

La prescription de méthadone : un acte anodin ?

Is prescribing methadone harmless ?

Milcent F., Leemans C. et Loas G.

Service de Psychiatrie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Introduction : La dépendance aux opiacés représente un problème épidémiologique important. De nombreuses études ont montré l'efficacité de la méthadone comme traitement de substitution à cette dépendance. Cependant, elle comporte une toxicité organique principalement aux niveaux respiratoire et cardiaque. Le but de l'article est de déterminer la toxicité de la méthadone.

Matériel et méthode : Nous avons effectué une revue de littérature en incluant les mots clés suivants dans la base de données PubMed : " toxicity ", " poisoning ", " mortality ", " death " and " methadone ". 572 résumés d'articles ont été parcourus et sur les 64 articles lus en entier, 22 ont finalement été inclus.

Résultats : La méthadone est un traitement efficace dans la dépendance aux opiacés. Elle comporte une toxicité organique : au niveau cardiaque, il peut se produire un allongement de l'intervalle QT. Il y a un risque de dépression respiratoire. Il y a également une toxicité rénale se manifestant par une rhabdomyolyse. Des mesures peuvent être prises pour limiter les effets toxiques de la méthadone.

L'efficacité de la méthadone comme traitement de substitution aux opiacés est établie par de nombreuses études. Il y a une diminution de la mortalité, de la criminalité, de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C. La méthadone comporte un risque cardiaque par augmentation de l'intervalle QTc. Il est conseillé d'être prudent lors de l'instauration de méthadone en commençant par une posologie de 30 mg. Un ECG est recommandé lorsque la posologie dépasse 100 mg ou en cas de prescription d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc. Il convient également d'être prudent en cas de prescription concomitante de benzodiazépines afin d'éviter le risque de décès par dépression respiratoire.

Conclusion : En suivant ces recommandations, la méthadone peut être prescrite de manière sécurisée.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 141-7
Doi : 10.30637/2019.18-027

ABSTRACT

Introduction : Opiate dependence is an epidemiological problem. Methadone can be used as an opioid substitution treatment. Many studies have already shown its efficacy. However, the toxicity of methadone has a negative impact especially on respiratory and cardiac functions. The aim of this article is to review the toxicity of methadone.

Tools and method : A literature review was performed using the following keywords in the PubMed database : " toxicity ", " poisoning ", " mortality ", " death " and " methadone ". We browsed 572 abstracts. 64 were read in full and 22 papers were included.

Results : Methadone is an effective opioid substitution treatment. Its toxic action on cardiac function can produce a lengthening of the QTc interval. There is also a risk of respiratory depression. Renal toxicity manifests itself through rhabdomyolysis. Steps can be taken to improve the safety of using methadone by limiting its toxicity risk factors.

Many studies have already shown the efficacy of methadone as an opioid substitution treatment. It is correlated with a decrease in mortality, criminality, infection by the human immunodeficiency virus and hepatitis C. The use of methadone is a cardiac risk factor because of the lengthening of the QTc interval. It is therefore recommended that the greatest care must be taken when prescribing methadone – starting with 30mg. It is recommended to perform an EKG when prescribing more than 100mg or when prescribing other drugs that lengthen the QTc interval. One should be careful when also prescribing benzodiazepines in order to avoid death by respiratory depression.

Conclusion : Methadone is a safe prescription when these recommendations are met.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 141-7
Doi : 10.30637/2019.18-027

Key words : methadone, toxicity, mortality, safety

INTRODUCTION

La dépendance aux opiacés est associée à une mortalité précoce, des actes de violence, un taux de suicide plus élevé, une augmentation de l'incidence de l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise (VIH) et par l'hépatite C¹. En Europe, une personne sur 400 serait dépendante aux opiacés². De nombreuses études ont validé le traitement de substitution par méthadone dans le cadre de la dépendance aux opiacés. Celle-ci fut découverte en 1939 par Bockermül et Erhart³. Elle fut approuvée par l'agence américaine du contrôle des substances alimentaires et médicamenteuses en 1947 pour l'indication analgésique. Elle est utilisée comme traitement de substitution de l'addiction aux opiacés depuis les années 1960⁴. De plus, la méthadone a été incluse en 2005 dans la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la Santé⁵.

