

SUIVI NATIONAL D'ADDICTOVIGILANCE DE LA MÉTHADONE

Centre d'Addictovigilance rapporteur : Centre d'Addictovigilance de Marseille
Service de Pharmacologie clinique, Hôpital de la Timone, CHU de Marseille, AP-HM
Institut de Neurosciences des Systèmes - Inserm UMR1106 - Aix-Marseille Université



Centre d'Addictovigilance relecteur : Centre d'Addictovigilance de Grenoble
Coordonnateur National du dispositif DRAMES,
CHU de Grenoble-Alpes



Le Réseau Français d'Addictovigilance : Les 13 Centres d'Addictovigilance de Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Poitiers et Toulouse

Site : <http://www.addictovigilance.fr/>



RAPPORT D'EXPERTISE NOVEMBRE 2019

Ce rapport a été présenté au Comité scientifique permanent « Psychotropes, stupéfiants et addictions » du 06 février 2020

METHADONE AP-HP 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, gélule

CHLORHYDRATE DE METHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5 ml, 20 mg/15 ml, 40 mg/15 ml, 60 mg/15 ml, sirop en récipient unidose

METHADONE A.P.-H.P. 1,33 mg/ml, sirop

Date d'ouverture du Suivi national/Enquête/Point	15 avril 2008
Centre d'Addictovigilance rapporteur	Centre d'Addictovigilance de Marseille
Centre d'Addictovigilance Relecteur	Centre d'Addictovigilance de Grenoble
Nom du ou des laboratoires	APHP (titulaire) / Bouchara-Recordati (exploitant)
Date(s) de présentation antérieure en Comité technique des CEIP-A/ commission des stupéfiants et psychotropes	Comité Technique : 16/09/1999 ;18/01/2001 ;19/09/2002 ; 21/11/2002 ;25/05/2004 ;24/11/2005 ; 22/01/2008 ;18/03/2008 ;28/05/2009 ; 01/04/2010 ; 22/09/2011 ; 17/01/2013 ; 13/02/2014 ; 19/11/2015 ; 11/01/18 Commission Stupéfiants et Psychotropes: 27/06/2001 ;15/12/2005 ; 23/04/2009 ; 29/04/2010 ; 20/10/2011 ; 19/09/2013 ; 20/03/2014 ; 10/2014 ; 04/02/2016 ; 1/02/2018 ; 21/06/2018

TABLE DES MATIERES

1	Historique/Contexte/Objectif.....	9
1.1	Historique.....	9
1.2	Contexte.....	11
1.3	Objectifs.....	12
2	Méthodes.....	12
2.1	Données du laboratoire.....	12
2.2	Méthodologie de recherche via le réseau d'addictovigilance.....	12
2.3	Méthodologie de recherche dans la BNPV.....	13
3	Résultats.....	13
3.1	Résultats du suivi national.....	13
3.1.1	Observations Cliniques d'addictovigilance.....	13
3.1.1.1	Cas notifiés aux Centres d'Addictovigilance.....	13
3.1.1.2	Cas notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance :.....	20
3.1.1.3	Cas notifiés au laboratoire.....	21
3.1.2	Données des outils spécifiques du réseau d'addictovigilance.....	22
3.1.2.1	Résultats issus du dispositif DRAMES.....	22
3.1.2.2	Données issues du dispositif OPPIDUM.....	27
3.1.2.3	Résultats issus du dispositif OSIAP :.....	30
3.1.2.4	Résultats issus du dispositif Soumission chimique.....	30
3.1.3	Autres données d'intérêt.....	30
3.1.3.1	Utilisation de la méthadone hors AMM, survenue de surdosage hors contexte d'abus et autres données d'intérêt.....	30
3.1.3.2	Données des CAPTV.....	31
3.1.3.3	Résultats issus du PMSI.....	31
3.1.3.4	Données d'utilisation de la Naloxone.....	31
3.1.3.5	Données des salles de consommation.....	32
3.1.3.6	Données de l'OCLAESP.....	32
3.1.3.7	Données de l'assurance maladie : projet UTOPIA.....	32
3.1.3.8	Contexte international.....	33
4	Discussion des résultats.....	36
5	Conclusions et propositions du centre d'Addictovigilance.....	41
6	Références bibliographiques.....	43
7	ANNEXES.....	49
7.1	Historique-récapitulatif du suivi national d'addictovigilance.....	49
7.2	Communication du réseau Français d'Addictovigilance.....	52
7.3	Mesures de réductions des overdoses présentées lors de la CSP d'octobre 2018.....	54
7.4	ANNEXE NOTS.....	57
7.4.1	11 ans de suivi.....	57
7.4.2	Bilans des suivis de la 10 ^{ème} et 11 ^{ème} année.....	58
7.4.3	Focus consommation non quotidienne de méthadone.....	59
7.4.4	Récapitulatifs des principaux signes cliniques.....	60
7.5	ANNEXE OPPIDUM.....	64
7.6	ANNEXE DRAMES.....	65
7.7	ANNEXE : Alerte de la FDA en 2006.....	67

ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance

CAP : Centre Anti-Poison

CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CT : Comité Technique

CNSP : Commission Nationale Stupéfiants et Psychotropes

CPD : conditions de prescriptions et de délivrances

CSP : Commission Stupéfiants et Psychotropes

CSP-A : Comité Scientifique Permanent Psychotropes, Stupéfiants et Addictions

CSAPA : Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie en ambulatoire

DIVAS : Divers et Autres Signaux

DRAMES : Décès en Relation Avec les Médicaments Et les Substances

IMV : Intoxication Médicamenteuse Volontaire

MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives

NOT'S : Notifications Spontanées

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

PGR : Plan de Gestion des Risques

PPMV : Primo Prescription de Méthadone en médecine de Ville

SAI : Sans Autre Identification

SPA : Substance Psychoactive

SFETD : Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur

TC : TéléConférence

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

La méthadone est un médicament utile et important dans la prise en charge de la substitution aux opiacés (inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé). En raison de ses spécificités pharmacologiques et du risque de surdosage (agoniste complet des récepteurs opiacés de type μ ; effet dépressif respiratoire et sédatif ; risque d'accumulation dans les graisses avec un relargage pouvant entraîner un surdosage à distances des premières prises ; effet cardiovasculaire ; effet hypoglycémiant dose dépendant ; effet sérotoninergique par inhibition de la recapture de la sérotonine ; demi-vie variable et longue ; métabolisme hépatique et une variabilité interindividuelle et intra-individuelle) ses modalités d'accès étaient encadrées dès la commercialisation de la méthadone sirop. En Avril 2008, la commercialisation de la méthadone gélule® a été accompagnée de la mise en place d'un Plan de Gestion des Risques visant à minimiser les risques de décès et de surdosage, d'intoxication accidentelle, d'abus, d'usage détourné et de trafic. Un suivi national d'addictovigilance synthétisé par des rapports d'Addictovigilance périodiques, répétés a été mis en place afin d'évaluer les risques liés à cette molécule. Le dernier rapport a été présenté en 2018 à l'ANSM (Comité technique, Commission Nationale Stupéfiants psychotropes, Journée partenariale MSO) et avait alerté sur une évolution de la situation sanitaire avec la méthadone (décès, complications sanitaires graves, obtention illégale,...).

Ce rapport intègre les dernières données médico-pharmacologiques d'addictovigilance recueillies et analysées sur la méthadone pour la période du 16 avril 2017 au 15 avril 2019, ainsi que celles des 11 ans de suivi (avril 2008-avril 2019).

Une approche multi-sources à partir des dispositifs de pharmacosurveillance et de veille sanitaire du Réseau Français d'Addictovigilance (notifications spontanées « NOTS », OSIAP, OPPIDUM, DRAMES, soumission chimique) a été effectuée afin de décrire les caractéristiques de consommation de la méthadone et les complications sanitaires associées. Cette approche a été complétée par les données transmises par le laboratoire, les données de la BNPV et analysée également au regard de la littérature scientifique.

Durant ces 11 ans, le nombre de patients sous méthadone a augmenté pour atteindre 65 573 patients en avril 2019 dont 70% sous la forme gélule (+62% entre 2009 et 2018).

En parallèle, une très nette augmentation des indicateurs d'abus et usage détourné est observé, en particulier sur ces deux dernières années.

Les notifications spontanées issus quasi exclusivement du Réseau Français d'Addictovigilance ont augmenté en particulier ces dernières années avec un cumulé de 1 322 cas d'avril 2008 à avril 2019 (le nombre de notifications a été multiplié par 7 entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année). Rien que sur la période avril 2017-avril 2019, 518 cas ont été notifiés au réseau français d'Addictovigilance (soit sur cette période de 2 ans : 39% de la totalité des cas recensés pendant les 11 ans de suivi). Durant cette même période, 38 cas ont été également notifiés au laboratoire et 17 cas au réseau français de Pharmacovigilance.

L'évaluation de l'ensemble de ces observations cliniques met en évidence une augmentation :

- des cas concernant une obtention illégale de méthadone (cette période de 2 ans représente 32% de la totalité des 591 cas analysés sur les 11 ans de suivi ; multiplié par 4 entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année) ;
- du nombre de sujets ayant consommé la méthadone de façon non quotidienne (consommation occasionnelle/par des sujets naïfs/irrégulière) (39% de la totalité des 289 cas ; multiplié par 9 entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année) ;
- des injections de méthadone en particulier de la forme gélule (49% de la totalité des 115 cas ; multiplié par 5 entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année) ;
- des cas graves ayant nécessité une prise en charge hospitalière (47% de la totalité des 521 cas ; multipliés par 12 entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année), une administration de naloxone (56% de la totalité des 188 cas ; multipliée par 11 entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année) et conduit à 14 décès (non inclus dans le dispositif DRAMES) (42% de la totalité des 33 cas de décès)

L'analyse médicale et pharmacologique de ces observations cliniques d'addictovigilance met en avant :

- une augmentation des surdosages et des complications sanitaires graves avec des cas de coma profond (représentant un tiers des surdosages durant la 11^{ème} année), des cas d'arrêt cardio-respiratoire, de défaillance multiviscérale, quelques cas d'encéphalopathie (dont certaines retardées) et quelques cas

d'allongement du QT et de torsade de pointe; ces complications ayant entraîné des séjours long en réanimation, voire des décès.

- Ces surdosages peuvent survenir dans différents contextes : i) instauration d'un traitement par méthadone ; ii) sujets sous protocole méthadone ayant surconsommé sa méthadone ; iii) sujets sous protocole dans un contexte de polyconsommation ; iv) sujets naïfs, consommation dans un contexte festif/récréatif ; v) consommateur de rue qui alterne avec d'autres opioïdes ; vi) quelques cas d'injection intraveineuse de méthadone ; vii) d'autres contextes comme par exemple gérer la descente de cocaïne.

- Dans la majorité des cas graves, d'autres substances psychoactives étaient consommées (88% des surdosages) en particulier d'autres déprimeurs respiratoires comme l'alcool (41% des surdosages durant la 11ème année), des benzodiazépines (57% des surdosages ; pour certains sujets, plusieurs benzodiazépines prescrites étaient associées au surdosage en méthadone), d'autres opiacés (25% des surdosages) ; quelques cas de surdosages en association avec la quétiapine ; consommation importante de cocaïne/crack (38% des surdosages). Cette consommation de méthadone associée à la cocaïne est suivie de tableaux cliniques sévères.

- D'autres cas de prise en charge hospitalière sont liés à des complications infectieuses et dermatologiques après injection de méthadone ou à des syndromes de sevrage provoqués par l'usage d'autres médicaments qu'ils soient agoniste partiel ou antagonistes opioïde μ (comme par exemple buprénorphine, naltrexone, nalmeferone, naloxégol).

