



Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

LE DOSAGE URINAIRE DE L'EDDP AU LABORATOIRE : MISE EN PLACE DU TEST, ÉTUDES DES PERFORMANCES ANALYTIQUES ET DE SON INTÉRÊT DANS LE SUIVI DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS

Présenté par Anne CHECKOURI

Soutenu le 04 octobre 2023 devant le jury constitué de

Pr. Jean-Marc LESSINGER, PU-PH, Président du jury

Dr. Ludovic GLADY, PH, Directeur de thèse

Pr. Laurence LALANNE, PU-PH, membre du jury

Dr. Véronique KEMMEL, MCU-PH, membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

Liste des enseignants chercheurs de la faculté

Le serment de Galien

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean – Marc Lessinger,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, ainsi que pour vos enseignements que ce soit en biologie mais aussi en alsacien. Merci de votre aide lors de mes interrogations concernant mon orientation.

A Monsieur le Docteur Ludovic Glady,

Un très grand merci de m'avoir offert la possibilité de réaliser ce travail de thèse dans une discipline qui m'intéresse. Travailler avec toi est toujours un plaisir, enfin je te remercie pour tes enseignements et ta bienveillance dont j'ai pu bénéficier dès mon premier jour en tant qu'interne.

A Madame le Professeur Laurence Lalanne,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Votre riche expérience clinique apporte une dimension essentielle à cette appréciation.

A Madame le Docteur Véronique Kemmel,

Merci de m'avoir ouvert les portes de ton laboratoire et d'avoir pu me faire profiter de tes connaissances, ta bienveillance et ta disponibilité. C'est un honneur de te compter parmi les membres de ce jury.

A toute l'équipe du laboratoire de biochimie de l'Hôpital Emile Muller,

Merci à chacun de vous : biologistes, techniciens et secrétaires. Votre disponibilité, votre écoute et votre gentillesse m'ont permis de m'épanouir dans ce domaine qui me passionne et me pousse à persévérer dans cette voie. Ces rencontres resteront, je l'espère, de belles amitiés.

A l'équipe de l'institut de médecine légale de Strasbourg,

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux ainsi que les bons moments passés ensemble. Le laboratoire de toxicologie a encadré mes premiers pas en chromatographie et pour cela je vous en suis reconnaissante tout comme pour votre sympathie à mon égard.

A l'équipe du laboratoire de biochimie de Hautepierre,

Ce manuscrit ne se serait pas écrit sans votre aide et votre bienveillance constante. Merci à vous.

A mes co internes,

Merci pour votre soutien tout au long de ces semestres. Chloé, Chaimae, Mathilde, Mahdi, Julien, Laure, Taha, Emna, Tomas, Vlad, Yannick et Marion, je suis heureuse de vous compter parmi mes amis.

A Mira, Arnaud, Ayoub et Livia,

Notre amitié a démarré il y a 10 ans au resto U. Je suis fière de notre parcours mais surtout de nos soirées, sorties plages, et autres restaurants. Ces moments passés ensemble sont la base de notre amitié qui promet d'être encore longue.

A Alexandre et Coralie,

Merci pour ces nombreux moments joyeux culinairement et mentalement parlant ainsi que pour votre soutien sans faille dans les moments plus difficiles. Malgré la distance, la secte du soleil continuera d'illuminer ma vie.

A Patricia et Jenna,

Notre trio dure depuis si longtemps, merci pour toutes ces vacances, ces retrouvailles et ces moments toujours aussi agréables. Malgré les années, notre amitié reste une chose essentielle pour moi et sur laquelle je peux toujours compter.

A ma famille,

Merci pour vos encouragements tout au long de ces années passées loin de la Réunion.

A Thomas et Laurine,

Merci de m'avoir supporté moi et mes obsessions et de m'avoir soutenue pendant tout mon parcours. Thomas tu es une source de motivation pour moi.

A mes parents,

Merci pour tout ce que vous m'apportez au quotidien. Tout ce que j'ai pu accomplir aujourd'hui c'est grâce à vous. Votre amour et votre soutien m'ont portée.

A Anthony,

Ta joie de vivre, ton humour et tes valeurs sont le fil conducteur de ma vie. Merci de rester plus drôle que moi.

Table des matières

<i>Liste des enseignants chercheurs de la faculté</i>	2
<i>Le serment de Galien</i>	3
<i>Remerciements</i>	4
<i>Liste des abréviations</i>	8
<i>Liste des figures</i>	10
<i>Liste des tableaux</i>	11
<i>Introduction</i>	13
I. Contexte épidémiologique des opiacés	14
1. Situation internationale	14
2. Situation nationale	18
II. La méthadone	22
1. Organisation des soins lors d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO)	22
a. Structures d'accueil	23
b. Suivi psychologique et social	25
2. Arsenal thérapeutique	25
a. Méthadone	26
b. Buprénorphine Haut dosage	27
c. Protocole de mise sous traitement de substitution aux opiacés	28
d. Le suivi urinaire dans la prise en charge	29
3. Pharmacodynamie méthadone	31
a. Rappel physiologique sur le système morphinique	31
b. Pharmacodynamie de la Méthadone	32
c. Effets indésirables et contre – indications	33
4. Pharmacocinétique	34
a. Absorption – distribution	34
b. Métabolisme	35
c. Interactions et polymorphisme	36
d. Elimination urinaire	37

5. Mésusage de la méthadone	38
a. Point épidémiologique sur le mésusage en France	38
b. Poly-consommation : risques et surdosage	38
6. Les différentes méthodes de dosage	40
a. Les matrices pour le suivi thérapeutique	40
b. Les méthodes de dosage urinaires	41
III. Matériel et méthode	44
1. Dépistage urinaire méthadone sur dimension VISTA 1500	45
2. Dépistage urinaire de l'EDDP sur dimension VISTA 1500.	47
3. Dépistage urinaire de l'EDDP sur INDIKO	48
IV. Résultats	51
1. Validation de la méthode	51
a. Répétabilité	51
b. Reproductibilité ou fidélité intermédiaire	52
c. Comparaison entre les deux automates	53
d. Analyse des risques	53
2. Analyses des données EDDP – Méthadone	54
a. Etude des échantillons conservés au laboratoire	55
b. Analyse des échantillons une fois la méthode mise en place	61
V. Discussion	63
1. Aspects analytiques de la méthode de dosage urinaire de l'EDDP sur INDIKO	63
2. L'EDDP dans le suivi thérapeutique pharmacologique	64
3. Adultération	66
4. Limites de l'étude	68
5. Perspectives d'amélioration	69
Conclusion	70
Références	71

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
BHD	Buprénorphine haut dosage
CAARUD	Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogue
CEDIA	Cloned enzyme donor immunoAssay
CIQ	Contrôle interne de qualité
COWS	Clinical opiates withdrawal scale
CSAPA	Centre de soin d'accompagnement et de prévention
CV	Coefficient de variation
CYP	Cytochrome p
DOR	Delta opioïd receptor
DRAMES	Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
DRI	Diagnostic Reagents Inc enzyme immunoassay
EDDP	2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine
EMCCDA	European monitoring center for drugs and drug addiction
EMDP	2-Ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline
EMIT	Enzyme multiplied immunoassay technique
G6P	Glucose 6 phosphate
G6PDH	Glucose 6 phosphate déshydrogénase
GERS	Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques
HAS	Haute autorité de santé
Ki	Constante d'inhibition
KIMS	Kinetic Interaction of Microparticles in Solution
KOR	Kappa opioïd receptor
MOR	Mu opioïd receptor
MSO	Médicament de substitution aux opiacés
NAD / NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide
NEG	Négatif
ng/mL	Nanogrammes par millilitres
nm	Nanomètres

NMDA	Récepteur au N-methyl-d-aspartate
OFAST	Office anti stupéfiants
OFDT	Observatoire français des drogues et des tendances addictives
OPPIDUM	Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
POS	Positif
SIAMOIS	Système d'information sur l'accessibilité au matériel officinal d'injection stérile et à la substitution
TREND	Tendances récentes et nouvelles drogues
TSO	Traitement de substitution aux opiacés
UNODC	United nations office on drug and crime
6MAM	6 mono acetyl-morphine

Liste des figures

Figure 1 : Classification des opiacés (1)	14
Figure 2 : Trafic d'héroïne international (1).....	15
Figure 3 : Evolution des quantités d'héroïne saisies par les autorités internationales entre 2015 et 2019 en comparaison au cannabis et à la cocaïne. (Source : United Nations office on Drug and Crime UNODC.).....	16
Figure 4 : Vagues successives de décès par overdose d'opioïdes aux Etats – Unis (Source : National Vital Statistic System Mortality File)	17
Figure 5 : Consommation mondiale d'opiacés par région en 2010 et 2019 (Source : UNODC)	18
Figure 6 : Tendance des consommateurs d'opioïdes à « haut risque » entre 2010 et 2018. La France a un taux parmi les plus élevé de consommateurs à haut risque en Europe de l'Ouest /Europe centrale derrière l'Autriche et l'Italie.	18
Figure 7: Total des saisies d'héroïne en territoire national. Les saisies sont plus importantes dans la région des Hauts de France et la région Grand-Est. (Source : Bilan 2022 de lutte contre les drogues (OFAST))	19
Figure 8 : Consommation détournée d'antalgiques opioïdes par les patients suivis en service d'addictologie. Résultat de l'enquête OPPIDUM 2020	20
Figure 9: Résultats de l'enquête DRAMES 2020	21
Figure 10: Vente de MSO selon les départements en 2019 et évolution des ventes entre 2016 et 2019. (Source : SIAMOIS (GERS et OFDT))	21
Figure 11: Approche à guichet unique illustrant la prise en charge pluridisciplinaire du patient sous TSO. Issu des normes internationales pour le traitement des troubles liés à la consommation de drogues. (6)	23
Figure 12: Répartition des patients selon les produits consommés posant le plus de problèmes en 2015 et 2019 (en pourcentage et en nombre) selon les rapports d'activité types des CSAPA, août 2021.....	24
Figure 13: Evolution de la répartition des bénéficiaires selon la forme galénique de méthadone remboursée en ville dans l'année de 2011 à 2017 en pourcentage (extraction OFDT).....	27
Figure 14 : Pharmacodynamie des récepteurs opioïdes et organes cibles. (13).....	31
Figure 15: Formule chimique des énantiomères de la méthadone.	32
Figure 16: Profil pharmacocinétique de la méthadone à dose thérapeutique efficace (16)	33

Figure 17: En comparaison : profil pharmacocinétique à la suite de multiples prises d'héroïne. Après avoir été injectée, 70% de la dose d'héroïne atteint la barrière hémato-encéphalique en 20 secondes. (16).....	33
Figure 18: Formule chimique de la méthadone (6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanone).	35
Figure 19: Formation des métabolites majoritaires inactifs de la méthadone : EDDP et EMDP. (18)	35
Figure 20 : Ratio Méthadone/EDDP pour différents pH urinaires selon Diong et al. (30)	37
Figure 21: Décès imputables au MSO entre 2015 et 2020. (Source : Rapport DRAMES 2021)	39
Figure 22 : Schéma représentatif de la méthode de dosage de la méthadone SYVA EMIT. ...	46
Figure 23 : Schéma représentatif de la méthode de dosage d'EDDP ARK.	47
Figure 24 : Schéma représentatif de la méthode de dosage d'EDDP CEDIA	49
Figure 25 : Résultats de l'étude rétrospective	57
Figure 26: Drogues consommées en association avec la méthadone. Données issues des résultats urinaires transmis à l'Ithaque sur la période 01/01/2022 au 31/01/2023.....	59
Figure 27: Nombre de substances psychoactives associée à la consommation de méthadone	59
Figure 28: Drogues associées à la consommation d'autres drogues sur la population étudiée.	60
Figure 29: Résultats de l'étude prospective	62
Figure 30 : Schéma représentatif des différents types d'adultération et leur mise en évidence.	67

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des valeurs de sensibilité et la spécificité calculées à partir des données fournisseurs du passage d'échantillons sur la méthode immuno-enzymatique face à une technique de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.	46
Tableau 2: Résumé des valeurs de sensibilité et la spécificité calculées à partir des données fournisseurs du passage d'échantillons sur la méthode immuno-enzymatique face à une technique de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.	48
Tableau 3: Valeurs de sensibilité et la spécificité calculées à partir des données fournisseurs du passage d'échantillons sur la méthode immuno-enzymatique face à une méthode de référence : la chromatographie liquide.....	50

Tableau 4: Tableau comparatif des caractéristiques techniques des kits testés pour la mise en place de l'analyse EDDP.	50
Tableau 5 : Essai de répétabilité	51
Tableau 6 : Essai de reproductibilité	52
Tableau 7 : Résultats de l'étude pour le groupe seuil en méthadone. (NEG : négatif, POS : Positif)	56

Introduction

Alors que le dosage de la méthadone urinaire était réalisé par le laboratoire de routine et d'urgence de biochimie de l'hôpital de Hautepierre depuis de nombreuses années, nous avons voulu à l'occasion de ce travail de thèse, développer et proposer aux cliniciens un dosage complémentaire, l'EDDP urinaire. En effet, cette molécule étant le principal métabolite urinaire de la méthadone, son dosage pourrait s'avérer intéressant dans le cadre du suivi thérapeutique d'un traitement substitutif aux opiacés, activité réalisée par les services d'addictologie ainsi que dans le cadre du dépistage toxicologique dont les services d'urgences et les réanimations médicales et chirurgicales adultes et pédiatriques sont les principaux prescripteurs.

L'objectif de ce travail de thèse comprenait donc d'une part des aspects analytiques (installation et validation de la méthode, gestion des documents qualités, paramétrage informatique ...) et d'autre part un aspect clinico-biologique avec le recueil des besoins cliniques et l'évaluation de l'apport de ce nouveau dosage auprès des principaux prescripteurs.

Ce mémoire s'articulera en deux grandes parties. La première s'intéressera à des aspects épidémiologiques tels que la consommation illicite des opiacés, l'utilisation de la méthadone en traitement de substitution, mais aussi son mésusage, les risques associés ainsi que les différentes méthodes de dosages disponibles. La seconde partie sera plus analytique exploitant les données de validation de la méthode de dosage de l'EDDP, la comparaison de méthodes, la rédaction des différents documents qualités nécessaires au respect de la norme ISO EN NF 15189 applicable aux laboratoires de Biologie Médicale en France, ainsi qu'une interprétation des résultats d'EDDP en fonction des données cliniques.

I. Contexte épidémiologique des opiacés

Le terme “opiacé” est utilisé pour désigner les molécules issues du latex de la plante *Papaver Somniferum* : l’Opium, telles que la morphine, l’héroïne ou la codéine ... Quant aux “opioïdes”, ils sont les dérivés de synthèse issus de l’industrie chimique obtenus à partir du noyau morphinique : la méthadone, la buprénorphine ou encore le fentanyl.

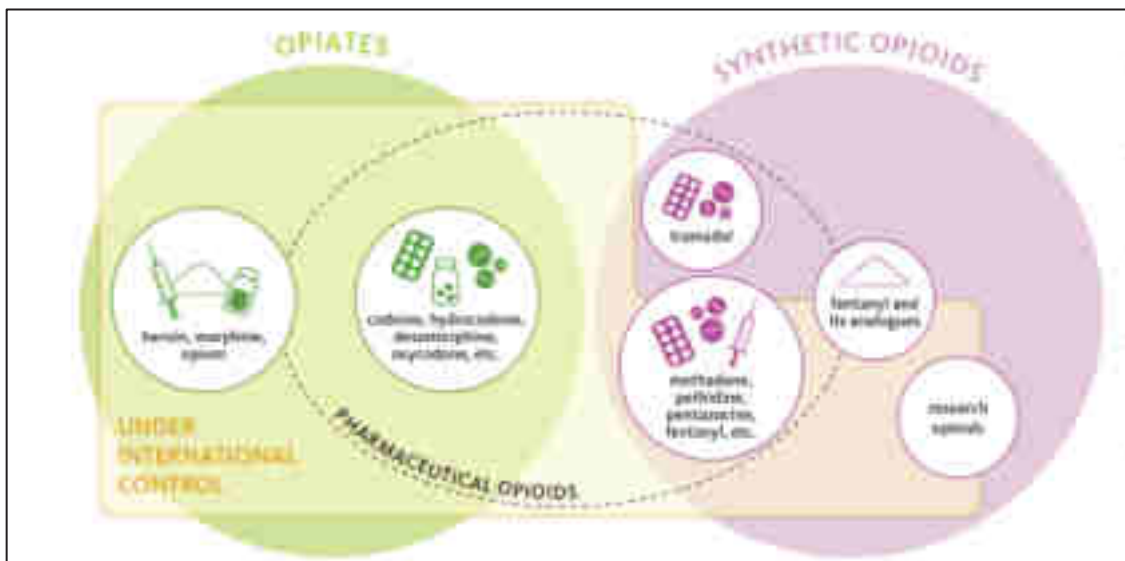


Figure 1: Classification des opiacés (1)

Pour faciliter la lecture de ce manuscrit, le terme “opiacés” sera ici utilisé pour englober ces deux catégories qui sont toutes deux sujettes à des détournements et mésusages.

1. Situation internationale

En 2020, presque 62 millions de personnes ont été recensées comme consommateurs d’opiacés au cours de la dernière année (utilisation pharmaceutique et toxicomaniaque comprise), correspondant à 1,5% de la population âgée de 15 à 64 ans. (1)

- Consommation illicite d'héroïne :

L'Afghanistan est le principal producteur d'opium assurant à lui seul 86 % de la production mondiale. Bien que la route des Balkans demeure l'itinéraire majeur de trafic d'héroïne depuis la Turquie vers l'Europe, une implication croissante des pays africains est responsable de l'arrivée d'héroïne en Europe via les grands ports ou par voie aérienne.



Figure 2 : Trafic d'héroïne internationale (1)

Comparé aux autres drogues telles que le cannabis ou la cocaïne, le trafic illicite d'héroïne connaît une hausse constante depuis 2015. Néanmoins, en termes de quantité, l'héroïne reste minoritaire, comme en témoignent les quantités saisies par les autorités en 2019 : 1 400 tonnes pour l'héroïne contre 13 000 tonnes de cannabis et 4 500 tonnes de cocaïne. Une diminution artificielle du trafic est rapportée entre 2020 et 2021 en raison de la crise COVID. Cependant la reprise notable en 2021 confirme la tendance croissante observée en période pré-COVID. Enfin, on estime à 7920 tonnes sa production mondiale en 2021 (1)

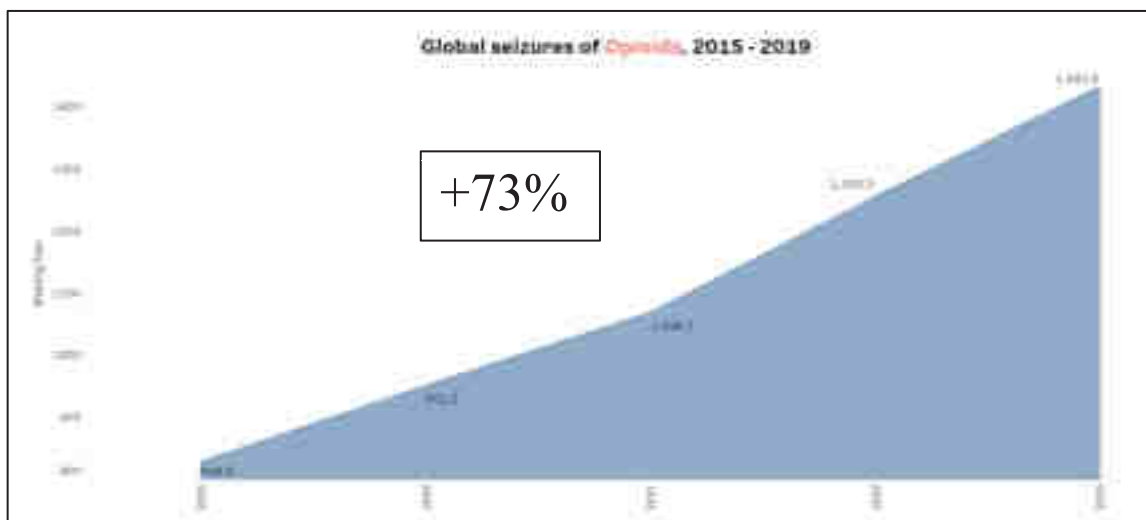
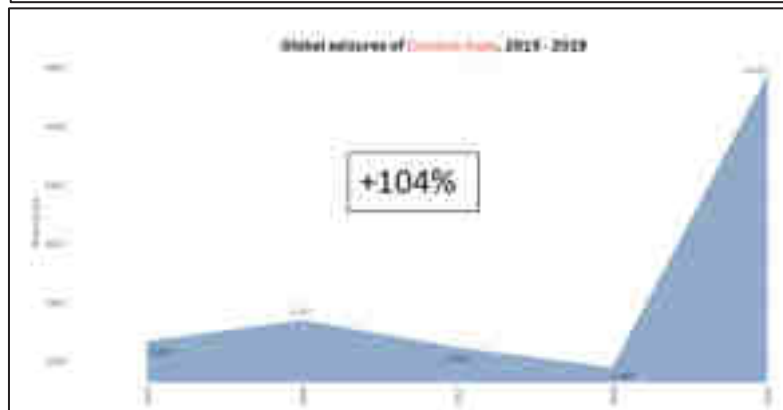
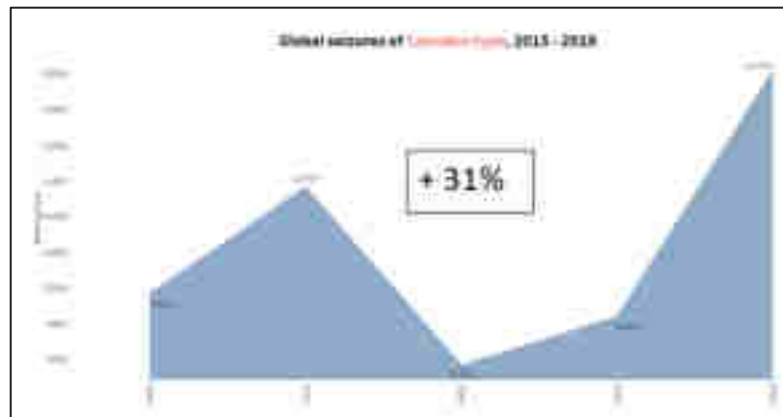


Figure 3 : Evolution des quantités d'héroïne saisies par les autorités internationales entre 2015 et 2019 en comparaison au cannabis et à la cocaïne. (Source : United Nations office on Drug and Crime UNODC.)