Cependant de nombreuses études publiées ces dernières années ont montré une augmentation de la mortalité chez les patients prenant de la méthadone. La mortalité attribuable à la méthadone est connue depuis son utilisation. Laberke et Bartsch³ ont étudié la mortalité des patients traités par méthadone sur une période de 10 ans. Pour ce faire, les auteurs ont analysé de manière rétrospective 4.121 autopsies dans la région de Zurich. Sur ce nombre, 159 patients avaient une toxicologie urinaire à la méthadone positive. Ils ont observé une nette augmentation de la mortalité entre 1998 et 2007 (le nombre de patients recevant le traitement de substitution était stable). Seuls 39 % des patients chez qui la toxicologie urinaire à la méthadone était positive étaient intégrés dans un programme de substitution par la méthadone. Les auteurs ont remarqué que le décès attribuable à la méthadone seule était plutôt rare. En effet, dans 40 % des cas, l'alcool était également incriminé, dans 38 % des cas, la cocaïne, dans 28 % des cas les benzodiazépines et dans 25 % on retrouvait d'autres agents opioïdes. L'utilisation simultanée de méthadone et d'héroïne est un facteur de risque de mortalité⁶.

Nous allons exposer dans cet article la toxicité organique de la méthadone afin de la prescrire de façon sécurisée. L'efficacité de la méthadone dans la dépendance aux opiacés étant bien connue, nous n'aborderons ce sujet que très brièvement. Par ailleurs, nous avons choisi de nous focaliser sur l'indication de la méthadone en tant que traitement de substitution à la dépendance aux opiacés et non à son indication antalgique. Nous recenserons également les recommandations proposées dans la littérature pour diminuer la mortalité induite par la méthadone.

MATERIEL ET METHODE

Cet article est une revue narrative et nous avons sélectionné les articles de plus haut niveau de preuve datant des dix dernières années concernant la toxicité organique et la mortalité liées à la méthadone. Nous avons cherché des articles dans la base de données

PubMed en incluant les mots clés suivants : " toxicity ", " poisoning ", " mortality ", " death " et " methadone ". Les articles publiés en français ou en anglais entre 2007 et 2017 ont été inclus. 572 résumés d'articles ont été parcourus et 64 articles furent lus en entier selon la pertinence jugée sur base de l'abstract. Des articles datant de plus de 10 ans, trouvés dans la bibliographie d'autres articles ont également été inclus s'ils ont été jugés pertinents par les auteurs.

Pharmacologie

Dans le tableau 1 sont résumées les propriétés pharmacologiques de la méthadone^{7,8}. Il est à noter que les métabolites de la méthadone ne sont pas actifs⁹. Ceux-ci sont ensuite éliminés principalement dans les urines et dans les selles. Une adaptation de la posologie est nécessaire en cas d'altération hépatique sévère afin d'éviter une accumulation trop importante de méthadone et donc une toxicité plus importante⁹.

Tableau 1 : Propriétés pharmacologiques de la méthadone.