Le dispositif OPPIDUM (usagers des CSAPA, CAARUD,...) met en évidence :

- l'augmentation de l'obtention illégale de méthadone (5,9% des consommateurs de méthadone l'ont obtenu illégalement en 2008 versus 12,2% en 2018 ; tendance observée pour la méthadone sirop et gélule)

- les pourcentages les plus élevés de consommation associée d'héroïne (en 2018, 26% des sujets sous protocole sirop et 16% des sujets sous protocole gélule ont également consommé de l'héroïne dans la semaine), de prise concomitante d'alcool (en 2018, 22% des sujets sous protocole sirop et 21% des sujets sous protocole gélule) et de cocaïne/crack (en 2018, 24% des sujets sous protocole sirop et 19% des sujets sous protocole gélule). De plus environ 20% des sujets sont également consommateurs de benzodiazépines (tendance stable depuis plusieurs années) et on observe une augmentation des sujets ayant une dépendance alcoolique (environ 20% des sujets en 2018).

D'après le dispositif DRAMES :

- Le nombre de décès (confirmation analytique) impliquant la méthadone est croissant avec un total de 1 111 décès sur 10 ans.

- La méthadone est toujours la substance la plus impliquée dans les décès et en 2017 on observe le nombre le plus élevé de décès où la méthadone est impliquée, et ce depuis 2008 (n=160 en 2017).

- Parmi les sujets décédés, environ 1/3 étaient sous protocole méthadone (dans les autres cas l'information n'est pas connue ou le sujet n'était pas sous protocole).

- On observe une inquiétante augmentation des décès avec méthadone et cocaïne (multiplié par 2,3 entre 2015 et 2016).

- L'estimation du taux de décès par méthadone est de 2,7 décès pour 1000 patients exposés. Ce taux de décès pour 1000 patients exposés par méthadone est 8 fois plus élevé que le taux de décès pour 1000 patients exposés par buprénorphine et 4,5 fois plus élevé que le taux de décès pour 1000 consommateurs d'héroïne.

Les données mettent en évidence des cas d'utilisation de la méthadone comme traitement substitutif des pharmacodépendances aux médicaments antalgiques opioïdes, des prescriptions de méthadone, hors AMM, dans le traitement de la douleur, prescriptions qui, de surcroît, dans certains cas ne respectent pas les recommandations de l'Afssaps de 2010 (douleurs rebelles en situation palliative avancée) : des surdosages sont survenus dans ce contexte. Les données nationales du PMSI montrent également une progression constante de 2004 à 2017 des hospitalisations en lien avec la méthadone, avec pour l'année 2017 3 fois plus d'hospitalisation en lien avec la méthadone qu'avec l'héroïne (5,4 pour 1 000 000 sujets versus 1,5 pour 1 000 000 sujets).

Outre la discussion sur l'augmentation du nombre de patients traités par méthadone dans le cadre d'une dépendance majeure aux opioïdes (médicamenteux ou illicites) et sur l'augmentation de l'accessibilité de la méthadone depuis plusieurs années, il faut rappeler que la spécialité Zoryon® a obtenu en mai 2019 une AMM dans le traitement de fond de douleurs, d'origine cancéreuse, modérées à sévères non soulagées de façon adéquate par d'autres opioïdes

de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs. On sait qu'aux Etats-Unis, l'utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur a contribué à l'épidémie d'overdoses liées aux opioïdes (Rudd et al 2016, FDA alerte 2006, Jones et al 2016). Alors que la méthadone ne représentait que 2% du volume global des prescriptions d'opioïdes en 2009, elle était impliquée dans environ 30% des décès (Jones et al 2016).

En conclusion, si la mise en place d'un traitement par méthadone est un facteur protecteur du risque de surdosage chez des sujets dépendant aux opioïdes dans le cadre d'un protocole personnalisé de prise en charge sanitaire et sociale, ses caractéristiques pharmacologiques nécessitent la vigilance de tous. Les principaux faits marquants de ce bilan d'addictovigilance sont :

- l'augmentation du nombre de patients sous méthadone et une proportion de patients toujours plus importante sous méthadone gélule que sous sirop ;
- une poursuite de l'augmentation d'indicateurs d'abus et détournement de la méthadone (obtention illégale, consommation par des sujets naïfs/occasionnels, consommations associées d'autres opiacés/alcool, injections...) exposant les patients à des complications sanitaires graves (prise en charge hospitalière, surdosage, décès). Ces indicateurs sont en nette augmentation, ces deux dernières années, avec en particulier une augmentation des complications sanitaires graves (coma profond, arrêt cardio respiratoire, défaillance multiviscérale, encéphalopathie et décès...). En 2017, dans l'étude DRAMES, le nombre de décès pour lesquels la méthadone est impliquée est le plus élevé, et ce depuis 2008. Les surdosages et les décès ne surviennent pas uniquement chez des consommateurs occasionnels mais également chez des sujets sous protocole de substitution méthadone ou dans un contexte de douleurs et résultent de différents facteurs (surconsommation, polyconsommation, injection, sujet naïf...)
- L'augmentation de la consommation associée de cocaïne/crack. Cette association potentialise le risque de torsade de pointe de la méthadone, conduit à des tableaux cliniques complexes et sévères. Le nombre de décès liés à l'association cocaïne+méthadone a été multiplié par 2.
- L'utilisation de méthadone comme traitement substitutif des pharmacodépendances aux antalgiques opioïdes et dans la prise en charge de la douleur (douleurs rebelles en soins palliatifs ou hors soins palliatif) avec des cas de surdosage

Les surdosages et les décès peuvent être évitables grâce à différentes mesures qui doivent être prises de façon urgente.

Devant l'ampleur des données de ce nouveau rapport, le rapporteur renouvelle, comme lors de son précédent rapport, plusieurs propositions pour une meilleure utilisation de la méthadone au bénéfice du patient avec une prise en charge personnalisée et mieux sécuriser la prescription, la délivrance et les modalités de consommation:

1/ Il est URGENT de faire une information d'ADDICTOVIGILANCE basée sur les travaux du réseau Français d'Addictovigilance auprès de la communauté médicale, les CSAPA, les CAARUD et également les associations d'usagers et les patients.

Cette communication pharmacologique et médicale sera adaptée en fonction du public destiné (communauté médicale et patients/usagers) et doit insister sur :

- Les spécificités pharmacologiques de la méthadone,
- L'augmentation de l'abus et du détournement de la méthadone,
- Les risques sanitaires graves associés (surdosages et décès)
- Les facteurs de risques de surdosages
- Les signes de surdosage
- La nécessité de diffuser la naloxone auprès des consommateurs de méthadone et leur entourage ; la nécessité de réitérer les doses de naloxone en cas de surdosage en fonction du contexte clinique en raison de la demi-vie longue de la méthadone
- Rappeler les nombreuses interactions de la méthadone avec :
 - Les substances connues pour allonger l'intervalle QT (comme la cocaïne, certains antipsychotiques...),

- Les antagonistes ou agonistes partiels opioïdes
- Les dépresseurs du système nerveux central
- Les inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (dont la quétiapine)
- Ne pas banaliser la prescription de méthadone et évaluer régulièrement les modalités de consommation de la méthadone par le patient à chaque consultation
- Intérêt d'encadrer les modalités de prescription et de délivrance

Pour mémoire les derniers messages d'informations auprès des professionnels de santé réalisés par l'ANSM sont :
En 2011 : lettre aux professionnels de santé du laboratoire (sur les intoxications pédiatriques, la contre-indication avec naltrexone et les modifications du cadre de prescription de la gélule) et relayée par l'ANSM « Informations de sécurité - Lettres aux professionnels de santé Méthadone AP-HP, sirop
En 2014 : Point d'Information de l'ANSM : Modification de la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone AP-HP, gélule

Dans ce contexte, le réseau Français d'addictovigilance a sensibilisé la communauté médicale par différents vecteurs (Bulletins d'Addictovigilance, publications, communication congrès)

2/ Mettre en place un groupe de travail pluridisciplinaire pour établir une mise au point sur l'initiation et le suivi des patients sous méthadone afin d'assurer le bon usage de la méthadone.

3/ Mettre en place des recommandations sur la prise en charge des dépendances aux antalgiques opioïdes (diminution de doses ; mise en place d'un MSO : lequel ? comment ? modalités de surveillance...)

4/ Améliorer l'accessibilité de la naloxone auprès de tous les consommateurs (patients et usagers) de méthadone et de leurs proches et accentuer la communication sur les modalités d'usage de la naloxone (identifier les obstacles identifiés lors de la mise à disposition de la naloxone par voie nasale)

5/ Mieux connaître les circonstances de décès en France : (sujet naïf, consommateur occasionnel de méthadone ou consommateurs dans le cadre d'un protocole de soins ? Et si le sujet est sous traitement : quel est le motif de prescription et à quel moment du traitement le décès est survenu ?). Le moyen le plus efficace serait de lever l'anonymat pour retracer le parcours de chaque sujet à partir des données de prescriptions et de délivrances disponibles via l'assurance maladie et les structures spécialisées

6/ Evaluer l'utilisation de la méthadone prescrite dans le cas précis des addictions aux antalgiques opioïdes médicamenteux par le biais d'une étude ad-hoc auprès des addictologues et assurer un suivi rapproché des utilisations de méthadone lors de sa prescription pour le traitement de la douleur par une double approche (à l'initiation via une étude ad-hoc auprès des équipes hospitalières spécialistes et un suivi des consommations à partir des bases de données de l'assurance maladie).

7/ Concernant le RCP, rajouter les interactions avec la quétiapine et la cocaïne et le risque d'encéphalopathie retardée dans la rubrique des effets indésirables

8/ Maintien du suivi d'Addictovigilance de la méthadone

9/ Ouverture du suivi national d'Addictovigilance de la nouvelle spécialité de Méthadone indiquée chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagées de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs. Le patient doit être hospitalisé lors de la phase de titration.

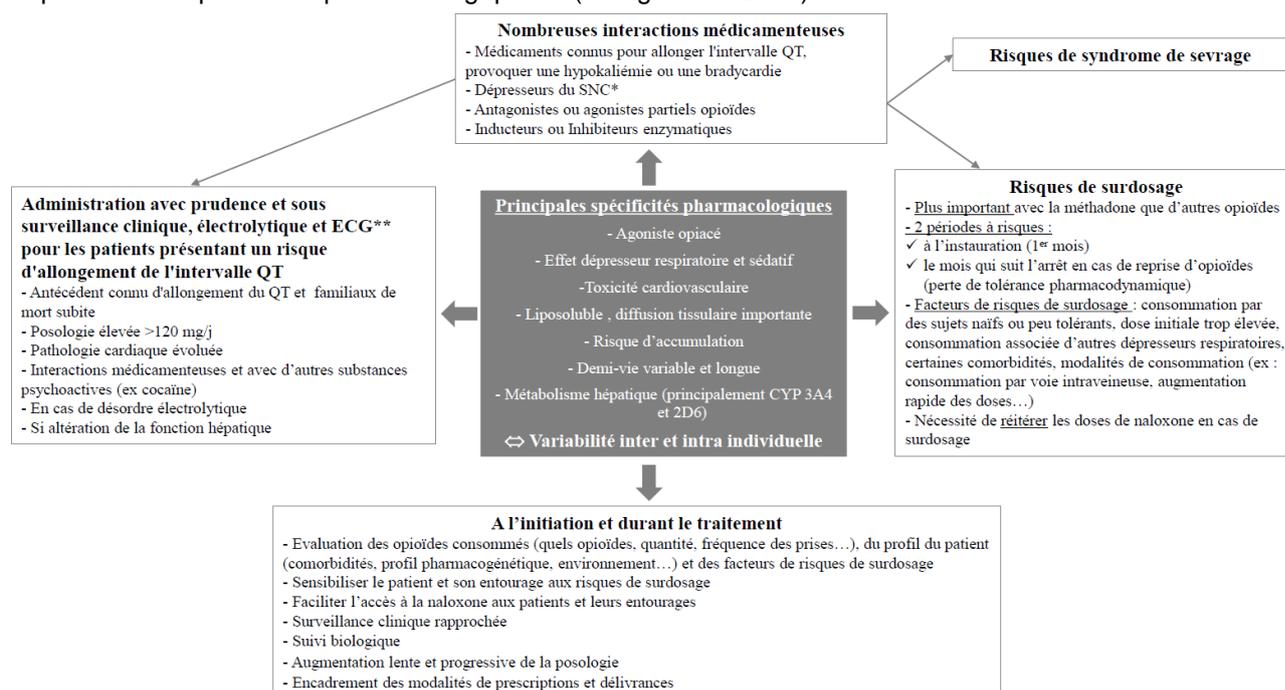
1 Historique/Contexte/Objectif

1.1 Historique

La méthadone est indiquée en France comme médicament de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la Santé.