Les deux crises liées à l'utilisation non médicale d'opioïdes, l'une en Amérique du Nord et l'autre impliquant l'usage non médical de tramadol en Afrique du Nord et de l'Ouest, au Proche et au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Ouest, continuent de poser de grands risques sanitaires.(2)

- Focus sur la crise des opiacés Américaine :

Depuis 1990, à côté de la toxicomanie liée à la l'héroïne, s'est développée aux Etats-Unis une crise sanitaire nouvelle, liée aux mésusages des opioïdes pharmaceutiques dérivés de la morphine. Cette crise a pris naissance lorsque la prescription d'opioïdes, auparavant réservée au traitement des douleurs liées au cancer, s'est élargie à d'autres formes de douleurs chroniques. S'en sont suivies des vagues de décès impliquant l'héroïne et les opioïdes de synthèses, conduisant à l'émission de recommandations de prise en charge de cette dépendance dans la plupart des pays anglophones. Aujourd'hui, 115 américains meurent chaque jour d'une overdose d'opioïdes (Source : Center for Disease Control and Prevention) et 9 millions d'américains sont recensés comme abusant d'opioïdes pharmaceutiques. (Source: United States Substance Abuse and Mental Health Services Administration)

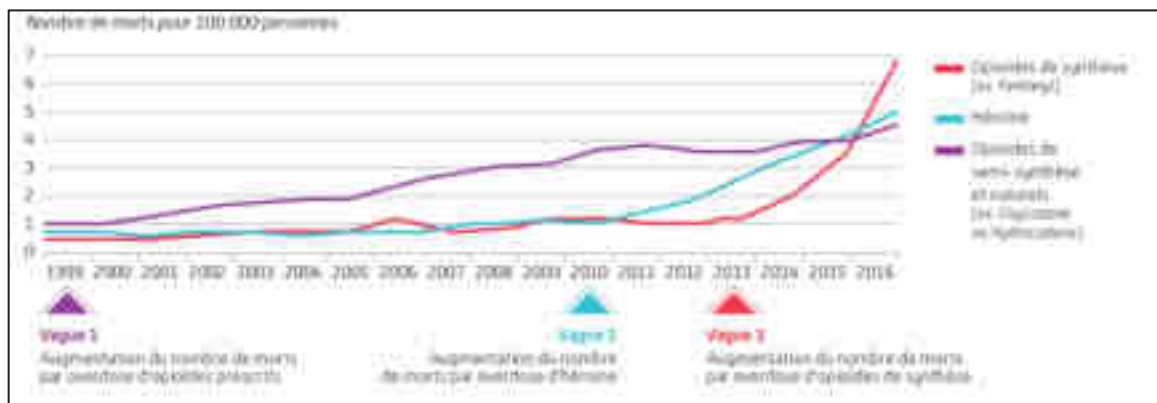


Figure 4 : Vagues successives de décès par overdose d'opioïdes aux Etats – Unis (Source : National Vital Statistic System Mortality File)

- Données en Europe :

Comparée aux autres continents, la consommation d'opiacés en Europe est moindre. On note cependant une augmentation entre 2010 et 2019 en Europe de l'Ouest. L'European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) dénombre ainsi environ 1 million d'utilisateurs d'opiacés à haut risque dont 26% suivent un traitement médicamenteux.

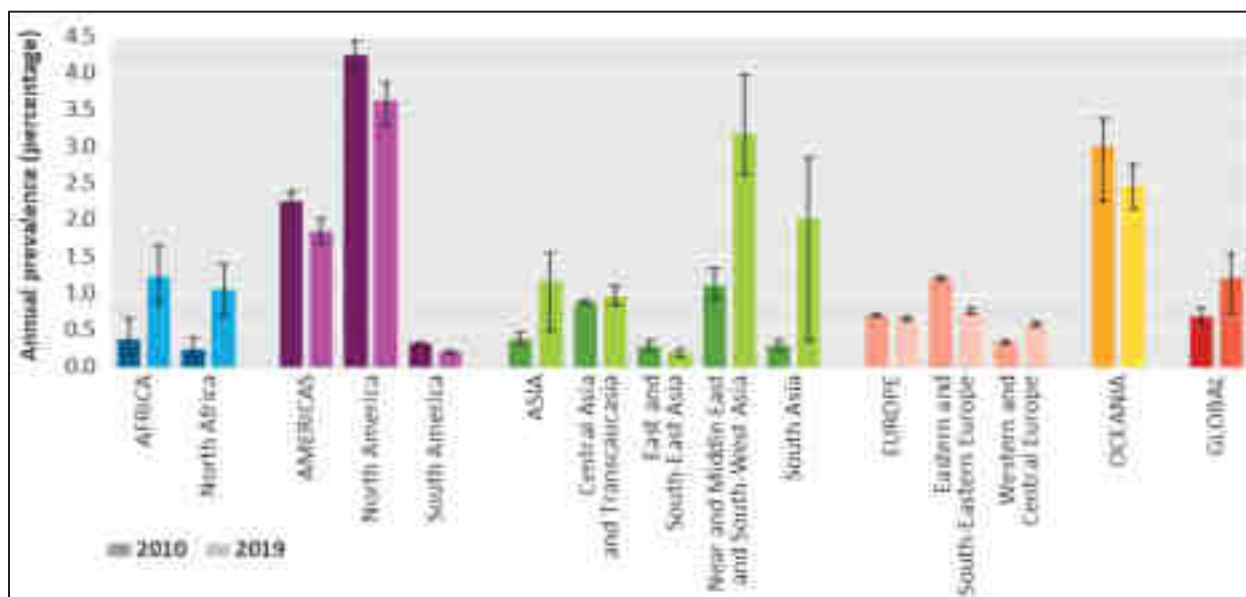


Figure 5 : Consommation mondiale d'opiacés par région en 2010 et 2019 (Source : UNODC)

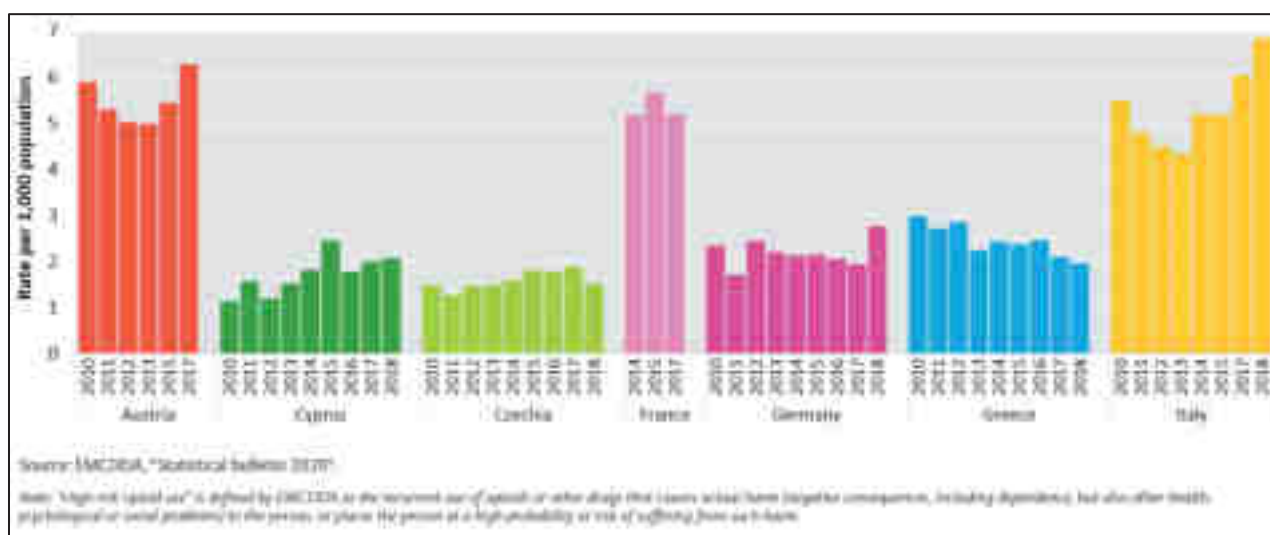


Figure 6 : Tendence des consommateurs d'opioïdes à « haut risque » entre 2010 et 2018. La France a un taux parmi les plus élevés de consommateurs à haut risque en Europe de l'Ouest /Europe centrale derrière l'Autriche et l'Italie.

2. Situation nationale

En 2019, la France comptait approximativement 203 000 usagers réguliers d'opiacés, et environ 180 000 personnes traitées par traitement de substitution aux opiacés (TSO) d'après les chiffres de l'OFDT (Observatoire français des drogues et des tendances addictives). (3)

- Substances illicites :

L'héroïne brune couramment retrouvée sur le territoire Français, provient majoritairement d'Afghanistan. Le prix au détail du gramme de l'héroïne s'établit en 2022 à 30€ et celle-ci est retrouvée plus pure qu'il y a 10 ans.

L'OFAST (Office anti - stupéfiants) rapporte en 2022, 1,4 tonne d'héroïne saisie en France, transportée à 89% par vecteur routier. La position stratégique de la région Grand Est la place au cœur des routes du trafic européen d'héroïne, de cocaïne et de cannabis. Ce carrefour majeur constitue en effet le croisement des autoroutes qui traversent les Pays Bas, la Belgique et le Luxembourg et celles qui conduisent vers le Sud de la France, l'Italie, l'Espagne, l'Ile de France et l'Allemagne.

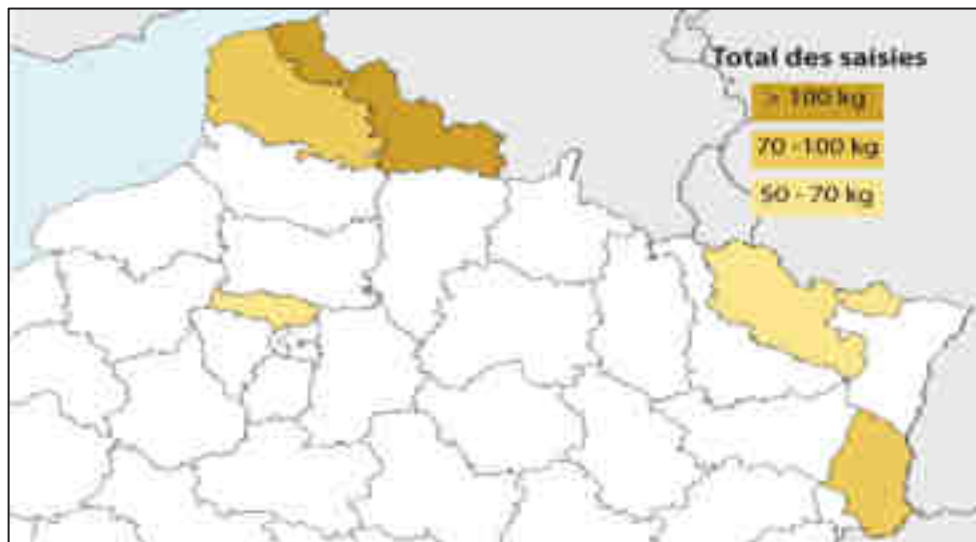


Figure 7: Total des saisies d'héroïne en territoire national. Les saisies sont plus importantes dans la région des Hauts de France et la région Grand-Est. (Source : Bilan 2022 de lutte contre les drogues (OFAST))

En parallèle de ces données, les structures d'accueil des usagers de drogues dans ces régions rapportent une consommation plus prégnante d'opiacés notamment d'héroïne par rapport au reste de la France.

- Mésusages des opioïdes pharmaceutiques :

La consommation d'opiacés tels que le tramadol, l'oxycodone et la morphine est en augmentation depuis 2006. La codéine, quant à elle, a vu sa consommation en ville chuter en

2017 à la suite des réglementations rendant sa prescription obligatoire en particulier pour les formes sirops.

Afin de déceler un potentiel mésusage, l'Assurance maladie exploite des indicateurs de nomadisme médical tels que le Doctor Shopping Quantity. Un accroissement des pratiques de détournement des médicaments codéinés, des opioïdes forts (fentanyl, oxycodone) ou plus faibles (tramadol) par des personnes ne consommant à priori pas de drogues (en dehors du cannabis) ou de MSO est ainsi observé depuis quelques années. (3)

L'enquête OPPIDUM constitue un suivi du réseau français d'addictovigilance sur les Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse.

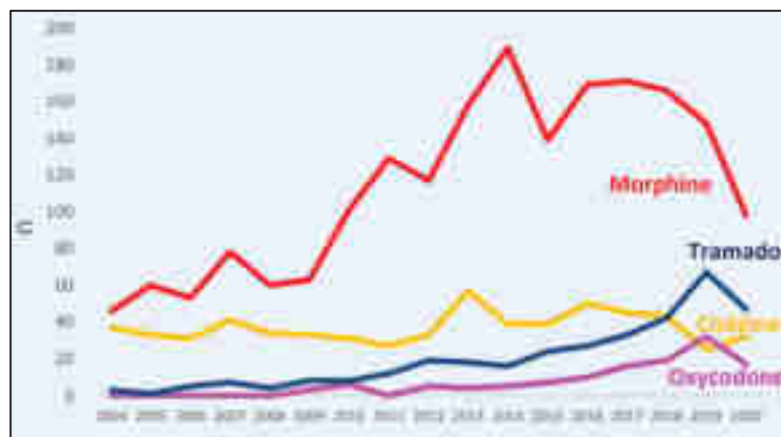


Figure 8 : Consommation détournée d'antalgiques opioïdes par les patients suivis en service d'addictologie. Résultat de l'enquête OPPIDUM 2020

Il est à noter que le mésusage du sulfate de morphine est en partie corrélé au marché de l'héroïne : lorsque cette dernière est de bonne qualité et disponible, la consommation illicite de sulfate de morphine devient presque nulle. C'est notamment le cas dans les régions Nord et Nord-Est. (Selon le Dispositif TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues de l'OFDT)

- Décès liés aux opiacés :

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) recense les décès causés par des substances licites et illicites. Parmi les stupéfiants illicites,

c'est l'héroïne qui est le principal responsable de décès, tandis que pour les opioïdes licites hors MSO (médicament de substitution aux opiacés), la morphine est le plus souvent incriminée. Néanmoins, cette étude ne différencie pas les cas de mésusage des opioïdes licites.



Figure 9: Résultats de l'enquête DRAMES 2020

- Prise en charge :

Les bénéficiaires de MSO se répartissent inégalement sur le territoire national : certaines régions telles que l'Est de la France, la Charente-Maritime, les Hautes-Pyrénées et les Pyrénées-Orientales enregistrent un plus grand nombre de bénéficiaires. (4)

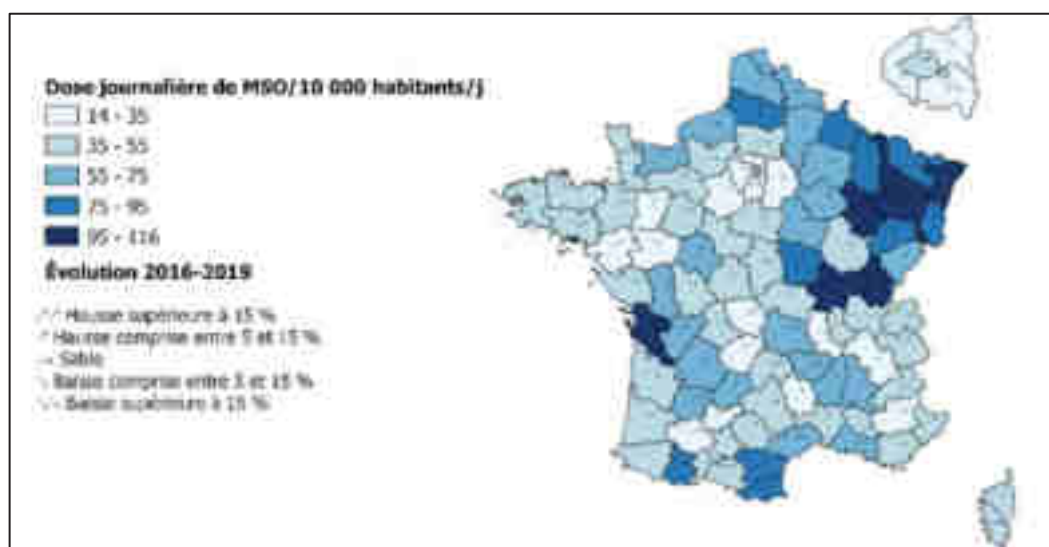


Figure 10: Vente de MSO selon les départements en 2019 et évolution des ventes entre 2016 et 2019. (Source : SIAMOIS (GERS et OFDT))

II. La méthadone

La suite de notre exposé s'intéressera aux conditions de prescription de la méthadone ainsi qu'aux modalités de son analyse urinaire. Nous aborderons également les caractéristiques pharmacologiques de la méthadone. Enfin, un état des lieux du mésusage de la méthadone en France et les risques associées à sa consommation toxicomaniaque sera présenté.

1. Organisation des soins lors d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO)

Le traitement de la dépendance aux opiacés implique une prise en charge globale du patient. L'EMCCDA a ainsi défini les 5 axes autour desquels s'articule cette démarche : (5)

- **Intervention pharmaceutique** : mise sous traitement médicamenteux de substitution aux opiacés à base de méthadone ou buprénorphine sur le long terme.
- **Action psycho-sociale et comportementale** : évaluation du comportement addictif, suivi de réinsertion sociale, motivation à poursuivre le traitement...
- **Hospitalisation** : certains patients présentant un degré élevé d'addiction peuvent nécessiter une hospitalisation d'une durée variable. Ce séjour doit permettre le suivi d'un programme bien structuré et peut être précédé d'une période de sevrage.
- **Groupes de paroles** : sessions favorisant le partage d'expériences provenant des pairs.
- **Services de réintégration** : recherche d'un travail et d'un foyer, tout en éloignant le patient de l'environnement propice à la consommation de drogue.

Ces divers objectifs visent *in fine* à une réduction des risques associés à la consommation, la diminution voire l'arrêt de consommation de substances illicites et soutenir une stabilisation et réhabilitation sociale.

