir une influence sur ces enzymes. C'est le cas des inhibiteurs et des inducteurs enzymatiques.

Les inhibiteurs enzymatiques vont augmenter la concentration plasmatique de méthadone lorsqu'ils sont pris simultanément, c'est le cas par exemple des antibiotiques comme les macrolides (érythromycine).

Mais, plus fréquemment, on risque d'avoir une diminution de la concentration plasmatique de méthadone à cause des inducteurs enzymatiques qui sont plus couramment utilisés avec ce type de traitement. C'est la cas des barbituriques comme le phénobarbital ou GARDENAL\*, d'anticonvulsivants comme la phénytoïne ou DI-HYDAN\*, d'antituberculeux comme la rifampicine ou RIFADINE\*, d'antiviraux comme la zidovidine ou RETROVIR\*...

Il a été prouvé aussi qu'une réduction (virus hépatique) ou une augmentation de la clairance hépatique, pouvait avoir un effet sur la concentration plasmatique de méthadone en l'augmentant ou en la diminuant.

Les inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase (IMAO) peuvent aussi ralentir la dégradation de la méthadone.

Les antidépresseurs comme l'Amitriptyline ou LAROXYL\* se fixant sur les glycoprotéines acides plasmatiques tout comme la méthadone vont contribuer à augmenter la fraction libre de méthadone dans le plasma.

Des anxiolytiques comme les benzodiazépines : bromazépan ou LEXOMIL\* fréquemment utilisé en association du traitement de substitution modifient les récepteurs des sites de fixation de la méthadone et de ce fait contribue à une augmentation de la concentration plasmatique de méthadone.

Aussi, la consommation concomitante d'alcool et de méthadone entraîne une potentialisation de l'effet de la méthadone sans toutefois changer la concentration plasmatique de méthadone.

Dans ces cas, une réadaptation de la dose orale de méthadone est nécessaire pour prévenir des sur et sous dosages. Le dosage plasmatique permettra de surveiller ce réajustement.

## CONCLUSION

La méthadone est un morphinique de longue durée d'action, pratiquement dépourvu d'effets euphorisants et qui présente une tolérance croisée avec l'héroïne et les autres opiacés agonistes  $\mu$ .

La prescription de méthadone en traitement de substitution peut contribuer à une abstinence vis-à-vis de l'héroïne. Secondairement, ce traitement diminue les risques liés à l'injection (infection VIH, et hépatites notamment), ainsi que la mortalité globale. Les effets indésirables en cours de traitement sont relativement modérés mais, la méthadone peut être mortelle en cas de surdosage, plus particulièrement en début de traitement lors de l'adaptation posologique ou pour des doses faibles poussant à la prise concomitante d'autres drogues (pour pallier au syndrome de manque). La dose quotidienne de méthadone permettant une efficacité du traitement se situe aujourd'hui entre 80 et 120 mg/jour . Ce traitement est long et il ne nécessite pas forcément un arrêt car les risques de rechute sont élevés et il n'existe pas actuellement de facteur prédictif de rechute.

Son efficacité repose bien entendu comme pour tous les traitements sur la motivation du patient mais une dose bien établie , au cas par cas, et un soutien psychosocial adapté restent les deux paramètres indispensables à son bon déroulement. L'efficacité du traitement dépend de ces variables mais elles sont indépendantes l'une de l'autre. Le personnel médical et le personnel soignant doivent être formés et motivés pour ce type de malades et obéir à un cadre thérapeutique adéquate. La méthadone est un médicament mais sa prescription et sa délivrance obéissent à des règles très strictes adoptées par les autorités françaises.

Le dosage plasmatique de la méthadone en France n'est aujourd'hui qu'à ses débuts, ses informations paraissent utiles dans les traitements de patients dont la stabilisation pose des problèmes.

Il pourrait être utilisé aussi couramment pour contrôler la mise en route du traitement et ainsi adapter plus rapidement la dose adéquate sans risquer l'overdose et aussi permettre une vérification quand un doute existe chez les métaboliseurs rapides ou les patients consommant des médicaments inducteurs enzymatiques afin de ne pas risquer de dépasser la dose toxique ou les sous dosages.

Ainsi, l'OMS définit le médicament "comme toute substance pouvant être employée pour traiter, atténuer ou prévenir une maladie, un état physique ou psychique anormal ou leurs symptômes chez l'homme pour restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme."

La méthadone répond à ces critères et le dosage plasmatique comme pour d'autres médicaments peut être effectué. Aussi, ces éléments définissent la méthadone comme étant un médicament à part entière et qui doit être considéré comme tel.

**ANNEXES**



**ANNEXE I**

**CIRCULAIRE DU MINISTÈRE**

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES  
DE LA SANTÉ ET DE LA VILLE

---  
MINISTÈRE DÉLÉGUÉ À LA SANTÉ

---  
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

---  
Sous-Direction de la Santé  
des Populations

---  
Bureau SP3

---  
Tél : 46-62-45-31

Fax : 46-62-45-32

LE MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE  
LA SANTÉ ET DE LA VILLE

LE MINISTRE DÉLÉGUÉ À LA SANTÉ

A

MADAME, MONSIEUR LE PREFET DE REGION  
Direction Régionale des Affaires Sanitaires et  
Sociales

A l'attention du Pharmacien inspecteur  
*Pour exécution*

MADAME, MONSIEUR LE PREFET DE  
DEPARTEMENT

Direction Départementale des Affaires Sanitaires et  
Sociales

*Pour exécution*

Circulaire N° 04 du 11 Janvier 1995 relative aux orientations dans le domaine de  
la prise en charge des toxicomanes en 1995.

**Résumé :**

Poursuite du plan de lutte contre la drogue comprenant l'augmentation des  
capacités de prise en charge avec hébergement, la diversification des modes  
de prise en charge comportant notamment le recours à la prescription de  
méthadone, le développement des lieux de contact avec les toxicomanes  
marginalisés pour faciliter l'accès aux soins de ce public, l'implication de  
l'hôpital et des médecins libéraux dans la prise en charge des toxicomanes  
par le développement de réseaux Toxicomanie/Ville/Hôpital.

Mots clefs : Toxicomanes, centres de soins avec hébergement,  
appartements thérapeutiques, familles d'accueil, réseaux  
Toxicomanie/ville/hôpital, lieux de contact, prescription de  
Méthadone.

Textes de référence :

- Décret N°92-590 relatif aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes.
- Décret N°94-1030 du 2 décembre 1994 relatif aux conditions de prescription et de délivrance des médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat).
- Circulaire N°72 du 9 novembre 1993 relative aux orientations dans le domaine sanitaire du plan de lutte contre la drogue.
- Circulaire N°14 du 7 mars 1994 relative au cadre d'utilisation de la méthadone dans la prise en charge des toxicomanes.
- Circulaire N°15 du 7 mars 1994 relative aux lits réservés pour les cures de sevrage dans les services hospitaliers et au développement des réseaux ville/hôpital dans le cadre de la prise en charge des usagers de drogues.

Le plan de lutte contre la drogue annoncé par le Gouvernement le 21 septembre 1993 a permis d'amplifier notablement les réponses sanitaires apportées aux toxicomanes. Je vous rappelle en effet que :

- la capacité de prise en charge avec hébergement des toxicomanes a été augmentée de 447 places portant la capacité globale à 1 167 places,
- 12 réseaux toxicomanie/ville/hôpital ont été mis en place,
- 9 lieux de contact avec les toxicomanes les plus marginalisés, appelés "boutiques" sont ouverts au public,
- la capacité de prescription de méthadone est désormais de 1695 places réparties sur le territoire en 45 unités.

Vous trouverez ci-joint un annuaire de l'ensemble des centres spécialisés de soins aux toxicomanes et 9 sous-annuaires établis par type de réponse proposée : un sur les "Boutiques", un sur les réseaux, un sur les centres de soins en ambulatoire, un autre comportant exclusivement les centres de soins en ambulatoire prescrivant de la méthadone, un autre comportant les centres de soins en maison d'arrêt, deux annuaires sur les sections d'appartements thérapeutiques et de réseaux de familles d'accueil et enfin un dernier sur les centres de soins avec hébergement collectif.

L'effort réalisé sera poursuivi en 1995 sur ces différents axes :

- 1) augmentation de la capacité de prise en charge avec hébergement,

2) implication du dispositif sanitaire et notamment des hôpitaux et des médecins de ville dans la prise en charge des toxicomanes avec la mise en place de nouveaux réseaux toxicomanie/ville/hôpital.

3) création de nouveaux lieux de contact avec les toxicomanes les plus marginalisés,

4) développement des capacités de prescription et de délivrance de méthadone.

La présente circulaire a pour objet de préciser les nouvelles modalités de présentation des dossiers afférents à ces orientations ainsi que les procédures destinées à les mettre en oeuvre dès le début de l'année 1995.

#### I-1) Augmenter les capacités de prise en charge avec hébergement

Je vous rappelle que le plan de lutte contre la drogue prévoyait qu'en trois ans, les capacités de prise en charge des toxicomanes avec hébergement devaient être doublées. L'important effort du collectif 1993 a permis de réaliser près des trois quarts de cet objectif. En 1995, cette augmentation doit être poursuivie en permettant d'ouvrir 80 places supplémentaires par :

- l'augmentation des capacités existantes ou la création :

\* de centres de soins avec hébergement collectif (anciennes post-cures) pour un coût ne pouvant excéder 220 000 F par an et par place;

\* de sections de réseaux de familles d'accueil dans le cadre fixé par l'arrêté du 18 août 1993 pour un coût ne pouvant excéder 50 000 F par an et par place;

\* de sections d'appartements thérapeutiques-relais en se référant à l'arrêté du 15 septembre 1993 pour un coût ne pouvant excéder 150 000 F par an et par place.

Ces possibilités de prise en charge avec hébergement devront répondre à la diversité des besoins des toxicomanes et donc développer des modes d'approche diversifiés : prise en charge s'appuyant sur le groupe, recherche d'autonomie sociale, réponses en urgence, prise en charge davantage sociale ou au contraire plus centrée sur la psychothérapie individuelle.

#### I-2) Développer les lieux de contact avec les toxicomanes

9 lieux de contact avec les toxicomanes les plus marginalisés ont été mis en place pour faciliter l'accès aux soins de ce public. Je vous rappelle que ces lieux ouverts et chaleureux offrent des prestations diverses : petite restauration,

soins infirmiers de première urgence, possibilité de se doucher, de laver son linge, de distribuer du matériel de prévention des risques infectieux (préservatifs, seringues, eau de javel) voire de disposer de quelques places d'hébergement en urgence.