En raison de ses spécificités pharmacologiques et du risque de surdosage (agoniste complet des récepteurs opiacés de type μ ; effet dépressur respiratoire et sédatif ; risque d'accumulation dans les graisses avec un relargage pouvant entraîner un surdosage à distances des premières prises ; effet cardiovasculaire ; effet hypoglycémiant dose dépendant (Flory et al, 2016 ; Makunts et al, 2019) ; effet sérotoninergique par inhibition de la recapture de la sérotonine ; demi-vie variable et longue ; métabolisme hépatique et une variabilité interindividuelle et intra-individuelle) ses modalités d'accès étaient encadrées dès la commercialisation de la méthadone sirop.

Schéma : Spécificités pharmacologiques de la méthadone et conséquences cliniques issus de l'article publié dans la revue *Thérapie* « améliorer la balance bénéfice risque de la méthadone en respectant ses spécificités pharmacologiques » (Frauger et al 2019)



En Avril 2008, la commercialisation de la méthadone gélule® a été accompagnée de la mise en place d'un Plan de Gestion des Risques visant à minimiser les risques de décès et de surdosage, d'intoxication accidentelle, d'abus, d'usage détourné et de trafic.

Un suivi intensif et renforcé national d'addictovigilance est mis en place depuis plus de 10 ans par le Centre d'Addictovigilance Paca Corse et a conduit à plus de 15 présentations (en comité technique des CEIP et CSP) (voir annexe récapitulatif du suivi national d'addictovigilance et bilan des suivis).

Le dernier rapport sur les 9 ans de suivi d'addictovigilance (avril 2008-avril 2017) a été présenté en 2018 à l'ANSM (CT CEIP du 11/01/2018, CSP du 01/02/2018, lors de la Journée d'échange partenarial sur les TSO du 21/06/2018).

➤ **Ce rapport a alerté sur les points suivants :**

- ✓ **l'augmentation du nombre de patients sous méthadone** et une proportion de patients plus importante sous méthadone gélule que sous sirop ;
- ✓ comme déjà signalé dans le rapport de 2015, une **poursuite de l'augmentation d'indicateurs d'abus et détournement** de la méthadone (obtention illégale, consommation par des sujets naïfs ou occasionnels, consommations associées d'autres opiacés...) exposant les patients à des complications sanitaires graves (prise en charge hospitalière, surdosage, décès). **En 2016, le nombre de décès où la méthadone est impliquée est le plus élevé depuis 2008.**
- ✓ Une utilisation de méthadone comme traitement substitutif des pharmacodépendances aux **antalgiques opioïdes** et dans la prise en charge de la **douleur** (douleurs rebelles en soins palliatifs ou hors soins palliatifs).

➤ **Dans ce contexte, le rapporteur avait suggéré plusieurs propositions :**

- ✓ Informer sur le risque d'abus et détournement de la méthadone et les complications sanitaires graves (surdosage et décès) : Il est URGENT de faire une information d'ADDICTOVIGILANCE basée sur les travaux du réseau Français d'Addictovigilance auprès de la communauté médicale, les CSAPA, CAARUD, association d'usagers et les patients. Cette communication pharmacologique et médicale doit insister sur : Les spécificités pharmacologiques de la méthadone, L'augmentation de l'abus et du détournement de la méthadone, Les risques GRAVES sanitaires associés (surdosages et décès), Les facteurs de risques de surdosages identifiés (patients naïfs, période du traitement (instauration, arrêt), consommations associées....), Sur l'intérêt de la naloxone, L'usage hors AMM dans la douleur
- ✓ Mieux connaître en France les modalités d'usage de la naloxone dans le cas d'overdose liée à la méthadone
- ✓ Mieux connaître en France les circonstances de décès liées à la méthadone (levée d'anonymat DRAMES et lien avec CNAMTS)
- ✓ Se rapprocher de la CNAMTS pour connaître la proportion de sujets concernés par un mésusage, un protocole de soins
- ✓ Maintien du suivi d'Addictovigilance de la méthadone
- ✓ Mieux connaître les différents contextes d'usage de la méthadone en France afin de s'assurer que ce soit les bons patients qui bénéficient de la méthadone pour rester sur un rapport bénéfice/risque très favorable
 - Rajouter la méthadone à l'étude rétrocession des médicaments concernés par un usage Hors AMM dans les douleurs rebelles en soin palliatifs avancés
 - Rajouter la méthadone dans la liste des médicaments concernés par les dispositifs de pharmacosurveillance du réseau Français d'Addictovigilance ASOS et DTA
 - Mettre en place un groupe de travail pour établir une mise au point sur l'initiation et le suivi des patients sous méthadone afin d'assurer le bon usage de la méthadone.
 - Demander au laboratoire pour chaque pays commercialisant la méthadone les différentes indications et les Conditions de prescriptions et de délivrances

Dans ce contexte, les centres d'addictovigilance ont diffusé à l'ensemble de leurs partenaires sur leur territoire d'intervention (CSAPA, CAARUD, ELSA, services hospitaliers, médecins généralistes, pharmaciens...) le **bulletin d'Addictovigilance « Soyons plus que jamais vigilants avec la**

Méthadone : Apport des données d'Addictovigilance» (voir annexe ; site addictovigilance). De plus, un article a été publié dans la revue Thérapie « améliorer la balance bénéfice risque de la méthadone en respectant ses spécificités pharmacologiques » (Frauger et al Thérapie 2019).

Suite à la présentation des données sur la méthadone à la CSP de février 2018, la CSP a souhaité à l'unanimité, après en avoir délibéré, qu'un plan d'actions de réduction des intoxications (overdoses) et des décès liés à l'usage de la méthadone, soit élaboré » (ANSM, CSP février 2018)

Lors de la CSP d'octobre 2018, plusieurs mesures de réductions des overdoses ont été proposées par l'ANSM aux membres de la CSP (ANSM CSP du 11 octobre 2018) :

1. homogénéiser l'accès aux soins sur le territoire : inciter à la prescription et à la délivrance de méthadone et buprénorphine par tous les CSAPA et mettre à disposition et communiquer la liste des CSAPA et services hospitaliers par région ;
2. mettre à disposition largement toutes les formes de naloxone prêtes à l'emploi : coprescription systématique de MSO et naloxone, délivrance aux usagers de drogues et leur entourage par les CSAPA, les CAARUD, et les unités de soins mobiles, distribution aux acteurs de premiers secours (pompiers, police), distribution aux acteurs de réduction des risques et des dommages (RdRD) en milieux festifs, délivrance aux sortants de prison, et délivrance aux sortants d'une hospitalisation pour sevrage ;
3. mettre à jour les recommandations émises par la Fédération Française d'Addictologie (FFA) en 2004 sur les « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution » notamment sur la place de la buprénorphine et de la méthadone et la place des nouvelles formes pharmaceutiques de MSO et leur impact sur les risques d'overdose ;
4. informer sur les risques d'overdose en diffusant les plaquettes informatives existantes ;
5. harmoniser au niveau national les pratiques des médecins-conseils de l'Assurance maladie.
6. PPMV par des médecins conventionnés et formés comme mesure de réduction des overdoses aux MSO ;
7. augmenter le nombre de professionnels de santé s'impliquant dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes : renforcer la formation initiale et continue, et prévoir un module « addictologie » et « OD opioïdes (MSO et antalgiques) » au programme du service sanitaire des étudiants en santé ;
8. élargir l'expérimentation de la prise en charge de 12 séances de psychothérapie pour les patients présentant un trouble de l'usage des opioïdes et la faire prendre en charge par l'Assurance maladie.
9. renforcer la formation et les échanges entre les différents professionnels de santé acteurs : créer plus de structures mobiles qui se déplacent vers les usagers hors parcours de soins, organiser des ateliers d'échanges pour créer du lien entre services ; et, en cas de décès d'un patient, en informer son médecin traitant pour que celui-ci ait accès à la cause du décès pour, notamment le notifier en cas d'overdose ;
10. protéger les aidants en mettant en place un équivalent du *Good Samaritan Act*, protégeant les personnes qui offrent une assistance à une autre en danger afin que la personne aidante n'hésite pas à appeler les secours ;
11. maintenir la pharmacovigilance.

Ces mesures ont fait l'objet d'échanges et de délibération (voir annexe). Concernant la mesure 6 sur la primo-prescription de la méthadone en ville :

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, considère à la majorité des voix que la primoprescription de la méthadone en ville (PPMV) n'est pas une mesure qui permettrait de réduire les overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) : 7 voix contre la proposition de mesure (PPMV comme mesure de réduction des overdoses) et 5 voix pour⁶,

1.2 Contexte

Depuis le dernier rapport de 2018, plusieurs cas marquants notifiés par les centres d'addictovigilance et les résultats du dispositif DRAMES 2017 montrent que ce sujet est resté une préoccupation majeure pour le réseau français d'Addictovigilance.

D'après le dispositif DRAMES 2017, présenté en CT d'addictovigilance en mars 2019 et CSP d'avril 2019 (Voir CR sur le site ANSM) :

- la méthadone est toujours la substance la plus impliquée dans les décès et on observe le nombre le plus élevé de décès où la méthadone est impliquée, et ce depuis 2008

- Il y a toujours plus de décès avec la méthadone qu'avec l'héroïne (n=160 pour méthadone versus 109 pour l'héroïne)
- Parmi les sujets décédés, environ 1/3 étaient sous protocole méthadone
- L'augmentation des décès impliquant méthadone et cocaïne est confirmée
- Le taux de décès pour 1000 patients exposés par méthadone est 8 fois plus élevé que le taux de décès pour 1000 patients exposés par buprénorphine

De plus, la spécialité Zoryon® a obtenu en mai 2019 une AMM dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse modérées à sévères non soulagées par d'autres opioïdes de palier 3. L'utilisation de la méthadone dans la douleur était encadrée dans un contexte très spécifique précisé dans les recommandations de Bonne Pratique « Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte » (Afssaps 2011).

Enfin, cette actualisation des données du suivi d'addictovigilance s'inscrit également dans l'une des thématiques mis au programme de la CSP Addictions de décembre 2019 sur la primo-prescription de la méthadone en ville (PPMV).

1.3 Objectifs

Ce rapport intègre les données médicales et pharmacologiques d'addictovigilance recueillies et analysées sur la méthadone (sirop et gélule) pour la période de suivi de 11 ans (16 avril 2008 au 15 avril 2019) avec un focus sur la 10^{ème} et 11^{ème} années de suivi (16 avril 2017-15 avril 2018 et 16 avril 2018-15 avril 2019)

2 Méthodes

2.1 Données du laboratoire

Dans le cadre du PGR, le laboratoire transmet au Centre d'Addictovigilance PACA Corse un récapitulatif des cas d'addictovigilance et d'utilisation hors AMM, une estimation du nombre de patients traités par mois et l'estimation du nombre de patients (sur une base de posologie de 60mg/j) par département. Ont été exclu les cas déjà notifiés au réseau des CEIP ou CRPV (car déjà pris en compte).