Mécanisme d'action	Agoniste des récepteurs opioïdes μ
Biodisponibilité	70 à 90 % ⁷
T1/2 long	15 à 55h après une prise ⁷
Diffusion tissulaire	Foie, reins, poumons, cerveau ⁸
Volume de distribution	2 à 6L/kg ⁷
Métabolisation	Hépatique (via CYP3A4 du cytochrome P450) ⁷

Efficacité de la méthadone dans le traitement de la dépendance à l'héroïne

Mattick *et al.* ont réalisé une méta-analyse chez des individus toxicomanes¹⁰. Dans ces études, l'utilisation de méthadone était comparée soit à un placebo soit à une intervention non pharmacologique. Les auteurs ont inclus les études s'étant intéressées à l'effet sur la mortalité, la criminalité, la compliance, l'utilisation rapportée d'héroïne ainsi que les résultats du test de toxicologie urinaire. Les patients traités par méthadone étaient de façon statistiquement significative plus compliants au traitement, ils utilisaient moins d'héroïne (rapporté par les patients et démontré par la toxicologie urinaire). Les auteurs ont également remarqué une diminution de la criminalité et de la mortalité mais le résultat obtenu n'était pas statistiquement significatif.

Mortalité

Le taux de mortalité des patients bénéficiant d'un traitement de substitution par méthadone est moins élevé que pour les patients dépendants à l'héroïne et ne bénéficiant d'aucun traitement de substitution. Cependant, le taux de mortalité est plus élevé chez les patients recevant un traitement de substitution par rapport aux individus de la population générale ne présentant aucune dépendance à l'héroïne¹¹. La mortalité

liée à la méthadone s'explique principalement par la dépression respiratoire ou cardiotoxicité¹² (tableau 2).

et des benzodiazépines.

L'étude de Darke *et al.*¹⁵ a recensé 1.193 décès attribuable à la méthadone et l'héroïne. Des autopsies et une analyse toxicologique urinaire ont été systématiquement réalisées. Parmi les 1.193 décès, 193 étaient dus à la méthadone. Deux tiers des patients qui avaient une toxicologie urinaire positive à la méthadone étaient également positifs aux benzodiazépines. Les auteurs recommandent d'être prudent vis-à-vis de la prescription concomitante de benzodiazépines et de méthadone vu le risque de dépression respiratoire augmenté. Il convient également d'informer les patients toxicomanes de l'effet néfaste de l'utilisation d'héroïne et de benzodiazépines en association avec la méthadone.

Toxicité cardiaque

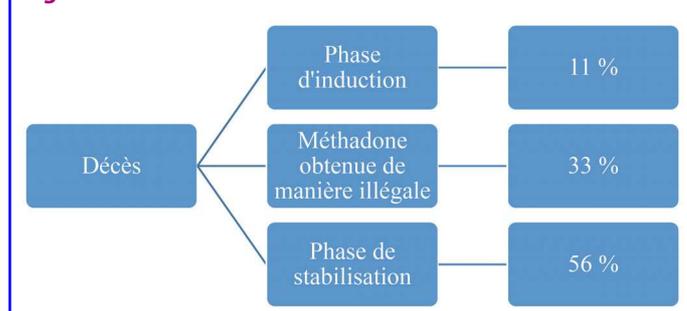
De nombreuses études ont mis en évidence un allongement de l'intervalle QT chez les patients traités par méthadone. L'intervalle QT correspond au temps entre le début de la dépolarisation et la fin de la repolarisation ventriculaire⁴. En pratique clinique, le QTc est utilisé afin d'avoir une correction sur le rythme cardiaque (tableau 3).

Tableau 2 : Causes de mortalité liée à l'utilisation de méthadone.

Dépression respiratoire	Arrêt respiratoire
Cardiotoxicité	Syncope, arrêt cardiaque

La période d'induction du traitement de substitution par méthadone semble être une période particulièrement à risque en termes de mortalité. Cela peut s'expliquer par l'induction lente des enzymes hépatiques lors de l'administration des premières doses de méthadone⁹. Vignali *et al.*¹³ ont étudié sur 10 ans les décès dus à la méthadone en Italie sur trois périodes données comme indiqué dans la figure 1.

Figure 1 : Taux de décès liés à la méthadone¹³.



Néanmoins, une étude prospective réalisée en Irlande incluant 6.983 patients âgés de 16 à 65 ans, recevant un traitement par méthadone a montré que la mortalité est plus élevée dans le mois suivant l'arrêt de la méthadone¹⁴.