Ils ne visent pas à une prise en charge des problèmes de dépendance et ne sont pas à ce titre à confondre avec les centres de soins en ambulatoire. Ils constituent davantage une aide à la vie quotidienne de toxicomanes actifs dans des aires géographiques de concentration de cette population.

La mise en place de ces lieux doit faire préalablement l'objet d'une concertation locale avec les collectivités locales, la police et la justice.

Outre ces lieux de contact et sur les mêmes bases de collaboration ci-dessus évoquées, il convient d'explorer avec les acteurs locaux toutes possibilités adaptées pour aller vers les usagers de drogues les plus marginalisés, non demandeurs de soins. A titre d'exemple, il peut être envisagé la mise en place, à titre expérimental, d'équipes mobiles pouvant se déplacer sur les lieux habituels de consommation.

### I-3) Diversifier les modes de prise en charge notamment par le recours à la prescription de Méthadone

Vous trouverez annexé à la présente circulaire un nouveau cadre d'utilisation de la méthadone qui annule et remplace celui annexé à la circulaire n°14 du 7 mars 1994. Ce cadre sera susceptible d'évoluer dans un avenir proche, un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché pour cette spécialité étant en cours d'examen par l'Agence du Médicament.

Les modifications principales par rapport aux précédentes dispositions résident en trois points :

- 1) tous les centres spécialisés de soins aux toxicomanes conventionnés avec l'Etat sont autorisés à prescrire et délivrer de la méthadone. Il n'y a donc plus de démarche d'autorisation préalable du ministre chargé de la santé.
- 2) chaque centre déterminera en fonction de ses moyens et des indications prônées par le cadre d'utilisation joint, le nombre de personnes devant bénéficier d'une telle prescription,
- 3) les indications ne font plus état d'une durée de cinq ans de dépendance et d'échecs préalables de sevrage. La dépendance actuelle aux opiacés devra toujours être identifiée par une première analyse urinaire. Cette dépendance doit être majeure et avérée.

Dans ce nouveau contexte, plusieurs cas de figure peuvent se présenter :

\* Si les moyens actuels du centre de soins en ambulatoire le lui permettent (présence médicale et infirmière suffisante), le centre pourra prescrire et délivrer de la méthadone aux patients répondant aux indications du cadre d'utilisation, une fois les démarches suivantes effectuées :

\* une information de vos services,

\* l'établissement de la convention nécessaire - s'il est en gestion associative - avec l'hôpital le plus proche pour la rétrocession de la méthadone et la réalisation des analyses urinaires. Il convient que vous soyez co-signataire de cette convention afin d'en garantir la procédure, après accord du pharmacien inspecteur régional,

\* l'installation d'un coffre-fort pour le stockage de la quantité hebdomadaire de méthadone nécessaire,

\* la commande de méthadone à la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris qui disposera de la liste de l'ensemble des centres spécialisés de soins aux toxicomanes conventionnés avec l'Etat.

Dans ce cas, si aucun crédit ne peut être dégagé de votre enveloppe départementale, seuls des moyens en mesure ponctuelle pourront vous être alloués pour l'aménagement nécessaire des locaux.

\* Si vous estimez que les moyens actuels du centre spécialisé de soins sont insuffisants pour développer cette modalité de prise en charge et que votre enveloppe départementale ne permette pas de les prendre en compte, vous devrez établir un projet spécifique que vous transmettez à mes services.

\* Enfin, si vous estimez que le(s) centre(s) spécialisé(s) de soins aux toxicomanes existant(s) sur votre département n'est (ne sont) pas en mesure, même avec des moyens complémentaires, de développer ce mode de prise en charge, vous pouvez envisager la création d'un nouveau centre de soins disposant d'emblée de cette possibilité. Vous rechercherez toute possibilité de redéploiement de votre enveloppe départementale et solliciterez auprès de mes services, sur la base d'un projet spécifique, les moyens complémentaires nécessaires à sa création.

Dans ces deux derniers cas de figure, les moyens de fonctionnement supplémentaires pouvant être dégagés par mes services ne pourront dépasser 16 000 F par an et par place. Vous chercherez notamment quand il s'agit de l'accroissement de moyens d'un centre existant à être en deçà de ce coût plafond.

Les frais liés à l'achat de méthadone et aux coûts des analyses urinaires seront remboursés à l'hôpital sur le chapitre 47-15 article 10 sur la base de factures.

#### I-4) Créer des réseaux Toxicomanie/Ville/Hôpital

12 réseaux ville/hôpital pour la prise en charge des usagers de drogues sont déjà mis en place.

10 réseaux supplémentaires pourront être créés en 1995. Pour cette extension, les dispositions du chapitre II de la circulaire N° 15 du 7 mars 1994 sont toujours d'actualité. Je vous précise toutefois que le(s) centre(s) spécialisé(s) de soins aux toxicomanes, plusieurs services hospitaliers (urgence, psychiatrie, médecine interne, infectiologie, etc) doivent y être impérativement associés. En outre, le regroupement de médecins de ville doit être formalisé par la constitution d'une association à laquelle les crédits en provenance de la DGS sont alloués.

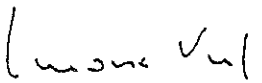
#### II Les procédures

Il vous appartient de mobiliser au plus vite vos partenaires institutionnels afin de concrétiser les quatre orientations définies ci-dessus qui concernent les modes de prise en charge des toxicomanes. Vous ferez parvenir l'ensemble des projets qui répondent aux préoccupations précitées à la Direction Générale de la Santé, Bureau SP3. Ceux-ci devront avoir été reçus par ce service le 3 mars 1995, dernier délai. Au delà de cette date, les projets ne pourront être instruits.

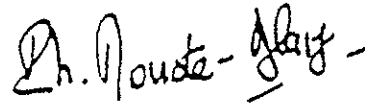
Pour les projets de mise en place de réseaux toxicomanie/ville/hôpital il conviendra d'en adresser copie à la Direction des Hôpitaux - Mission Sida.

Le Ministre des Affaires Sociales,  
et de la Santé et de la Ville

Le Ministre Délégué à la Santé



Simone VEIL



Philippe DOUSTE-BLAZY

**ANNEXE II**

**ETAT RECAPITULATIF**

**DE METHADONE**

**POUR LES CENTRES AUTORISES**



DÉSIGNATION ET ADRESSE DU CENTRE

# ÉTAT RÉCAPITULATIF DE MÉTHADONE

DOSAGE EN MG.	RÉSERVE NORMALE	QUANTITÉ CONSOMMÉE		QUANTITÉ DEMANDÉE
		semaine du	au	
5				
10				
20				
40				
60				
80				
100				
TOTAL				

Date \_\_\_\_\_ Nom du médecin responsable du centre \_\_\_\_\_

Signature

**ANNEXE III**

**RELEVES NOMINATIFS**

**DE METHADONE**

**POUR LES CENTRES AUTORISES**

DÉSIGNATION ET ADRESSE DU CENTRE

a ANNEXE III - 1

# RELEVÉ NOMINATIF DE MÉTHADONE

Semaine du \_\_\_\_\_ au \_\_\_\_\_

NOM ET PRÉNOM : \_\_\_\_\_

DATE	HEURE	DOSE ADMINISTRÉE	IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR	ADMINISTRÉ PAR (nom et signature)

Date \_\_\_\_\_ Nom du médecin responsable du centre \_\_\_\_\_

Signature

# CARTE DE TRAITEMENT MÉTHADONE

**CENTRE HOSPITALIER  
PAUL GUIRAUD**  
**CLINIQUE "LIBERTÉ"**  
**10, RUE DE LA  
LIBERTÉ**  
**92220 BAGNEUX**

NOM
PRÉNOM
CACHET DE LA CLINIQUE

CE TRAITEMENT NE PEUT ÊTRE INTERROMPU SANS AVIS DU MÉDECIN PRESCRIPTEUR.

En cas d'immobilisation du patient, contacter dans les plus brefs délais la Clinique "Liberté" au 46 65 21 89 ou la Pharmacie du centre Hospitalier au 45 59 57 00

## INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

**Forme et présentation:**  
Cachets mono-dose, contenant 5 ml de solution buvable.

**Composition:**  
Chaque cachet mono-dose contient 5 mg de méthadone.

**Indication thérapeutique:**  
Ce médicament est proposé dans le traitement symptomatique des états dépendants à court terme.

**Contre-indications:**  
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant de troubles respiratoires par les médicaments de ce type (MAO).

**Précautions d'emploi:**  
Utiliser avec précaution chez les patients âgés ou débiles.

**Autres effets possibles du médicament:**  
Comme tout produit de méthadone peut provoquer des perturbations cardiaques plus ou moins graves (nausées, vomissements, tachycardie, hypotension, etc.).

**Signes de surdosage:**  
Nausées, vomissements, perturbation respiratoire, collapsus, troubles de conscience.

**Posologie et mode d'administration:**  
La méthadone est administrée par voie orale en une seule prise journalière selon une posologie définie par le médecin. Une surveillance effective de l'équipe soignante.

**Conditions de délivrance:**  
Ce médicament est inscrit sur la liste des stupéfiants.

© MM Studio 1994

EN CAS D'URGENCE, NE PAS HÉSITER À APPeler LA POLICE OU SAMU/112

CONVENTION PHARMACEUTIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE  
DU TRAITEMENT PAR LA METHADONE POUR LES PATIENTS EN  
DEPLACEMENT

PHARMACIE DU CENTRE DE SOINS AUX TOXICOMANES	PHARMACIE DE L'ETABLISSEMENT RELAIS
NOM DU CENTRE :	NOM DE L'ETABLISSEMENT :
Adresse :	Adresse :
Médecin prescripteur :	Service dispensateur :
N° Téléphone :	Médecin responsable :
N° Télécopie :	N° Téléphone :
	N° Télécopie :
Pharmacien Chef de Service de la pharmacie de l'établissement de santé rattaché au centre de soins :	Pharmacien chef de service de la pharmacie de l'établissement relais :
Adresse :	Adresse :
N° Téléphone :	N° Téléphone :
N° Télécopie :	N° Télécopie :

## INFORMATION PATIENT (à remplir par le pharmacien du centre initiateur)

IDENTIFICATION :            I \_ I \_ I            PRENOM :            DATE DE NAISSANCE :  
 (trois premières  
 lettres du nom)

POSOLOGIE :

DERNIERE DISPENSATION DE METHADONE :

- DATE DE DÉLIVRANCE :

- DURÉE ET PÉRIODE DE COUVERTURE : \_\_\_\_\_ JOURS du \_\_\_\_\_ au \_\_\_\_\_ INCLUS

- NOMBRE DE MONODOSES DELIVREES PAR DOSAGE :

- REMARQUES :

DUREE DU RELAIS (si elle est connue) :

du \_\_\_\_\_ au \_\_\_\_\_ soit \_\_\_\_\_ JOURS

SIGNATURE ET CACHET du pharmacien de l'hôpital de rattachement du centre spécialisé de soins aux toxicomanes :

---

Je soussigné \_\_\_\_\_ Pharmacien chef de l'hôpital \_\_\_\_\_  
 accepte d'assurer la dispensation du traitement méthadone au patient désigné ci-dessus

VU LE PHARMACIEN CHEF  
 DE L'HOPITAL DE RATTACHEMENT  
 DU CENTRE

DATE :  
 (signature et cachet)

---

Original à retourner signé avec le bon de commande de stupéfiants :

A LA PHARMACIE DU CENTRE INITIATEUR

Nota : Veuillez téléphoner pour vous assurer de la réception du présent document, et adresser ce document impérativement 48h à l'avance en cas de renouvellement.