2.2 Méthodologie de recherche via le réseau d'addictovigilance

Ce rapport présente les cas d'abus et d'usage détourné (NOTS) récoltés par le réseau Français d'Addictovigilance concernant la période 16 avril 2017-15 avril 2018 et 16 avril 2018-15 avril 2019 au regard des données récoltées sur la période de onze ans de suivi (16 avril 2008 à 15 avril 2019).

Les données issues des dispositifs pharmacoépidémiologiques du réseau Français d'Addictovigilance ont été analysées :

OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) : OSIAP est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente. Ce système est alimenté par les réseaux sentinelle de pharmaciens d'officine, animés localement par les centres d'Addictovigilance.

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est une étude pharmaco-épidémiologique nationale transversale annuelle, répétée au mois d'octobre. Opérationnelle depuis 1995, elle s'appuie sur un réseau de structures spécialisées dans la prise en charge des addictions. Elle permet de recueillir, grâce aux professionnels de terrain, des informations sur les modalités de consommation de l'ensemble des substances psychoactives prises la semaine précédant l'enquête par les patients présentant un abus, une pharmacodépendance, ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés (TSO).

L'enquête **DRAMES** (Décès en Relation avec l'abus de Médicaments Et de substances) a pour but de recueillir des cas de décès liés à l'usage de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées (qu'il s'agisse de Médicaments ou de drogues illicites), d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de décès. L'enquête DRAMES s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès mis en place en 2002. Des experts toxicologues analystes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français, réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires puis notifient au Pôle stupéfiants et psychotropes de l'ANSM et au CEIP-Addictovigilance de Grenoble, responsable de la coordination de l'étude et de l'analyse de ces données (Rapport DRAMES 2017, Mars 2019).

Soumission chimique : C'est un dispositif d'observation prospectif et permanent permettant de recenser les cas d'administration de substance psychoactive à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles.

2.3 Méthodologie de recherche dans la BNPV

La requête a porté sur la période (date notification initiale) du 16/04/2017 au 15/04/2019. Elle a porté sur les produits : « méthadone APHP » et « méthadone chlorhydrate APHP » et sur tous les types de cas. L'extraction inclue les cas méthadone « suspects » et « concomitants ». Les cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné de méthadone ont été recherchés dans l'échantillon sélectionné.

3 Résultats

3.1 Résultats du suivi national

3.1.1 Observations Cliniques d'addictovigilance

3.1.1.1 Cas notifiés aux Centres d'Addictovigilance

Au total depuis 2008, 1322 cas d'abus et d'usage détourné concernant la méthadone ont été analysés par le réseau Français d'Addictovigilance du 15 avril 2008 au 15 avril 2019 soit sur 11 ans de suivi. Deux tiers des cas ont été signalés ces 4 dernières années.

Tableau : Nombre total de NOTS et nombre de NOTS méthadone de 2008 à 2018

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre total de NOTS au réseau français d'Addictovigilance	2254	2351	2520	2570	2833	3347	3409	3519	4407	5560	6633
Nombre de NOTS méthadone (avril NN-avril NN) (part des NOTS méthadone/nb total de NOTS)	Av 2008-av 2009 38 (1,6%)	Av 2009-av 2010 34 (1,4%)	Av 2010-av 2011 29 (1,2%)	Av 2011-av 2012 53 (2,1%)	Av 2012-av 2013 94 (3,3%)	Av 2013-av 2014 77 (2,3%)	Av 2014-av 2015 131 (3,8%)	Av 2015-av 2016 174 (4,9%)	Av 2016-av 2017 174 (3,9%)	Av 2017-av 2018 244 (4,4%)	Av 2018-av 2019 274 (4,1%)

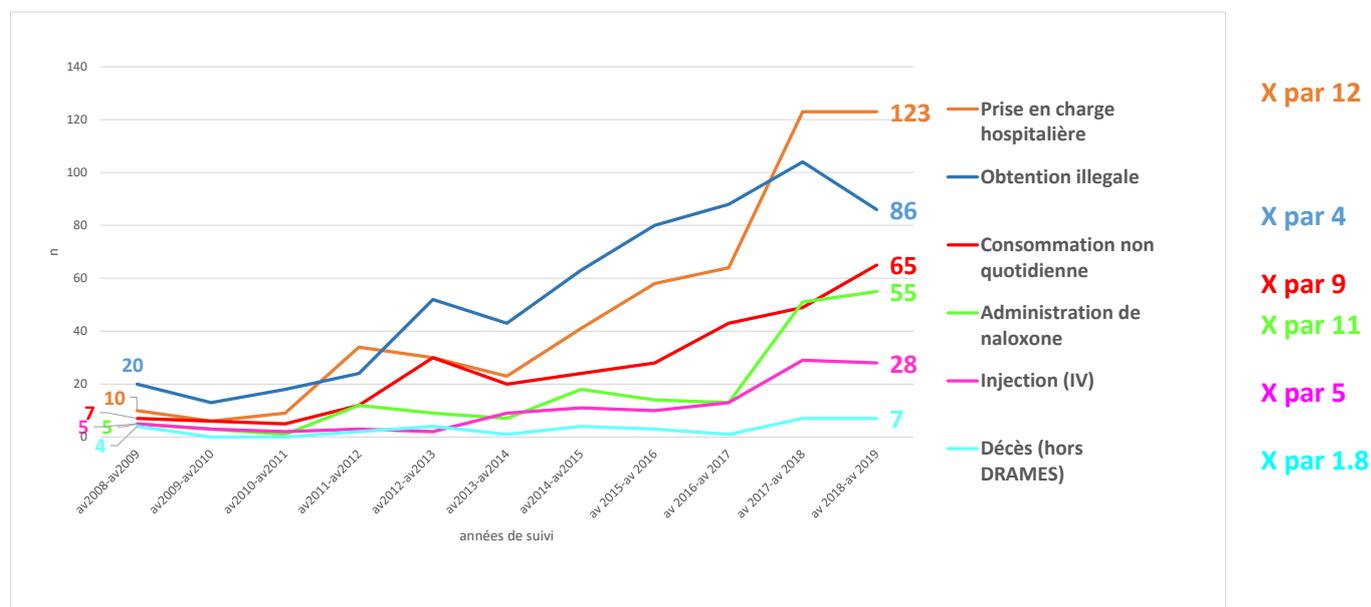
39% des cas sur 2 ans par rapport à la totalité des cas

66% des cas sur 4 ans

Le nombre total de Notifications au réseau français d'addictovigilance a été multiplié par 2,9 entre 2008 et 2018 et la méthadone représente 4,1% du nombre total de NOTS en 2018 (vs 1,6% en 2008)

En parallèle à l'augmentation du nombre de patients sous méthadone on observe une très nette augmentation des indicateurs d'abus et usage détourné en particulier ces deux dernières années.

Figure : Evolution des différents indicateurs d'abus d'après les notifications



Ce bilan de suivi à 11 ans met en évidence :

- une **augmentation des cas depuis la 5^{ème} année de suivi. Le nombre de notifications a été multiplié par 7 entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année et 39% des cas ont été notifiés sur les 2 dernières années** (10^{ème} et 11^{ème} année).
- une **augmentation des indicateurs d'abus et détournement** (obtention illégale, nécessité de prise en charge hospitalière, coma profond, consommation non quotidienne, consommation par voie IV...) en particulier ces 2 dernières années :
 - o 4 fois plus de cas avec une **obtention illégale** de méthadone entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année ; 32% des cas ont été notifiés sur les 2 dernières années (591 cas sur 11 ans de suivis ; soit 45% des cas).
 - o 12 fois plus de cas **ayant nécessité une prise en charge hospitalière** entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année ; 47% des cas ont été notifiés sur les 2 dernières années (521 cas sur 11 ans ; 39% des cas).

Augmentation des complications sanitaires graves :

- augmentation du nombre de patients ayant eu au moins un signe de surdosage et du nombre de **patient ayant eu un coma profond** (Galsgow ≤ 6) (**2 fois plus de surdosage et de coma profond sur cette période par rapport aux 2 années précédentes** (n=46 surdosage la 8^{ème} année dont 8 coma profond, n=44 la 9^{ème} année dont 19 coma profond ; n=92 la 10^{ème} année dont 22 coma profond ; n=104 la 11^{ème} année dont 34 coma profond).
- **augmentation** de l'administration de naloxone depuis la 10^{ème} année. Le nombre de cas a été multiplié par 11 entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année ; 56% des cas ont été notifiés sur les 2 dernières années (188 cas administration de **naloxone sur 11 ans**)
- **augmentation des cas d'arrêt cardio respiratoire, de défaillance multiviscérale et d'encéphalopathie durant cette période**
 - o 9 fois plus de cas de **consommation non quotidienne de méthadone** entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année ; 39% des cas ont été notifiés sur les 2 dernières années (289 cas sur 11 ans ; soit 22% des cas).
 - o 5 fois plus **d'injection** entre la 1^{ère} année et la 11^{ème} année ; 49% des cas ont été notifiés sur les 2 dernières années **avec des cas d'injections de la forme gélule avec une solution alcoolique.** (115 cas sur 11 ans)
- 33 **décès** hors DRAMES (42% des cas ont été notifiés sur les 2 dernières années)

- Focus concernant les observations cliniques notifiés sur la période avril 2017-avril 2019

Dans le cadre du suivi d'addictovigilance de la méthadone, plusieurs notifications en lien avec un abus/usage détourné de méthadone ont été analysées par le centre d'addictovigilance PACA Corse :

- 10^{ème} année de suivi (16 avril 2017 – 15 avril 2018) : **244 notifications**
- 11^{ème} année de suivi (16 avril 2018 – 15 avril 2019) : **274 notifications**

Les bilans de suivi de la 10^{ème} année et 11^{ème} année sont en annexe

- FOCUS SUR LES DECES HORS DRAMES : au total 14 cas de décès (7 décès lors du suivi de la 10^{ème} année et 7 pour la 11^{ème} année)

Parmi les décès, certains sujets étaient sous protocole et dans la majorité des cas d'autres SPA étaient associées. A noter un décès est survenu 3 semaines après le surdosage avec comme hypothèse une encéphalopathie toxique retardée (mise en évidence à l'IRM de lésions démyélinisantes de la substance blanche).

➤ **Bilan 11^{ème} année (n=7) :**

2 sujets étaient sous protocole : un sujet depuis 1 mois et avait toujours des consommations occasionnelle d'héroïne ; un était sous méthadone (80 mg/j) et consomme également cannabis pregabaline lormetazepam clorazepate alcool.

Parmi les autres, un avait une consommation anarchique de méthadone et était un gros consommateur de morphine/méthylphénidate IV ; un était a priori naïf et suite à une consommation de méthadone et cocaïne a présenté un coma, une défaillance multi viscéral consécutif à l'arrêt cardio respiratoire et décès à J2 ; un était a priori substitué par buprenorphine et a présenté un arrêt cardio respiratoire suite à la consommation d'oxazepam méthadone et alcool

Tous les sujets ont également consommé d'autres SPA : alcool (n=4), méthylphénidate (n=2), cocaïne (n=3), BZD (n=4), morphine (n=3), cannabis (n=3), héroïne (n=2), ecstasy (n=1), Amphétamine (n=1), pregabaline (n=1)

➤ **Bilan 10^{ème} année (n=7) :**

5 sujets étaient sous protocole, parmi eux 1 durant l'instauration ; 1 a consommé 500 mg + alcool suite à une déception amoureuse au lieu des 130mg prescrit ; 1 a associé oxazepam, tramadol et méthadone.

1 n'était pas sous protocole et a pris la méthadone de son compagnon (100mg) lors d'une soirée festive.

Dans la majorité des décès (n=6), d'autres SPA étaient consommées par le patient : codeine (n=2), alimemazine (n=1), diazepam (n=2), oxazepam (n=1), tramadol (n=1), clonazepam (n=1), zopiclone (n=1), Lamotrigine (n=1), methylphenidate (n=1), alcool (n=2)

- FOCUS MINEURS (n=3 lors du bilan 10^{ème} année et n=3 lors de la 11^{ème} année)

La méthadone a été obtenue illégalement (deal, don, trouvé) ; 4 mineurs ont été pris en charge et 1 a eu une administration de naloxone. Parmi eux, un jeune ayant débuté la consommation d'opiacé par du sirop antitussif en 2017, puis CODOLIPRANE jusqu'à septembre 2017, puis méthadone de rue.