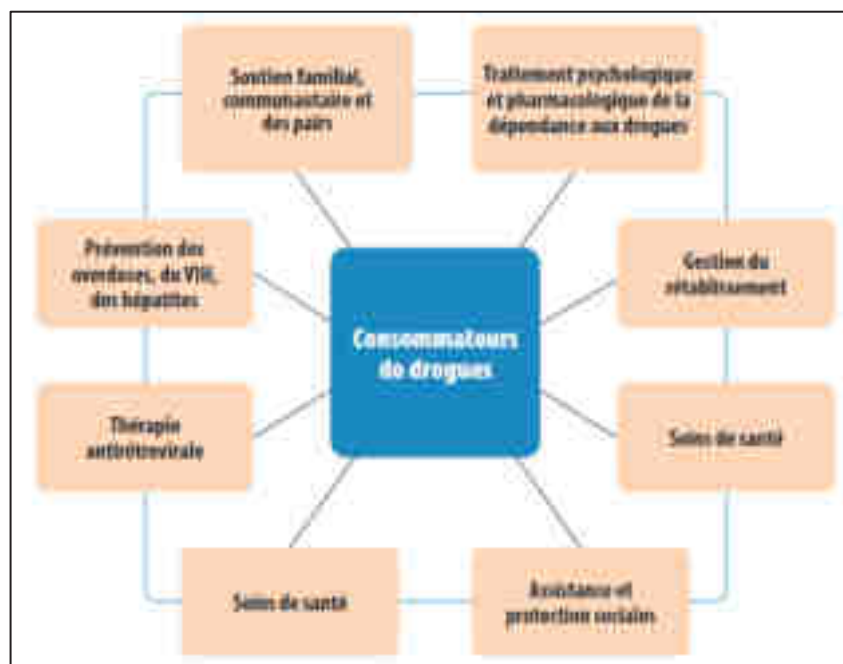


Figure 11: Approche à guichet unique illustrant la prise en charge pluridisciplinaire du patient sous TSO. Issu des normes internationales pour le traitement des troubles liés à la consommation de drogues. (6)

a. Structures d'accueil

Afin d'accueillir au mieux les populations concernées, on distingue deux centres de prise en charge : les CSAPA (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et les CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues).

- CSAPA :

Nés de la fusion en 2002 des centres de soins spécialisés en toxicomanie et les centres de cure ambulatoire en alcoologie, ils se situent au plus près de la population. En 2019 en France, 400 CSAPA sont ainsi recensés pour une file active d'environ 314 000 usagers. Ces centres traitent aussi bien les dépendances liées à des substances que les dépendances comportementales (jeux, cyberdépendance, ...). Les addictions sont ainsi caractérisées d'« avec produits » mais aussi « sans produits ». A noter qu'une majorité des patients est suivie pour alcoolisme (46% en 2019).

Parmi les patients dits « polyconsommateurs », 81% font ou ont fait usage d’opiacés au cours du dernier mois. C’est ce profil qui constitue la plus grande partie des patients suivis pour dépendance aux opiacés. (6)

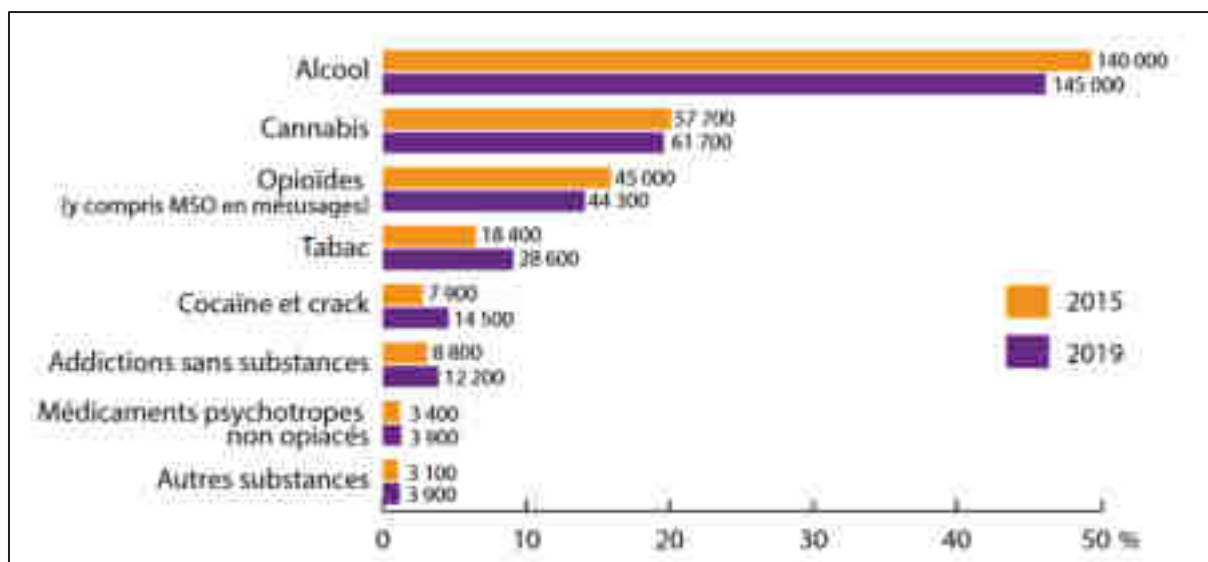


Figure 12: Répartition des patients selon les produits consommés posant le plus de problèmes en 2015 et 2019 (en pourcentage et en nombre) selon les rapports d’activité types des CSAPA, août 2021.

- CAARUD :

Ces centres assurent des actions de réduction des risques et dommages à destination des consommateurs de substance psychoactives. Ils ont également pour mission de soutenir les usagers dans l’accès aux droits (logement, insertion sociale et professionnelle) et de prévention. On dénombre en 2019, 150 CAARUD pour une file active de 92 500 usagers. Comparés au CSAPA, la population des CAARUD a des conditions de vie plus précaires et la réduction ou l’arrêt des consommations ne sont pas exigées.

Concernant la dépendance aux opiacés, on observe depuis 2015 une hausse de l’usage de la méthadone (thérapeutique ou non) ainsi que de son injection pour les patients suivis en CAARUD. L’usage des sulfates de morphines, tel le Skénan®, suit la même tendance. (7)

- Salle de consommation à moindre risque :

Pionnière à ce sujet, Strasbourg est une des premières villes à expérimenter une salle de consommation à moindre risque en 2016 avec un objectif sanitaire, mais également de réinsertion sociale et de sécurité de l'espace public ; elle s'inscrit dans le parcours de soins de la personne dépendante aux opiacés. Une possibilité d'hébergement à proximité de la salle de consommation est en expérimentation à Strasbourg. Ces dispositifs ont pour visée de créer un lien avec cette population consommatrice en marge de la société et d'encourager la démarche vers le soin.

b. Suivi psychologique et social

La plupart des patients pris en charge pour une addiction aux opiacés nécessitent une aide psychosociale plus ou moins poussée en fonction de leurs situations individuelles. Cependant le refus de ce type de prise en charge ne doit pas retarder l'instauration d'un traitement pharmaceutique et doit être considéré comme une aide et non comme une condition *sine qua non* de l'accès aux soins.

2. Arsenal thérapeutique

En 1966, Doyle et Nyswander proposent une définition des propriétés du médicament de substitution aux opiacés :

- Partager les mêmes propriétés pharmacodynamiques que l'opiacé auquel il se substitue.
- Posséder une durée d'action longue, évitant ainsi les fluctuations ou l'apparition de symptômes de sevrage.
- Provoquer peu ou pas d'euphorie, réduisant ainsi le potentiel d'abus.
- Être administré par voie orale ou sublinguale, tout en décourageant l'administration par voie intraveineuse.
- Doit être compatible avec une qualité de vie sociale satisfaisante.

a. Méthadone

Disponible en forme sirop et gélule, la méthadone est un agoniste complet des récepteurs μ des opiacés.

La primo-prescription se réalise uniquement par un médecin exerçant en CSAPA, par des médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire.

Une toxicologie urinaire préalable est obligatoire ainsi qu'une surveillance quotidienne à l'instauration du traitement du fait d'un risque de surdosage élevé.

La méthadone est recommandée chez les patients :

- Chez qui la buprénorphine en ambulatoire a déjà été utilisée sans succès.
- Injecteurs, sujets aux mélanges de substances.
- Avec comorbidités lourdes (notamment psychiatriques).
- En contexte douloureux : permettant la co-prescription d'un antalgique morphinique.
- En situation de grande précarité sociale.
- Selon le contexte d'atteinte hépatique chez les patients contaminés par le VHC en raison de l'hépatotoxicité de la Buprénorphine Haut dosage (BHD).(8)

Celle-ci apporte une meilleure satisfaction avec moins d'anxiété. Le patient ressentira moins le besoin de consommer de la drogue.

La commercialisation en 2008 de la forme gélule a engendré l'inscription de la méthadone sur la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif (Article L. 162-4-2 du Code de la sécurité sociale). Un protocole de soins adressé à l'Assurance maladie doit être rédigé dès lors qu'il y a abus ou mésusage pour la forme sirop et dès l'initiation en systématique pour la forme gélule.

La réglementation exige une administration supervisée des médicaments jusqu'à ce que la réponse clinique et le comportement du patient démontrent que la prescription de doses non supervisées est appropriée.

La dispensation en CSAPA concerne plus particulièrement la forme sirop avec un contrôle de la prise. En ville, la forme sirop peut être délivrée, mais la grande majorité des patients étant plus stables, ceux-ci sont aptes à bénéficier de la forme gélule.

Pour garantir une dispensation sécurisée, la méthadone obéit à un délai de carence. Une prescription doit être utilisée dans les trois jours suivant sa rédaction ; au-delà, seuls les jours restants du traitement peuvent être dispensés. (9)

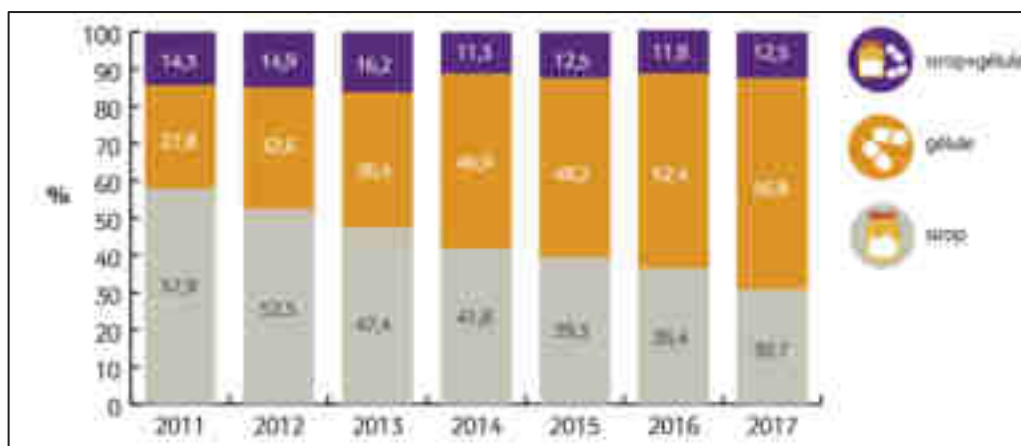


Figure 13: Evolution de la répartition des bénéficiaires selon la forme galénique de méthadone remboursée en ville dans l'année de 2011 à 2017 en pourcentage (extraction OFDT)

b. Buprénorphine Haut dosage

Agoniste partiel des récepteurs μ aux opioïdes, la primo-prescription de la buprénorphine est possible par un médecin généraliste de ville. En 2017, la buprénorphine haut dosage (BHD) s'est révélée être le MSO le plus fréquemment remboursé (61% des bénéficiaires). (4)

Les avantages du traitement par BHD :

- Possibilité de commencer le traitement sans toxicologie urinaire et risque de surdosage moindre. Cette possibilité de suivi en ville implique des patients dits "stabilisés".
- Moins d'interactions médicamenteuses que la méthadone, la BHD est par exemple très utile aux patients traités pour le virus de l'immunodéficience humaine ou la tuberculose.
- Plus grande « clarté de pensée » avec la buprénorphine qu'avec la méthadone, ce qui est un avantage pour les patients nécessitant une bonne fonction cognitive (réinsertion professionnelle).
- Arrêt plus aisé qu'avec la méthadone (10)

Concernant le mésusage de la BHD, un usage toxicomane de la buprénorphine (mésusage par voie intraveineuse, nomadisme médical, trafic) a été signalé par l'ANSM depuis quelques années. C'est dans cette optique que la SUBOXONE® associant buprénorphine et naloxone en comprimé sublingual a été développée afin d'empêcher son injection par voie intraveineuse. Par ailleurs, les génériques de la BHD contenant jusqu'à fin 2014 des excipients tels que talc et silice, pouvaient entraîner plus fréquemment des complications cutanées pouvant aller jusqu'à la nécrose locale des tissus en cas d'injection par voie intraveineuse. Une nouvelle formulation de génériques sans talc, ni silice a depuis lors remplacé l'ancienne.

c. Protocole de mise sous traitement de substitution aux opiacés

La mise en place d'un protocole de TSO est multidisciplinaire : médecin addictologue, psychiatre, psychologue, assistance sociale et infirmière sont sollicités à l'instauration du traitement et tout au long du suivi du patient.

Dans certains contextes le passage par l'unité hospitalière de sevrage est préconisé avant de débiter un TSO.

En se focalisant sur les aspects du traitement par méthadone, le bénéficiaire s'engage avant de commencer son traitement, à respecter un protocole de dispensation en centre, ainsi que les risques liés à sa consommation et aux possibles interactions médicamenteuses notamment en ce qui concerne la surveillance de l'intervalle QT.

Ainsi, lors des premières semaines de traitement, le patient est suivi quotidiennement avec une titration lente de la dose de méthadone délivrée en plus d'une évaluation clinique de son état de sevrage par le score de COWS (Clinical Opiates Withdrawal Scale). Un surdosage peut survenir à l'instauration du traitement avant d'atteindre une concentration de plateau, du fait du risque d'accumulation significatif lié à la pharmacocinétique de la méthadone.

La réponse favorable au traitement permettra au patient une délivrance de plus en plus espacée en centre, définissant un cadre et le maintien du lien avec les équipes soignantes.

Après plusieurs mois voire années, la dispensation pourra être relayée en pharmacie de ville avec la forme sirop et ensuite la forme gélule, au minimum deux ans après le début de traitement par la méthadone.

d. Le suivi urinaire dans la prise en charge

L'analyse urinaire est un outil essentiel dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés. En plus du dépistage général des substances addictives pour évaluer une consommation récente, nous nous pencherons plus précisément sur les analyses relatives à la méthadone.

- Fréquence de réalisation des analyses urinaires :

De nombreuses recommandations internationales de prise en charge de la dépendance aux opiacés ont vu le jour, notamment dans les pays anglo-saxons. Toutes ces recommandations incluent l'importance du suivi urinaire dans le traitement.

Celui-ci est à manier avec précaution car il implique la notion de confiance entre le professionnel de santé et le patient. Il est nécessaire de trouver un juste milieu : ne pas être trop fréquent pour ne pas instaurer une atmosphère de méfiance de la part du patient, ni trop espacé car il rend compte de l'observance du traitement ou au contraire d'un éventuel détournement. Ainsi, la finalité du dépistage doit être claire pour le patient afin d'éviter toute situation conflictuelle avec l'équipe soignante.

A l'instauration du traitement, le dépistage urinaire de la méthadone (que ce soit par dosage direct de la méthadone ou indirectement via l'EDDP) rend compte des habitudes de consommations du patient. Celui-ci pourrait être naïf, ce qui amène à une surveillance des risques de surdosage au démarrage. A l'inverse, et c'est souvent le cas, les patients polyconsommateurs ont déjà fait un mésusage de la méthadone ou de la buprénorphine et peuvent orienter le prescripteur sur le MSO qui leur semble le plus adapté. La posologie de méthadone pourra donc être ajustée en fonction d'un mésusage antérieur.

Les délais d'obtention des résultats ne doivent pas retarder le début du traitement, c'est pourquoi des méthodes de détection rapides (type savonnette) sont privilégiées à l'instauration.

Au cours du suivi, la fréquence des dosages urinaires sera dictée par :

- La situation du patient.
- Le médicament de substitution choisi.

- Le stade du traitement : tests plus fréquents en période de stabilisation et moins fréquents en maintenance et de nouveau rapprochés lors des diminutions de doses.
- L'expérience du praticien.

Aux Etats -Unis un principe de « 8 tests par an » est appliqué. Il est cependant conseillé de ne pas se limiter à seulement 8 tests et de s'adapter aux critères cités précédemment. (9)

En France, l'Ordre des médecins et l'Ordre des pharmaciens recommandent une instauration de méthadone si le patient consent à suivre des règles précises dont l'une est l'acceptation de l'analyse urinaire, en accord avec le prescripteur. (11)

- Surveillance de l'adultération de l'échantillon urinaire :

Dans le cadre du recueil urinaire pour analyses toxicologiques, plusieurs méthodes d'adultération ont été rapportées : (12)

- ❶ Ajout de substances interférant avec les dosages : agents modificateurs du pH (vinaigre, acide ascorbique, jus de citron, etc.), oxydants (chlorhydrate de sodium) ou tensio-actifs (détergents, savons, etc.), par des inhibiteurs enzymatiques (glutaraldéhyde), par des médicaments (notamment gouttes nasales ou oculaires à base de tétrahydrozoline), par des édulcorants (saccharine) ou par du chlorure de sodium.
- ❷ Dilution de l'urine *in vivo* avec consommation de grande quantité d'eau, de diurétique ou *in vitro* avec ajout d'eau.
- ❸ Ajout du MSO en post-collecte.
- ❹ Substitution par l'urine d'une autre personne.

Les deux premières méthodes cherchent uniquement à rendre la drogue consommée indétectable au dosage. La troisième nous intéresse plus particulièrement, elle mime la prise du MSO pour feindre une adhésion au traitement. Enfin, la substitution de l'urine par celle d'une personne tierce peut viser l'une ou l'autre des intentions précédemment citées.

Bien que la supervision directe de la collecte d'urine sous la supervision d'un professionnel de santé soit une méthode efficace pour éviter l'adultération, elle est considérée comme intrusive et a un impact négatif sur l'engagement thérapeutique. Elle doit être évitée au profit de paramètres impliquant uniquement l'échantillon.

3. Pharmacodynamie méthadone

a. Rappel physiologique sur le système morphinique

On dénombre différents types de récepteurs aux opiacés : μ (MOR), δ (DOR), κ (KOR) et les *Opioid receptor-like1/Nociceptin Opioid Receptor*. Les agonistes physiologiques de ces récepteurs sont les endorphines, les enképhalines, les dynorphines et la nociceptine.

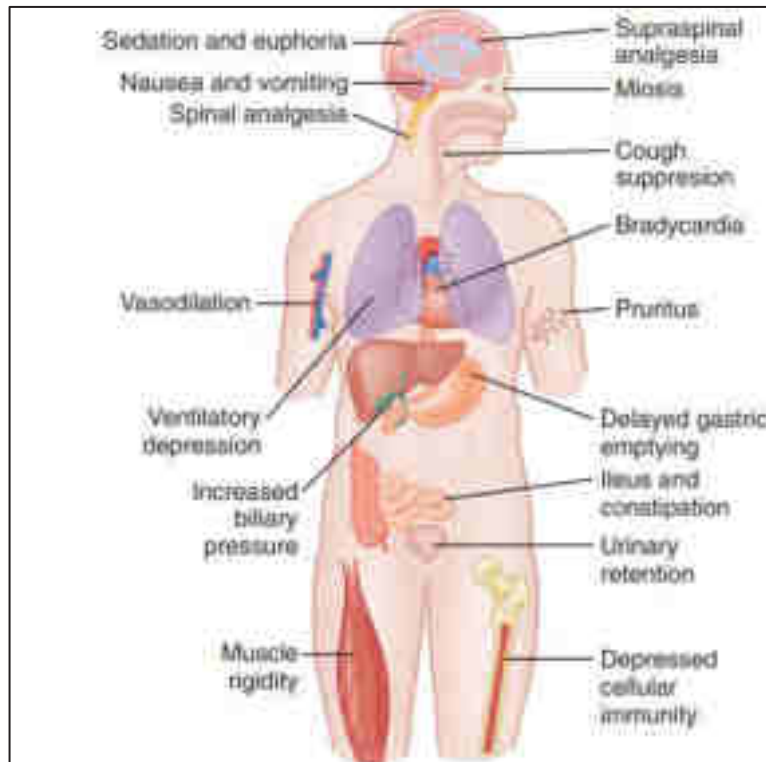


Figure 14 : Pharmacodynamie des récepteurs opioïdes et organes cibles. (13)

Post synaptiques, ces récepteurs interviennent notamment dans la perception de la douleur et la gestion des émotions. Cependant leurs sites d'action ne se résument pas uniquement au système nerveux central. Ils exercent des influences sur une multitude d'organes et systèmes, notamment les centres respiratoires centraux, le centre de vomissement, le système digestif, les yeux, les fibres musculaires lisses des sphincters, le système endocrinien. Un aspect particulièrement important est l'action sur le système dopaminergique, responsable de la dépendance via le système de la récompense.