Rôle de la coprescription

Le décès par intoxication à la méthadone comme seul facteur précipitant est rare⁶. Dans 76 % des décès par surdosage où la méthadone avait été incriminée, on retrouvait également d'autres agents licites ou illicites³. L'étude cas-contrôle sur 16 ans de Lece *et al.*⁵ montre que la mortalité est doublée en cas de coprescription de méthadone et de médicaments psychotropes. Les auteurs ont relevé 43.545 patients recevant de la méthadone parmi la base de données des prescriptions d'Ontario. Ils ont alors identifié 175 cas (représentant les patients décédés dans les 3 jours suivant la prescription de méthadone) qui ont été pairés à 873 contrôles (patients recevant un traitement de substitution par la méthadone mais n'étant pas décédés). La mortalité était augmentée en cas de traitement par benzodiazépines et anti-psychotiques.

L'étude de Petrushevska *et al.*⁶ a recensé les décès liés à l'utilisation de drogues sur 10 ans en Macédoine (de 2002 à 2013). Ils ont analysé les analyses toxicologiques *post mortem* sur base des rapports d'autopsies. 165 cas ont été recensés. Ils ont remarqué une augmentation de la mortalité par surdosage chez les patients prenant de la méthadone

Tableau 3 : Valeurs normales et pathologiques de l'intervalle QT corrigé.

Intervalle QTc	Normal	Borderline	Allongé
Homme	< 430 ms	≥ 430 ms	≥ 500 ms
Femme	< 450 ms	≥ 450 ms	≥ 500 ms

Un QTc supérieur à 500 ms est associé à un risque significatif de survenue de torsade de pointes. Ce trouble du rythme cardiaque est important à traiter car il peut engendrer une fibrillation ventriculaire potentiellement mortelle⁴.

Plusieurs études sont en faveur d'un effet pro-arythmogène de la méthadone. La première étude allant en ce sens date de 2002 mettait en évidence une association entre des doses élevées de méthadone et l'apparition de torsades de pointes¹⁶. En réalité, la méthadone serait un bloqueur puissant du canal potassium rectifiant entrant (Ikr), ce qui prolonge la durée du potentiel d'action cardiaque et par ce biais provoque une repolarisation retardée. Il est possible de détecter cela par un allongement de l'intervalle QT sur le tracé électrocardiographique¹⁷.

Une association entre l'apparition de torsade de pointes et la prise de méthadone fut également suggérée par l'étude de Pearson *et al.*¹². Les investigateurs ont étudié les effets indésirables de la prise de méthadone rapportés à l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Ils ont alors repris 59 cas où un effet délétère cardiaque était survenu. Dans 8 % des cas, l'issue était fatale. Les événements cardiaques étaient survenus à des

posologies allant de 29 à 1.680 mg par jour, 29 % des cas recevaient de la méthadone à dosage thérapeutique (entre 60 et 100 mg par jour)¹². Les auteurs ne recommandaient pas la réalisation d'un ECG de façon systématique à l'instauration ou pendant le traitement de substitution. Ils proposaient plutôt une approche attentive en recherchant les facteurs de risque de torsade de pointe et en évitant la co-prescription d'autres médicaments pouvant induire un allongement de l'intervalle QTc.