- FOCUS PRISE NON QUOTIDIENNE de METHADONE (n=49 lors du bilan 10^{ème} année et n=65 lors de la 11^{ème} année)

Cette consommation non quotidienne de méthadone survient dans différents contextes (voir détail en annexe) :

- ✓ sujets sous protocole Méthadone qui ne prennent pas régulièrement leur méthadone car ils alternent avec un autre opiacé ou pour accumuler des doses pour prendre ensuite une prise massive
- ✓ sujets hors protocole qui, le plus souvent, alternent avec d'autres opiacés (héroïne, morphine, BHD), mais également consommation dans un contexte festif/récréatif/en soirée le plus souvent associée à d'autres SPA ; également quelques cas : dans un contexte de douleur, de défonce, d'anxiété/tristesse, suite à une dispute/rupture dans un contexte de descente de cocaïne, sevrage à l'alcool

- FOCUS SUR LES DOSES CONSOMMEES > à 150 mg (n=34 sujets lors de la 10^{ème} année et 42 sujets lors de la 11^{ème} année)

Bilan 11^{ème} année : La dose moyenne consommée (précisée dans 190 cas) est de 110mg ± 150 mg (de 5 mg à 1680 mg). A noter, 42 sujets ont consommé des doses > à 150mg. Parmi eux, 33 sont sous protocole méthadone (dans la majorité des cas **la quantité consommée est supérieure à celle prescrite**); 24 sujets ont été hospitalisés dans un contexte de surdosage et 17 consomment également la cocaïne.

Bilan 10^{ème} année : La dose moyenne consommée (précisée dans 171 cas) est de 118mg ± 186 mg (de 3 mg à 1600 mg). A noter, 34 sujets ont consommé des doses > à 150mg. Parmi eux 24 sont sous protocole méthadone ; dans 19 cas, le sujet a été hospitalisé dans un contexte de surdosage ; dans 8 cas le sujet consomme également de la cocaïne.

- FOCUS CONSOMMATIONS D'AUTRES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

Dans la majorité des cas d'autres SPA étaient consommées, en particulier d'autres opiacés, de la cocaïne/crack, de l'alcool, des benzodiazépines et du cannabis. A noter quelques cas avec la prégabaline

Bilan 11^{ème} année : Parmi l'ensemble des sujets : 241 sont également consommateurs d'autres SPA (de façon quotidienne ou occasionnelle ; dans le cadre d'un traitement ou mésusage). Parmi les consommations associées on peut noter : 124 d'autres opiacés (soit 45% des cas) (87 d'héroïne, 28 morphine, 19 buprénorphine, 1 fentanyl et 1 ocfentanil), 110 à la cocaïne/crack (40% des cas), 105 au moins une BZD (38% des cas ; plusieurs ont plusieurs BZD), 88 l'alcool (32%), 71 cannabis (26%) et 3 association avec la prégabaline

Bilan 10^{ème} année : Parmi l'ensemble des sujets : 217 sont également consommateurs d'autres SPA (de façon quotidienne ou occasionnelle). Parmi les consommations associées on peut noter : 102 d'autres opiaces (42%) (59 d'héroïne, 30 morphine, 18 buprénorphine, 1 oxycodone et 1acetylentanyl), 89 à la cocaïne/crack (36%), 76 au moins une BZD (31%), 80 l'alcool (33%), 57 cannabis (23%) et 2 prégabaline.

- FOCUS INJECTION DE METHADONE (n=29 lors de la 10^{ème} année et n=28 lors de la 11^{ème} année)

On note une augmentation des injections de méthadone dont la méthadone gélule avec utilisation d'une solution alcoolique. Plusieurs cas ont conduit à des complications infectieuses et dermatologiques et des prises en charge hospitalière.

- FOCUS NECESSITE DE PRISE EN CHARGE et COMPLICATIONS SANITAIRES

L'analyse médicale et pharmacologique des observations cliniques d'addictovigilance met en avant une augmentation des surdosages et des complications sanitaires graves avec des comas profonds, des arrêts cardio-respiratoire, des défaillances multiviscérales et quelques cas d'encéphalopathie dont certaines retardées avec des séjours long en réanimation. Les cas de surdosage n'ont pas concerné uniquement des consommateurs occasionnels. Ces surdosages sont survenus dans différents contextes : i) instauration d'un traitement par méthadone ; ii) sujets sous protocole méthadone ayant surconsommé sa méthadone dans différents contextes (événement de vie difficile, recherche d'une défonce, pour dormir...) ; iii) sujets sous protocole dans un contexte de polyconsommation ; iv) sujets naïfs, consommation dans un contexte festif/récréatif ; v) consommateur de rue qui alterne avec d'autres opioïdes ; vi) quelques cas d'injections de méthadone ; vii) d'autres contextes comme « gérer la descente » de cocaïne. Dans la majorité des surdosages, le sujet avait consommé au moins une autre SPA, en particulier d'autres dépresseurs respiratoires comme l'alcool, des benzodiazépines (plusieurs benzodiazépines prescrites pour certains sujets), d'autres opiacés ; on observe également une consommation importante de cocaïne/crack.

Les cas avec un arrêt cardio-respiratoire, défaillance multiviscérale, une encéphalopathie et les décès sont présentés en annexe.

Bilan 11^{ème} année

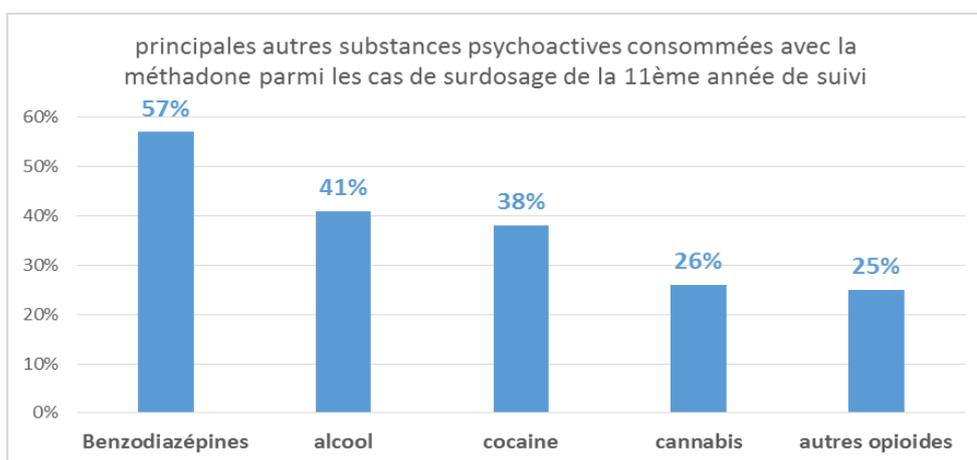
Sur 274 notifications, 137 sujets ont présenté des signes cliniques, 123 ont eu une prise en charge, 104 ont eu au moins un signe de surdosage (dont 1/3 un coma profond), 55 ont eu une administration de naloxone (pas de notion d'utilisation de la forme prête à l'emploi par l'utilisateur ou un tiers mais notion d'utilisation de la forme injectable/narcan par un professionnel de santé), et 7 sujets sont décédés.

Parmi les signes cliniques on peut noter (plusieurs signes cliniques peuvent être stipulés pour un même patient ; dans la majorité des cas d'autres substances psychoactives étaient consommées ; l'ensemble des signes cliniques sont présentés en annexe) :

- ✓ Dans 68 cas le score de Glasgow est précisé : 23 sujets ont présenté une somnolence/coma G > à 9, 11 sujet a présenté un Coma léger G7 à G9, **34 sujets un coma profond ≤G6** (13 sujets un Coma SAI)
- ✓ Au moins 63 sujets ont **présenté une dépression respiratoire** (bradypnée, désaturation, hypoventilation, syndrome de dépression respiratoire aigu...) **dont 9 un arrêt cardio-respiratoire et 1 un arrêt respiratoire**
- ✓ 55 sujets un myosis
- ✓ 19 sujets ont présenté une pneumopathie
- ✓ 10 une insuffisance rénale dont 8 dans un contexte de rhabdomyolyse
- ✓ **6 sujets ont présenté une défaillance multiviscérale**
- ✓ 4 sujets ont présenté un allongement du QT
- ✓ **4 une encéphalopathie**
- ✓ 1 sujet a présenté un arrêt cardiaque

Focus sur les cas de surdosage (patient ayant eu au moins un signe parmi troubles de la conscience et/ou troubles respiratoires et/ou myosis) :

- ✓ La dose moyenne consommée était de 153±224 mg (de 20 à 1680mg)
- ✓ dans 7 cas la méthadone était injectée, dans 2 cas sniffée et dans 1 cas inhalée
- ✓ 51 sujets étaient sous protocole méthadone; 31 n'étaient pas sous protocole, 1 était en fin de traitement, 1 avait un suivi irrégulier (information non connue pour 20 cas)
- ✓ dans 21 cas la méthadone n'était pas consommée de façon quotidienne et dans 14 cas la méthadone était obtenue illégalement
- ✓ Concernant les autres SPA consommées: BZD (n=59 ; soit dans 57% des surdosages), alcool (n=43 ; 41%), cocaïne (n=40 ; 38%), cannabis (n=27 ; 26%), autre opioïde (n=26 ; 25%)
- ✓ Concernant les contextes de prise: « prise de 200mg au lieu de 40 pour contrebalancer les effets de la cocaïne » ; « mésusage de méthadone pour lutter contre l'envie de consommer la cocaïne » ; « soirée festive » ; « tester à visée récréatif » ; « à des fins de défonce » ; « antalgique » ; « prise de 390 mg au lieu de 100 car cette posologie permettrait d'approcher l'effet de l'héroïne » ; « pour dormir » ; « IMV » ; « sevrage alcool » ; « en syndrome de sevrage BHD » ; « se sentait anxieux » ; « Auto-substitution opiacés »



Bilan 10^{ème} année

Sur 244 notifications : 129 sujets ont présenté des signes cliniques, 123 ont eu une prise en charge, 92 ont eu au moins un signe de surdosage (dont ¼ un coma profond), 51 ont eu une administration de naloxone (pas de notion d'utilisation de la forme prête à l'emploi par l'utilisateur ou un tiers mais notion d'utilisation de la forme injectable/narcan par un professionnel de santé), et 7 sujets sont décédés (pas de notion de prise en charge parmi ces décès)

Parmi les signes cliniques on peut noter (plusieurs signes cliniques peuvent être stipulés pour un même patient ; dans la majorité des cas d'autres substances psychoactives étaient consommées ; l'ensemble des signes cliniques sont présentés en annexe) :

- ✓ 62 sujets ont présenté une **dépression respiratoire** (bradypnée, désaturation, syndrome de dépression respiratoire aigu...) dont **5 un arrêt cardio-respiratoire et 4 un arrêt respiratoire**
- ✓ 47 sujets un myosis ;
- ✓ Dans 37 cas le score de Glasgow est précisé : 11 sujets ont présenté une somnolence/coma G> à 9, 4 sujet a présenté un Coma léger G7 à G9, **22 sujets un coma profond ≤G6**
- ✓ 13 une pneumopathie d'inhalation
- ✓ 4 une insuffisance rénale
- ✓ **2 une défaillance multiviscérale**

- ✓ 2 un hématome cérébral
- ✓ 2 un allongement du QT et/ou torsade de pointe
- ✓ **1 une encéphalopathie et 1 un syndrome d'encéphalite postérieure réversible**

Focus sur les cas de surdosage (patient ayant eu au moins un signe parmi troubles de la conscience et/ou troubles respiratoires et/ou myosis) :