L'action analgésique est recherchée en thérapeutique et l'effet euphorisant s'ajoute à l'intérêt des toxicomanes.

b. Pharmacodynamie de la Méthadone

Agoniste complet des récepteurs opiacés de type μ , la méthadone est un opioïde de synthèse d'action longue. La forme prescrite est constituée d'un mélange racémique (50/50) des isomères (R) et (S). La forme (R) méthadone possède les propriétés de substitution plus importantes : déplacement *in vitro* de 50% de naloxone sur les récepteurs μ à plus faible concentration comparé au composé (S), attestant de sa plus grande affinité pour ces récepteurs.

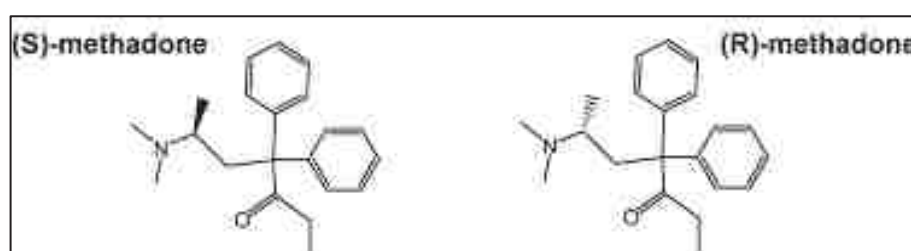


Figure 15: Formule chimique des énantiomères de la méthadone.

Elle est aussi antagoniste des récepteurs NMDA et a une faible action inhibitrice de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ce qui en fait un candidat intéressant pour le traitement de la douleur : constante d'inhibition (K_i) plus faible donc affinité plus forte comparée au composé (S) (13)

La longue demi-vie de la méthadone (20-35h) (14) permet une imprégnation continue du patient, sans effet de pic. Cette propriété permet d'éviter les sensations d'euphorie et d'envies irrésistibles (craving). Du fait de la tolérance croisée avec les autres opiacés, un patient sous méthadone ne ressentira pas les effets d'une prise d'héroïne. L'objectif final étant un arrêt de la consommation régulière d'héroïne, réduisant ainsi l'appétence et la recherche d'opiacés par le patient.

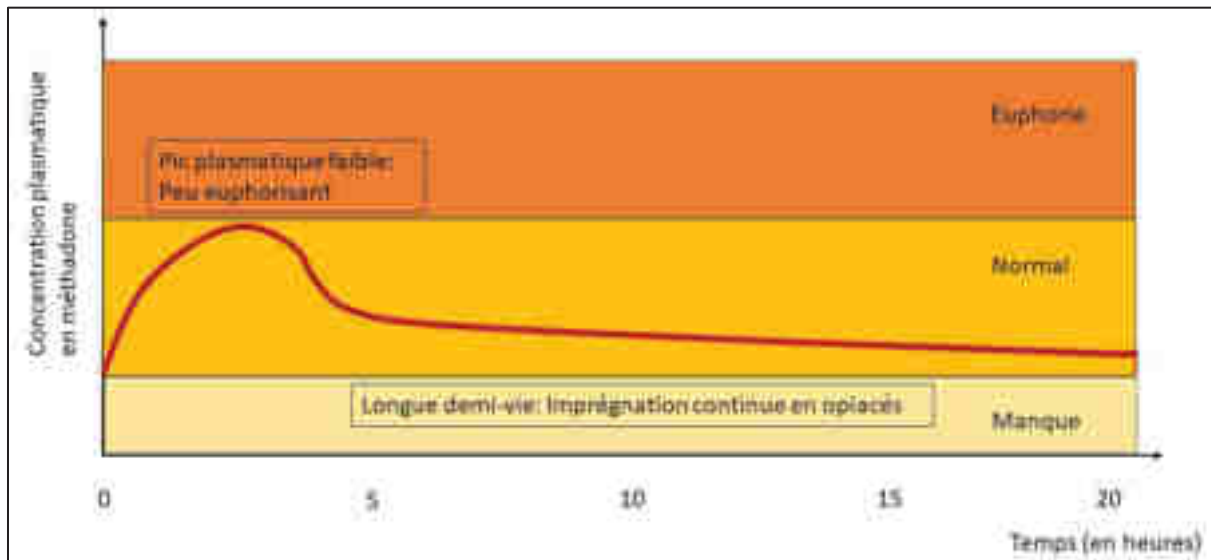


Figure 16: Profil pharmacocinétique de la méthadone à dose thérapeutique efficace (16)

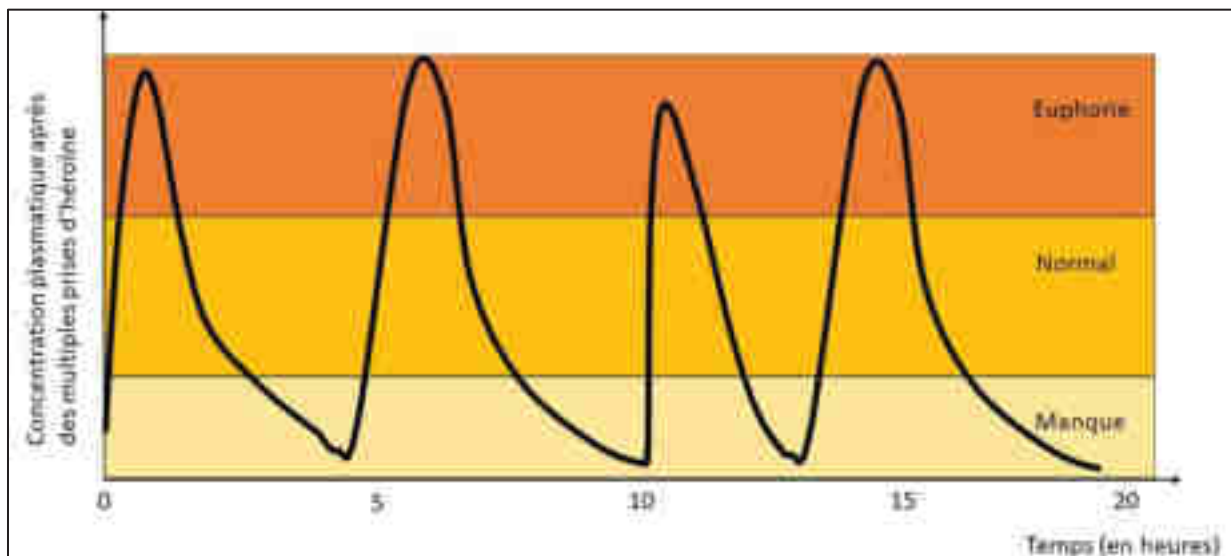


Figure 17: En comparaison : profil pharmacocinétique à la suite de multiples prises d'héroïne. Après avoir été injectée, 70% de la dose d'héroïne atteint la barrière hémato-encéphalique en 20 secondes. (16)

c. Effets indésirables et contre – indications

Comme tout autre agoniste opioïde, la méthadone possède des effets dépressifs des centres respiratoires.

Cependant la dangerosité de la méthadone réside dans sa cardiotoxicité. Elle a un effet chronotrope négatif et peut provoquer un allongement de l'intervalle QT. C'est en bloquant

l'action des canaux potassiques voltage dépendant qui empêchent la repolarisation des myocytes que la méthadone exerce sa toxicité. L'énantiomère (R) étant plutôt impliqué dans l'action de sevrage, c'est l'énantiomère (S) qui est majoritairement incriminé dans la survenue de cet effet indésirable. Pour des doses supérieures à 120mg par jour, il est essentiel de surveiller le risque de torsade de pointes et de prendre en compte les interactions médicamenteuses. De fait, l'association avec d'autres torsadogènes est contre indiquée : le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraqune. Une surveillance de l'ECG est recommandée pour les patients à risque.(15)

Il existe aussi un risque de dépendance évident avec des cas d'abus et de mésusage.

L'utilisation concomitante d'agonistes - antagonistes ou d'antagonistes partiels morphiniques est contre indiquée : blocage compétitif des récepteurs opiacés. Les agonistes complets sont quant à eux tolérés pour la gestion de la douleur.

4. Pharmacocinétique

a. Absorption – distribution

La biodisponibilité de la méthadone est de 75% et son pic plasmatique est observé en 2,5 h. C'est la liposolubilité de cette molécule qui explique son absorption rapide par voie orale. Cependant, chez le consommateur chronique d'opiacés, une diminution de la vidange gastrique et du péristaltisme intestinal peut retarder cette absorption. Elle passe la barrière intestinale et méningée en étant substrat d'une P-glycoprotéine sujette de ce fait à des polymorphismes.

La méthadone subit un cycle entéro-hépatique important, ce qui caractérise la présence d'un deuxième pic 4h après ingestion.

Concernant sa distribution, elle est fixée à 60-90% aux protéines plasmatiques et son volume de distribution est situé aux alentours de 4L/kg. Sa diffusion tissulaire est donc importante, ce qui explique ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination. (16)

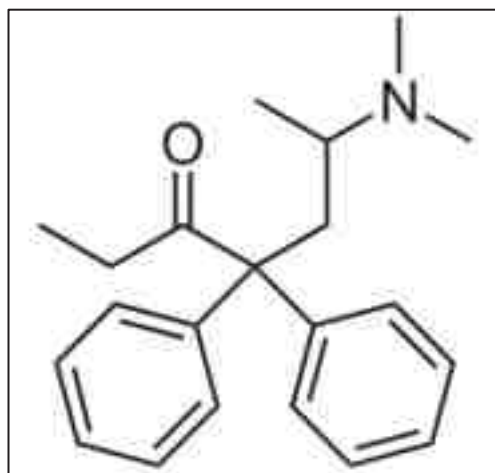


Figure 18: Formule chimique de la méthadone (6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanone).

b. Métabolisme

Le métabolisme hépatique de la méthadone est majoritairement assuré par le CYP2B6 et le 3A4, puis dans une moindre mesure par les cytochromes 2C19, 2C9 et 2D6.

La stéréospécificité de cette métabolisation est notable : le CYP2B6 et le CYP2D6 ciblent de préférence l'énantiomère (S) de la méthadone, le CYP2C19 agit sur l'énantiomère (R), tandis que le CYP3A4 ne montre pas de préférence stéréosélective. Enfin, il est à noter pour la méthadone, la faible implication du 2D6 contrairement au reste des opiacés où ce cytochrome joue un rôle plus important.

Il existe plus de 20 métabolites éliminés par voie urinaire ou par voie biliaire. Le métabolite principal formé par N-déméthylation est le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine ou EDDP, inactif dont l'élimination est urinaire.

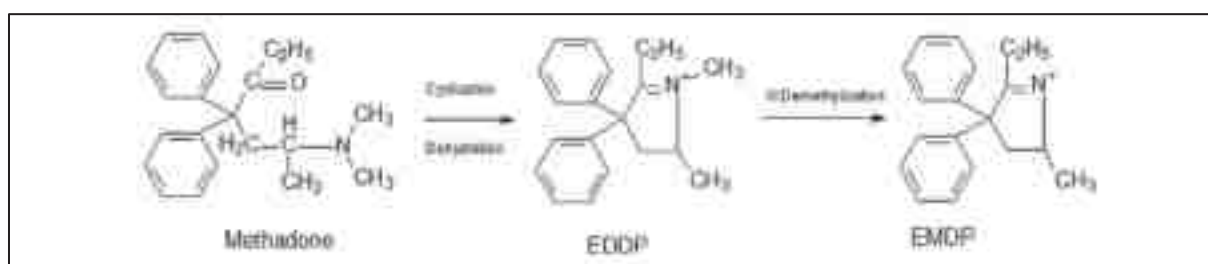


Figure 19: Formation des métabolites majoritaires inactifs de la méthadone : EDDP et EMDP. (18)

Enfin, la méthadone peut induire son propre métabolisme notamment durant le premier mois de traitement (17). Ainsi, la mise en place du traitement de substitution doit être étroitement surveillée. Un monitoring des concentrations en méthadone et de son métabolite rendra compte de cette auto-induction.

c. Interactions et polymorphisme

Les inhibiteurs du CYP450 sont responsables d'une concentration sérique plus élevée en méthadone via une inhibition de la clairance hépatique et donc une augmentation de la demi-vie d'élimination. A l'inverse, la prise concomitante d'inducteurs du CYP450 impose une surveillance clinique, pharmacocinétique et éventuellement d'une adaptation posologique pour éviter un syndrome de sevrage et un échappement thérapeutique.

Les patients sous méthadone sont susceptibles d'avoir une co-prescription de thérapies antivirales contre l'hépatite C ou le VIH. En effet, dans l'ensemble, 5,5 % des nouveaux diagnostics de VIH en 2019 ont été associés à la consommation de drogues par injection. (18) La prise en charge pour affection longue durée en raison d'une hépatite virale chronique C ou d'une infection par le VIH concerne quant à elle respectivement 6 % et 1,7 % des bénéficiaires de MSO.

Les interactions médicamenteuses dues aux traitements antiviraux sont nombreuses. L'efavirenz, le ritonavir et la névirapine sont inducteurs du CYP 2B6 et 3A4. (19)

Parmi les autres classes médicamenteuses susceptibles d'être prescrites chez les patients toxicomanes avec une activité d'induction des cytochromes, on retrouve les anti-tuberculeux tels que la rifampicine, la rifabutine, mais aussi les neuroleptiques comme la carbamazépine. (20)

Des cas de sevrages ont été rapportés à la suite d'une co-prescription d'efavirenz ou de rifampicine. Celle-ci est dépendante du temps ; un délai de 7 à 10 jours est nécessaire entre l'instauration du traitement inducteur et les signes de sevrage. (21)

Les médicaments ne sont pas les seuls susceptibles de modifier la demi-vie de la méthadone. Pour exemple, chez un patient alcoolique chronique qui devient abstinent, la clairance de la méthadone sera accélérée : il n'y aura plus de compétition entre l'alcool et la méthadone pour les cytochromes qui ont été induits par la consommation chronique d'alcool. (22)

Enfin, l'étude des polymorphismes du CYP 2B6 a retrouvé des génotypes associés à une augmentation de la clairance de méthadone (CYP2B6*1 et CYP2B6*4) et d'autres à une diminution de clairance (CYP2B6*6 et CYP2B6*18). Ces phénotypes ont été corrélés avec respectivement une diminution de la satisfaction du traitement et une toxicité cardiaque due à l'exposition prolongée à l'énantiomère (S). (19,23)

d. Elimination urinaire

80% de la dose de méthadone est éliminée par voie urinaire, le reste étant éliminé dans les fèces.

Elle est excrétée par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption tubulaire par diffusion simple en fonction du pH urinaire. Celui-ci a des valeurs comprises entre 4,5 et 8 et varie selon beaucoup de facteurs : l'alimentation, les pathologies, l'état d'hydratation ...

Quand le pH urinaire est supérieur à 6, seule 4% de la dose est retrouvée sous forme « méthadone » dans les urines. A l'inverse si le pH est inférieur à 6 alors 30% de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. (15) Un pH urinaire acide assure donc une élimination plus importante de la méthadone sous forme inchangée et par extrapolation, une réduction de l'exposition au principe actif.

L'EDDP n'est pas réabsorbé et son excrétion est indépendante du pH urinaire. Pour un pH neutre et basique, L'EDDP est retrouvé en proportions plus importantes, cependant, en pH acide les quantités retrouvées sont équivalentes. (24) (25) (26) (27).

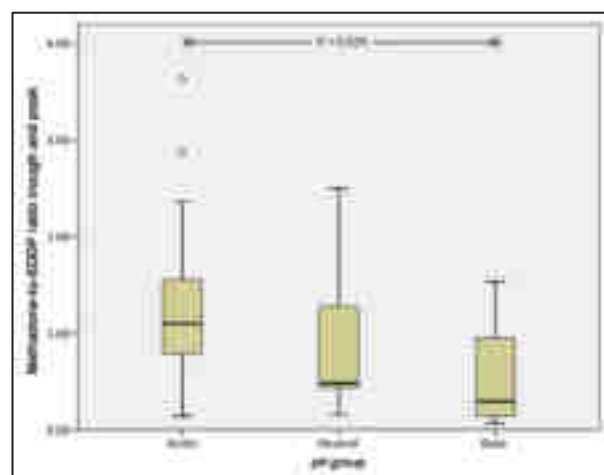


Figure 20 : Ratio Méthadone/EDDP pour différents pH urinaires selon Diong et al. (30)

5. Mésusage de la méthadone

a. Point épidémiologique sur le mésusage en France

Dès 2004, la HAS édite des recommandations de bon usage des MSO du fait de leurs propriétés addictives et du risque de mésusage qui résulte de leur popularisation.

D'après le dispositif OPPIDUM : 10,1% des utilisateurs ont obtenu de la méthadone illégalement en 2019 contre 5,9% en 2008 soit près du double. (28)

Depuis fin 2018, plusieurs sites TREND observent une amplification du phénomène d'injection de méthadone en gélule. Celui-ci reste peu répandu (notamment du fait de conditions de prescription plus restrictives que la forme sirop) et très spécifique aux usagers en grande précarité dont l'appétence pour la pratique s'explique par la proximité des effets avec le « flash » de l'héroïne(3). Les formes sirop et gélules sont toutefois présentées comme non injectables afin de contrecarrer tout détournement d'usage, leur injection provoquant des dommages physiques difficiles à réduire.

b. Poly-consommation : risques et surdosage

Les données d'addictovigilance concernant le mésusage de la méthadone mettent en avant une augmentation des surdosages et des complications sanitaires associées, chez les sujets sous traitement mais aussi les sujets naïfs dans les milieux festifs. (28) (29)

L'héroïne et la méthadone font partie des substances illicites dont la dépendance et les dommages physiques liés à sa consommation sont les plus importants.(24)

L'enquête DRAMES 2020, rapporte une augmentation de l'incidence de décès due aux médicaments de substitutions, avec des valeurs 7 fois plus élevées pour la méthadone que pour la buprénorphine. Le nombre de décès dus à la méthadone reste aussi supérieur à celui des autres stupéfiants, y compris l'héroïne et ce depuis 2012. (4) (30)



Figure 21: Décès imputables au MSO entre 2015 et 2020. (Source : Rapport DRAMES 2021)

Dans la majorité des cas graves, d'autres substances étaient consommées en parallèle :

- L'utilisation concomitante de benzodiazépines, d'alcool et d'autres sédatifs augmentent le risque de décès en aggravant la dépression respiratoire.
- Souvent utilisée pour gérer la « descente » de la cocaïne, ce type de consommation expose à un risque de torsade de pointe, tout comme une association à des antipsychotiques (chlorpromazine, sulpiride, pimozide, dropéridol, sultopride ...), des antidépresseurs (amitriptyline, désipramine, imipramine, nortriptyline), à des macrolides (érythromycine, clarithromycine), ou une pathologie cardiaque pré existante susceptible d'allonger le QT. (13)

Ce constat justifie la mise en place en laboratoire d'urgence d'un marqueur méthadone et/ou EDDP disponible 24h/24 dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage aux Urgences.

Une étude de la consommation des patients sous méthadone suivis au laboratoire a été réalisée dans le cadre de ce travail de thèse grâce aux résultats concomitants des autres tests du panel de « Toxicologie urinaire » du laboratoire incluant la cocaïne, les amphétamines, le cannabis, et les autres opiacés. Ces données seront détaillées dans la section résultats.