**ANNEXE IV**

**FEUILLE DE CONSENTEMENT ECLAIRE**

Unité de Traitement de Substitution  
CHU de Bordeaux, Service de Consultation de Psychiatrie

## feuille de consentement éclairé

Afin d'éviter toute ambiguïté sur les buts, les modalités et les contraintes du traitement que vous allez recevoir, nous vous demandons de lire attentivement cette feuille et de nous donner votre consentement pour le traitement.

### But du traitement

Le but du traitement de substitution est de vous permettre de devenir abstinent d'héroïne de façon stable et prolongée.

Le Centre s'inscrit dans le cadre du protocole établi à cet effet par le Ministère de la Santé.

Dans cette perspective, la méthadone est utilisée comme un médicament vous permettant de rentrer de façon prolongée et stable dans une structure de soin et de prendre en compte les multiples problèmes psychologiques, psychiatriques, médicaux et socio-professionnels associés à votre toxicomanie.

Cependant, il s'agit d'un traitement long, d'une durée de plusieurs mois à quelques années parfois. Vous devez aussi être bien conscient que la méthadone tout en traitant votre toxicomanie, maintient votre dépendance pharmacologique. Mais compte-tenu de l'ancienneté de votre toxicomanie et de l'échec répété des sevrages le traitement par la méthadone paraît alors raisonnable. Le médecin qui vous a proposé le traitement vous a expliqué ces choses en détails. N'hésitez pas à en rediscuter.

### Heures d'ouverture

Le Centre vous est ouvert les lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi de 10H30 à 13H30 sauf les mardi et jeudi où le Centre est fermé de 10H00 à 11H00. Les samedi, dimanche et jours fériés, le Centre est ouvert de 10H15 à 11H45. En dehors de ces heures il ne vous sera jamais possible de recevoir la méthadone. Si vous manquez un jour votre traitement vous ne devez cependant pas vous inquiéter. Vous ne serez pas en sevrage et vous pourrez attendre tranquillement le lendemain et venir à l'heure habituelle. Au pire vous ressentiriez quelques légers frissons ou un léger inconfort.



Cependant, si vous ne venez pas un jour vous devez nous prévenir immédiatement. Si vous vous absentez plus de deux jours de suite le traitement sera définitivement arrêté car nous considérerons que ce traitement ne vous est pas adapté.

Le Centre est ouvert pour vous permettre d'obtenir votre traitement tous les jours, y compris week-end, dimanche et jours fériés. En conséquence, il ne sera jamais donné, sauf exception, une dose supérieure à la dose journalière.

Les conditions pour pouvoir recevoir en une fois plus d'une dose journalière sont les suivantes :

- Etre en traitement au Centre depuis plus de trois mois.
- Examens toxicologiques des urines négatifs pour les substances illégales depuis au moins trois mois.
- Documentation précisant que vous travaillez ou êtes étudiant et ne pouvez venir quotidiennement au Centre.

En tout état de cause, vous ne pourrez jamais (sans exception) recevoir plus de deux doses journalières de méthadone à emporter.

#### L'administration du traitement par la méthadone

Afin que votre traitement puisse être adapté au mieux, et afin de s'assurer que le but de l'abstinence d'héroïne est bien atteint, vous donnerez un échantillon de vos propres urines, recueilli sous surveillance, chaque fois que vous viendrez au centre. Ces urines sont analysées et les résultats vous sont remis.

Après avoir remis un échantillon d'urine au personnel infirmier, votre traitement vous est remis et vous le buvez immédiatement.

#### Prise en charge et traitements associés

Au cours de la première semaine de traitement, vous serez vu tous les jours par le médecin. Au cours des deuxièmes et troisièmes semaines de traitement, vous rencontrerez deux fois par semaine le médecin. A partir de la quatrième semaine de traitement vous serez vu au moins une fois tous les quinze jours par le médecin.

Vous rencontrerez tous les jours le personnel infirmier lors de la collection d'un échantillon d'urine et l'administration de la méthadone.

### Réévaluation périodique de l'indication

Tous les trois mois l'indication et l'utilité de votre traitement par la méthadone seront réévalués avec vous.

### Fin de traitement/Exclusion du programme

Dès qu'il apparaîtra que votre engagement thérapeutique permettrait d'envisager une abstinence durable sans traitement pharmacologique, un programme de sevrage progressif sera discuté avec vous.

Vous pouvez être exclu du programme de traitement, soit à votre demande, soit à la demande du médecin du Centre au vu de votre non compliance et non collaboration aux règlements et objectifs du traitement.

“ Je suis d'accord pour être traité par la méthadone. J'ai bien compris que le traitement durerait plusieurs mois ou années et nécessite que je me rende tous les jours au Centre de traitement, au moins les trois premiers mois parfois plus. J'ai également bien compris que je devrai donner, sous surveillance, un échantillon d'urines, chaque fois que je viens. Les dosages de toxiques effectués dans mes urines servent à objectiver si les buts du traitement sont atteints et à adapter le traitement en conséquence. J'ai aussi bien compris que je ne pourrais recevoir le traitement que pendant les heures limitées indiquées. En dehors de ces heures je ne pourrai jamais recevoir de méthadone. Mais je sais aussi que, si je rate un jour, ce n'est pas dangereux. Enfin, bien entendu, je suivrai les règles générales qui s'appliquent dans un hôpital. ”

Mon nom: \_\_\_\_\_ Mon prénom: \_\_\_\_\_

La date: \_\_\_\_\_

106  
**ANNEXE V**

Les fiches ci-jointes doivent être adressées dûment remplies à l'INSERM U 302.

INSERM U 302  
44, Chemin de Ronde  
78 110 LE VESINET

**ANNEXE V - 1**

Le laboratoire, chargé des analyses permettant le contrôle de l'usage d'autres produits, devra pouvoir réaliser les tests suivants :

- Recherche et dosage de la Méthadone,
- Recherche et dosage de l'alcool,
- Recherche des opiacés naturels,
- Recherche des opiacés synthétiques,
- Recherche de la cocaïne,
- Recherche de l'amphétamine et de ses dérivés,
- Recherche du cannabis,
- Recherche du LSD.

Un contrôle positif concernant les opiacés devra être confirmé par une méthode spécifique validée.

**FICHE D'ENTREE**  
**PROTOCOLE METHADONE**

*Remplir les cases ou entourer les bonnes réponses  
En cas de non réponse, laisser en blanc*

Centre :

Numéro de dossier :

Date d'admission dans le protocole :        
Jour Mois Année

Département du domicile habituel :

**DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES**

**TOXICOMANIE**

Date du premier entretien (dans l'établissement) :     
Jour Mois Année

Date de naissance :     
Jour Mois Année

Sexe :  
 1 Masculin  
 2 Féminin

Nationalité :  
 1 Française  
 2 Etrangère  
 3 Non précisée (ou en cours d'obtention)

Situation familiale :  
 1 Célibataire  
 2 Marié(e)  
 3 Veuf(ve)  
 4 Divorcé(e) - séparé(e)  
 5 Union libre > 6 mois  
 6 Autre

Nombre d'enfants :

Service militaire effectué :  
 1 Oui  
 2 Non  
 3 Réformé  
 4 Autre

Niveau scolaire atteint :  
 1 Primaire  
 2 Secondaire 1er cycle (BEPC)  
 3 Technique (CAP)  
 4 Secondaire 2ème cycle  
 5 Technique (BEP)  
 6 Baccalauréat général  
 7 Baccalauréat technique  
 8 Etudes supérieures (BAC +3 ou plus)  
 9 Autre

Protection sociale actuelle : (plusieurs possibilités)  
 01 Sécurité sociale - Travail salarié  
 02 Sécurité sociale - ayant droit  
 03 Régime général par le biais d'une prestation familiale (ex: API)  
 04 SS + mutuelle  
 05 SS à 100 %  
 06 Assurance personnelle financée par la personne  
 07 Assurance personnelle par le biais du RMI  
 08 Assurance personnelle par l'aide médicale  
 09 Assurance privée  
 10 Aucune protection sociale

Dernier produit principalement utilisé :   
 (en clair) .....

à quel âge a-t-il commencé ?

Produits secondaires : (en clair, les trois les plus fréquents)  
 1 .....    
 2 .....    
 3 .....

Injection intraveineuse :  
 1 Oui (actuelle)  
 2 Oui (antérieure)  
 3 Non

Si actuelle, nombre d'injections hebdomadaires :

Produit de début : (avec "ivresses" répétées ou "défonce")  
 (en clair) .....

à quel âge a-t-il commencé ?