- ✓ La dose moyenne consommée était de 183±291 mg (de 20 à 1600mg)
- ✓ Dans 13 cas la méthadone était injecté et dans 3 cas sniffée
- ✓ contexte de prise de méthadone : 31 sujets étaient sous protocole méthadone dont au moins 4 dans la phase d'instauration ; 30 sujets n'étaient pas sous protocole ; 2 sujets avaient interrompu leur traitement (29 information non connue)
- ✓ 23 cas : la méthadone n'était pas consommée de façon quotidienne
- ✓ 27 cas : la méthadone était obtenue illégalement
- ✓ Concernant les autres SPA consommées : BZD (n=42), alcool (n=38), cocaïne (n=35), autre opioïde (n=23)
- ✓ Concernant les contextes de prise : *soirée festive ; pour soulager douleur ; IMV, pour pallier un syndrome de manque baisse posologie buprénorphine ou quand buprénorphine non disponible ; geste impulsif à visée de défoncé ; Pour dormir, « en raison d'une grande tristesse » ; au décours descente cocaïne ; suite à une rupture sentimentale*

- FOCUS SUR LES DIVAS :

En plus des notifications, il y a eu 15 DIVAS (DIVERs et Autres Signaux) lors de la 10^{ème} année de suivi et 21 DIVAS lors de la 11^{ème} année

Parmi ces DIVAS on peut noter :

- Plusieurs DIVAS de nomadisme pharmaceutique et/ou nomadisme médical
- 3 DIVAS concernent des patients présentant des **lésions buccales corrosives** suite à l'ingestion d'un flacon de méthadone vendu/donné qui semblerait contenir de **l'ammoniaque**
- 3 DIVAS concernent des patients qui ne prennent pas la totalité de la dose prescrite car **trafic** et revente
- 2 DIVAS en lien avec l'injection par des médecins ; Un précise que cet usage serait **relativement « courant »** dans sa ville
- 2 DIVAS en lien avec une **suspicion de cannabis coupé avec de la méthadone** :
- 2 DIVAS en lien avec les modalités de consommation : « prise de mettre la méthadone dans de l'eau » ; « ouvre ses gélules avant de mettre la poudre en bouche pour qu'elle se gélifie avant de l'avaler. Cette pratique serait liée à une mauvaise adaptation des posologies qui entraînent une sensation de manque en milieu de journée »
- 1 DIVAS concerne un homme qui s'est procuré de la **cocaïne** sous forme de poudre blanche qui était de la méthadone.
- 1 DIVAS concerne une tentative de vol de méthadone chez un particulier par un consommateur d'héroïne et 1 DIVAS d'une perquisition de 44 flacons de méthadone

3.1.1.2 Cas notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance :

Parmi les 330 cas sélectionnés, 17 cas en lien avec l'addictovigilance sont retenus. Les cas non retenus concernent le plus souvent des doublons avec des cas d'addictovigilance saisies par le réseau français d'addictovigilance, des cas d'abus et dépendance pour d'autres substances psychoactives chez des consommateurs de méthadone dans un cadre thérapeutique, des effets indésirables liés à la méthadone, des effets indésirables liés à d'autres médicaments chez des consommateurs de méthadone, des interactions médicamenteuses (comme par exemple avec

nalmefene, antirétroviraux), des intoxications pédiatriques, des syndromes de sevrages du nouveau-né.

Dans 16 cas le patient a nécessité une prise en charge hospitalière (11 étaient sous protocole) :

- dans 13 cas le patient a présenté des signes de surdosage et dans 6 cas le patient a nécessité une administration de naloxone. En plus des signes de surdosage on peut noter : 1 patient a présenté un oedème aigu du poumon+ cardiomégalie et QTc mesuré à 546 ms ; 2 patients ont présenté une pneumopathie d'inhalation
- dans 1 cas le patient a présenté des signes de syndrome de sevrage et de somnolence suite à une consommation de méthadone, nalmefene et héroïne
- dans 1 cas le patient a présenté une endocardite tricuspide, valve perforée et foyers d'embolies pulmonaires multiples dans un contexte d'injection de cocaïne et méthadone

Concernant les autres substances psychoactives consommées, on retrouve : cocaïne (n=2), alcool (n=4), héroïne (n=2), benzodiazépines (n=9), nalmefene (n=2), pregabaline (n=1), escitalopram (n=1), alimémazine (n=2), 1 kétamine (patiente fibromyalgique).

A noter également, 1 obtention illégale (don) et 1 cas d'utilisation de la voie intraveineuse

3.1.1.3 Cas notifiés au laboratoire

Sur la période observée, le laboratoire a eu **38 cas d'addictovigilance** et 16 DIVAS (23 cas et 9 DIVAS lors du suivi de la 10^{ème} année et 15 et 7 DIVAS lors du suivi de la 11^{ème} année).

-Bilan de suivi de la 10^{ème} année : Avril 2017-Avril 2018

Parmi les 23 cas d'addictovigilance, on peut noter :

- 2 cas d'utilisation de méthadone non quotidienne (sujet naïf ; prise « unique ») (2 décès),
- 2 cas d'obtention illégale (dont 1 décès),
- 8 consommations par voie nasale, 4 par voie IV et 1 prise à la chinoise.
- 3 cas avec une prise en charge a été nécessaire : 1 cas pour un érysipèle suite à une injection ; 1 cas de décès devant le tableau d'arrêt cardio respiratoire ; 1 surdosage volontaire d'une patiente traitée par 80mg/j ayant nécessité une administration de naloxone,
- 1 cas avec administration de naloxone
- 6 cas de décès non inclus dans DRAMES
- 1 cas de syndrome de sevrage chez une personne traité par méthadone ayant consommé de façon concomitante de la buprenorphine et de l'alcool.

Concernant les 6 cas décès, on peut noter :

- ✓ dans 4 cas le sujet était traité par méthadone, dans 1 cas la méthadone était obtenu illégalement et le sujet était a priori naïf et dans 1 cas le patient a consommé de la méthadone sans qu'il le sache (a priori il a consommé de l'alcool qui contenait de la méthadone)
- ✓ un cas avec interaction médicamenteuse avec naltrexone ayant conduit à des vomissements et diarrhée ayant pu provoquer une hypokaliémie entraînant un arrêt cardio respiratoire
- ✓ 2 cas avec association alcool et benzodiazépine

A noter également 9 DIVAS : plusieurs en lien avec l'injection de méthadone (sirop, gélule ou SAI) par plusieurs patients, 1 rapporté par un médecin à propos de 6 patients naïfs à la méthadone qu'ils se seraient procurés illégalement, 2 concernent des patients traités par méthadone sirop+gélule.

-Bilan de suivi de la 11^{ème} année : Avril 2018-Avril 2019

Parmi les 15 cas d'addictovigilance, on peut noter :

- ✓ 3 cas d'utilisation de méthadone non quotidienne : 2 jeunes de 16 et 18 ans ayant consommé dans un contexte festif de la méthadone sirop (40/60 mg) et se sont senti mal 2 jours après ; 1 sujet consommant 2 fois par semaine méthadone morphine et opium
- ✓ 3 cas d'obtention illégale,
- ✓ 3 consommations par voie nasale, 3 par voie IV et 1 en sublinguale.
- ✓ 2 cas avec prise en charge : patient traité par haloperidol et méthadone qui a présenté un coma ; 1 cas publié dans la littérature (Murat et al 2018) d'une femme ayant présenté un arrêt cardio respiratoire et coma
- ✓ 2 cas de décès (très peu d'informations concernant les circonstances des décès).

A noter également 7 DIVAS : patient traité par méthadone qui ouvre sa gélule pour la partager ; plusieurs concernant des rumeurs sur l'injection de méthadone SAI par un patient, 1 concernant plusieurs patients chauffant la méthadone prescrite pour l'injecter et 1 d'un homme traité par méthadone et dasatinib qui a présenté un œdème pulmonaire (sans autres informations)

3.1.2 Données des outils spécifiques du réseau d'addictovigilance

3.1.2.1 Résultats issus du dispositif DRAMES

Principaux chiffres clés et tendances évolutives

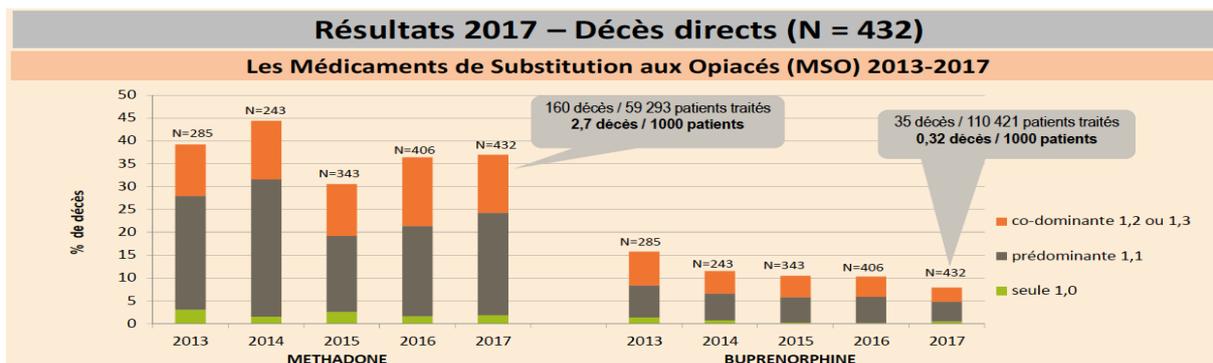
Le total de Décès impliquant la méthadone est de **1 111 sur 10 ans**.

La méthadone est toujours la substance la plus impliquée dans les décès et en 2017 on observe le nombre le plus élevé de décès où la méthadone est impliquée, et ce depuis 2008 (n=160 en 2017).

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
patients méthadone	37136	43409	42322	45445	46387	46970	48635	51630	54594	59294
DC	64	68	86	120	140	112	108	105	148	160
taux DC annuel	0,17%	0,16%	0,20%	0,26%	0,30%	0,24%	0,22%	0,20%	0,27%	0,27%
taux DC lissé 3 ans			0,18%	0,21%	0,26%	0,27%	0,25%	0,22%	0,23%	0,25%
taux DC lissé 5 ans					0,22%	0,23%	0,25%	0,25%	0,25%	0,24%

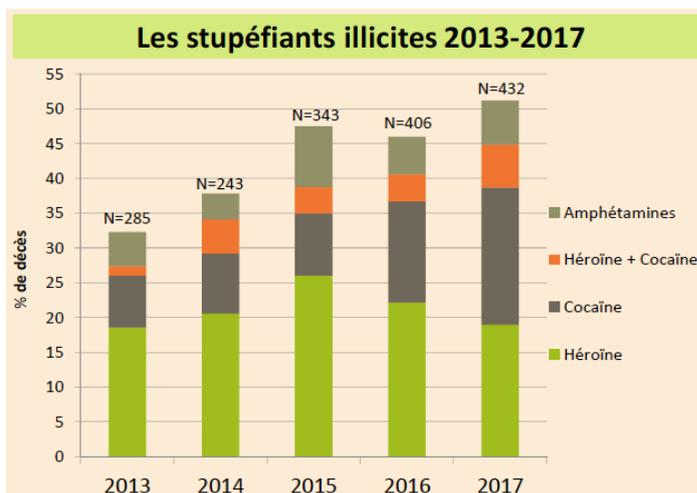
A partir d'une estimation du nombre de patients traités (à partir des chiffres de vente et sur la base d'une posologie moyenne de 60 mg/j), on peut donc calculer le taux de décès par méthadone qui est de **2,7 décès pour 1000 patients exposés en 2017** (taux DC annuel : 0,27%).

Le nombre de décès buprénorphine baisse légèrement en 2017 (35 en 2017 vs 42 en 2016) ainsi que son pourcentage (8,1 % vs 10,3 % en 2016) (Rapport DRAMES 2017, CT mars 2019 et CSP avril 2019).