Il est fondamental d'atteindre un équilibre entre une efficacité thérapeutique assurant l'absence de syndrome de sevrage, la surveillance du risque de toxicité, en particulier l'allongement de l'intervalle QT et la prévention des risques de surdosage. Cet équilibre doit également prendre en considération la consommation concomitante d'autres drogues et/ou médicaments pouvant interagir avec la méthadone tout au long du traitement. (31)

6. Les différentes méthodes de dosage

a. Les matrices pour le suivi thérapeutique

- Urines :

Matrice de choix dans le dépistage de toxique, l'urine est non-invasive, simple et rapide à recueillir (hors situation d'anurie). Les molécules d'intérêt sont en général présentes en plus forte concentration que dans le sang et si ce n'est pas le cas, leurs métabolites y seront généralement retrouvés. Concernant la méthadone, le délai de positivité dans les urines varie entre 3 et 7 jours. (32)

Le délai de positivité de l'EDDP, quant à lui, est peu décrit dans la littérature, mais généralement considéré comme équivalent à celui de la méthadone. Notre expérience a montré par ailleurs que, dans une large majorité de cas, lorsque le dosage de méthadone urinaire saturait (concentration > 9999 ng/ml), celui de l'EDDP saturait également (concentration > 2000 ng/ml) (voir paragraphe IV.2.a: Concordance méthadone - métabolites)

L'analyse d'urines permet d'objectiver rapidement une prise concomitante d'opiacés ou d'héroïne, paramètres directement corrélés à l'efficacité du traitement.

L'échantillon d'urine reste cependant assez facilement falsifiable.

- Sang :

Bien que des techniques permettant de doser la méthadone dans le sang soient disponibles, elles sont plus complexes à mettre en pratique car les concentrations thérapeutiques en méthadone en phase d'équilibre (après un mois de traitement) sont comprises entre 400 ng/mL et 800 ng/mL (16), ce qui nécessite une détection de valeurs plus basses que celles dans les urines. Les méthodes sanguines sont donc principalement qualitatives ou semi-quantitatives.

Les concentrations d'EDDP dans le sang sont peu rapportées dans la littérature pour le suivi des patients, on préférera donc le dosage de méthadone qui, lui, a été amplement documenté. (30)

Par ailleurs, chez les patients toxicomanes, les ponctions veineuses peuvent s'avérer difficiles à réaliser en raison de l'état du capital veineux des patients. Enfin, l'utilisation d'aiguilles et de seringues pourraient susciter un état de manque ou une réaction aversive limitant ainsi la réalisation des bilans sanguins aux profits des urinaires. (22) Cette matrice reste malgré tout la plus fiable car non falsifiable.

b. Les méthodes de dosage urinaires

Pour établir la consommation illicite de drogues, un test de détection, généralement enzymatique, doit être suivi d'une méthode de confirmation, réalisé généralement à l'aide d'une technique chromatographique

- Méthodes immuno-enzymatiques :

Les automates de biochimie/immunoanalyse les plus couramment utilisés par les laboratoires permettent généralement une intégration en routine de divers test immuno-enzymatiques de détection de toxiques urinaires dont la méthadone et l'EDDP.

Grâce à leur automatisation, ces techniques offrent une série d'avantages comme une robustesse, une reproductibilité, une standardisation optimale, une gestion efficace des réactifs, ainsi que la capacité à traiter des volumes élevés d'échantillons.

Pour la méthadone, les techniques à révélation enzymatique les plus répandues sont les techniques **CEDIA** (Cloned Enzyme Donor ImmunoAssay), **EMIT** (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) et **DRI** (Diagnostic Reagents Inc enzyme immunoassay). Basés sur la reconnaissance de la méthadone par un anticorps spécifique, ces tests en phase homogène, ne nécessitant donc pas d'élimination des anticorps non liés via une étape de lavage supplémentaire, sont simples à mettre en place. L'anticorps, en se liant à l'analyte va permettre l'activation d'une enzyme qui transforme son substrat en produit coloré. La mesure de l'absorbance par spectrophotométrie sera donc corrélée à la quantité d'analyte. Grâce à une gamme de calibration, la mesure de l'absorbance permet ainsi d'obtenir un résultat quantitatif ou semi-quantitatif. Ces résultats sont exprimés par rapport à un seuil (Cut-off) pour lequel le fournisseur considère l'échantillon comme positif.

Parallèlement aux techniques précédemment listées, il existe également une technique de mesure de méthadone par un autre principe, la turbidimétrie. Il s'agit de la méthode **KIMS** (Kinetic Interaction of Microparticles in Solution). Cette méthode est basée sur la mesure de la vitesse d'agrégation de la méthadone avec son anticorps spécifique formant ainsi un trouble proportionnel à la concentration de l'analyte.

Pour le dosage du métabolite EDDP, des techniques **CEDIA**, **EMIT/DRI** existent également.

Limite des techniques immuno-enzymatiques :

- Le coût élevé et la stabilité parfois courte des réactifs.
- Potentielles réactions croisées et interférences : plus particulièrement avec des composés de même structure. Dans la littérature des interférences sur ces méthodes avec le vérapamil sont décrites générant ainsi des cas de faux positifs à la méthadone (33). D'autres molécules ont été rapportées comme interférant plus largement avec les tests de détection des opiacés : la rifampicine et les quinolones.

- Méthodes chromatographiques :

Considérées comme des méthodes de référence pour la quantification et l'identification des drogues et des médicaments, les techniques chromatographiques dites à hautes performances sont extrêmement sensibles et spécifiques. Pour la méthadone et l'EDDP, la détermination par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) ainsi que par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) est possible. L'identification et la quantification se base, pour ces technologies, sur la mesure et l'intégration d'un signal émis par une molécule de masse exacte. Grâce à la combinaison de l'équipement chromatographique (liquide ou gazeux) qui sépare les composés et du spectromètre de masse qui identifie et quantifie le composé d'intérêt, les interférences rapportées sont beaucoup moins importantes que pour les méthodes immuno-enzymatiques.

Limite des techniques chromatographiques :

- Technique nécessitant du personnel qualifié, une formation avancée et un entretien conséquent.
- Appareil coûteux et volumineux mais réactifs peu onéreux.
- Technique manuelle plus longue que l'immunodosage.
- Seulement partiellement automatisable
- Délai de rendu plus long non adapté à une instauration de traitement

Ainsi, bien que la chromatographie soit une méthode puissante et précise, elle exige des ressources, du temps et une expertise plus importante qu'en immunoanalyse pour être utilisée efficacement.

- Tests rapides immuno-chromatographique :

Largement utilisées dans les services d'urgences, d'addictologie ou encore par les forces de l'ordre, les techniques immunochromatographiques sont rapides et simples d'utilisation. L'analyte présent dans l'échantillon migre sur la plaque de chromatographie. Celui-ci entre en contact avec un anticorps (Ac) spécifique capable de fournir une réaction colorimétrique. Le complexe migre alors jusqu'à une bande d'anticorps reconnaissant le complexe analyte – Ac spécifiques : une réaction colorimétrique a lieu et une bande de couleur apparaît. Le reste des Ac spécifiques non liés seront retenus plus loin sur la plaque et fourniront la bande qui sert de contrôle.

Limite des méthodes immunochromatographiques :

- Interférences car se base sur une technique utilisant des anticorps
- Fenêtre de lecture limitée à quelques minutes
- Appréciation subjective du lecteur de la plaque, non standardisé
- Résultat qualitatif uniquement

NB : Autrefois utilisé aux urgences de Strasbourg, l'automate de biologie délocalisée Triage® consiste en un test immuno-chomatographique avec détection automatisée par fluorescence, ce qui permet d'éliminer certaines des subjectivités associées à la lecture manuelle des résultats et peut offrir une meilleure sensibilité et spécificité que les tests à bandelette plus classiques.

III. Matériel et méthode

- EDDP

Dans le cadre de ce travail, la mise en place du dosage d'EDDP a été réfléchi de manière à compléter le panel de suivi urinaire des patients sous méthadone adressés en majeure partie par l'Ithaque. Après avoir effectué la validation de méthode sur l'automate INDIKO (Thermo-Fisher), nous avons conduit une étude comparative des résultats Méthadone-EDDP sur des échantillons provenant du centre d'addictologie, conservés au laboratoire, au cours de l'année 2022-2023. Nous avons également comparé la méthode de dosage de l'EDDP sur INDIKO à celle disponible sur VISTA1500 (SIEMENS), ayant initialement le choix d'installer la méthode sur INDIKO ou VISTA.

- Autres toxiques (dont la méthadone)

Les examens toxicologiques urinaires sont réalisés au laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire de Haute-pierre en grande partie par méthode immuno-enzymatique qualitative (EMIT) sur l'automate VISTA 1500 (SIEMENS). Ce panel d'analyses inclut :

- Opiacés
- Amphétamines
- Cocaïne
- Cannabis
- Benzodiazépines
- Barbituriques
- Méthadone

Disponible 24h/24, il est utilisé à la fois pour le suivi des patients issus des centres d'addictologie et dans des contextes d'intoxications aux services d'urgences et de réanimation.

En complément de ces dosages et suite à un résultat positif pour les opiacés urinaires, une recherche d'héroïne urinaire via la détection du 6 mono-acetyl morphine (6-MAM) est déclenchée automatiquement et réalisée par méthode immuno-enzymatique (CEDIA) sur l'automate INDIKO. Cet automate n'opérant pas en continu, les dosages de 6-MAM sont réalisés en série, une fois par semaine. Enfin, pour compléter la gamme d'analyses

toxicologiques, le dosage de la buprénorphine urinaire est réalisé par le secteur pharmacologie du laboratoire à l'aide d'une méthode chromatographique ce qui implique une programmation des dosages en série une fois par semaine également.

Pour ce qui est du développement de l'analyse EDDP, deux méthodes immuno-enzymatiques distinctes ont été testées :

- Une méthode ARK, équivalent EMIT, sur dimension VISTA 1500 adaptées à un volume conséquent d'échantillon
- Une méthode CEDIA sur INDIKO permettant un dosage semi-quantitatif fiable et précis.

Chaque méthode présente ses propres avantages. Notre choix dépendra des besoins spécifiques du laboratoire et des critères de performances souhaités.

1. Dépistage urinaire méthadone sur dimension VISTA 1500

La recherche de méthadone fait partie du panel de toxicologie urinaire du laboratoire de biochimie de Strasbourg. Cette analyse constitue le seul moyen de suivi des patients sous méthadone jusqu'à présent. Le test utilisé est un test immuno-enzymatique en phase homogène : SYVA EMIT®II plus Methadone Assay dont le fournisseur du kit est SIEMENS.

- Principe :

Ce test implique une compétition pour un même anticorps monoclonal entre la méthadone de l'échantillon et la méthadone liée à de la G6PDH présente dans le réactif. Un anticorps lie le complexe méthadone-G6PDH du réactif. En présence de méthadone dans l'échantillon, celle-ci déloge le réactif de la liaison avec l'anticorps. La G6PDH est alors libérée et peut agir en tant qu'enzyme sur son substrat : le Glucose-6-phosphate (G6P) en phosphorylant par la même occasion le co-facteur NAD^+ et NADH, H^+ (Le G6P et le NAD^+ sont présents dans le deuxième flacon de réactif ajouté dans un second temps). La concentration de méthadone de l'échantillon est alors corrélée à l'absorbance à 340 nm mesurée par spectrophotométrie du NADH.

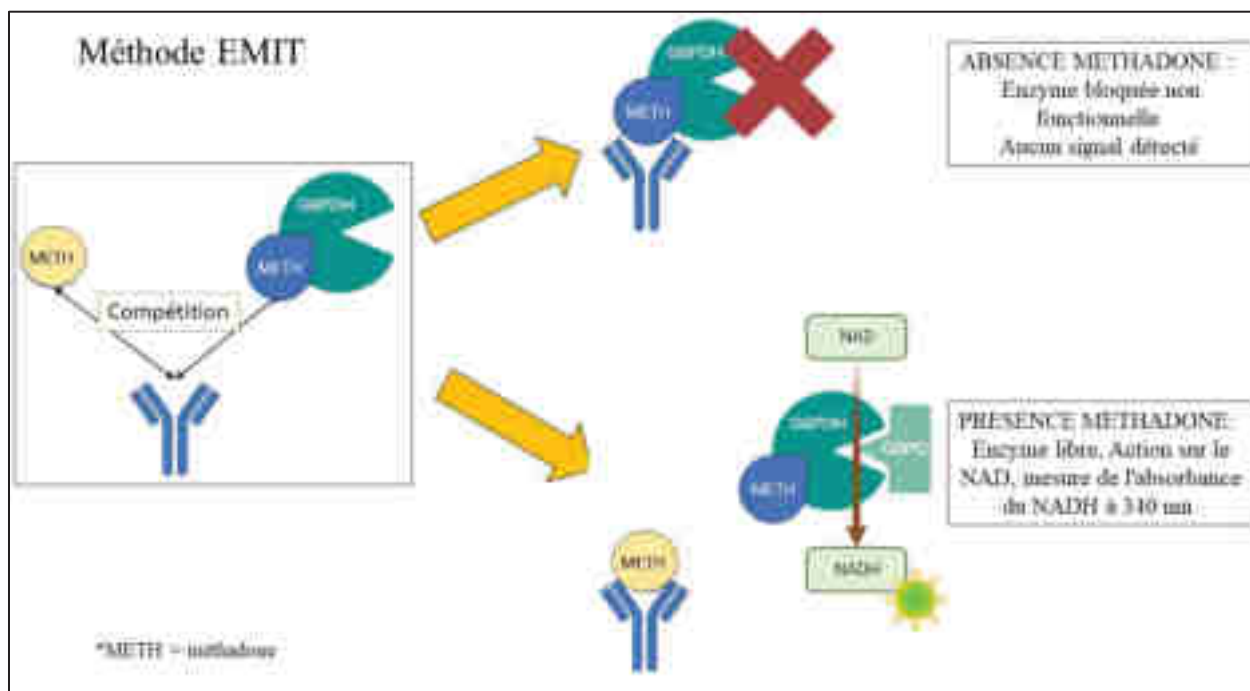


Figure 22 : Schéma représentatif de la méthode de dosage de la méthadone SYVA EMIT.

- Analytique :

En mode semi-quantitatif, deux points de calibrations sont nécessaires pour établir la droite de calibration : 0ng/mL et 1000 ng/mL.

Le cut-off de positivité est fixé à 300 ng/mL. Les échantillons dont la concentration est en dessous de ce seuil sont considérés comme négatifs, même si en réalité, de faibles traces peuvent parfois être détectées.

La limite de quantification est quant à elle définie à 107 ng/ml.

Les échantillons ayant une concentration supérieure à 900 ng/mL sont dilués automatiquement puis ré-analysés offrant une limite supérieure de linéarité à 9999 ng/mL.

Seuil de 300 ng/mL (N=67)	
Sensibilité	88 %
Spécificité	100 %

Tableau 1 : Résumé des valeurs de sensibilité et la spécificité calculées à partir des données fournisseurs du passage d'échantillons sur la méthode immuno-enzymatique face à une technique de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

2. Dépistage urinaire de l'EDDP sur dimension VISTA 1500.

Sur l'automate dimension VISTA 1500, une méthode EMIT est disponible via le kit ARK EDDP Assay de ARK Diagnostics.

- Principe :

Il s'agit d'un dosage immuno-enzymatique de phase homogène similaire à celui utilisé pour la méthadone, basé sur la compétition entre l'EDDP présent dans l'échantillon d'urine et l'EDDP lié à une enzyme G6PDH présente dans le réactif. En l'absence d'EDDP dans l'échantillon, le complexe G6PDH-EDDP du réactif est immobilisé par un anticorps. Cependant en présence d'EDDP, celui-ci entre en compétition au niveau du site de liaison de l'anticorps. Le complexe EDDP-G6PDH est alors libéré, l'enzyme G6PDH peut fonctionner et agir sur son substrat : le G6P et son co-facteur le NAD^+ rajouté dans un deuxième temps. L'augmentation de NADH fait varier l'absorbance à 340 nm. Celle-ci est donc proportionnelle à la quantité d'EDDP de l'échantillon.

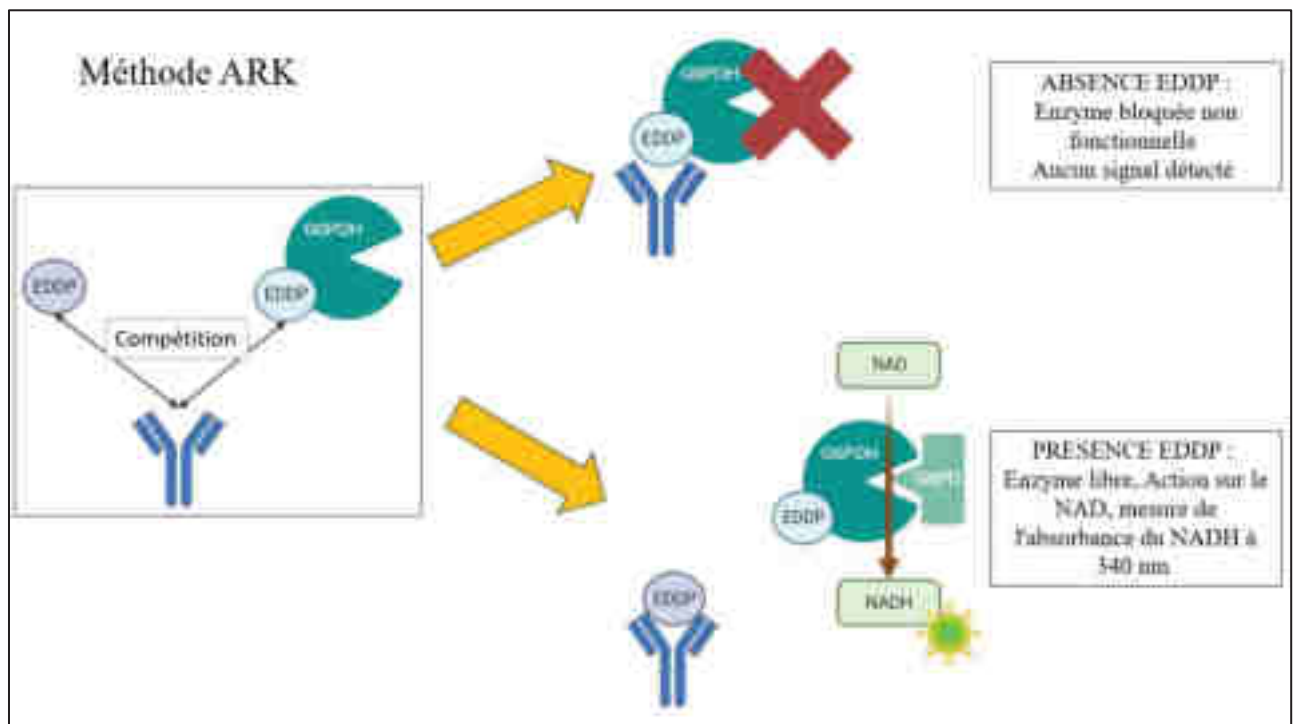


Figure 23 : Schéma représentatif de la méthode de dosage d'EDDP ARK.

- Analytique :

Le fournisseur recommande une analyse des échantillons dans les 7 jours s'ils sont conservés entre 2 à 8°C.

Le résultat fourni est qualitatif mais une calibration en deux points (0ng/mL et 1000 ng/mL) reste cependant nécessaire.

Deux seuils sont proposés par le fournisseur pour rendre les résultats qualitatifs : un seuil à 100 ng/mL et un seuil à 300 ng/mL. Le suivi thérapeutique consiste en un dépistage de la présence d'EDDP dans les urines. Le seuil le plus bas à 100 ng/mL présente des performances analytiques correspondant aux attentes du laboratoire. Un seuil à 300 ng/mL aurait son utilité pour des intoxications uniquement.

	Seuil de 100 ng/mL (N=109)	Seuil de 300 ng/mL (N=109)
Sensibilité	100 %	100 %
Spécificité	100 %	98%

Tableau 2: Résumé des valeurs de sensibilité et la spécificité calculées à partir des données fournisseurs du passage d'échantillons sur la méthode immuno-enzymatique face à une technique de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

3. Dépistage urinaire de l'EDDP sur INDIKO

A l'occasion de ce travail, le kit CEDIA métabolites de méthadone (EDDP) de Thermo Fisher a été mis en place sur l'analyseur INDIKO. Cet automate est déjà utilisé au laboratoire en toxicologie pour la détermination semi-quantitative de la 6-MAM (métabolite de l'héroïne) chez les patients dont le test de dépistage des opiacés s'avère positif sur VISTA.

- Principe :

Dosage immuno-enzymatique de phase homogène impliquant la reconstitution d'une forme active de l'enzyme β galactosidase à partir de 2 fragments inactifs mis en solution au départ.