Contacts antérieurs avec un centre spécialisé :  
 1 Oui  
 2 Non

Sevrages institutionnels antérieurs :  
 1 Oui  
 2 Non

Si oui, nombre

Appréciation du risque de contamination sanguine  
 non-évaluable: 0      Echelle de risque: 1 2 3 4 5 6 7  
 (croissante de 1 à 7)

Appréciation du risque de contamination sexuelle  
 non-évaluable: 0      Echelle de risque: 1 2 3 4 5 6 7  
 (croissante de 1 à 7)

Remarques

Etat actuel :

Entourer le chiffre correspondant au niveau de gravité retenu	Echelle de gravité (croissant de 1 à 7)
Troubles dépressifs	1 2 3 4 5 6 7
Troubles anxieux	1 2 3 4 5 6 7
Troubles du comportement	1 2 3 4 5 6 7
Troubles des conduites alimentaires	1 2 3 4 5 6 7
Troubles psychotiques (hallucinations, idées délirantes, interprétativité, tendance au repli)	1 2 3 4 5 6 7
Traitement psychotrope continu (prescrit)	
- antidépresseur	1 Oui 2 Non
- neuroleptique	1 Oui 2 Non
- Autre (en clair).....	1 Oui 2 Non

Antécédents (avant admission dans le protocole)

	Nombre
Tentative de suicide	<input type="text"/>
Surdosage	<input type="text"/>
Traumatisme physique	<input type="text"/>
Hospitalisation psychiatrique (hors sevrage)	<input type="text"/>
Autre événement (en clair).....	<input type="text"/>
Recours au service d'urgence	<input type="text"/>

Test de sérodiagnostic VIH effectué	1 Oui 2 Non
Si oui, le test le plus récent est	1 Positif 2 Négatif 3 En attente de résultat
Si positif, date de découverte	<input type="text"/> <input type="text"/> Mois <input type="text"/> <input type="text"/> Année
Si négatif, date du dernier test	<input type="text"/> <input type="text"/> Mois <input type="text"/> <input type="text"/> Année
Infection à V.I.H.	1 Forme asymptomatique 2 Forme clinique mineure 3 Forme clinique majeure 4 Non
Traitements spécifiques (anti-rétroviraux, traitements des infections opportunistes)	1 Oui 2 Non
Suivi	1 Régulier 2 Irrégulier 3 Aucun 4 Inconnu
Hépatite virale (B ou C)	1 Oui (actuelle) 2 Oui (antérieure) 3 Non 4 Test non fait 5 Inconnu
Tuberculose (actuelle)	1 Oui 2 Non
Autres infections (en clair) .....	1 Oui 2 Non
Maladie chronique (en clair) .....	1 Oui 2 Non
Antécédents médicaux (en clair) .....	1 Oui 2 Non
Antécédents chirurgicaux (en clair) .....	1 Oui 2 Non
Antécédents obstétricaux (en clair) .....	1 Oui 2 Non
Grossesse actuelle	1 Oui 2 Non
Si oui, nombre de mois	<input type="text"/>

Logement :

- 1 Indépendant et auto-financé
- 2 Personnel et pris en charge par les parents
- 3 Chez les parents (père ou mère)
- 4 Dans la famille (hors père ou mère)
- 5 Chez un tiers (amis)
- 6 Dans un foyer
- 7 Sans domicile fixe (y compris squat)
- 8 Prison
- 9 Autre

Qualification professionnelle

en clair :  1 Oui  2 Non

Activité professionnelle

- 1 Continue
- 2 Continue mais interrompue dans les 6 derniers mois
- 3 Intermittente
- 4 Aucune (jamais)
- 5 Reprise d'activité continue dans les 6 derniers mois
- 6 Interruption prolongée d'activité (invalidité, retraite, ...)
- 7 Stage

Catégorie socio-professionnelle

en clair :

Durée la plus longue de travail à temps plein :  mois  années

Origine des principales ressources actuelles

- 1 Emploi
- 2 Allocation chômage
- 3 R.M.I.
- 4 Pensions, Sécurité sociale
- 5 Famille, amis, tiers
- 6 Aucune ressource
- 7 Autre (en clair)

Nombre de personnes dépendant du sujet pour leur subsistance :

Endettement :  1 Oui maîtrise  2 Oui non maîtrise  3 Non

Permis de conduire valide :  1 Oui  2 Non

Nombre d'incarcérations :

Durée totale d'incarcération :    mois

Appréciation de la gravité des conduites de délinquance

Échelle de gravité non évaluable : 0  1  2  3  4  5  6  7 (croissante de 1 à 7)

Père :

- 1 Vivant
- 2 Décédé
- 3 Inconnu
- 4 Perdu de vue

Mère :

- 1 Vivante
- 2 Décédée
- 3 Inconnue
- 4 Perdue de vue

Parents :

- 1 Vivant ensemble
- 2 Séparés
- 3 Autre (dont décès)

Entourage habituel :

- Conjoint
- Enfants
- Parents
- Autres membres de la famille
- Amis
- Seul
- Institution

Durée de cette situation

mois   années

Participation active et régulière à un mouvement associatif (ou groupe) (en clair) :  1 Oui  2 Non

Satisfaction de la qualité des relations :

Echelle d'insatisfaction (croissante de 1 à 7)

Familiales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sociales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EVALUATION DE LA SUBSTITUTION

Remplir à la fin du 1er mois

Le sujet a-t-il déjà pris des produits à visée substitutive dans un cadre médical ?

(France ou Etranger) Méthadone :  1 Dans les 3 derniers mois  2 Antérieurement  3 Non

Buprénorphine (Temgésic.....) :  1 Dans les 3 derniers mois  2 Antérieurement  3 Non

Autre produit (en clair)..... :  1 Dans les 3 derniers mois  2 Antérieurement  3 Non

A-t-il été inclus dans un protocole de substitution (France ou Etranger) :  1 Oui  2 Non

A-t-il pris un produit à visée substitutive dans d'autres circonstances ? :  1 Oui  2 Non

Lequel (lesquels) ?

Doses de méthadone :

Nombre de veues hebdomadaires :  le 1er mois

Bilan urinaire positif à l'admission :

Méthadone :  1 Oui  2 Non  
 Autre opiacé :  1 Oui  2 Non  
 Autre toxique :  1 Oui  2 Non

Si autre, lequel ?

# FICHE DE SUIVI

n°

il 6 mois

Centre

N° dossier

Date d'inscription

jour Mois Année

Dose actuelle

Nombre de venues hebdomadaires au centre dans le semestre pour y recevoir la méthadone

Fréquence mensuelle actuelle des consultations médicales

Entretiens psychothérapeutiques associés ?

si oui, fréquence par mois

Y-a-t-il un suivi socio-éducatif ?

Nombre de contrôles urinaires dans le mois précédent

Conduites toxicomaniaques pendant le semestre :

	Cocaïne	Alcool	Opiacés	Benzo.	Autre produit
Jamais	1	1	1	1	1
Occasionnel	2	2	2	2	2
Intermittent	3	3	3	3	3
Habituel	4	4	4	4	4

Si autre produit, lequel ?

Appréciation du risque de contamination sanguine

non évaluable 0

échelle de gravité

(cotation de 1 à 7)

Appréciation du risque de contamination sexuelle

non évaluable 0

échelle de gravité

(cotation de 1 à 7)

Remarques (en clair)

# EVALUATION PSYCHOPATHOLOGIQUE

Situation inchangée ? oui non

Si oui, -> encadré suivant

Si non, cocher uniquement ce qui a changé depuis le dernier bilan

Etat actuel :

Troubles dépressifs

Troubles anxieux

Troubles du comportement

- agressivité, impulsivité

- inhibition, passivité

Troubles des conduites alimentaires

Troubles psychotiques (hallucinations, idées délirantes, interprétativité, tendance au repli) (cotation de 1 à 7)

Traitement psychotrope continu (prescrit)

- antidépresseur

- neuroleptique

- Autre (en clair)

Evénements intercurrents : depuis le dernier bilan

Tentative de suicide

Surdosage

Accident

Traumatisme physique

Hospitalisation psychiatrique (hors sevrage)

Autre événement (en clair)

Recours au service d'urgence

# EVOLUTION MEDICALE

Situation inchangée ? oui non

Si oui, touchez SVP

Si non, cocher uniquement ce qui a changé depuis le dernier bilan

Test VIH effectué :

Ce test est  1 Positif  2 Négatif  3 In attente de résultat

Si positif, date de découverte

Si négatif, date du dernier test

Infection à V.I.H.

1 Forme asymptomatique  
2 Forme clinique mineure  
3 Forme chronique majeure  
4 Non

Traitements spécifiques

Suivi

Hépatite virale (B ou C)

Tuberculose

Autres Infections (en clair)

Maladie chronique (en clair)

Evénements médicaux

Evénements chirurgicaux

Evénements obstétricaux

Grossesse actuelle

Si oui, nombre de mois



# EVOLUTION SOCIALE ET FAMILIALE

Situation inchangée ? oui non

Si oui, -> encadré suivant

Si non, retourner et cocher uniquement ce qui a changé depuis le dernier bilan.

**Protection sociale actuelle**

- 01 Sécurité sociale - Travail salarié
- 02 Sécurité sociale - ayant droit
- 03 Régime général par le biais d'une prestation familiale (ex: API)
- 04 SS + mutuelle
- 05 SS à 100 %
- 06 Ass. personnelle financée par la personne
- 07 Assurance personnelle par le biais du RMI
- 08 Assurance personnelle par l'aide médicale
- 09 Assurance privée
- 10 Aucune protection sociale

**Catégorie socio-professionnelle**  
*en clair*

Durée la plus longue de travail à plein temps  
\_\_\_\_\_ mois

**Logement :**

- 1 Indépendant et auto-financé
- 2 Personnel et pris en charge par les parents
- 3 Chez les parents (père ou mère)
- 4 Dans la famille (frère, père ou mère)
- 5 Chez un tiers (amis)
- 6 Dans un foyer
- 7 Sans domicile fixe (y compris squat)
- 8 Prison
- 9 Autre

**Origine des principales ressources actuelles**

- 1 Emploi
- 2 Allocation chômage
- 3 R.M.I.
- 4 Pensions, Sécurité sociale
- 5 Famille, amis, tiers
- 6 Aucune ressource
- 7 Autre (*en clair*)

**Nombre de personnes dépendant du sujet pour leur subsistance**  
\_\_\_\_\_

**Qualification professionnelle**

1 Oui *en clair*

**Endettement**

- 1 Oui maîtrisé
- 2 Oui non maîtrisé
- 3 Non

**Activité professionnelle**

- 1 Continue
- 2 Continue mais interrompue dans les 6 derniers mois
- 3 Intermittente
- 4 Aucune (jamais)
- 5 Reprise d'activité continue dans les 6 derniers mois
- 6 Interruption prolongée d'activité (invalidité, retraite)
- 7 Stage

**Permis de conduire valide**

- 1 Oui
- 2 Non

**Appréciation de la gravité des conduites de délinquance hors usage de drogues**

non évaluable 0 1 2 3 4 5 6 7

*Échelle de gravité (croissance de 1 à 7)*

# FAMILLE ET RELATIONS SOCIALES

Situation inchangée ? oui non

Si non, cocher uniquement ce qui a changé depuis le dernier bilan.