Fanoë *et al.*¹¹ ont étudié la relation entre le traitement de substitution par méthadone et buprénorphine et l'augmentation de l'intervalle QT ainsi que la survenue de syncope d'origine cardiaque. Ils ont recruté 450 patients recevant un traitement de substitution dans le cadre d'une dépendance à l'héroïne à Copenhague et ont étudié la relation entre chaque traitement de substitution et l'augmentation de l'intervalle QTc. Une association significative a été mise en évidence entre la dose de méthadone et la prolongation de l'intervalle QTc. Par contre ce n'était pas le cas pour la buprénorphine. Les auteurs ont également remarqué une corrélation dose-dépendante de la méthadone et la survenue de syncopes. Cependant, il semble difficile d'établir si la cause de la syncope est d'origine cardiaque ou si elle serait liée à une utilisation d'autres drogues. Par exemple, l'utilisation alternée de benzodiazépines peut provoquer des convulsions et des syncopes. D'après les auteurs, puisque le risque de torsade de pointe est significatif lorsque le QTc est supérieur à 500 ms, la méthadone devrait être arrêtée et un passage vers la buprénorphine devrait être envisagé. Dans cette étude, les huit participants ayant un QTc supérieur à 500 ms étaient traités à une posologie de plus de 100 mg de méthadone. Les auteurs recommandaient une surveillance par ECG lorsque la prescription dépassait 100 mg. Cependant, ils ne précisent pas la périodicité de ce monitoring.

Selon Kornick *et al.*¹⁸ l'augmentation de l'intervalle QTc est plus importante en cas d'utilisation de la méthadone par voie intraveineuse. Martell *et al.*¹⁹ ont étudié de manière prospective l'allongement de l'intervalle QT chez des patients traités par méthadone. Pour ce faire, ils ont réalisé un ECG avant l'instauration du traitement chez 160 patients, puis à 6 et 12 mois. Ils ont également demandé un bilan sanguin. Les antécédents médicaux généraux étaient recherchés. Les investigateurs ont également cherché la prise de médicaments affectant le rythme cardiaque ainsi que ceux interagissant avec le métabolisme de la méthadone. L'utilisation récente de drogues ou d'alcool a été recherchée chez les participants. Une analyse

toxicologique urinaire a été réalisée à intervalles réguliers. La dose de base administrée était de 30 mg avec augmentation par paliers de 10 mg en cas de réponse insuffisante. Les investigateurs ont observé une augmentation de l'intervalle QT à 6 mois de + 9,3 ms chez les femmes et de + 14,4 ms chez les hommes. Il n'y avait pas de modification significative du complexe QRS ni du rythme cardiaque. La dose moyenne de méthadone était de 80 mg. Au suivi à 12 mois, la dose de méthadone était de 90 mg et il n'y avait pas d'augmentation de l'intervalle QT par rapport au suivi à 6 mois.

Les facteurs de risque d'un allongement de l'intervalle QT sont détaillés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc^{4,20}.

Sexe féminin
Âge élevé
Troubles ioniques (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie)
Hypothyroïdie
Insuffisance pituitaire
Infarctus myocardique récent
Éthylisme
Cirrhose hépatique
Insuffisance rénale
Médicaments provoquant une augmentation de l'intervalle QT
QT long d'origine congénitale
Antécédents familiaux de QT long

Toxicité rénale

La méthadone peut avoir une toxicité sur la fonction rénale, principalement suite à une immobilisation prolongée lors de l'intoxication à la méthadone (figure 2).

Au niveau clinique, le diagnostic se fait sur base d'une multiplication de la créatinine kinase d'un facteur 5⁷. Il peut également se produire une lipidose rénale, une amyloïdose rénale et en cas de traitement par méthadone durant la grossesse, il peut y avoir un retard de la croissance rénale mais cela sort du cadre de cet article⁷.

Toxicité pulmonaire

D'après Corkery *et al.*, les effets respiratoires délétères de la méthadone sont une dépression respiratoire, une pneumonie d'inhalation et un œdème

Figure 2 : Impact de la méthadone sur la fonction rénale⁷.



Tableau 5 : Principales complications pulmonaires liées à la méthadone.

