

Elimination de la méthadone chez les toxicomanes

Etude du rapport méthadone/métabolite¹

Par Trinh Vu Duc et André Vernay, Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Laboratoires de recherches expérimentales, Le Mont s/Lausanne (Méd.-chef: Dr. S. Neukomm, P.D.)

La méthadone est un analgésique de synthèse découvert pendant la 2ème guerre mondiale et utilisé depuis comme succédané de la morphine. En 1965, *Dole* et *Nyswander* [3] publièrent les résultats de leurs observations cliniques sur la «stabilisation» des héroïnomanes par la méthadone. Les programmes de maintenance à la méthadone connurent alors une large et rapide diffusion aux Etats-Unis qui furent suivis peu après par bon nombre de pays européens à titre expérimental.

La grande masse de la littérature relate principalement les états cliniques et les effets secondaires constatés.

Il y a peu d'informations sur la métabolisation de la méthadone chez l'homme, son accumulation et son élimination par les toxicomanes stabilisés qui prennent des doses quotidiennes. En effet, ce n'est qu'en 1968 que le métabolite principal (M_1 = 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine) a pu être identifié avec certitude dans l'urine humaine par *Beckett* et col. [1]. En 1971, *Pohland* [6] et son équipe mirent en évidence la présence d'un 2ème métabolite (M_2 = 2-éthyl-5-méthyl-3,3-diphényl-1-pyrrolidine). Ces deux métabolites proviennent d'une mono- et d'une di-N-desméthylation de la méthadone (Me).

Dans l'article qui suit, nous voulons exposer nos observations découlant des analyses de contrôle des rechutes dans les urines des toxicomanes en traitement à la méthadone dans le cadre de notre Institut.

Méthode d'analyses

La méthode analytique, basée sur la chromatographie en phase gazeuse a été décrite dans un article antérieur [7]. Particulièrement pour la méthadone [5], nous avons déterminé la linéarité des réponses du détecteur et les facteurs de réponse des métabolites 1 et 2 ainsi que de la méthadone par rapport à la tribenzylamine utilisée comme standard interne. Les taux de récupération après extraction sont aussi calculés. On obtient 100 % pour M_2 , 53 % pour M_1 et 92 % pour Me. La méthode utilisée permet de détecter la méthadone à la concentration de 0,05 $\mu\text{g/l}$ d'urine.

Résultats et discussion

Dans l'urine humaine, on retrouve la méthadone sous sa forme inchangée et sous celles de ses deux métabolites. Ces différentes formes de drogues sont quantifiées lorsqu'elles sont présentes. Pour des raisons pratiques dues à la séparation des services et aussi aux inconvénients liés à la nature d'un centre ambulatoire du type Drop-In, il n'est pas possible d'obtenir des mictions d'urine de 24 heures ou plus. Seul le rapport Me/M_1 , ramené à une extraction de 100 %, est

¹ Texte préparé pour les Journées d'exposés scientifiques de la Société suisse de médecine sociale et préventive, Bâle, 21/22 juin 1974.

Le dépistage des drogues dans les urines des toxicomanes permet un contrôle objectif lors de leur traitement. Les auteurs démontrent dans cet article qu'il est possible de déterminer à ce but, l'élimination de la méthadone, succédané de la morphine, et de ses métabolites.

est prise en considération car il est indépendant du volume urinaire au temps donné.

Le *tableau 1* donne, pour un patient, la variation du rapport Me/M_1 , en regard de la dernière dose reçue et du temps après lequel l'urine est prélevée. On voit que dans les limites des doses données, ce rapport est toujours inférieur à 1, montrant que la méthadone est éliminée en grande partie sous la forme de son métabolite M_1 . Nous n'avons détecté que des traces de M_2 dans trois urines du patient M. Dans tous les autres, M_2 n'apparaît pas dans les conditions de sensibilité de détection de la méthadone.

Tableau 1
Patient M.: Variations du rapport méthadone / métabolite 1 avec la dose et le temps.

Dose (mg)	T (heures)	Me/ M_1
35	7	0,20
37,5	6	0,05
37,5	6	0,2
37,5	3,30	0,16
37,5	4	0,13
40	6	0,11
45	6	0,05
45	6	0,09
45	5	0,07
45	6	0,12
45	6	0,04
45	5	0,02
50	3,30	0,01
75	3,30	0,01
80	5	0,16
90	18	0,03
95	6	0,03
200	3	0,10

Le *tableau 2* montre les limites de variation du rapport Me/M_1 observées chez différents toxicomanes des deux sexes, en traitement à la méthadone. Ils se situent tous en-dessous de 1.