**Père :**

- 1 Vivant
- 2 Décédé
- 3 Inconnu
- 4 Perdu de vue

**Mère :**

- 1 Vivante
- 2 Décédée
- 3 Inconnue
- 4 Perdue de vue

**Parents :**

- 1 Vivant ensemble
- 2 Séparés
- 3 Aups (dont décès)

**Entourage habituel :**

- Conjoint
- Enfants
- Parents
- Autres membres de la famille
- Amis
- Seul
- Institution

**Durée de cette situation**  
\_\_\_\_\_

**Participation active et régulière à un mouvement associatif ou groupe**  
*(en clair)*

- 1 Oui
- 2 Non

**Satisfaction de la qualité des relations :**

**Familiales**

Échelle de gravité  
1 2 3 4 5 6 7

**Sociales**

Échelle de gravité  
1 2 3 4 5 6 7

*(croissance de 1 à 7)*

# FICHE ANNEXE

1 an après la sortie du protocole méthadone

Centre :

N° dossier :

Date d'entretien :     Jour Mois Année

Nombre de mois d'interruption :

A l'arrêt de la méthadone

- reprise d'opiacés :  1 Oui  2 Non
- Si oui, nature du produit principal (en clair) :
- stabilisé de la paine :  1 Per os  2 Suiff  3 IV
- Nombre d'injections hebdomadaires :
- Visée de la reprise d'opiacés :  1 Substitution  2 Minima  3 Défiance
- Intoxication autre (en clair) :
- Devenir du patient :  1 Décès  2 Non

## EVALUATION PSYCHOPATHOLOGIQUE

Si oui, --> caractérisé suivant  
Si non, cocher uniquement ce qui a changé  
Etat actuel : depuis le dernier bilan

Échelle de gravité

Troubles dépressifs : 1 2 3 4 5 6 7

Troubles anxieux : 1 2 3 4 5 6 7

Troubles du comportement

- agressivité, impulsivité : 1 2 3 4 5 6 7
- inhibition, passivité : 1 2 3 4 5 6 7

Troubles des conduites alimentaires : 1 2 3 4 5 6 7

Troubles psychotiques (hallucinations, idées délirantes, interprétativité, tendance au repli) : 1 2 3 4 5 6 7

Traitement psychotrope continu (prescrit)

- antidépresseur :
- neuroleptique :
- Autre (en clair) :

Événements intercurrents : depuis le dernier bilan

- Tentative de suicide :
- Surdosage :
- Accident :
- Traumatisme physique :
- Hospitalisation psychiatrique (hors sevrage) :
- Autre événement (en clair) :
- Recours au service d'urgence :

## EVOLUTION MEDICALE

Si oui, tournez SVP  
Si non, cocher uniquement ce qui a changé depuis le dernier bilan  
Situation inchangée ? oui non

Test VIH effectué :

Ce test est :  1 Positif  2 Négatif  3 En attente de résultat

Si positif, date de découverte :  Mois  Année

Si négatif, date du dernier test :  Mois  Année

Infection à V.I.H. :  1 Forme asymptomatique  2 Forme clinique mineure  3 Forme chronique majeure  4 Non

Traitements spécifiques :

Suivi :

Hépatite virale (B ou C) :

Tuberculose :

Autres infections (en clair) :

Maladie chronique (en clair) :

Événements médicaux :

Événements chirurgicaux :

Événements obstétricaux :

Grossesse actuelle :

Si oui, nombre de mois :

Sources des informations  
(par exemple : retour dans le programme)  
(en clair) :

# EVOLUTION SOCIALE ET FAMILIALE

Situation inchangée ? oui non

Si oui, -> encadré suivant

Si non, retourner et valider uniquement ce qui a changé depuis le dernier bilan

<p><b>Protection sociale actuelle</b></p> <p>01 Sécurité sociale - Travail salarié                  02 Sécurité sociale - ayant droit                  03 Régime général par le biais d'une prestation familiale (ex: APL)                  04 SS + minime                  05 SS à 100 %                  06 Ass. personnelle financée par la personne                  07 Assurance personnelle par le biais du RMI                  08 Assurance personnelle par l'aide médicale                  09 Assurance privée                  10 Aucune protection sociale</p>	<p><b>Catégorie socio-professionnelle</b> <i>(en clair)</i></p> <p>_____</p>
<p><b>Logement :</b></p> <p>1 Indépendant et auto-financé                  2 Personnel et pris en charge par les parents                  3 Chez les parents (père ou mère)                  4 Dans la famille (hors père ou mère)                  5 Chez un tiers (ami)                  6 Dans un foyer                  7 Sans domicile fixe (y compris squat)                  8 Prison                  9 Autre</p>	<p><b>Durée la plus longue de travail à plein temps</b></p> <p>_____ mois</p>
<p><b>Qualification professionnelle</b></p> <p>1 Oui <i>en clair</i></p>	<p><b>Origine des principales ressources actuelles</b></p> <p>1 Emploi                  2 Allocation chômage                  3 RMI                  4 Pensions - Sécurité sociale                  5 Famille, amis, tiers                  6 Aucune ressource                  7 Autre <i>(en clair)</i></p>
<p><b>Activité professionnelle</b></p> <p>1 Continue                  2 Continue mais interrompue dans les 6 derniers mois                  3 Intermittente                  4 Aucune (jamais)                  5 Reprise d'activité continue dans les 6 derniers mois                  6 Interruption prolongée d'activité (invalidité, retraite)                  7 Stage</p>	<p><b>Nombre de personnes dépendant du sujet pour leur subsistance</b></p> <p>_____</p>
<p><b>Endettement</b></p> <p>1 Oui maîtrise                  2 Oui non maîtrisé                  3 Non</p>	<p><b>Participation active et régulière à un mouvement associatif ou groupe</b> <i>(en clair)</i></p> <p>_____</p>
<p><b>Appréciation de la gravité des conduites de délinquance hors usage de drogues</b></p> <p>non évaluable 0 1 2 3 4 5 6 7  <i>(échelle de gravité croissante de 1 à 7)</i></p>	<p><b>Participation active et régulière à un mouvement associatif</b></p> <p>1 Oui                  2 Non</p>

# FAMILLE ET RELATIONS SOCIALES

Situation inchangée ? oui non

Si non, cocher uniquement ce qui a changé depuis le dernier bilan

<p><b>Père :</b></p> <p>1 Vivant                  2 Décédé                  3 Inconnu                  4 Perdu de vue</p>	<p><b>Parents :</b></p> <p>1 Vivant ensemble                  2 Séparés                  3 Autre (dont décès)</p>
<p><b>Mère :</b></p> <p>1 Vivante                  2 Décédée                  3 Inconnue                  4 Perdue de vue</p>	<p><b>Entourage habituel :</b></p> <p>Conjoint                  Enfants                  Parents                  Autres membres de la famille                  Amis                  Seul                  Institution</p>
<p><b>Durée de cette situation</b></p> <p>_____</p>	<p><b>Satisfaction de la qualité des relations :</b></p> <p><i>(échelle de gravité croissante de 1 à 7)</i></p> <p>Familiales 1 2 3 4 5 6 7                  Sociales 1 2 3 4 5 6 7</p>

# FICHE DE SORTIE

Centre : | S | | | |

N° dossier : | | | | |

Date de la sortie : | | | | | Jour | | | | | Mois | | | | | Année

Conditions de sortie

- Initiative du patient
- Décision médicale
- Commun accord

En cas de rupture de fait, motif

- Décès
- Hospitalisation
- Incarcération
- Autre

Hospitalisation pour arrêt de la méthadone

- Oui
- Non
- Inconnu

Traitement relais (médicaments)

- Oui
- Non

## EVALUATION PSYCHOPATHOLOGIQUE

Situation inchangée ? oui non  
 Si oui, --> encadré suivant  
 Si non, cocher uniquement ce qui a changé depuis le dernier bilan

Échelle de gravité

Troubles dépressifs	1	2	3	4	5	6	7
Troubles anxieux	1	2	3	4	5	6	7
Troubles du comportement	1	2	3	4	5	6	7
- agressivité, impulsivité	1	2	3	4	5	6	7
- inhibition, passivité	1	2	3	4	5	6	7
Troubles des conduites alimentaires	1	2	3	4	5	6	7
Troubles psychologiques (hallucinations, idées délirantes, interprétativité, tendance au repli)	1	2	3	4	5	6	7

Traitement psychotrope continu (prescrit)

- antidépresseur
- neuroleptique
- Autre (en clair)

Evènements intercurrents : depuis le dernier bilan

Tentative de suicide	<input type="checkbox"/>
Surdosage	<input type="checkbox"/>
Accident	<input type="checkbox"/>
Traumatisme physique	<input type="checkbox"/>
Hospitalisation psychiatrique (hors sevrage)	<input type="checkbox"/>
Autre évènement (en clair)	<input type="checkbox"/>
Recours au service d'urgence	<input type="checkbox"/>

## EVOLUTION MEDICALE

Situation inchangée ? oui non  
 Si oui, tournez SVP  
 Si non, cocher uniquement ce qui a changé depuis le dernier bilan

Test VIH effectué :

Ce test est

- Positif
- Négatif
- En attente de résultat

Si positif, date de découverte : | | | | | Mois | | | | | Année

Si négatif, date du dernier test : | | | | | Mois | | | | | Année

Infection à V.I.H.

- Forme asymptomatique
- Forme clinique mineure
- Forme clinique majeure
- Non

Traitements spécifiques

Suivi

Hépatite virale (H ou C)

Tuberculose

Autres infections (en clair)

Maladie chronique (en clair)

Evènements médicaux

Evènements chirurgicaux

Evènements obstétricaux

Grossesse actuelle

Si oui, nombre de mois

## EVOLUTION SOCIALE ET FAMILIALE

Si oui, -> encadré suivant  
 Sinon, entourer et cocher uniquement ce qui a changé depuis le dernier bilan.