Type	Physiopathologie	Clinique	Traitement	Remarques
Dépression respiratoire	Relaxation des muscles des voies aériennes supérieures provoquant une obstruction respiratoire ¹⁵ .	Se manifeste 12 à 14 h après l'ingestion de méthadone ⁹ Dyspnée, diminution du rythme respiratoire.	Naloxone ²¹ si dépression respiratoire induite par les opiacés.	Favorisée par l'association avec l'alcool et les benzodiazépines ⁹ .
Pneumonie d'inhalation	Dépression du SNC, effet émetisant + inhibition du réflexe de toux ⁹ .	Dyspnée, toux productive.	Médical.	
Œdème pulmonaire	Se produit suite à une augmentation de la perméabilité capillaire ²¹ .	Tachypnée, tachycardie, diminution de la saturation en oxygène et expectorations de mousse rosée.		
Syndrome de détresse respiratoire aigu	/	Difficultés respiratoires, hypoxémie et infiltrats alvéolaires bilatéraux.	Ventilation mécanique ²¹ .	

SNC = système nerveux central

pulmonaire avec ou sans syndrome de détresse respiratoire aigu⁹ (tableau 5).

L'étude observationnelle d'Eizadi-Mood *et al.*²¹ a recueilli un échantillon de 64 personnes décédées par intoxication à la méthadone. Une autopsie avec examen macro- et microscopique des organes a été effectuée. Un œdème pulmonaire a été trouvé chez 41 cas. Cependant, l'étude ne précise pas la posologie de méthadone que les patients recevaient et il n'est donc pas clair si l'œdème pulmonaire peut survenir aux posologies habituellement prescrites.

Toxicité cérébrale

La méthadone peut provoquer une perte de conscience voire un coma suite à une détresse respiratoire entraînant une anoxie cérébrale²².

DISCUSSION

La méthadone est un traitement efficace de la dépendance à l'héroïne comme attesté par de nombreuses études. Il y a une augmentation de la mortalité liée aux opioïdes ces dernières années. De multiples études ont rapporté depuis le début de son utilisation dans les années 1960, une augmentation des décès dû à la méthadone²⁰.

Le but de cette revue narrative est d'évaluer ces effets sur l'organisme et les précautions à prendre en cas de prescription de méthadone.

Tout d'abord, puisque de nombreuses études attestent son efficacité, nous pensons que la méthadone devrait continuer à être prescrite dans la dépendance aux opiacés. Le groupe d'experts formé de l'association américaine de la douleur avec la collaboration de la société de rythmologie cardiaque recommande d'expliquer au patient les bénéfices apportés par la prescription de méthadone ainsi que les effets secondaires de la méthadone notamment le

risque d'arythmies cardiaques et de dépression respiratoire²⁰.

Chez les patients particulièrement à risque de mésusage, une délivrance quotidienne de la méthadone nous semble adéquate. Il convient d'être particulièrement prudent lors de l'initiation du traitement. Le dosage initial de méthadone devrait être entre 10 et 30 mg/jour. La posologie doit ensuite être titrée lentement afin de minimiser le risque de surdosage²⁰. La dose de maintenance se situe généralement entre 60 et 100 mg par jour¹². La *clinical opioid withdrawal scale* peut être utilisée comme outil d'adaptation posologique. La méthadone devra être stoppée en cas de signe de sédation²⁰.

La méthadone a un effet pro-arythmogène par son augmentation de l'intervalle QTc. Les recommandations par rapport à la réalisation d'un ECG systématique ne sont pas univoques. En effet, le groupe d'expert de 2014 recommande un ECG systématique chez les patients présentant un facteur de risque d'augmentation du QTc, si le QTc sur un ECG précédent est supérieur à 450 ms, ou en cas d'antécédent d'arythmie ventriculaire. Ce même groupe d'expert invite le prescripteur à réfléchir à la réalisation d'un ECG chez les patients n'ayant pas de facteur de risque pour un allongement de l'intervalle QTc ou chez les patients qui avaient un QTc inférieur à 450 ms dans l'année précédente et qui n'ont pas de facteur de risque pour un allongement de l'intervalle QTc.²⁰ Ils recommandent de proscrire la prescription de méthadone chez les patients présentant un QTc > 500 ms. Krantz *et al.* ont établi sur base de la littérature, 5 recommandations reprises dans le tableau 6 lors de la prescription d'un traitement par méthadone¹⁷.