En examinant les doses progressives comme les temps d'élimination pour chaque sujet semblable au cas du patient M, *tableau 1*, (nous n'avons pas voulu détailler la fiche analytique de chaque patient), on peut observer que pour un individu donné la fluctuation du rapport est comprise entre les limites décrites dans le *tableau 2*.

Exceptés les cas des sujets T et RE, où l'observation est faite sur un nombre d'analyse de contrôle assez restreint, les valeurs extrêmes du rapport englobent

Tableau 2
Intervalles de variations du rapport Me / M₁ chez différents sujets.

Patients	Dose (mg)	T (heures)	Me/M ₁
Hommes			
JD	10	7—10	0,11—0,33
P	env. 15	28—36	0,02—0,20
B	20—25	8—10	0,20—0,47
* } T	20	21—24	0,10
} T	45	21—24	0,07
Femmes			
K	25—35	8—10	0,04—0,26
* RE	10—20	5—8	0,05—0,12

* valeurs obtenues pour les 6 contrôles d'urine effectués.

celles obtenues sur au moins une vingtaine de déterminations.

Comme la méthadone est administrée aux toxicomanes par voie orale, on peut dire que pour les prises de méthadone per os, le rapport Me/M₁ est inférieur et même très au-dessous de 1, c'est-à-dire que la concentration de méthadone inchangée est plus faible que celle de son métabolite 1.

Inturrissi et Verebely [4] ont obtenu des rapports Me/M₁ allant de 1,5 à 4,5 chez trois volontaires normaux après injection intramusculaire d'une dose de 10 mg. Malgré le caractère restreint du nombre des cas, il est intéressant de faire le rapprochement entre les valeurs du rapport méthadone/métabolite 1 suivant le mode d'administration. Si on se réfère à l'amphétamine où l'excrétion dans l'urine est favorisée par un pH acide (pH fluctuant au cours de la journée et non le pH final de l'urine prélevée), les valeurs de Me/M₁ obtenues ne tiennent pas compte de cet élément. Cependant, quelle que soit la contribution du pH à la variation du rapport précédent, et compte tenu du fait que l'expérience par voie intramusculaire se faisait chez des non-drogés, on peut supposer que dans le cas d'une prise p.o., le passage dans le foie favorise la transformation de la méthadone et explique la prédominance du métabolite 1 alors que par injection i.m le rapport est en faveur de la méthadone. Les études [6] in vivo chez le rat ont montré que l'excrétion biliaire est la voie principale d'élimination de la méthadone et de ses métabolites.

Nous avons toujours mesuré le pH résultant des urines à analyser et constatons que dans la plupart des cas il se situe aux environs de 5 avec des variations jusqu'à 6,5. Nous n'avons jamais observé de pH inférieur à 5 ou supérieur à 7.

Le tableau 3 montre la variation de Me/M₁ sur 24 heures chez une patiente ayant reçu une dose de 45 mg de méthadone par jour.

Nos constatations sur le rapport Me/M₁ dans l'urine sont similaires aux résultats découlant des travaux de Pohland [6] et de Beckett [2]. Nous avons fait quelques tentatives pour mettre en évidence une éventuelle forme de conjugaison de la méthadone et de

Tableau 3
Patiente A.: Variations de Me/M₁ sur 24 heures. Dose: 45 mg p.o.

T (heures)	Me/M ₁
1	0,51
2	0,48
4	0,30
8	0,46
24	0,38

ses métabolites dans l'urine. L'incubation des urines de méthadonomanes avec la β -glucuronidase n'a pas révélé de forme glucuroconjugée ni pour Me ni pour M₁. De même l'hydrolyse acide modérée effectuée sur les urines ne montre pas une augmentation de la quantité de Me ou de M₁ présente.

Nos observations très partielles découlant de nos analyses des urines des sujets recevant quotidiennement des doses de 80 à 100 mg montrent que l'élimination se fait principalement dans les premières 24 h. Mais des traces de méthadone peuvent être encore observées 4 jours après la prise [4]. La difficulté pratique de collecter des urines sur une période prolongée dans le cadre de notre Service ambulatoire ne nous a pas permis d'étudier plus profondément les effets des doses cumulatives de méthadone quant à leur élimination dans l'urine.