On observe qu'il y a 8 fois plus de décès avec la méthadone qu'avec la buprénorphine (0,32 décès pour 1000 patients exposés en 2017) (versus 7 fois plus de décès avec la méthadone qu'avec la buprénorphine en 2016 (0,38 décès pour 1000 patients exposés)).

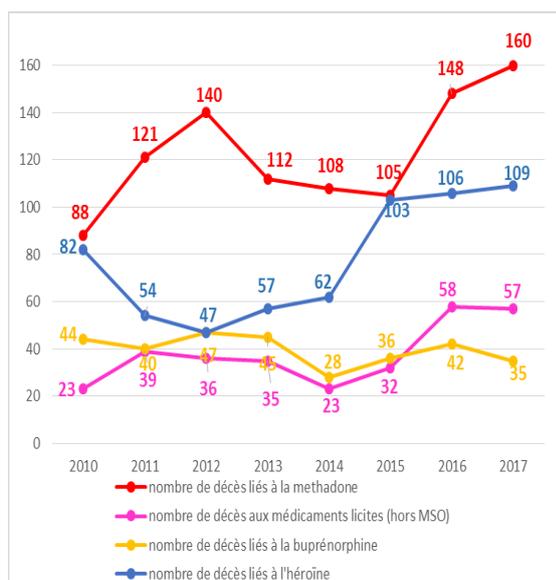
Le nombre de décès liés à l'héroïne a augmenté entre 2013 et 2015 puis s'est stabilisé. En 2017, 109 décès sont liés à l'héroïne (soit 82 décès liés à l'héroïne + 27 décès liés à l'association héroïne + cocaïne) ; versus 106 décès en 2016.



D'après Janssen et al, le nombre de consommateurs d'héroïne en France est estimé à 76 000 (IC : 68 000-85 000) en 2009, 101 000 en 2011 (66 000-137 000) et 107 000 en 2013 (85 000 – 124 000) (Janssen et al 2016). Si on rapporte le nombre de décès liés à l'héroïne en 2013 au nombre de consommateurs estimé ($n=57/107\ 000$), on aurait un taux de décès estimé à 0,53 décès pour 1000 consommateurs d'héroïne. En 2013, le taux était de 2,4 décès pour 1000 patients exposés par méthadone et de 0,41 pour 1000 patients exposés par buprénorphine.

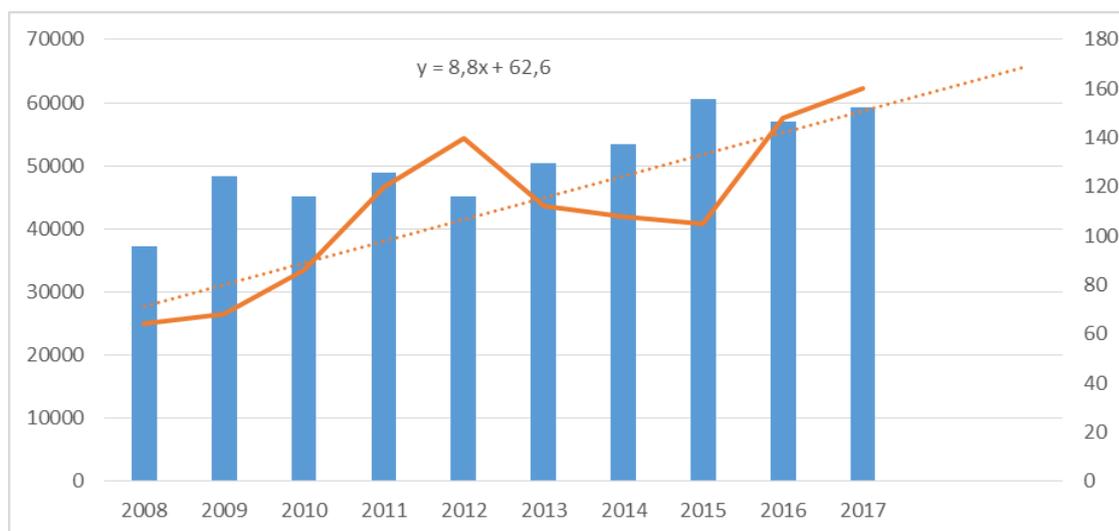
Le taux de décès pour 1000 patients exposés par méthadone est 4,5 fois plus élevé que le taux de décès pour 1000 consommateurs d'héroïne. Ces données doivent cependant être prises avec prudence car la méthodologie utilisée pour l'estimation du nombre de patients traités par méthadone et du nombre de sujets consommateurs d'héroïne n'est pas la même (pour la méthadone le nombre de patients traités a été calculé en fonction d'un traitement journalier moyen de 60 mg/j et ne tient pas compte des divers trafics, ni des traitements intermittents).

Figure: Répartition des décès liés aux opioïdes (2010-2016)



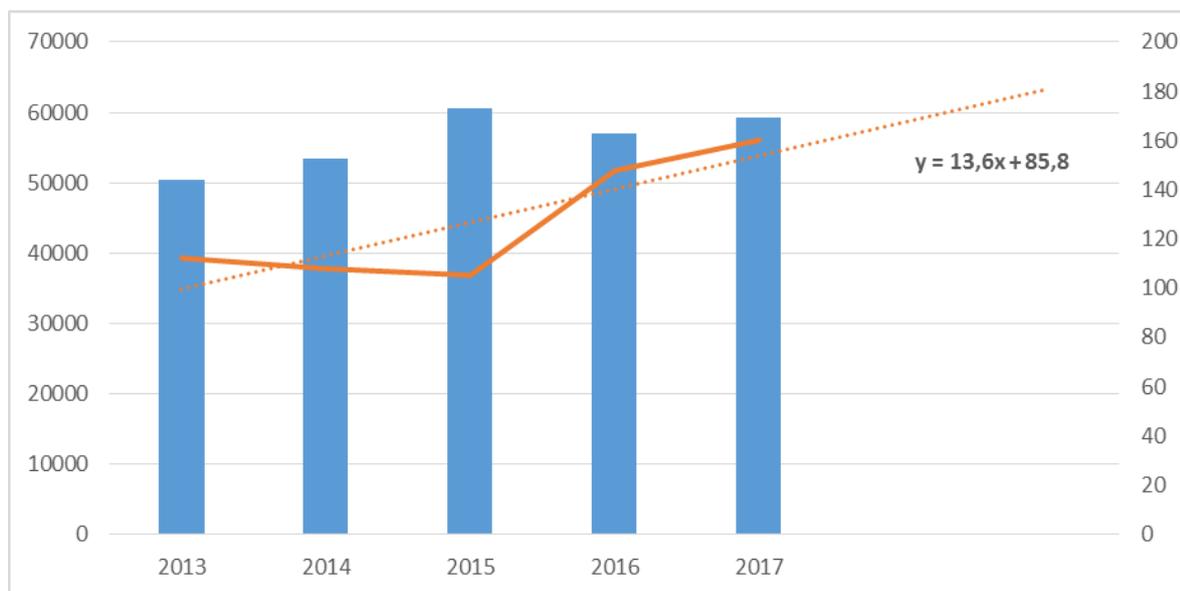
Le taux de progression annuelle (cas supplémentaires par rapport au nombre de cas l'année précédente) est estimé à 9 patients en plus par an (modélisation linéaire sur 10) (cf figure ci-dessous)

Figure : Evolution du nombre de décès annuel avec la méthadone et nombre de patients exposés de 2008 à 2017 et tendance linéaire sur 10 ans).



Le taux de progression annuelle de DC (cas supplémentaires par rapport au nombre de cas l'année précédente) est estimé à 14 DC en plus par an (modélisation linéaire sur 5 ans) (cf figure ci-dessous)

Figure : Evolution du nombre de décès annuel et nombre de patients exposés de 2013 à 2017 et tendance linéaire :

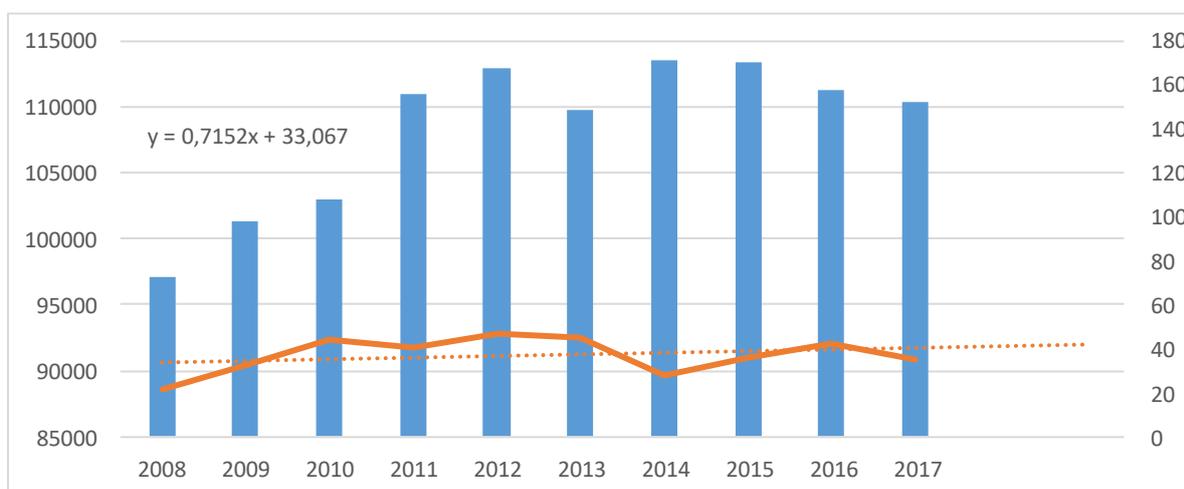


POUR LA BUPRENORPHINE

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
patients	97042	101316	103014	111000	112965	109816	113616	113390	111292	110421
DC	21	32	44	40	47	45	28	36	42	35
taux DC annuel	0,02%	0,03%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,02%	0,03%	0,04%	0,03%

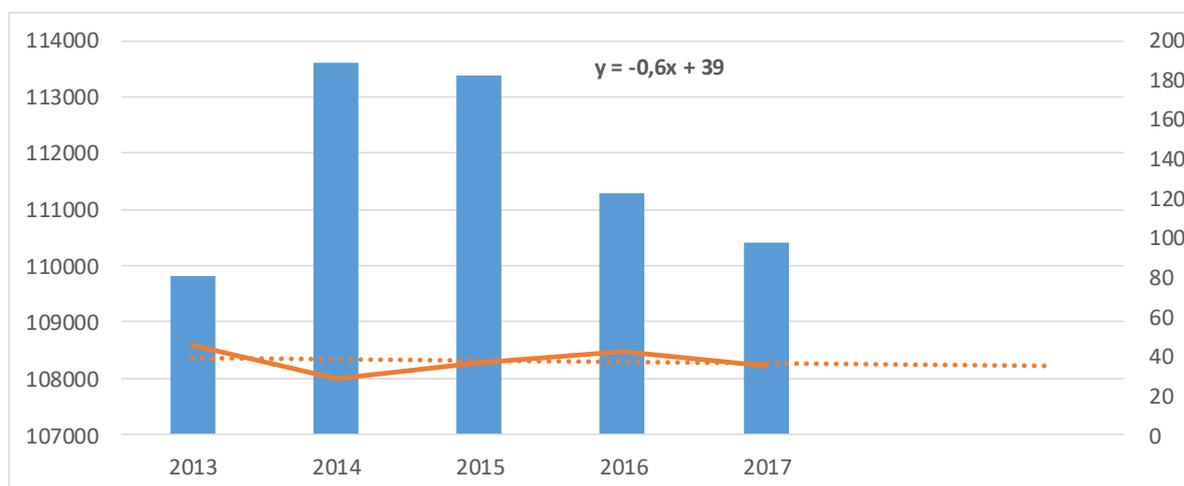
Le taux de progression annuelle (cas supplémentaires par rapport au nombre de cas l'année précédente) est estimé à 1 patients en plus par an (modélisation linéaire sur 10) (cf figure ci-dessous)

Figure : Evolution du nombre de décès annuel avec la buprenorphine et nombre de patients exposés de 2008 à 2017 et tendance linéaire sur 10 ans)



Le taux de progression annuelle de DC (cas supplémentaires par rapport au nombre de cas l'année précédente) est estimé à 1 DECES EN MOINS par an (modélisation linéaire sur 5 ans) (cf figure ci-dessous)

Figure : Evolution du nombre de décès annuel avec la buprenorphine et nombre de patients exposés de 2008 à 2017 et tendance linéaire sur 5 ans)



Principales caractéristiques des décès impliquant la méthadone

- **Parmi les sujets décédés, environ 1/3 étaient sous protocole méthadone** (dans les autres cas l'information n'est pas connue ou le sujet n'était pas sous protocole)
- **La moyenne d'Age est de 37,7 ans**
- **On observe une inquiétante augmentation des décès avec méthadone et cocaïne (multiplié par 2,3 entre 2015 et 2016).**

Données 2017 sur la méthadone (versus données 2016)

Parmi les 432 décès directement liés aux produits, la méthadone est impliquée dans 160 cas soit 37 % des décès « directs » (versus 406 décès en 2016 dont 148 avec la méthadone soit 36,5% des décès).