L'agence de régulation des médicaments au Royaume-Uni recommande un monitoring chez les patients recevant une dose supérieure à 100 mg de méthadone par jour. Cependant, ils ne précisent pas

Tableau 6 : Recommandations pour la prescription de méthadone¹⁷.

Informers les patients du risque d'arythmies cardiaques.

Le prescripteur doit rechercher des antécédents de maladie cardiaque, d'arythmie ou de syncope.

Un ECG doit être réalisé avant l'instauration du traitement, puis à 30 jours, puis tous les ans. Des ECG supplémentaires sont nécessaires si la posologie journalière dépasse 100 mg ou si le patient présente des syncopes d'origine indéterminée ou des convulsions.

En cas de QTc > 450 ms mais < 500 ms il faut discuter du rapport bénéfice/risque avec le patient et assurer un suivi plus régulier. Si le QTc est > à 500 ms, il faut envisager d'arrêter la prescription de méthadone ou en tout cas de diminuer la posologie ; éliminer les facteurs favorisant l'allongement du QT ou utiliser une autre molécule.

Connaître les interactions entre la méthadone et les autres médicaments qui peuvent ralentir le métabolisme de la méthadone ou qui induisent également un allongement de l'intervalle QT.

en quoi consiste ce monitoring¹⁷. Les recommandations canadiennes pour le traitement de maintenance par la méthadone proposent la réalisation d'un ECG lorsque la posologie est supérieure à 150 mg par jour et de réaliser un ECG supplémentaire quand la posologie s'approche de 180 à 200 mg par jour. Ils recommandent également une consultation spécialisée de cardiologie si le QT est supérieur à 470 ms¹⁷.

Il n'y a pas de recommandation claire dans la littérature concernant la réalisation d'ECG au cours du traitement par méthadone. La société américaine de la douleur en collaboration avec le collège des problèmes liés aux addictions des drogues et avec la société américaine de rythmologie ont formé un groupe d'experts. Celui-ci recommande la réalisation d'un ECG 2 à 4 semaines après l'instauration de méthadone chez les patients présentant un facteur de risque d'un QT long ou ayant un QT > 450 ms à l'ECG réalisé avant l'instauration de méthadone ou ayant des antécédents de syncope. Un ECG devra également être réalisé au cours du traitement lorsque la dose atteint 30 à 40 mg/jour et encore une fois lorsqu'elle atteint 100 mg par jour²⁰. En cas de QT allongé, les auteurs proposent de remplacer la méthadone par la buprénorphine qui aurait un effet moindre sur le QTc²⁰. A titre d'exemple, à la maison d'accueil socio-sanitaire de Bruxelles (MASS), les médecins demandent un ECG uniquement si la posologie de méthadone est supérieure à 100 mg ou s'il y a une co-prescription de neuroleptiques ou d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT. Une analyse toxicologique urinaire est réalisée de manière systématique avant l'instauration d'un traitement par méthadone. La méthadone n'est prescrite que si l'analyse toxicologique est positive pour les opiacés ou la méthadone. Une biologie usuelle est également prescrite avec les sérologies HIV et HCV.

Il faut être très attentif à la prescription de benzodiazépines chez les patients traités par méthadone, les benzodiazépines potentialisant l'effet dépressogène de la méthadone au niveau du centre

respiratoire¹⁴. La dépression respiratoire se manifeste par une somnolence, des ronflements importants, et en cas d'œdème pulmonaire on peut observer des expectorations de mousse rosée. Les patients devraient être sensibilisés à ces symptômes afin qu'ils puissent bénéficier d'une intervention médicale lors de leur apparition.