<p><b>Protection sociale actuelle</b></p> <p>01 Sécurité sociale - Travail salarié                  02 Sécurité sociale - ayant droit                  03 Régime général par le biais d'une prestation familiale (ex: API)                  04 SS + mutuelle                  05 SS à 100 %                  06 Ass. personnelle financée par la personne                  07 Assurance personnelle par le biais du RMI                  08 Assurance personnelle par l'aide médicale                  09 Assurance privée                  10 Aucune protection sociale</p>	<p><b>Catégorie socio-professionnelle</b>  <i>en clair</i> .....</p>
<p><b>Logement :</b></p> <p>1 Indépendant et auto-financé                  2 Personnel et pris en charge par les parents                  3 Chez les parents (père ou mère)                  4 Dans la famille (hors père ou mère)                  5 Chez un tiers (amis)                  6 Dans un foyer                  7 Sans domicile fixe (y compris squat)                  8 Prison                  9 Autre</p>	<p><b>Durée la plus longue de travail à plein temps</b>                  ..... mois</p>
<p><b>Qualification professionnelle</b></p> <p>1 Oui <i>en clair</i> .....</p>	<p><b>Origine des principales ressources actuelles</b></p> <p>1 Emploi                  2 Allocation chômage                  3 RMI                  4 Pensions, Sécurité sociale                  5 Famille, amis, tiers                  6 Aucune ressource                  7 Autre (<i>en clair</i>) .....</p>
<p><b>Activité professionnelle</b></p> <p>1 Continue                  2 Continue mais interrompue dans les 6 derniers mois                  3 Intermittente                  4 Absence (unmois)                  5 Reprise d'activité continue dans les 6 derniers mois                  6 Interruption prolongée d'activité (invalidité, retraite)                  7 Stage</p>	<p><b>Nombre de personnes dépendant du sujet pour leur subsistance</b>                  ..... personnes</p>
<p><b>Endettement</b></p> <p>1 Oui maîtrisé                  2 Oui non maîtrisé                  3 Non</p>	<p><b>Participation active et régulière à un mouvement associatif ou groupe</b>  <i>(en clair)</i> .....</p>
<p><b>Appréciation de la gravité des conduites de délinquance hors usage de drogues</b>                  non évaluable 0 1 2 3 4 5 6 7                  (échelle de 1 à 7)</p>	<p><b>Participation de la qualité des relations :</b>                  Familiales                  Sociales</p> <p>Échelle de gravité                  1 2 3 4 5 6 7                  (croissante de 1 à 7)</p>

## FAMILLE ET RELATIONS SOCIALES

Situation inchangée ? oui non  
 Sinon, entourer uniquement ce qui a changé depuis le dernier bilan.

<p><b>Père :</b></p> <p>1 Vivant                  2 Décédé                  3 Inconnu                  4 Perdu de vue</p>	<p><b>Mère :</b></p> <p>1 Vivante                  2 Décédée                  3 Inconnue                  4 Perdue de vue</p>
<p><b>Parents :</b></p> <p>1 Vivant ensemble                  2 Séparés                  3 Autre (dont décès)</p>	<p><b>Entourage habituel :</b></p> <p>Conjoint                  Enfants                  Parents                  Autres membres de la famille                  Amis                  Seul                  Institution</p>
<p><b>Durée de cette situation</b>                  ..... mois</p>	<p><b>Participation active et régulière à un mouvement associatif ou groupe</b>  <i>(en clair)</i> .....</p>
<p><b>Satisfaction de la qualité des relations :</b>                  Familiales                  Sociales</p> <p>Échelle de gravité                  1 2 3 4 5 6 7                  (croissante de 1 à 7)</p>	<p>Échelle de gravité                  1 2 3 4 5 6 7                  (croissante de 1 à 7)</p>



Le Quotidien du Médecin n° 5568 du 7 février 1995

**METHADONE :**

**L'INTERDICTION**

**OFFICIELLEMENT LEVEE**

Le journal officiel du 3 février 1995 publie l'arrêté du ministre délégué à la Santé, porte-parole du gouvernement, en date du 23 janvier 1995 radiant la méthadone (alphacétyl-méthadol) de la liste des substances, stupéfiants ou psychotropes, dont la production, la mise sur le marché, l'emploi et l'usage sont interdits. Ce texte modifie l'arrêté du 10 septembre 1992 portant application de l'article R5179 du Code de la santé publique.

Le gouvernement s'est engagé à publier avant le 31 mars l'autorisation de mise sur le marché de la méthadone.

D.R.A.S.S. et des D.R.S.P., l'ensemble des protocoles devant être signé au 1<sup>er</sup> juillet 1995 au plus tard, en application de l'article 17 du décret n° 94-929 du 27 octobre 1994.

## II. - L'extension de la protection sociale du régime général aux détenus

Antérieurement à la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994, la prise en charge sanitaire et la couverture sociale des détenus étaient principalement assurées par l'administration pénitentiaire, la sécurité sociale demeurant pour l'essentiel externe à ce dispositif.

Parallèlement à l'intervention du service public hospitalier en milieu pénitentiaire, le renforcement de la protection sociale des détenus par leur rattachement au régime général de la sécurité sociale constitue un axe essentiel de la réforme.

Ainsi, les détenus sont désormais, à compter de leur incarcération, obligatoirement affiliés au régime général de la sécurité sociale. Ils acquièrent la qualité d'assuré social.

Ils bénéficient pour eux-mêmes et pour leurs ayants droit des prestations en nature des assurances maladie et maternité servies par le régime général. A compter de leur libération, ils bénéficient du maintien des droits pendant une année.

Toutefois, s'agissant des détenus en situation irrégulière au regard de la législation sur les étrangers, l'ouverture des droits à prestation se limite à eux seuls, et uniquement durant leur incarcération.

La mise en œuvre de ce nouveau dispositif de prise en charge sanitaire des détenus repose, au plan local, sur des procédures régulières d'échange d'informations entre les établissements pénitentiaires et les caisses primaires d'assurance maladie en vue de l'affiliation et de l'immatriculation des détenus au régime général.

Le guide méthodologique annexé à la présente circulaire a pour objet de décrire le dispositif de prévention et de soins tant somatiques que psychiatriques, l'articulation entre le service public pénitentiaire et le service public hospitalier, de préciser la nouvelle situation des personnels sanitaires précédemment employés par l'administration pénitentiaire, de fixer les modalités financières de prise en charge des détenus, la procédure et l'échéancier d'exécution de la réforme ainsi que le système de protection sociale des détenus.

La réussite de cette réforme d'envergure est subordonnée au plein engagement des services publics hospitalier et pénitentiaire, à l'adhésion de l'ensemble des personnels à cette nouvelle conception de la prise en charge sanitaire des détenus, à la mobilisation et à la collaboration des services déconcentrés et à l'appui des services centraux. L'ensemble des partenaires concernés doit pleinement contribuer à cette mission de service public.

*Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales,  
de la santé et de la ville,*

SIMONE VEIL

*Le ministre d'Etat, garde des sceaux,  
ministre de la justice,*

PIERRE MÉHAIGNERIE

*Le ministre délégué à la santé,  
PHILIPPE DOUSTE-BLAZY*

*Nota. - La circulaire, accompagnée d'un guide méthodologique, paraîtra dans un fascicule spécial du Bulletin officiel du ministère n° 94-11 bis et sera disponible à la Direction des Journaux officiels, 26, rue Desaix, 75727 Paris Cedex 15.*

## SANTÉ

### Arrêté du 23 janvier 1995 modifiant l'arrêté du 10 septembre 1992 portant application de l'article R. 5179 du code de la santé publique

NOR : SANP9500350A

Par arrêté du ministre délégué à la santé, porte-parole du Gouvernement, en date du 23 janvier 1995, est radiée de la liste des substances mentionnées à l'article 1<sup>er</sup> de l'arrêté du 10 septembre 1992 portant application de l'article R. 5179 du code de la santé publique la substance suivante :

Alphacétylméthadol.

### Arrêté du 25 janvier 1995 relatif aux chiffres de la population à prendre en considération dans certaines communes pour la création d'officines de pharmacie par application des dispositions de l'article L. 571 du code de la santé publique

NOR : SANP9500349A

Par arrêté du ministre délégué à la santé, porte-parole du Gouvernement, en date du 25 janvier 1995, les chiffres figurant dans la colonne e (population municipale) du tableau annexé à l'arrêté du 26 décembre 1994, portant modification du chiffre de la population et attribution de population fictive aux communes membres des agglomérations nouvelles prévues par le titre VII du livre 1<sup>er</sup> du code des communes, aux agglomérations nouvelles et aux communes intéressées par lesdites agglomérations, sont pris en considération pour déterminer le nombre des officines de pharmacie pouvant être ouvertes dans les communes mentionnées dans ledit tableau.

## MINISTÈRE DE L'INTÉRIEUR ET DE L'AMÉNAGEMENT DU TERRITOIRE

### Arrêté du 18 janvier 1995 autorisant au titre de l'année 1995 l'ouverture de deux concours (externe et interne) pour le recrutement d'assistantes et d'assistants de service social (femmes et hommes)

NOR : INTA9520034A.

Par arrêté du ministre d'Etat, ministre de l'intérieur et de l'aménagement du territoire, et du ministre de la fonction publique en date du 18 janvier 1995, indépendamment des dispositions législatives et réglementaires relatives aux emplois réservés aux bénéficiaires du code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre et aux travailleurs handicapés, est autorisée au titre de l'année 1995 l'ouverture de deux concours (externe et interne) pour le recrutement d'assistantes et d'assistants de service social.

Le nombre total des places offertes à ces concours est fixé à six. Ces places sont réparties de la manière suivante :

- concours externe (prévu à l'article 4 du décret n° 91-783 du 1<sup>er</sup> août 1991 relatif aux dispositions statutaires communes applicables aux corps d'assistants de service social des administrations de l'Etat) : trois places ;
- concours interne (prévu à l'article 4 du même décret) : trois places.

En outre, est offerte une place aux bénéficiaires du code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre et aux travailleurs handicapés.

Le poste non pourvu par cette catégorie de candidat s'ajoutera aux emplois à pourvoir par voie de concours.

Les registres d'inscription seront ouverts jusqu'au 3 mars 1995, délai de rigueur.



## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AIKEN LS. Structural equation analyses of clinical subpopulation differences and comparative treatment out comes. Journal of consulting and clinical psychology : 1994, 64/3, 488-499.
- 2 - Anonyme. La méthadone vue par ses utilisateurs ("les méthadoniens"). ASUD Journal : 6, 3-7.
- 3 - Anonyme. Le pipi qui trahit. ASUD Journal : 7, 5-7
- 4 - Anonyme. La place controversée des antagonistes des opiacées (Nalorex\* et Narcan\*) dans la prise en charge des toxicomanies. La Revue prescrire : 1991, 11/106, 179-180.
- 5 - Anonyme. LAAM : Une méthadone de longue durée d'action pour le traitement de la toxicomanie à l'héroïne. The Medical Letter : 1995, 16/15, 71-72.
- 6 - AURIACOMBE M. Traitement de substitution par méthadone et buprénorphine pour la Toxicomanie à l'héroïne. Actes du colloque de Saint-Tropez. Editions des Empêcheurs de Tourner en Rond : 1994, 1-22.
- 7 - AURIACOMBE M. A Naturalistic Follow up Study of French Speaking, opiate Maintered Heroin Addicted Patients : Effect on Biopsychosocial States. Journal of Substance Abuse Treatment : 1994, 11/6, 565-568.
- 8 - AURIACOMBE M. Drug Abuse Treatment : out come research. Curent Opinion in Psychiatry : 1992, 5, 420-425.