Un de ces fragments est lié à de l'EDDP. Le complexe fragment-EDDP est ciblé par un anticorps de souris anti-EDDP. En présence d'EDDP dans l'urine, celui-ci va fixer l'anticorps de souris et le complexe fragment-EDDP sera alors libéré. Cette libération permet aux deux parties d'enzymes de s'associer et former l'enzyme pleinement fonctionnelle. Par la suite, le réactif chromogène (rouge de chlorophénol β D galactoside) sera hydrolysé par l'enzyme. Son chromophore sera alors libéré et l'absorbance mesurée par spectrophotométrie.

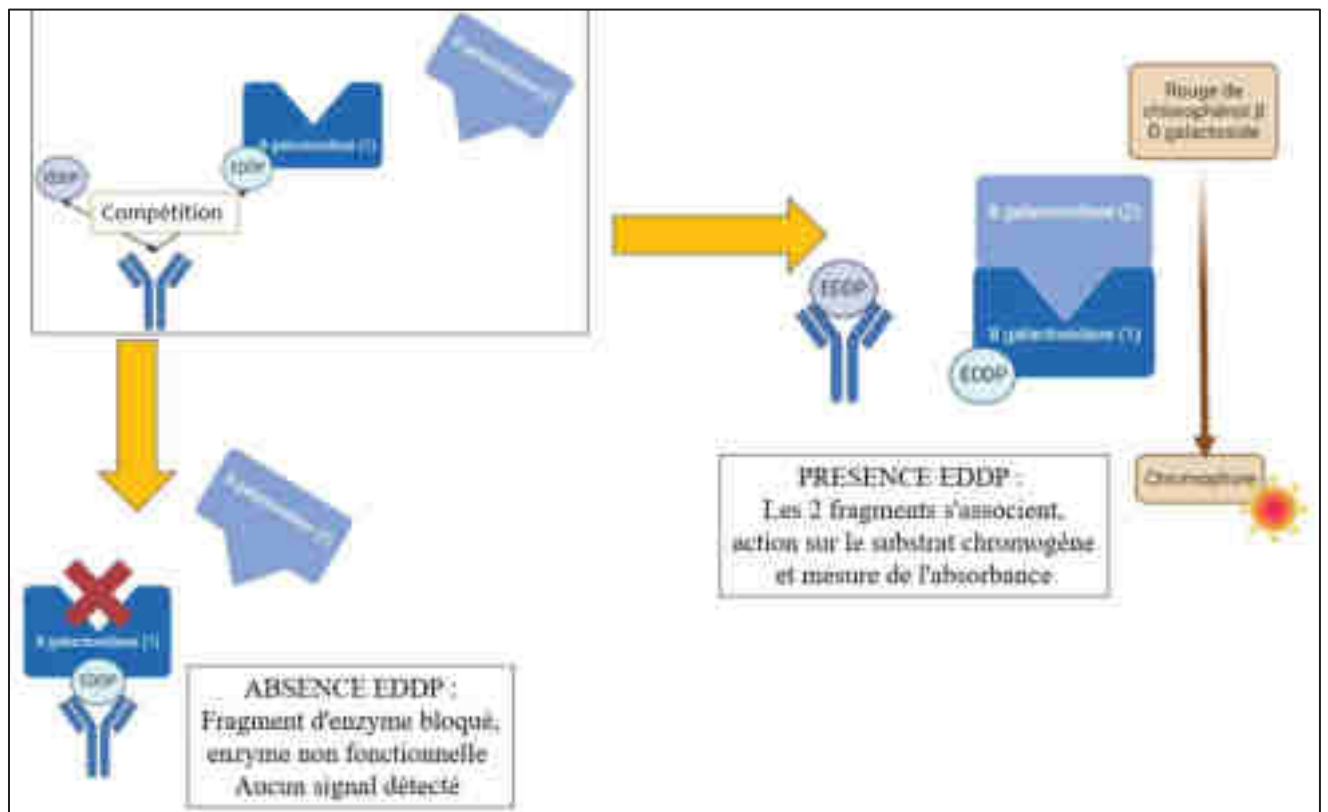


Figure 24 : Schéma représentatif de la méthode de dosage d'EDDP CEDIA

- Analytique :

Le fournisseur recommande une analyse des échantillons dans les 7 jours s'ils sont conservés à température ambiante et dans 2 mois s'ils sont conservés entre 2 et 8°C.

Une courbe de calibration établie en 4 points permet de rendre des résultats semi-quantitatifs : 0 ng/mL – 100 ng/mL – 500ng/mL – 2000 ng/mL.

La limite de détection du test est fixée à 20 ng/mL.

Deux seuils sont proposés par le fournisseur pour rendre les résultats qualitatifs : un seuil à 100 ng/mL et un seuil à 300 ng/mL. Cependant les données de sensibilité et spécificité sont fournies pour le Cut-off à 100 ng/mL uniquement :

Seuil de 100 ng/mL (N=200)	
Sensibilité	95 %
Spécificité	98 %

Tableau 3: Valeurs de sensibilité et la spécificité calculées à partir des données fournisseurs du passage d'échantillons sur la méthode immuno-enzymatique face à une méthode de référence : la chromatographie liquide.

L'analyse des caractéristiques techniques, résumées dans le tableau ci-dessous, combinées à l'utilisation des automates au sein du service, nous a conduit à retenir la méthode CEDIA sur l'analyseur INDIKO pour le reste du développement du dosage de l'EDDP.

	Méthode EMIT (VISTA1500)	Méthode CEDIA (INDIKO)
Délai de conservation de l'échantillon entre 2 et 8°C	1 semaine	2 mois
Cut off	100 ng/mL	100 ng/mL
Sensibilité	100 % (N=109)	100 % (N=200)
Spécificité	100 % (N=109)	98 % (N=200)
Réactifs	Stabilité : non renseignée Prêt à l'emploi	Stabilité : 60 j sur l'automate A reconstituer
Calibration	Durée de validité : 15 j Nb de points : 2 points	Durée de validité : 28 j Nb de points : 5 points
Interprétation	Qualitatifs uniquement	Semi- quantitatif

Tableau 4: Tableau comparatif des caractéristiques techniques des kits testés pour la mise en place de l'analyse EDDP.

IV. Résultats

1. Validation de la méthode

La validation de méthode CEDIA sur analyseur INDIKO a été réalisée en suivant le Guide Technique d'Accréditation de vérification (portée A) des méthodes de Biologie médicale (SH GTA 04 - Révision 02) pour méthode semi-quantitative.

Une analyse des risques a également été réalisée afin de limiter les risques liés à l'utilisation de ce nouvel examen.

a. Répétabilité

L'épreuve de répétabilité consiste à analyser à de nombreuses reprises un même échantillon dans les conditions suivantes : un seul opérateur, un même lot de réactif, une même calibration et dans un délai le plus court possible afin d'étudier les meilleures performances de la méthode analytique.

Deux niveaux de contrôles qualité interne (MAS™ DOA total niveau 2 et 3 Thermo Fisher Scientific) ont été analysés 30 fois chacun dans un délai le plus court possible. Les résultats sont repris dans le tableau 5 afin d'évaluer les coefficients de variation retrouvés en pratique réelle face aux données fournisseurs pour les deux niveaux.

REPETABILITE							
Applicable <input checked="" type="checkbox"/> ; non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>							
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne (ng/mL)	Ecart-type	CV (%)	CV (%) fournisseur*	CV (%) retenu par le laboratoire (fournisseur)	Conclusion
Niveau 2	30	95,93	2,34	2,44	5,8%	5,8%	Conforme
Niveau 3	30	154,5	3,6	2,3	5,0%	5,0%	Conforme

*Fiche technique fournisseur: Test CEDIA™ Mitochondries de la mitochondrie (EDIP)

Tableau 5 : Essai de répétabilité

Conclusion

Les CV retrouvés 2,4% pour le niveau 2 et 2,3% pour le niveau 3 sont conformes à ceux attendus, respectivement 5,8% et 5,0%.

b. Reproductibilité ou fidélité intermédiaire

L'essai de reproductibilité (ou fidélité intermédiaire) consiste à analyser un même échantillon en faisant varier au moins un des facteurs suivants : l'opérateur, le temps, les lots de réactifs, les étalonnages. Les valeurs des deux niveaux de CIQ passés à 30 moments différents sont analysées dans le tableau 6.

Pour ces tests, nous avons utilisé des CIQ différents que ceux utilisés pour la répétabilité. En effet, les valeurs mesurées de CIQ MAS DOA total se sont avérées trop élevées pour le seuil choisi à 100 ng/mL comme en témoignent les moyennes obtenues sur l'épreuve de répétabilité (niveaux 2 et 3 souvent positifs (> 100 ng/ml)).

En effet, en pratique courante, il est préférable de tester des CQ autour du seuil. De ce fait, les CIQ de la méthode ARK EDDP de Siemens ont été retenus car les valeurs rendues sont en phase avec nos attentes (1 positif et 1 négatif autour du seuil) : 75ng/L et 125ng/mL.

En parallèle de ces constatations, nous avons choisi d'instaurer une zone grise entre 90 et 110 ng/mL afin d'éviter des erreurs de rendu de résultat pour les valeurs proches du seuil.

Les CIQ étant passés une fois par série à raison d'une série par semaine, lors de la rédaction de ce manuscrit, les performances de la fidélité intermédiaire ont été calculées sur 15 points seulement.

FIDELITE INTERMEDIAIRE							
Applicable <input checked="" type="checkbox"/> : non applicable (à justifier) <input type="checkbox"/>							
Echantillons	Nombre de valeurs (N)	Moyenne (ng/mL)	Ecart-type	CV (%)	CV (%) fournisseur*	CV (%) retenu par le laboratoire	Conclusion
Niveau 1	15	78,8	7,01	9,0	3,0%	10,0%	Conforme
Niveau 2	15	121,3	12,7	10,0	4,1%	10,0%	Conforme

*Echelle technique fournisseur: Test CEIDIA™ Métabolites de la méthadone (EDDP)

Tableau 6 : Essai de reproductibilité

Conclusion

Les CV retrouvés à 9% pour le niveau 2 et 10% pour le niveau 3 sont conformes à ceux attendus soit 10% (données laboratoire) mais largement supérieurs à ceux du fournisseur (3,0 et 4,1%). Il sera nécessaire d'attendre d'avoir atteint au moins 30 points pour conclure définitivement et étudier pourquoi les performances de la méthode n'atteignent pas les attentes du fournisseur, bien que répondant à celles du laboratoire.

c. Comparaison entre les deux automates

La comparaison de deux méthodes permet d'évaluer la concordance des résultats fournis par celles-ci et d'identifier l'existence éventuelle d'un écart ou biais. Une cohorte de 43 échantillons a été constituée selon la concentration de méthadone :

- 5 échantillons négatifs
- 16 proches du seuil de positivité retenu pour la méthadone à 300 ng/mL
- 10 avec une concentration dépassant 300 ng/mL
- 10 dont la concentration en méthadone dépasse la gamme de calibration.

Les analyses ont démontré une parfaite corrélation entre les échantillons analysés pour l'EDDP par les deux méthodes : tous les échantillons négatifs sur un analyseur l'étaient également sur l'autre et tous les positifs l'étaient également sur les deux analyseurs.

Conclusion

Aucun résultat discordant n'a donc été observé. Les deux méthodes sont donc comparables.

d. Analyse des risques

Afin de réduire les risques inhérents aux analyses réalisées en laboratoire, une analyse des risques pour l'automate INDIKO a été réalisée en parallèle de la mise en place de l'analyse EDDP. Les principaux risques pour un laboratoire impliquent non seulement les résultats rendus (résultats erronés, identitovigilance, dérives des performances, habilitation du personnel ...) mais aussi la sécurité du personnel de laboratoire.

Nous avons utilisé une maquette polaire qui nous a permis d'identifier les risques, d'estimer le niveau du risque et les actions nécessaires à la maîtrise de ce risque.

L'analyse des risques a été réalisée selon la méthode classiquement employée, la méthode des 5M qui s'articule autour des points suivants :

- Matière : échantillons
- Milieu : environnement

- Main d'œuvre : le personnel de laboratoire
- Matériel : Automate INDIKO
- Méthode : EDDP CEDIA

Une fois les risques identifiés, nous avons estimé le niveau de risque en fonction de la gravité et de la fréquence.

La dernière étape de cette analyse de risque consiste en la définition d'actions préventives destinées à réduire les risques résiduels identifiés.

Conclusion

D'après notre analyse, cet automate ne présente pas de risque majeur, tous les risques sont considérés comme maîtrisés par le système de management qualité du laboratoire et du pôle de biologie. En vue d'assurer une amélioration continue, une revue *a minima* annuelle de l'analyse des risques sera effectuée, comprenant notamment l'analyse de l'efficacité des actions préventives mises en place, des performances de la méthode et des éventuels événements indésirables.

2. Analyses des données EDDP – Méthadone

Une fois l'évaluation des performances de la méthode de dosage EDDP sur INDIKO effectuée, nous avons entrepris une démarche en deux phases pour examiner l'intérêt du dosage de l'EDDP :

- Première étape : Analyse rétrospective

Nous nous sommes initialement intéressés aux échantillons d'urine conservés au laboratoire pour des patients chez qui un dosage de méthadone avait été prescrit au cours de l'année 2022. Cette analyse a permis de vérifier la concordance des résultats avec ceux obtenus précédemment et d'évaluer la fiabilité de notre méthode sur des échantillons stockés.

- Deuxième étape : Evaluation en routine

Dans un second temps à partir de mai 2023, donc après intégration de la méthode en routine, nous avons analysé les résultats d'EDDP, rendus en parallèle des résultats de méthadone demandés par les services d'addictologie. Cette étape était essentielle pour confirmer la

pertinence de notre méthode en conditions réelles et la cohérence par rapport aux demandes cliniques des services d'addictologie.

a. Etude des échantillons conservés au laboratoire

Au laboratoire, des échantillons d'urines provenant de deux centres d'addictologie, 71 % provenant de l'Ithaque, à la fois CSAPA et CAARUD, et 29 % provenant du CSAPA hospitalier, ont été analysés. L'objectif de cette analyse étant de mettre en parallèle les résultats EDDP et Méthadone.

Il est à noter que les échantillons des patients arrivant au laboratoire et suivis en CAARUD sont anonymes. Concernant la stabilité de la molécule d'EDDP, les données de la littérature rapportent une conservation acceptable à 6 mois dans l'urine avec un biais de -3% à 6 mois entre 2 et 8°C (34). Dans notre étude, certains des échantillons analysés étaient conservés depuis 10 mois. Bien que cette durée dépasse la période recommandée, les résultats obtenus peuvent toujours fournir des informations pertinentes, tout en gardant à l'esprit la potentialité d'un léger biais négatif.

- Concordance méthadone – métabolite :

En se basant sur les résultats de méthadone obtenus suite à la prescription, les patients ont été classés en cinq catégories en partant du postulat que la quantité de méthadone retrouvée dans les urines serait corrélée à la quantité d'EDDP (N= 46) :

- Groupe 1 : Concentration urinaire en méthadone < 107 ng/mL (N= 5)
- Groupe 2 : Concentration urinaire en méthadone entre 108 et 600 ng/mL: autour du seuil de positivité de la méthadone (300 ng/ml) (N= 12)
- Groupe 3 : Concentration urinaire en méthadone entre 600 et 2000 ng/mL (N= 8) : supérieur au seuil de positivité (300 ng/ml)
- Groupe 4 : Concentration urinaire en méthadone entre 2000 et 9998 ng/mL (N=11) : supérieur au seuil de positivité (300 ng/ml)
- Groupe 5 : Concentration urinaire en méthadone supérieure ou égale à 9999 ng/mL (limite de linéarité) (N= 10)

En raison du faible nombre d'échantillons provenant des centres d'addictologie pouvant composer le groupe 1, celui-ci a été complété avec des échantillons d'urine provenant des services d'urgences.

Aucune discordance entre les résultats méthadone et EDDP n'a été retrouvée dans le groupe 1.

Le groupe susceptible de montrer des résultats discordants est le groupe 2, proche du seuil de méthadone à 300 ng/mL. En effet, l'interprétation de résultats proches du seuil est plus délicate, nécessitant l'établissement d'une zone grise.

Dans ce groupe spécifique, 3 échantillons ont présenté des résultats qualitatifs de méthadone - EDDP discordants, en particulier méthadone négative et EDDP positif. L'explication de ces incohérences réside dans le fait que les concentrations en méthadone avoisinaient le seuil de 300ng/mL. Ces résultats sont à confronter aux données fournisseurs de sensibilité à 88% au seuil soit 12% des résultats rendus négatifs malgré la présence de méthadone.

Une étude du contexte clinique pour un des résultats discordant a pu être réalisée grâce à la collaboration des médecins du centre d'addictologie nous ayant adressé la demande. Ce résultat semble lié à une posologie de méthadone très faible prise par le patient. Cependant, il est à noter que la mesure d'EDDP est pour cet échantillon supérieure au seuil de 100 ng/mL ce qui confirme l'observance du patient.

Groupe proche du seuil	Numéro 6	341 POS	1251 POS
	Numéro 7	207 NEG	1174 POS
	Numéro 8	479 POS	>2000 POS
	Numéro 9	326 POS	299 POS
	Numéro 10	276 NEG	151 POS
	Numéro 11	592 POS	1880 POS
	Numéro 12	295 NEG	>2000 POS
	Numéro 13	434 POS	>2000 POS
	Numéro 14	464 POS	>2000 POS
	Numéro 15	801 POS	>2000 POS
	Numéro 16	541 POS	>2000 POS
	Numéro 17	400 POS	588 POS

Tableau 7 : Résultats de l'étude pour le groupe seuil en méthadone. (NEG : négatif, POS : Positif)

Dans les autres groupes de concentration supérieure, aucune discordance n'a été mise en évidence. Tous les échantillons étaient positifs en méthadone et EDDP.

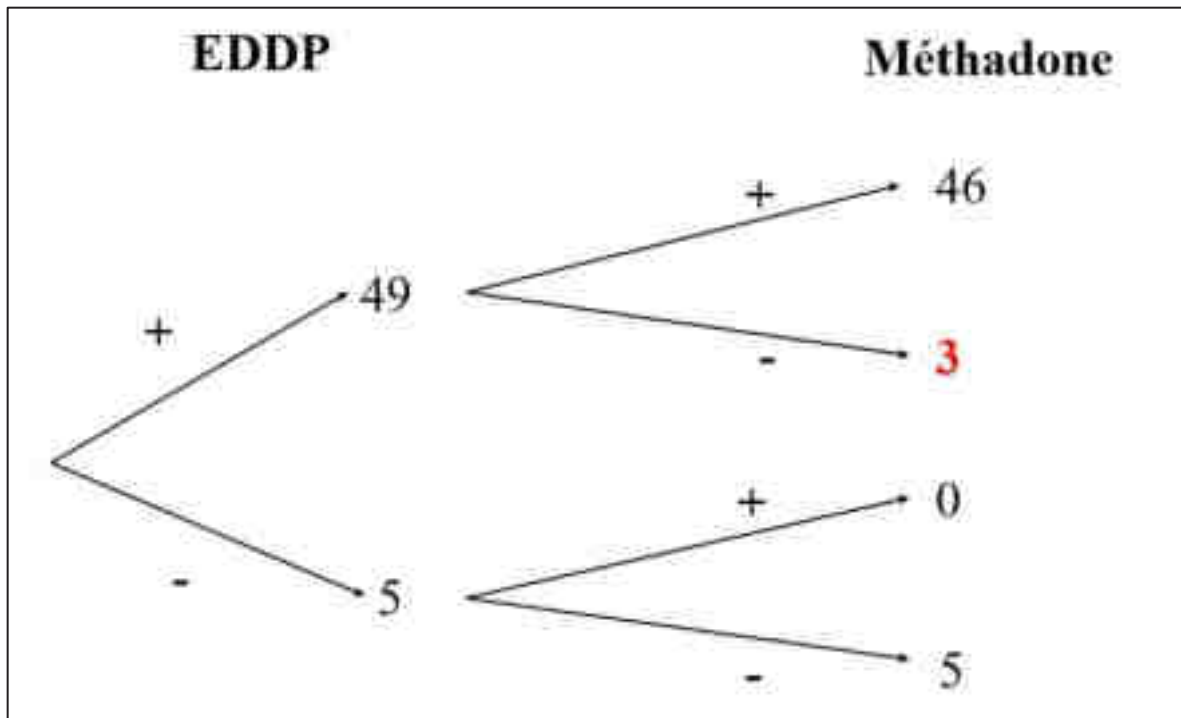


Figure 25 : Résultats de l'étude rétrospective

D'après nos tests préliminaires, la concentration de méthadone urinaire généralement retrouvée chez un patient observant est située au-delà de la limite de linéarité du test, soit 9999 ng/mL. Nous remarquons que la plus grande partie des patients ayant des concentrations de méthadone saturantes, présente aussi des concentrations en EDDP saturantes : 15 échantillons sur 18 saturants en méthadone.