Nous aimerions remercier l'ensemble du personnel du Drop-In de Lausanne de leur collaboration sur le plan du recueillement des urines.

Résumé

Grâce à une méthode basée sur la chromatographie en phase gazeuse, la concentration de méthadone et de métabolites excrétés dans l'urine du toxicomane en traitement est déterminée. Le rapport méthadone/métabolite est inférieur à 1 pour une administration par voie orale. Il fluctue dans des limites bien définies pour chaque patient indépendamment de la dose et du temps.

Zusammenfassung

Die Ausscheidung von Methadon bei Drogensüchtigen. Untersuchung der Beziehung zwischen Methadon und seinen Metaboliten.

Die Konzentrationen an Methadon und seinen Metaboliten im Harn von Drogensüchtigen werden gaschromatographisch bestimmt. Das Verhältnis Methadon/Metabolit ist bei oraler Einnahme kleiner als 1. Die Schwankungen dieses Verhältnisses scheinen für jeden Patienten innerhalb bestimmter Grenzen zu bleiben und nicht von Dosis und Zeit nach der Einnahme abzuhängen.

Summary

The elimination of Methadone in drug addicts. Study of the Methadone/metabolite ratio.

The concentrations of methadone and metabolite are determined in the urine of narcotics addicts by gas liquid chromatography. The ratio of methadone to metabolite is less than one by oral administration. The variations of the ratio seem to remain within definite limits for each patient irrespective of the doses and of time after administration.

Bibliographie

- [1] *Beckett A. H., Taylor J. F., Casy A. F. and Hassan M. M. A.*: The biotransformation of methadone in man: synthesis and identification of a major metabolite. *J. Phram. Phramac.* 20, 754 (1968).
- [2] *Becket A. H.*: Scientific Basis of Drug Dependence. — H. Steinberg (editor), Churchill London, page 129 (1969).
- [3] *Dole V. P. and Nyswander M.*: A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. — *JAMA* 193, 80, (1965)
- [4] *Inturrisi C. E. and Verebely K.*: A gas-liquid chromatographic method for the quantitative determination of methadone in plasma and urine. — *J. Chromatog.* 65, 361 (1972)
- [5] Non publié.
- [6] *Pohland A., Boaz H. E. and Sullivan H. R.*: Synthesis and identification of metabolites resulting from the biotransformation of di-methadone in man and in the rat. — *J. Med. Chem.* 14, 194 (1971).
- [7] *Vu Duc T. et Vernay A.*: Dépistage des stupéfiants, amphétamines et barbituriques dans les urines des toxicomanes en traitement à la méthadone. — *Zeitschrift für Präventivmedizin* 18, 309 (1973).

Adresse des auteurs

T. Vu Duc, Dr ès sciences, Institut universitaire de médecine sociale et préventive. Laboratoires de recherches expérimentales, Route de la Clochette, CH-1052 Le Mont s/Lausanne (Suisse).

Themenhefte 1974 der Zeitschrift für Sozial- und Präventivmedizin

Die bisher in diesem Jahre erschienenen Themenhefte der neugestalteten Zeitschrift «Sozial- und Präventivmedizin» sind für alle, die in der täglichen Praxis der Sozial- und Präventivmedizin stehen, von aktueller Bedeutung:

- Nr. 1/74 Bekämpfung des Tabakmissbrauchs in der Schweiz
- Nr. 2/74 Kinder mit erhöhtem Risiko
- Nr. 3/74 Lärm

Die Hefte können, solange der Vorrat reicht, noch einzeln bezogen werden. Benützen Sie hierfür den untenstehenden Bestell-Coupon!

Bestellbon

Orell Füssli Graphische Betriebe
Postfach 1461, 8036 Zürich

Bestellung von **Sonderheften** «Sozial- und Präventivmedizin» zum Einzelpreis von Fr. 11.60 (inklusive Porto).

- Exemplare Heft 1/1974 Tabakmissbrauch in der Schweiz
- Exemplare Heft 2/1974 Kinder mit erhöhtem Risiko
- Exemplare Heft 3/1974 Lärm

Adresse: _____

Datum: _____

PLZ Ort: _____

Telefonische Bestellungen nimmt Tel.-Nr. 01 33 66 11, intern 301 (Frau Galli), entgegen.