9 - AURIACOMBE M. Souffrance et Toxicomanie : une passion Tyranique. Synapse : 1994, 4, 2-3.

10 - AURIACOMBE M. Brief Preliminary Review of the Literature.

11 - AURIACOMBE M. Héroïnomanie par voie intraveineuse et risques d'infection par le VIH : Y a t il quelque chose à faire ? Biopsy : 1992, 17, 15-16.

12 - AURIACOMBE M. La méthadone : un médicament nouvellement disponible au CHRU, Bordeaux. Médicaments N° 4 : 1994, 5-6.

13 - AURIACOMBE M. La buprénorphine dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés. Annales de Médecine Interne : 145/3, 27.

14 - AURIACOMBE M. Sevrage et prise en charge des toxicomanies aux opiacés. La Revue du Praticien 1995, 1-4.

15 - BARILLOT M. Traitement de Substitution des héroïnomanies par la méthadone. Le Pharmacien Hospitalier : 1993, 28/115, 7-12.

16 - BAZIRE C. et PUC C. La Méthadone. Tout Prévoir : 1994, 254, 35-38.

17 - BEAUVÉRIE P. Produits de Substitution : pharmacologie et pharmacocinétique comparées. Le Pharmacien Hospitalier : 1995, 46, 19-22.

18 - BEAUVÉRIE P. Procédures pharmaceutiques de distribution et de dispensation de la méthadone dans une structure extra-hospitalière. Le Pharmacien Hospitalier : 1994, 29/117, 27-30.

19 - BELL J., BOWRON P., LEWIS J., BATEY R. Serum Levels of methadone in maintenance clients who persist in illicit drug use. Br J. ADDICT : 1990, 85, 1599-1602.

- 20 - BELL J., BOWRON P., LEWIS J., BATEY R. The use of serum methadone Levels in patients receiving methadone maintenance. Clin Pharmacol Ther : 1988, 43, 623-629.
- 21 - BONGAIN A., HUSS M., GILLET JY. Toxicomanie et grossesse. Revue du Praticien : 1992, 42/8, 1004-1009.
- 22 - BOYE A., CHASSAING JL. Trois discours sur la méthadone. Interventions : 1994, 47, 11-15.
- 23 - BRANDT W. A new consistent model explaining structure (conformation) activity relationships of opiates with "mu" Selectivity. Drug Design and Discovery : 1993, 10/4, 257-263.
- 24 - BRIEFER JF., DEGLON JJ. Traitement de méthadone et comportements à risque de transmission du VIH. Médecine et Hygiène : 1992, 50/1935, 1544-1549.
- 25 - CELERIER I. Comme les autres dans un centre méthadone. Le Quotidien du Médecin : 1994, 5492, 39.
- 26 - CELERIER I. Produits de Substitution : une journée. Le Quotidien du Médecin : 1994, 5492, 38-39.
- 27 - CHAMBERS CJ., BRILL L. Méthadone : Expérience and issues. Behavioral publications : 1973, 4-11.
- 28 - CONCOOL and al. Am Alcohol Abuse. JAMA : 1979, 6/3, 345-353.
- 29 - CRAIGNON JL. Pourquoi la méthadone. Pourquoi des réseaux en ville ? La Lettre des nouvelles pharmaceutiques : 1995, 85/1, 4-6.

30 - CURTET F. Idées fausses sur la défonce.

31 - DEGLON JJ. Les contraintes des traitements à la méthadone. "Adolescence" Contrainte - 2, Tome 8 n°2 : 1990, 311-324.

32 - DEGLON JJ. Les traitements à long terme des toxicomanes par la méthadone. Edition Médecine et Hygiène, Genève 1982.

33 - DEGLON JJ. Evaluation d'un programme de traitement des héroïnomanes par la méthadone. Psychotropes : 1988, 4/3.

34 - DENIKER P., LOO H. A propos d'une expérience française de la méthadone. L'encéphale I : 1975, 75-91.

35 - DENIKER P. and al. Essais préliminaires de la méthadone dans le traitement des toxicomanies aux opiacés. Annales de Médecine Interne : 1974, 125/5, 459-462.

36 - DESSALLES MC., GASDEBLAYS S., MIKAELIAN M., BEAUVÉRIE P. Dosage sériques de la méthadone par immunologie avec polarisation de fluorescence et chromatographie liquide. Rapport du CH Paul Guiraud, 1995.

37 - DICHIARA G., NORTH RA. Neurobiology of Opiate Abuse. TIPS : 1992, 13, 185-192.

38 - Dossier d'AMM du chlorhydrate de Méthadone.

39 - DOLE VP. Le comportement des toxicomanies. Pour la Science : 1981, 311, 181-189.

40 - DOLE VP. Implications of methadone maintenance for the theories of narcotics addiction. JAMA : 1988, 62, 3025-3029.

- 41 - DUGARIN J. Méthadone : Objet complexe. Interventions : 1990, 23, 17-19.
- 42 - DUGARIN J. La prescription de méthadone : D'une toxicomanie à l'autre : tabac, alcool, opiacés. Edition DELAGRANGE : 1990, 93,114.
- 43 - EASTON NR., GARDNER JM., STEVENS JM. A new synthesis and confirmation of the structure of amidone. J. Am. Chem. Soc. : 1947, 69, 2941-2942.
- 44 - FALLET C. Méthadone : les leçons de l'étranger. Sciences : 1993, 2042, 28-29.
- 45 - FINNEGAN LP. The effects of narcotics and alcohol on pregnancy and the new born. Academy Science :1981, 362, 36-157.
- 47 - FISHBAIN DA. Opiate detoxification protocols - A clinical manual. Annals of clinical psychiatry : 1993, 5/1, 53-65.
- 47 - FONTAINE B. Etude budgétaire des centres spécialisés conventionnés de soins aux toxicomanes. Interventions : 1994, 47, 3-10.
- 48 - FREEDMAN et SENAY. Methadone treatment of heroin addiction. Annal Review of Medecine : 1973, 24, 153-163.
- 49 - GENTILINI M., DUNETON P. Toxicomanie et Sida. Bull Acad : 1993, 177/8, 1353-1359.
- 50 - GUERIN P. Traitement des pharmacodépendances aux opiacés par la méthadone : Evaluation et perspectives. Thèse de Diplôme d'état de docteur en médecine : Octobre 1991, Bordeaux.

51 - GUTHRIE S., LANE AE., LINNOILA M. Monitoring of Plasma Drug Concentrations in clinical Psychopharmacology. *Psychopharmacology* : 1987, 139, 1323-1335.

52 - HARDING PINK D. Les décès associés à la méthadone. *Journal de toxicologie clinique et expérimentale* : 1991, 11/1, 31- 49.

53 - HOLMSTRAN J., ANGGARD E., GUNNE LM. Méthadone maintenance. Plasma Levels and therapeutic out come. *Clin. Pharmacol. Ther.* : 1978, 23, 175-180.

54 - HORNS W., RADO M., GOLDSTEIN A. Plasma Levels and Symptom complaints in patients maintained on daily dosage of methadone hydrochloride. *Clin. Pharmacol. Ther.* : 1975, 17, 636-649.

55 - Intérêts et limites des traitements de substitution dans la prise en charge des toxicomanes *Annales de Médecine Interne* : 1994, 145/3.

56 - INTURRISSI CE., COLBRUN WA., KAIKO RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* : 1987, 41, 392.

57 - JASINSKI DR. and al. Sublingual versus subcutaneous buprénorphine in opiate abusers. *Clin; Pharmacol. Ther.* : 1989 513-519.

58 - JENELTEN B., KONING P., FORSTER A. Utilisation de la méthadone en anesthésie. *Médecine et Hygiène* : 1992, 50, 2846-2853.

59 - Journées de Reims Décembre 1993. La méthadone, outil thérapeutique et enjeu du politique ?

60 - KERIMEL de, KERVENO E. Les centres d'accueil de première ligne. *Interventions* : 1994, 47, 16-18.

- 61 - KREEK MJ. Medical safety and side effects of methadone in tolerant individuals. JAMA : 1973, 233, 6.
- 62 - LARPIN R., VINCENT A. Morbidité et Mortalité hospitalières de l'intoxication aiguë par les opiacés. La Presse Médicale : 1994 : 19/30, 1403-1406.
- 63 - LOGAN BK. and STAFFORD DT. Rapid Screening for 100 Basic Drug and metabolites in Urine Using Cation Exchange Solid-Phase. Journal of Analytical Toxicology : 1990, 14, 154-159.
- 64 - LOWINSON J., DOLE V., MARION I., JOSEPH H. Méthadone : maintenance in substance abuse. A comprehensive text book. Baltimore : Williams S Wilkins : 1992, 43, 550-561.
- 65 - MAC LELLAN. La méthadone seule ne suffit pas. JAMA H : 1993, 5 (45) ; 506-508.
- 66 - MALINAS Y. La méthadone dans le traitement des dépendances aux opiacés : une pratique moindre mal. FMC du médecin de famille : 1994, 5465, 13.
- 67 - MAREMMANI I. Méthadone doses and psychopathological symptoms during methadone maintenance: 1993, 25/3, 253-256.
- 68 - MARTIN J. Methadone maintenance treatment a primer for physicans. Journal of psychoactive drugs : 1991, 23/2, 165-176.
- 69 - MERK Index. Xème Edition. An. encyclopedia of chemicals drugs and biologicals, 1983, p 5799.

70 - MINO A., DEHIO M. Marginisation médico-sociale ; toxicomanie-méthadone. Médecine et Hygiène : 1991, 49, 2488-2493.

71 - NICHOLS AW., SLAWEN MB., TORREN PR. Out patient induction to methadone maintenance treatment of heroin addiction. Arch. Inter. Med. : 1971, 127, 903.

72 - O'BRIEN. Le traitement de maintenance par la méthadone. Biopsy : 1992, 17, 2-3.

73 - PARINO MW. Traitement à la méthadone. Edition Médecine et Hygiène : 1994.

74 - PEZOUS AM., SCMITT L. Drogues. Revue du Praticien : 1995, 44/5, 689-698.

75 - POLIE J. Héroïnomanie traitée par la méthadone. La Presse médicale : 1991, 20/27, 1253-1258.

76 - POND et al. Altered methadone pharmacokinetics in methadone maintained pregnant women. J. Pharmacol. Exp. Ther. : 1985, 233(1), 1-6.

77 - Rapport semestriel de fonctionnement du "Centre méthadone de Bordeaux", 1er septembre 1994.