Conclusion

L'intérêt de l'analyse concomitante de l'EDDP, réside dans les valeurs basses de méthadone proche du seuil. Nous devons évaluer si dans la pratique courante ces échantillons restent sporadiques ou s'ils sont retrouvés fréquemment. Bien que les tests de laboratoire soient robustes, ils doivent être interprétés dans le contexte du patient et en collaboration avec les cliniciens pour garantir une compréhension appropriée de la situation.

- Recherche d'adultération :

Pour le groupe 5, nous nous sommes intéressés à une possible adultération : la présence de méthadone en dose saturante et l'absence totale d'EDDP. Cependant, dans notre cohorte, aucun échantillon ne correspond à ces critères.

Afin de poursuivre nos investigations sur l'utilité du dosage de l'EDDP, nous avons cherché des échantillons pouvant suggérer une possible manipulation par ajout direct du MSO dans les urines conservées au laboratoire. A partir des échantillons à dose saturante en méthadone (Concentration >9999 ng/mL), nous avons étudié différentes spécificités pouvant amener à douter de l'authenticité de cet échantillon et ce à partir des résultats biologiques que nous possédions. Parmi elles figurent entre autres : une fluctuation des résultats de méthadone au cours du suivi urinaire, une consommation concomitante d'opiacés notamment de l'héroïne. Nous avons ainsi sélectionné 8 échantillons « douteux » sur les 85 urines saturées en méthadone.

Cependant les résultats ne témoignent pas d'une possible adultération : les résultats de méthadone et d'EDDP sont tous saturants.

Conclusion

Bien que la vigilance soit requise dans l'interprétation des résultats, cette étude n'a pas trouvé de preuve d'échantillons falsifiés. Ceci renforce l'idée d'authenticité des échantillons et de la fiabilité des résultats. Cette pratique semble donc plutôt en marge, mais ces résultats restent à confirmer sur le long terme.

- Etude des polyconsommations :

Découlant de notre recherche d'échantillons douteux, nous avons constaté une forte polyconsommation de drogues dans notre file active.

Les demandes de l'Ithaque, à la fois CSAPA et CAARUD, consistent en un bilan toxicologique large : Méthadone – Cocaïne – Cannabis – Opiacés hors MSO – Benzodiazépines – Amphétamines, parfois associé à une recherche de Buprénorphine et d'Héroïne et plus rarement une recherche de barbituriques et d'antidépresseurs.

Sur la période s'étendant du 01 janvier 2022 au 31 janvier 2023, 160 échantillons urinaires nous ont été adressés par ce centre de soin. Sur ces 160 échantillons, 84% sont retrouvés positifs à la méthadone. Pour ces échantillons positifs en méthadone, seuls 22% avaient des résultats négatifs au reste du panel toxicologique. Ainsi la grande majorité présente des traces d'au moins une autre substance du panel. Le profil de polyconsommateur retrouvé fait écho aux tendances épidémiologiques nationales présentées plus haut dans ce manuscrit.

En association à la méthadone, la cocaïne, le cannabis et les autres opiacés sont retrouvés en proportions comparables.

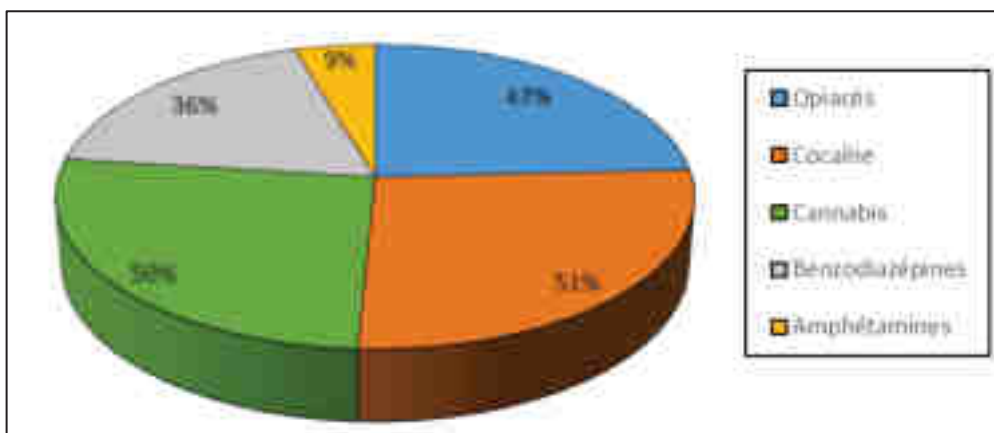


Figure 26: Drogues consommées en association avec la méthadone. Données issues des résultats urinaires transmis à l'Ithaque sur la période 01/01/2022 au 31/01/2023.

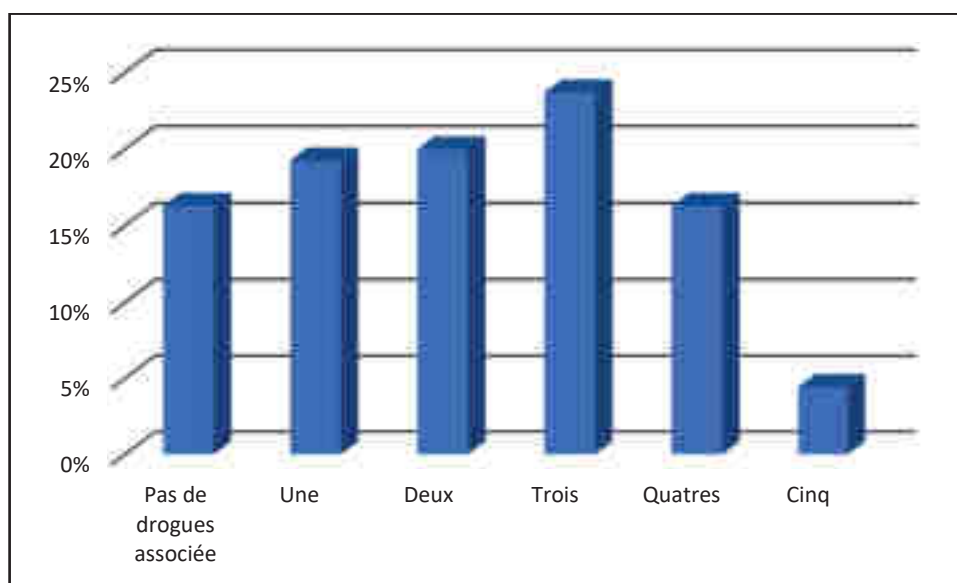


Figure 27: Nombre de substances psychoactives associée à la consommation de méthadone

Les profils sont cependant différents. Les consommateurs de cocaïne sont plus souvent associés à une consommation d'opiacés et vice versa. Pour exemple, tous les échantillons positifs à l'héroïne et à la méthadone en même temps sont aussi positifs à la cocaïne.

En revanche, ce phénomène est moins prononcé pour les consommateurs de cannabis, qui ne semblent pas privilégier une catégorie de drogue spécifique en complément de leur consommation.

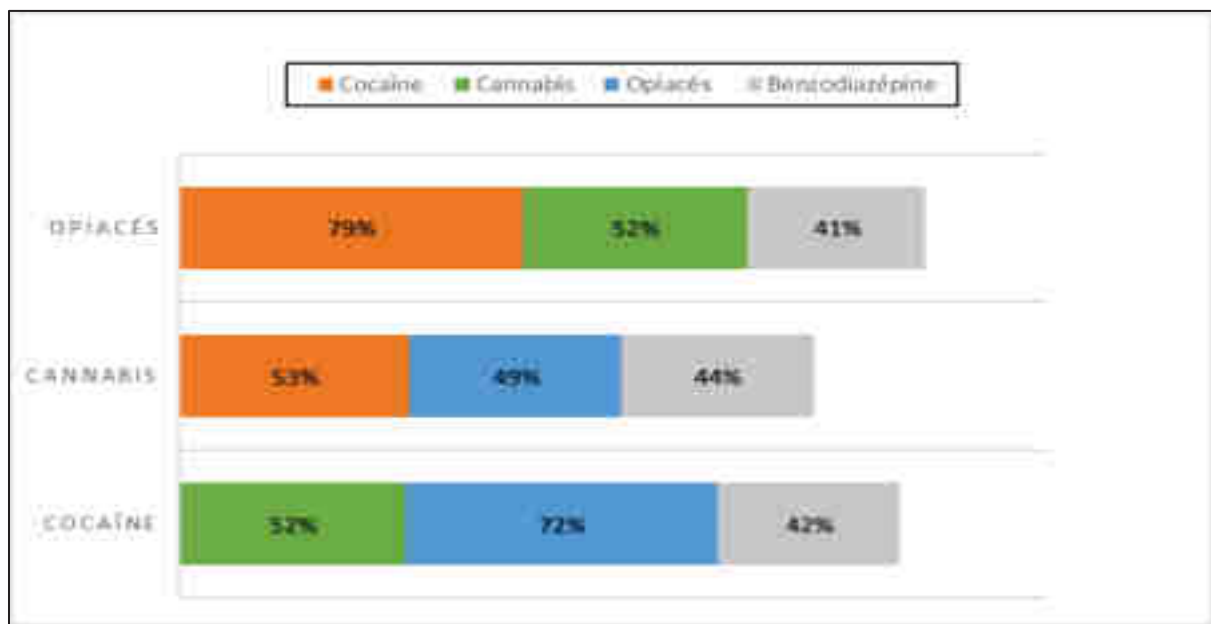


Figure 28: Drogues associées à la consommation d'autres drogues sur la population étudiée.

Il est crucial de souligner les dangers liés à une prise concomitante de cocaïne et de méthadone, notamment via l'allongement du QT et le risque de décès accru.

La consommation concomitante de benzodiazépine a aussi été mise en exergue dans cette analyse (36% des échantillons positifs en méthadone). Le risque de majoration de la dépression respiratoire chez ces patients est à prendre en compte.

Conclusion

Les tendances observées au sein de la population strasbourgeoise sont cohérentes avec ce qui est décrit au niveau national. Le dépistage de la méthadone/ EDDP disponible en urgence reste donc une nécessité pour ces cas. La méthode immuno-enzymatique permet d'avoir un

résultat plus fiable que les tests immuno-chromatographiques disponibles aux urgences. Aussi le résultat semi-quantitatif sera obtenu plus rapidement qu'avec une méthode chromatographique. Il donne une idée de l'imprégnation des patients dans un délai adapté à l'urgence de la situation.

Notre analyse présente malheureusement un biais de sélection important : elle se limite aux patients pour lesquels une analyse d'urine était requise dans leur protocole de soin. Par conséquent, la proportion de patients susceptibles d'être déviants serait possiblement plus élevée. De plus, un même patient peut être à l'origine de plusieurs échantillons ce qui augmente la proportion à retrouver des analyses en lien avec une polyconsommation : les 160 échantillons correspondent à une file active de 77 patients.

Dans la suite de notre exposé, nous nous intéresserons aux échantillons analysés une fois la méthode mise en routine.

b. Analyse des échantillons une fois la méthode mise en place

Il a été signalé aux centres d'addictologie en mai 2023 que le dosage de l'EDDP urinaire par méthode immuno-enzymatique était dorénavant disponible au laboratoire et que celui-ci serait réalisé dans un premier temps en parallèle pour toute demande de dosage de la méthadone.

Les premiers résultats sont exploités sur la période de mai à septembre 2023. Tout d'abord, les analyses d'EDDP étaient ajoutées quel que soit le service. Elles ont ensuite été restreintes aux demandes des centres d'addictologie.

Sur les 54 échantillons analysés, 1 résultat discordant, négatif en méthadone et positif en EDDP a été mis en évidence et aucun résultat témoignant d'une possible adultération n'a pu être mis en évidence (EDDP négatif et méthadone positif).

A nouveau, dans le contexte de suivi thérapeutique, nous remarquons que la majorité des patients saturants en méthadone (> 9999ng/mL) présentent des concentrations d'EDDP saturantes (>2000 ng/mL) : 9 résultats d'EDDP saturants sur 11 résultats en méthadone saturants.

Avec des concentrations en méthadone non saturantes mais positive, l'EDDP est souvent retrouvé en valeur saturantes : 6 échantillons saturants en EDDP sur 9 échantillons non saturants en méthadone.

Dans le contexte d'urgence, un cas provenant des urgences médico-chirurgicales de pédiatrie a été rapporté avec une concentration en méthadone à 815ng/mL et une concentration en EDDP à 1442 ng/mL.

Ceci témoigne d'une utilité du marqueur EDDP en service d'urgences.

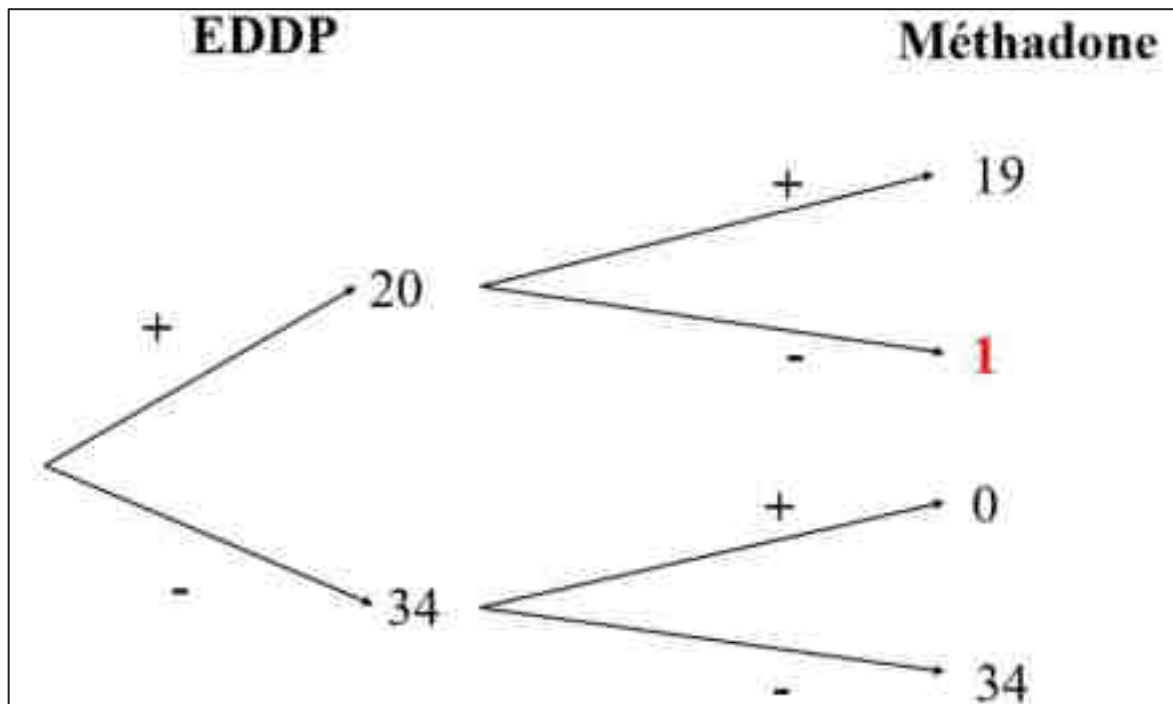


Figure 29: Résultats de l'étude prospective

Conclusion

Les résultats obtenus après le démarrage en routine de cette analyse confirment l'intérêt du marqueur EDDP pour le suivi des patients en protocole de traitement de substitution aux opiacés mais aussi dans des contextes d'urgence. Ce recueil de données sur 4 mois est cependant insuffisant pour conclure définitivement sur la stratégie à adopter par le laboratoire :

- L'instauration de l'analyse d'EDDP seule,
- Le maintien de l'analyse de la méthadone seule,
- L'association des deux analyses EDDP et méthadone.

Ces diverses options devront alors être étudiées en fonction du contexte : urgence ou suivi thérapeutique.

V. Discussion

D'après le dispositif DRAMES, la méthadone demeure la substance associée au plus grand nombre de décès en relation avec l'abus de substances et médicaments et ce nombre ne cesse d'augmenter depuis 2008. En 2019, seulement un tiers de ces sujets décédés à cause de la méthadone était sous traitement. Cette faible proportion illustre une obtention illicite conséquente et préoccupante de la méthadone et justifie sa surveillance rapprochée par les réseaux d'addictovigilance.

Les laboratoires de Biologie Médicale participent à cette veille sanitaire en fournissant les données relatives au dosage de cette substance que ce soit dans le sang ou dans l'urine. Initialement réservée au suivi des patients, l'indication de dépistage en médecine d'urgence de la méthadone et de son métabolite EDDP est d'autant plus d'actualité.

La mise en place du dosage EDDP et l'analyse de la concordance des résultats EDDP - Méthadone, contribuent au recueil d'informations permettant d'encadrer la prescription de cette molécule.

1. Aspects analytiques de la méthode de dosage urinaire de l'EDDP sur INDIKO

Les performances analytiques retrouvées lors de la validation de la méthode CEDIA sur automate INDIKO pour l'analyse de l'EDDP ont satisfait les exigences du laboratoire.

L'épreuve de répétabilité et de reproductibilité sont conformes aux attentes du laboratoire en méthode semi-quantitative. La sensibilité et la spécificité au seuil de 100 ng/mL offrent une méthode robuste.

La méthode EMIT sur Dimension VISTA pour l'analyse de l'EDDP affiche une concordance des résultats avec la méthode CEDIA INDIKO.

Ces méthodes enzymatiques sont toutefois soumises à des interférences avec des composés de structures similaires. Dans la littérature, des interférences avec la chlorpromazine, le citalopram, la doxylamine, la fluoxétine, la quétiapine, la sertraline sont rapportées avec les

tests CEDIA de détection de l'EDDP. Etonnement, le fournisseur n'indique cependant pas de réaction croisée avec ces molécules pour ce kit. D'autres composés, sans relation structurale, ont été testés par le fournisseur et donnent des résultats faussement négatifs à l'EDDP. Un maintien de l'analyse en parallèle de la méthadone pourrait palier à ces problèmes si ces interférences s'avéraient courantes en pratique clinique.

2. L'EDDP dans le suivi thérapeutique pharmacologique

Les patients nécessitant une prise en charge par médicament de substitution aux opiacés, présentent pour certains un historique de toxicomanie. Chez ces patients, il n'est pas rare de trouver une prescription concomitante de thérapies antivirale. Ces médicaments sont susceptibles d'interférer avec le TSO, induisant ainsi son métabolisme et diminuant potentiellement son effet thérapeutique. La présence d'une induction des cytochromes en cas de traitement des comorbidités psychiatriques par médicaments inducteurs ou en cas d'alcoolisme chronique est aussi fréquente chez ces patients.

Hors contexte de toxicomanie ou de comorbidités psychiatriques, les avancées en pharmacogénétiques ont permis d'identifier un profil de métaboliseur rapide associé aux génotypes des cytochromes P450.

Toutes ces situations amènent à un phénomène de métabolisme induit pour lequel, les concentrations en méthadone seront retrouvées plus faiblement au profit des concentrations en EDDP dont la formation sera favorisée par cette induction enzymatique.

Enfin, il est démontré que pour des patients sous faibles doses de méthadone (entre 5 et 10mg par jour), les tests immuno-enzymatiques détectent peu la méthadone urinaire du fait d'une sensibilité réduite. (35)

Les risques pour ces patients dont le résultat de méthadone est rendu faussement négatif sont multiples :

- Apparition de symptômes de sevrage et sensation d'insatisfaction du traitement. Cette perte d'efficacité peut être néfaste, encourageant notamment une reprise de la consommation d'opiacés.

- Perte de confiance du patient en l'équipe soignante lorsque les résultats ne reflètent pas la réalité de consommation du traitement, en plus d'une satisfaction incomplète du traitement.
- A l'inverse, méfiance de la part de l'équipe soignante qui peut, dans des cas extrêmes, décider de l'exclusion du patient du programme de soins en cas de soupçons de détournements.

La détection d'EDDP est de ce fait un moyen plus fiable de confirmer l'observance du patient. En effet, la plupart des patients avec des concentrations saturantes en méthadone présentent des concentrations saturantes en EDDP. A l'inverse, beaucoup d'échantillons méthadone "faible" présentent des concentrations saturantes en EDDP (> 2000ng/mL), ce qui témoigne d'une prise effective du TSO.