CONCLUSION

La prescription de la méthadone dans le cadre de la dépendance aux opiacés est associée à une réduction de l'utilisation des drogues illicites et de la mortalité. La méthadone présente une toxicité importante. Il faut évaluer les effets bénéfiques et néfastes de la méthadone avant de la prescrire. Cette prescription n'est donc pas un acte anodin mais la plupart des effets toxiques peuvent être prévenus par les mesures appropriées expliquées dans cet article de synthèse.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fullerton CA, Kim M, Thomas CP, Lyman DR, Montejano LB, Dougherty RH *et al.* Medication-assisted treatment with methadone: assessing the evidence. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2014;65(2):146-57.
2. Milroy CM, Forrest AR. Methadone deaths: a toxicological analysis. *J Clin Pathol.* 2000;53(4):277-81.
3. Laberke PJ, Bartsch C. Trends in methadone-related deaths in Zurich. *Int J Legal Med.* 2010;124(5):381-5.
4. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J.* 2015;14:577-600.
5. Leece P, Cavacuiti C, Macdonald EM, Gomes T, Kahan M, Srivastava A *et al.* Predictors of Opioid-Related Death During Methadone Therapy. *J Subst Abuse Treat.* 2015;57:30-5.
6. Petrushevska T, Jakovski Z, Poposka V, Stefanovska VV. Drug-related deaths between 2002 and 2013 with accent to methadone and benzodiazepines. *J Forensic Leg Med.* 2015;31:12-8.
7. Alinejad S, Ghaemi K, Abdollahi M, Mehrpour O. Nephrotoxicity of methadone: a systematic review. *SpringerPlus.* 2016;5(1):2087.
8. Luseti M, Licata M, Silingardi E, Reggiani Bonetti L, Palmiere C. Therapeutic and recreational methadone cardiotoxicity. *J Forensic Leg Med.* 2016;39:80-4.
9. Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19(8):565-76.
10. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD002209.
11. Fanoë S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart Br Card Soc.* 2007;93(9):1051-5.
12. Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(11):747-53.

13. Vignali C, Stramesi C, Morini L, Pozzi F, Groppi A. Methadone-related deaths. A ten year overview. *Forensic Sci Int.* 2015;257:172-6.
14. Cousins G, Boland F, Courtney B, Barry J, Lyons S, Fahey T. Risk of mortality on and off methadone substitution treatment in primary care: a national cohort study. *Addict Abingdon Engl.* 2016;111(1):73-82.
15. Darke S, Duflo J, Torok M. The comparative toxicology and major organ pathology of fatal methadone and heroin toxicity cases. *Drug Alcohol Depend.* 2010;106(1):1-6.
16. Krantz MJ, Lewkowiez L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med.* 2002;137(6):501-4.
17. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MCP. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med.* 2009;150(6):387-95.
18. Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, Schulman G, Thaler HT, Keefe DL *et al.* QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain.* 2003;105:499-506.
19. Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ, Gourevitch MN. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. *Am J Cardiol.* 2005;95:915-8.
20. Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, Compton P, Farrar JT, Haigney MC *et al.* Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2014;15(4):321-37.
21. Eizadi-Mood N, Naeini SAHM, Hedaiaty M, Sabzghabae AM, Moudi M. Prevalence of pulmonary edema among the deceased cases with acute Methadone poisoning: A report from Iran. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(4):290-3.
22. Huisa BN, Gasparovic C, Taheri S, Prestopnik JL, Rosenberg GA. Imaging of subacute blood-brain barrier disruption after methadone overdose. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging.* 2013;23(3):441-4.

Correspondance :

F. MILCENT
 Hôpital Erasme
 Service de Psychiatrie
 Route de Lennik, 808
 1070 Anderlecht
 E-mail : frederick.milcent@gmail.com

Travail reçu le 13 mars 2018 ; accepté dans sa version définitive le 15 novembre 2018.