78 - RAZAFINDRAKOTO H. Les aspects pharmaceutiques de la méthadone : de la drogue au médicament. Le Pharmacien Hospitalier : 1993, 28/115, 13-7.

79 - RAZAFINDRAKOTO H., URBAN M. L'actualité de la méthadone : en France. Le pharmacien hospitalier : 1995, 14-15, 46.

80 - ROSENT S., PIPPENGER CE. Pharmacologic observation on the neonatal with drawal syndrom. J. Pediatric : 1976, 6, 1044-1048.



- 81 - SCHMIDT N. and SITTL R. Rapid Determination of Methadone in Plasma, Cerebrospinal Fluid and Urine by Gas chromatography and Its Application to Routine Drug Monitoring. *Pharmaceutical Research* : 1993, 10/3, 441-444.
- 82 - SCHULTZ EM., ROBB CM., SPAQUE JM. The reaction of 1-dimethylamino-2-chloropropane with diphenylacetonitrile. The structure of amidone , *J. Am. Chem. Soc.* : 1947, 69, 2454-2458.
- 83 - STOLERMAN I. *Drugs Abuse. Behavioral Principles, Methods and Terms Tips* : 1992, 13, 170-176.
- 84 - SULLIVAN et DUE. Methadone N-oxide in the urine of methadone maintenance subjects an artefact. *J. Pharm. Pharmacol.* : 1973, 25, 1009-1010.
- 85 - TABOADA MJ. Les programmes de substitution et la prévention du SIDA. Réunion de l'OMS : 12/15, Dec 1988, Hôpital Fernand Widal.
- 86 - TENNANT JF. Inadequate plasma concentrations in some high-dose méthadone maintenance patients. *Am. J. Psychiatry* : 1987, 144 (10), 1349-1350.
- 87 - TOFFIS V. Le pharmacien hospitalier et la méthadone : l'expérience de Sainte-Anne. *Le Pharmacien Hospitalier* : 1995, 46, 24-25.
- 88 - TOPUZ B. Méthadone ou pas méthadone. *La Revue prescrire* : 1992, 12(122), 483-484.
- 89 - TOUZEAU D. Prise en charge de la toxicomanie et traitement de substitution. *Le Pharmacien Hospitalier* : 1995, 46, 16-18.

90 - TREVES MEAD V. Monitoring méthadone Levels , Drugs. Intelligence and clinical Pharmacy : 1987, 21-258.

91 - VIALLE C. Pour ou contre le traitement des toxicomanies à la méthadone. La Presse médicale : 1989, 18/33, 1638.

92 - VIALLE C. Héroïnomanes : traitement substitutif à la méthadone. Bulletin de l'Ordre : 1993, 340, 129-135.

93 - WALTON R., THORTON T., WAHL G. Serum methadone as an aid in managing methadone maintenance patients. Intelligent J. ADDICT : 1978, 13/5, 689-694.

94 - WOLFF K. and al. Methadone concentration in plasma and their Relationship to Drug Dosage. Clin. Chem. : 1991, 37/2, 205-209.

95 - WOLFF K. and al. Plasma Methadone reasurements and their Role in methadone Detoxification Programs. Clin. Chem. : 1992, 38/3, 420-425.

96 - WOLFF K. and al. Measuring compliance in methadone maintenance patients : Use of a pharmacologic indication to "estimate" methadone plasma Levels. Clin. Pharmacol. Ther. : 1991, 50, 199-207.

97 - WOLFF K. and HAY. High Dose Methadone and the Need for Dry Measurements in Plasma. Clin. Chem. : 1991, 1651-1664.

98 - ZANIS DA. Can you trust patient self reports of drug use during treatment. Drug and alcohol dependance : 1994, 35/2, 127-132.

99 - ZWEBEM et PAYTE. Methadone maintenance in the traitement of opioid dependance : a current perspective. West Med. : 1990, 152/5, 588-599.

# TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS p. 14

INTRODUCTION p. 15

## PREMIERE PARTIE : PROPRIETES CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DE LA METHADONE

<b>I - <u>Structure chimique : propriétés physiques et synthèse</u></b>	p. 17
1) Structure chimique et propriétés physiques	p. 17
2) Synthèse	p. 18
<b>II - <u>Pharmacocinétique</u></b>	p. 21
1) Absorption	p. 21
2) Distribution	p. 21
3) Mécanisme d'action	p. 23
4) Métabolisation	p. 25
5) Elimination	p. 27
<b>III - <u>Effets pharmacologiques</u></b>	p. 27
<b>IV - <u>Effets secondaires</u></b>	p. 29
<b>V - <u>Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi</u></b>	p. 31
<b>VI - <u>Méthadone et grossesse</u></b>	p. 33
<b>VII - <u>Méthadone - SIDA et autres maladies infectieuses</u></b>	p. 37

## **DEUXIEME PARTIE : LE PROGRAMME METHADONE**

<b>I - <u>Naissance du "Programme Méthadone" - Evolution</u></b>	p. 39
<b>II - <u>Population bénéficiant du protocole et personnel soignant :</u></b>	
<b><u>critères de sélection ou les indications du traitement</u></b>	p. 43
<b>III - <u>Modalités du produit</u></b>	p. 45
1) <b>Forme galénique - conditionnement</b>	p. 45
2) <b>Analyse d'urine</b>	p. 47
3) <b>Nombre de prises</b>	p. 47
4) <b>Détermination de la dose</b>	p. 48
5) <b>Fabrication du sirop - stockage</b>	p. 49
<b>IV - <u>Critères de prescription</u></b>	p. 51
1) <b>Législation</b>	p. 51
2) <b>Documents</b>	p. 52
a - <b>Le carnet à souches</b>	p. 52
b - <b>Le registre comptable de la méthadone</b>	p. 52
c - <b>La fiche mensuelle nominative de traitement</b>	p. 53
d- <b>La carte de "traitement méthadone"</b>	p. 53
e - <b>La fiche "médicament méthadone"</b>	p. 54
<b>V - <u>De la prescription à la dispensation</u></b>	p. 54
1) <b>Demande de provision en avance de la prescription</b>	p. 54
2) <b>Renouvellement de la provision</b>	p. 54
3) <b>Dispensation</b>	p. 55
a - <b>Dans les centres</b>	p. 55
b - <b>Dans les pharmacies de ville</b>	p. 56

**VI - Durée du programme**

p. 57

**TROISIEME PARTIE : DOSAGE DE LA METHADONE**

<b>I - <u>Recherche urinaire</u></b>	p. 59
<b>1) Introduction</b>	p. 59
<b>2) Principe de la méthode FPIA</b>	p. 60
a - Principe de la polarisation de fluorescence	p. 60
b - Application à la FPIA	p. 61
<b>3) Réalisation pratique d'un dosage en FPIA</b>	p. 61
a - Matériel	p. 61
b - Prélèvement des échantillons	p. 62
c - Gamme d'étalonnage	p. 62
d - Sensibilité et spécificité	p. 63
<b>II - <u>Dosage plasmatique</u></b>	p. 63
<b>1) Introduction</b>	p. 63
<b>2) Principe de la méthode utilisée pour le dosage de la méthadone</b>	p. 63
<b>3) Description du matériel utilisé</b>	p. 63
a - Les réservoirs	p. 64
b - Les pompes	p. 64
c - L'injecteur	p. 64
d - La Colonne	p. 64
e - Le système de détection	p. 65
f - L'enregistreur	p. 65
<b>4) Conditions chromatographiques : la phase mobile</b>	p. 65
<b>5) Recueil et traitement des échantillons</b>	p. 66

a - Recueil des échantillons	p. 66
b - Traitement des échantillons	p. 66
6) Préparation de la gamme d'étalonnage	p. 67
<b>III - Résultats</b>	p. 68
1) De la recherche urinaire	p. 68
2) Du dosage plasmatique	p. 69
a - Résultats des dosages	p. 69
b - Résultats chromatographiques	p. 69
<b>IV - Discussion</b>	p. 72
<b>V - Intérêt clinique du dosage plasmatique de la méthadone</b>	p. 73
1) Pourquoi faire un dosage plasmatique de médicament ?	p. 73
2) Notion de zone thérapeutique	p. 73
3) Existe-t-il un intérêt clinique au dosage plasmatique de la méthadone ? (Revue de la littérature et discussion)	p. 75
a - Méthode	p. 75
b - Résultats	p. 75
c - Discussion	p. 81
4) Facteurs exogènes faisant varier la concentration plasmatique de la méthadone	p. 83
<b>CONCLUSION</b>	p. 85
<b>ANNEXES</b>	p. 87
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	p. 120

BON A IMPRIMER N° 2

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

SERTOUT (Anne-Sophie). — Traitement de substitution des héroïnomanes par la méthadone : mise au point d'un dosage plasmatique par la méthode HPLC et discussion de l'intérêt clinique. — 133 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1996).

**RESUME :**

La méthadone apparaît aujourd'hui comme un traitement de choix des toxicomanies opiacées.

Opiacée, elle-même, sa longue demi-vie d'action et son absence d'effets stupéfiants permettent au sujet pharmacodépendant de contrôler les effets et les méfaits de sa dépendance.

La méthadone est utilisée en traitement de substitution agissant spécifiquement sur la dépendance du toxicomane et « normalisant » ainsi son comportement toxicomane.

Le traitement est de durée indéterminée et, comme tout traitement long, il est d'autant plus facile à mettre en place et efficace que le sujet adhère complètement au contrat de soin et qu'il dispose d'une solide motivation admettant les règles contraignantes du programme : venues régulières au centre, contrôles urinaires hebdomadaires, entretiens avec l'équipe soignante. Cependant, son acceptabilité et ses capacités de rétention en font aussi un traitement possible pour des sujets initialement indécis.

L'adaptation posologique de la méthadone est propre à chaque individu et elle est établie selon des critères cliniques appréciés par un médecin spécialiste du centre.

Au CHU Pellegrin de Bordeaux, la mise au point d'un dosage plasmatique par la méthode HPLC de la méthadone visent à rendre compte de la relation entre la concentration plasmatique de méthadone et de l'efficacité du traitement et ainsi juge l'intérêt clinique apporté par un tel dosage dans le suivi thérapeutique.

**MOTS-CLES :**

- Toxicomanie.
- Méthadone.
- Substitution.
- Dosage Plasmatique.
- HPLC.

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur J. BUXERAUD.  
Juges : Monsieur le Docteur M. AURIACOMBE.  
Monsieur J. GRELLET.  
Monsieur J.-F. LAGORCE.  
Mademoiselle A. MARIE-DARAGON.  
Monsieur le Professeur C. PIVA.