Nous n'avons pas retrouvé d'échantillons situés dans la zone grise de la méthode EDDP qui, de fait, présente peu de faux négatifs contrairement au test de détection de la méthadone.

Pour ce qui est des valeurs intermédiaires entre le seuil et la limite de linéarité, l'interprétation s'avère plus délicate. L'étude du ratio Méthadone/métabolite est largement documentée dans le sang. Les conclusions de ces études ne sont cependant pas unanimes notamment sur sa place dans l'adaptation posologique. Ce ratio ne se substitue en aucun cas à la recherche de la posologie adéquate guidée par la clinique du patient et il reste difficilement interprétable dans les urines. (24,27,36).

Ces résultats témoignent de l'influence et de la variabilité du métabolisme de la méthadone :

- Les interactions médicamenteuses ou avec d'autres toxiques sont nombreuses, tout comme les pathologies associées (cirrhose, insuffisance rénale), elles peuvent non seulement jouer sur le métabolisme, mais aussi sur la liaison aux protéines plasmatiques ou le pH urinaire. (22)
- Le délai entre le recueil d'urine et la prise du médicament : une prise rapprochée de l'examen urinaire pourra montrer des concentrations de méthadone plus élevées. (24)
- La phase du traitement : en phase d'initiation, le mécanisme d'auto-induction de la méthadone n'est pas encore en place, les concentrations d'EDDP sont plus faibles.
- La posologie de méthadone : le seuil de 300 ng/mL de la méthadone n'est pas adapté aux faibles posologies ou à une prise discontinuée de méthadone.

Une standardisation de l'interprétation s'avère complexe.

3. Adultération

Souvent échangée, troquée à partir de stock et de surplus accumulés par des patients substitués, qui ne consomment pas la totalité de ce qui leur a été prescrit et délivré, la méthadone est un médicament source d'abus.

Ce trafic donne lieu à une possible falsification des urines afin de continuer à obtenir son traitement. Ainsi, afin de lutter contre l'adultération des urines, des mesures doivent être respectées lors du recueil des échantillons.

En premier lieu, il faut s'assurer que le sujet ne trouvera dans le local aucune substance pouvant lui servir à adultérer son échantillon (eau des toilettes colorée, robinet et savon à l'extérieur etc...) L'aspect de l'échantillon doit être étudié après recueil pour déceler une anomalie : persistance de mousse, couleur de l'échantillon, précipitation. La température doit être comprise entre 32°C et 38°C dans un délai de 4 minutes. Elle doit persister au-delà de 33°C pendant plus de 15min.

Dans un second temps, une mesure du pH, de la densité et de la créatinine urinaire peut donner des indications sur une possible adultération : (33) (12)

- Un pH supérieur à 11 ou plus bas que 3 (Normales entre 4.5 et 8)
- Une densité supérieure à 1.020 ou inférieure à 1.002.
- Une valeur de créatinine urinaire inférieure à 20mg/dL signe une possible dilution *in vivo* ou *in vitro* Une valeur de créatinine urinaire de moins de 5mg/dL n'est pas compatible avec la physiologie humaine.

Ces paramètres ont été regroupés dans des outils de détection simples et rapides à type de bandelettes : Intect7 Urine Adulteration®, MASK Ultrascreen (Kacey Inc.), Adulta Check 4® et Adulta Check 6®.

Cependant, il est aisé de trouver sur internet une multitude de moyens permettant de fournir un échantillon d'urine falsifié, gardé au chaud, contenant des oxydants qui peuvent interférer avec les tests de dépistage (The Urinator™, the Whizzinator™, Urine Luck™, Klear™ ...) Ces dispositifs illégaux sont utilisés pour les demandes des services pénitentiaires d'insertion et probation, une restitution du permis de conduire, le dopage sportif, etc... mais sont aussi susceptibles d'être retrouvés chez les patients sous TSO. Ces substances interfèrent principalement avec les tests de détection des opiacés et du cannabis. (37)

Il est aussi à noter que ces paramètres peuvent être modifiés par d'autres facteurs qui ne sont pas illégaux : des pathologies, un régime alimentaire particulier, d'autres médicaments ...

Plus spécifiquement l'ajout d'adultérant (comme les nitrites, les oxydants), peut être décelé via des méthodes chromatographiques par identification des produits de réactions adultérant - drogue consommée par le toxicomane. (38)

Enfin, en ce qui concerne l'ajout de MSO aux urines, le dosage du médicament de substitution et de son métabolite prouve l'absorption du médicament par l'organisme. Des échantillons à concentrations élevées de molécule mère en l'absence totale de leurs métabolites témoignent d'un possible ajout post collecte. Dans le cadre de la méthadone, c'est sa détection sans son métabolite EDDP qui alerte le clinicien. Les deux dosages vont donc de pair.

La substitution de l'urine par celle d'une tierce personne reste cependant difficilement détectable en analysant seul l'échantillon d'urine.

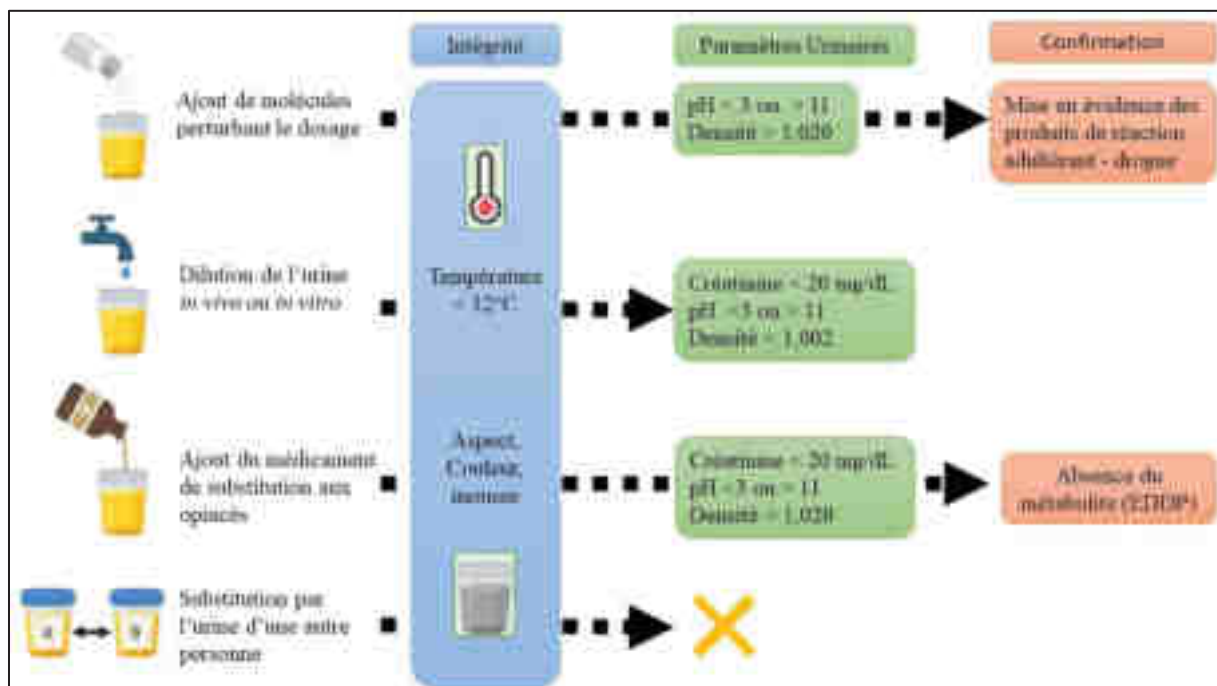


Figure 30 : Schéma représentatif des différents types d'adultération et leur mise en évidence.

Dès lors qu'un résultat affirme une falsification des échantillons, une évaluation de suivi du patient doit être réalisée.

Le praticien pourra alors décider de l'arrêt ou la réduction des doses de médicament à prendre à la maison, une augmentation des séances de conseils et de groupes de pairs, une fréquence plus accrue de tests urinaires. Associé à des signes avant-coureurs d'échappement thérapeutique et surtout de détournement du MSO, le praticien peut également envisager une suspension temporaire du programme de soin.

L'adultération implique une perte du lien de confiance entre le patient et l'équipe soignante. Le but des tests urinaires est avant tout d'accompagner le patient dans son processus de guérison et non de le surveiller dans une optique punitive.

Afin d'affiner l'interprétation du résultat, une mesure des paramètres urinaires cités : pH, densité et créatinine pourrait être réalisée dans un second temps.

Ces analyses pourront être étendues aux demandes des services, dès lors que le recueil des urines semble douteux ou en cas de doutes du clinicien à l'adhésion du traitement basés sur d'autres critères du suivi.

4. Limites de l'étude

Les tests de détection de la méthadone ont été effectués dès la réception de l'échantillon. L'analyse de l'EDDP s'est faite initialement de manière rétrospective, avec un délai de conservation des urines pouvant s'étendre jusqu'à 10 mois. Malgré ce délai, les résultats d'EDDP n'ont pas été en dessous du seuil de 100ng/mL. Une formation d'EDDP à partir de la méthadone au fil du temps est peu probable, cette réaction chimique impliquant une cyclisation et une N-déméthylation. Cependant, l'apparition de substances interférentes peut impacter nos résultats.

Une absence de données sur la posologie, les co-prescriptions, les pathologies et le délai entre la prise de méthadone et le recueil ne permet pas une exploitation complète des résultats.

Enfin, des antécédents sur les paramètres urinaires utiles à déceler une adultération (pH, densité et créatinine urinaire) permettraient de déterminer « une base » pour le suivi du patient afin de pouvoir les comparer à ceux de l'échantillon douteux. Cette notion implique un nombre plus élevé d'analyses urinaires, ce qui est très difficile à instaurer en pratique quotidienne.

5. Perspectives d'amélioration

Les données recueillies dans ce manuscrit nous orientent sur la place du dosage de l'EDDP dans le parcours de soins en addictologie mais aussi en tant qu'analyse à délai de rendu rapide en situation d'urgence.

D'une part, dans le contexte de suivi thérapeutique des patients en traitement de substitution aux opiacés par la méthadone, le marqueur EDDP utilisé seul, confirme l'observance du patient. Le risque de rendre un résultat faussement négatif en méthadone est majoritairement décrit dans notre étude. Le suivi urinaire via le paramètre EDDP semble donc plus approprié.

En outre, une analyse conjointe méthadone et EDDP a son intérêt dans la recherche d'une possible adultération. Ce phénomène s'avère cependant peu fréquent, la falsification des urines pouvant être détectée avant l'envoi de l'échantillon au laboratoire. De plus la détermination du pH urinaire et de la densité urinaire ne sont pour l'instant pas intégrés en routine au laboratoire.

En dernier lieu, lors d'une situation urgente, la détection du métabolite se révèle être tout aussi pertinente que celle de la molécule mère.

Une stratégie possible en tenant compte de ces conclusions consiste à :

- Garder la méthadone en paramètre de rendu rapide pour les situations d'urgences.
- Utiliser l'EDDP pour le suivi thérapeutique des patients car ces résultats ont un moindre degré d'urgence, autorisant des analyses en série comme c'est le cas aujourd'hui.
- Ajouter le dosage de méthadone en cas de suspicion d'adultération de l'échantillon.

Ces paramètres sont susceptibles d'évoluer selon les changements d'automates prévus au laboratoire avec par exemple une adaptation préférentielle de l'analyse d'EDDP disponible 24h sur 24 et l'ajout de l'analyse de la méthadone sur demande.

Conclusion

En vue de ma spécialisation en maquette pharmacologie – toxicologie du DES de biologie médicale, ce travail m'a permis d'approfondir mes connaissances tant sur l'épidémiologie propre au contexte des opiacés mais aussi sur l'organisation des soins en addictologie ainsi que sur la variabilité inter-individuelle de pharmacocinétique de ce traitement.

De plus, la mise en place de l'analyse sur l'automate à travers la validation de méthode intègre le versant analytique inhérent à la profession de biologiste. Cette étude constitue une première approche des problématiques en lien avec le développement de nouvelles méthodes en accord avec le processus qualité suivi par le laboratoire.

Enfin, l'exploitation des données a abouti à me familiariser avec ce dosage et à replacer son intérêt clinico-biologique. La stratégie du laboratoire quant à son utilisation reste à préciser en continuant à exploiter plus de données en accord avec les besoins des cliniciens.

Références

1. World Drug Report 2021. United Nation Office on Drugs and Crime. Juin 2021. Chapitre 3: Drug market trends: cannabis,opioïds
2. World Drug Report 2022. United Nation Office on Drugs and Crime. Juin 2022. Executive summary and Policy implications French
3. Le Nézet O. Martinez M. Gérome C. Gandilhon M. Janssen E. (OFDT) .2021. Drugs Workbook : Usages de substances illicites France.
4. Brisacier AC. Tableau de bord : traitements de substitution aux opioïdes. OFDT. sept 2020.
5. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Opioids: health and social responses [Internet] 2021 [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/273937>
6. Palle C, OFDT. Les personnes accueillies dans les CSAPA Situation en 2019 et évolution 2015-2019. août 2021;OFDT Tendances n°146.
7. Cadet-Taïrou A. Janssen E. Guilbaud F. , OFDT. Profils et pratiques des usagers reçus en CAARUD en 2019. déc 2020;Tendances n°142.
8. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 14 mai 2023]. Recommandations Dépendance aux opiacés (traitement de substitution). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dependance-aux-opiaces-traitement-de-substitution-1696.html>
9. Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonnes pratiques: Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. mars 2022.
10. Haute Autorité de santé: Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Conférence de consensus 23 et 24 juin 2004. Lyon (ENS)
11. Recommandations ordinales Ordre national des médecins et Ordre national des pharmaciens : Prescription et dispensation des médicaments de substitution aux opiacés. octobre 2017.
12. Nations Unies. Méthodes recommandées pour la détection et le dosage de l'héroïne, de la cocaïne, des amphétamines et dérivés substitués au niveau du noyau aromatique dans les échantillons biologiques;(Manuel à l'usage des laboratoires nationaux). New York, 2007
13. Vazquez V. Gury C. Laqueille X. Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique. *L'Encéphale*, 2006 ; 32 : p.478-486, cahier 1
14. Overholser B. Foster D. Opioid Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions. *Am J Manag Care*. sept 2011;17: p.276-287

15. Kreutzwiser D, Tawfic QA. Methadone for Pain Management : A Pharmacotherapeutic Review. *CNS Drugs*. août 2020;34(8): p.827-839.
16. Caer Y., Gebraud C. Instauration du traitement et adaptation de la posologie de méthadone dans le traitement de substitution opiacée. Réseau synergie ville -hôpital. Flyer n°49, décembre 2012 . Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/therapeutiques/substitut-methadone/743-instauration-du-traitement-et-adaptation-de-la-posologie-de-methadone-dans-le-traitement-de-substitution-opiacee.html>
17. Rostami-Hodjegan A, Wolff K, Hay AWM, Raistrick D, Calvert R, Tucker GT. Population pharmacokinetics of methadone in opiate users: characterization of time-dependent changes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;48(1): p.43-52.
18. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (2021), *Rapport européen sur les drogues 2021: Tendances et évolutions*, Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg.
19. Donna A. Volpe, Yun Xu. Methadone Metabolism and Drug-Drug Interactions: In Vitro and In Vivo Literature Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; p.1-9.
20. Résumé des caractéristiques du produit - METHADONE AP-HP 20 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63009443&typedoc=R>
21. Kreutzwiser D. Tawfic Q. Methadone fro Pain Management : A Pharmacotherapeutic Review. *CNS Drugs*. juin 2020 volume 34, p.827–839
22. Moolchan ET, Umbricht A, Epstein D. Therapeutic drug monitoring in methadone maintenance: Choosing a matrix. *Journal of addictive diseases*. 2001;20(2): p.55-73.
23. Wong AK, Somogyi AA, Rubio J, Philip J. The Role of Pharmacogenomics in Opioid Prescribing. *Curr Treat Options Oncol*. août 2022;23(10):p.1353-1369.
24. Diong SH, Mohd Yusoff NS, Sim MS, Raja Aziddin RE, Chik Z, Rajan P, et al. Quantitation of Methadone and Metabolite in Patients under Maintenance Treatment. *Journal of Analytical Toxicology*. 1 déc 2014;38(9): p.660-666.
25. Nilsson MI, Widerlöv E, Meresaar U, Änggärd E. Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;22(4): p.337-342.
26. Parant F. Dépistage de l'EDDP urinaire (métabolite de la méthadone) par méthode immuno-enzymatique. 2003 mai. Conférence en CSAPA.
27. George S, Braithwaite RA. A Pilot Study to Determine the Usefulness of the Urinary Excretion of Methadone and its Primary Metabolite (EDDP) as Potential Markers of Compliance in Methadone Detoxification Programs. *Journal of Analytical Toxicology*. 1 mars 1999;23(2): p81-85.
28. Suivi national d'addictovigilance sur la méthadone: Rapport d'expertise novembre 2019 Centre d'Addictovigilance de Marseille [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur:

<https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2022/05/20201013-rapport-methadone-ceip-novembre-2019.pdf>

29. OFDT et ARS : Addictions en Grand-Est Consommations de substances psychoactives et offre médicosociale. Mai 2017. [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxcp5.pdf>
30. Principaux résultats enquête DRAMES 2020. CEIP-A - CHU de Grenoble.
31. Frauger E, Fouilhé Sam-Laï N, Mallaret M, Micallef J. Améliorer la balance bénéfiques/risques de la méthadone en respectant ses spécificités pharmacologiques. *Thérapies*. 1 juin 2019;74(3): p.383-388.
32. Le dépistage des drogues - Tableau des durées de positivité des drogues. Drogues info services. 1 septembre 2023
33. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. *Mayo Clin Proc*. janv 2008;83(1): p.66-76.
34. Gonzales E, Ng G, Pesce A, West C, West R, Mikel C, et al. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta*. févr 2013;416: p80-85.
35. George S, Parmar S, Meadway C, Braithwaite RA. Application and validation of a urinary methadone metabolite (EDDP) immunoassay to monitor methadone compliance. *Ann Clin Biochem*. mai 2000;37 (Pt 3): p.350-354.
36. Bernard JP, Opdal MS, Karinen R, Mørland J, Khiabani HZ. Relationship between methadone and EDDP (2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine) in urine samples from Norwegian prisons. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2007;63(8): p.777-782.
37. Jaffee WB, Trucco E, Levy S, Weiss RD. Is this urine really negative? A systematic review of tampering methods in urine drug screening and testing. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 1 juill 2007;33(1): p.33-42.
38. Fu S. Adulterants in Urine Drug Testing. *Adv Clin Chem*. 2016;76:p.123-163.

LE DOSAGE URINAIRE DE L'EDDP AU LABORATOIRE : MISE EN PLACE DU TEST, ÉTUDES DES PERFORMANCES ANALYTIQUES ET DE SON INTÉRÊT DANS LE SUIVI DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS

Résumé :

Le suivi urinaire des patients sous traitement de substitution aux opiacés fait partie inhérente du parcours de soins. En proposant le dosage urinaire complémentaire de l'EDDP, métabolite principal de la méthadone, le laboratoire offre au clinicien un paramètre de suivi supplémentaire que le dosage de la méthadone classique. Après avoir mis en place le dosage et rédigé les documents qualités requis, nous avons détaillé les performances analytiques. Ensuite nous avons replacé son utilisation dans le contexte de suivi des patients des services d'addictologies. Une réflexion quant à l'utilisation conjointe méthadone-EDDP ou EDDP seule a été menée. La pertinence de ce paramètre en contexte de mésusage reste cependant à définir.

URINARY EDDP MEASUREMENT: ANALYTICAL PERFORMANCE STUDIES AND ITS USEFULNESS IN MONITORING PATIENTS ON OPIATE SUBSTITUTION THERAPY

Urinary monitoring of patients undergoing opiate substitution therapy is part of the treatment process. By offering a complementary urinary assay for EDDP, the main metabolite of methadone, the laboratory provides clinicians with an additional monitoring parameter to that of the classic methadone assay. After setting up the assay and detailing its analytical performance, we defined its use in the context of monitoring patients. We studied whether simultaneous detection of methadone and EDDP or EDDP alone would be appropriate. However, its usefulness in the context of misuse remains to be defined.

Mots clés : Méthadone – EDDP – Performances analytiques