La répartition des décès est :

- méthadone seule : 8 décès (versus 7 en 2016),
- méthadone prédominante : 97 décès (versus 80 en 2016),
- méthadone co-dominante : 55 décès.(versus 61 en 2016)

Parmi ces décès méthadone, 5 sujets sont annoncés comme « naïfs » (versus 4 en 2016).

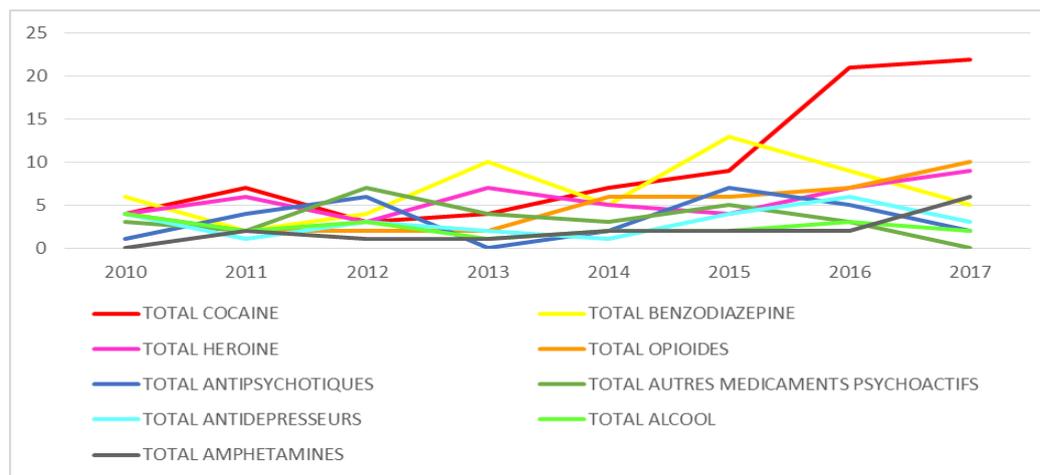
Parmi les décès méthadone co dominant, on retrouve une très importante augmentation de la cocaïne (n=4 en 2010, n=9 en 2015, 21 en 2016 et 22 en 2017 ; soit multiplié par 5,5 entre 2010 et 2017 et par 2,4 entre 2015 et 2017). A noter également une augmentation des décès avec l'héroïne (n=4 en 2010 et 2015, 7 en 2016 et 9 en 2017) et d'autres opioïdes (n=4 en 2010, n=6 en 2015, 7 en 2016 et 10 en 2017 ; soit multiplié par 2,4 avec héroïne/ opioïdes entre 2010 et 2017 et par 1,9 entre 2015 et 2017).

Pour 29 décès, la forme galénique de la méthadone est connue : 17 fois du sirop, 12 fois des gélules (versus en 6 gélule et 6 sirop en 2016)

Parmi eux, il est précisé que 59 étaient sous protocole de substitution (52 méthadone et 7 BHD) (versus 49 en 2016 : 45 méthadone et 4 BHD) (dans les autres cas soit le sujet n'était pas sous protocole soit l'information n'était pas connue ; l'ancienneté du protocole n'est pas connue).

Les concentrations sanguines de méthadone présentent de grandes variations : concentration minimale 55,8 µg/L, concentration maximale 3920 µg/L, la concentration médiane de méthadone est de 442,5 µg/L (versus en 2016 : concentration minimale 7 µg/L, concentration maximale 4600 µg/L, concentration médiane de méthadone est de 443 µg/L).

Graphique : Evolution des principales autres substances responsables dans les décès co dominants avec la méthadone (nb total de cas sur la période > à 10)



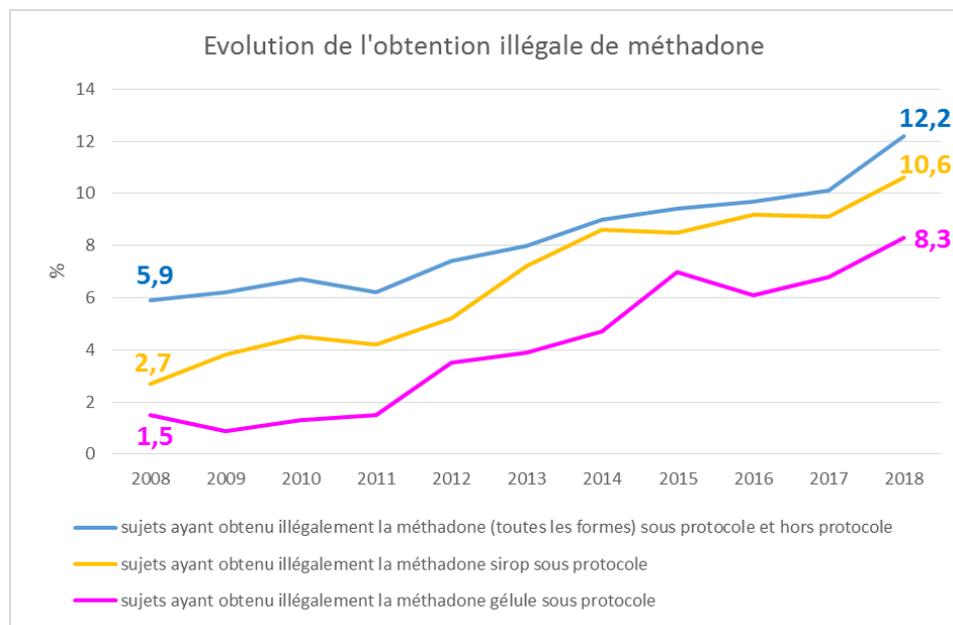
3.1.2.2 Données issues du dispositif OPPIDUM

Le dispositif OPPIDUM (usagers des CSAPA, CAARUD,...) met en évidence :

- **l'augmentation de l'obtention illégale de méthadone** (5,9% des consommateurs de méthadone l'ont obtenu illégalement en 2008 versus 12,2% en 2018 ; tendance observée pour la méthadone sirop et gélule)
- **les pourcentages les plus élevés de consommation associée d'héroïne** (en 2018, 26% des sujets sous protocole sirop et 16% des sujets sous protocole gélule ont également consommé de l'héroïne dans la semaine), **de prise concomitante d'alcool** (en 2018, 22% des sujets sous protocole sirop et 21% des sujets sous protocole gélule) **et de cocaïne/crack** (en 2018, 24% des sujets sous protocole sirop et 19% des sujets sous protocole gélule). De plus environ 20% des sujets sont également consommateurs de benzodiazépines (tendance stable depuis plusieurs années) et on observe une **augmentation des sujets ayant une dépendance alcoolique** (environ 20% des sujets en 2018).

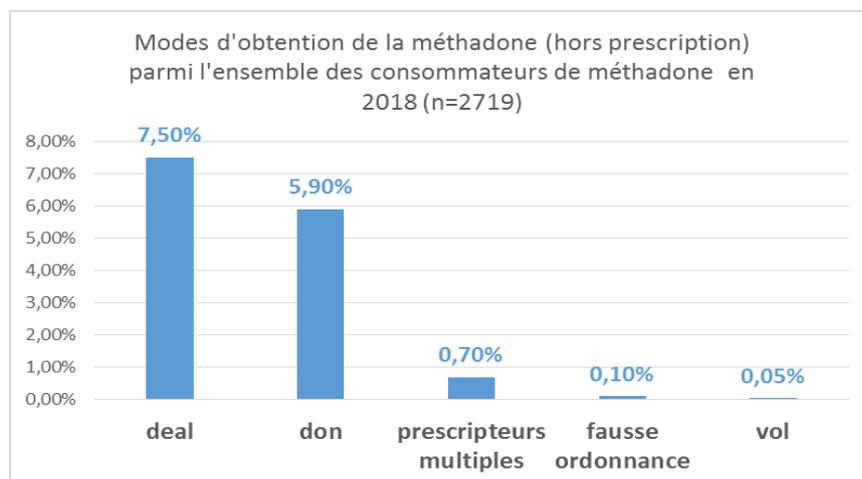
Focus obtention illégale

Figure : Evolution de l'obtention illégale de méthadone



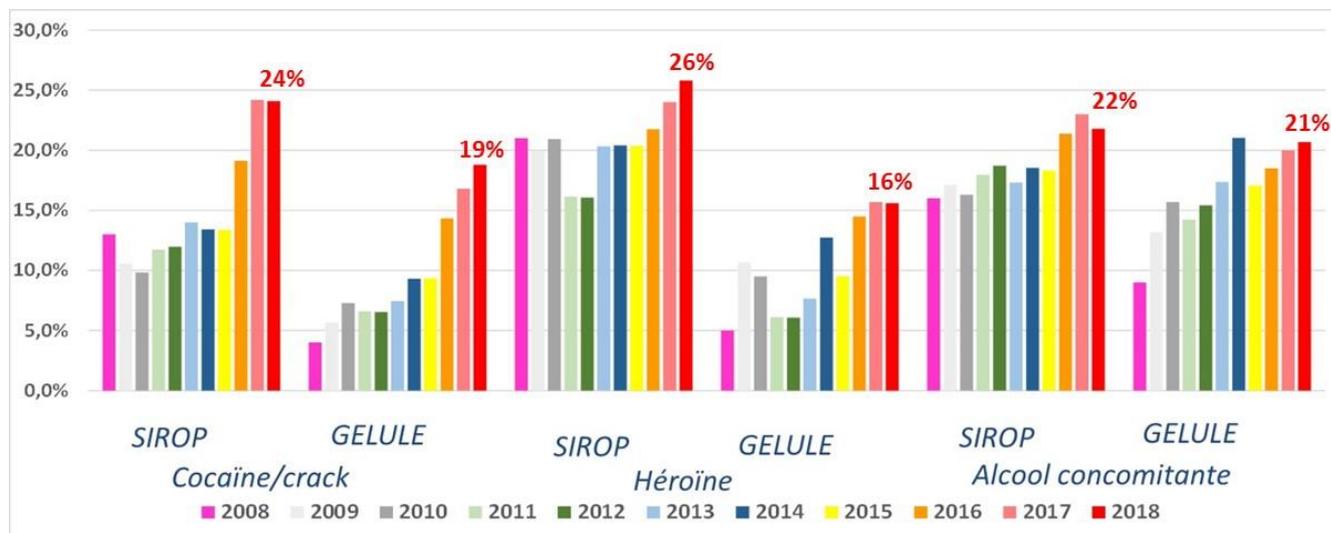
Depuis 2008, on observe une augmentation de l'obtention illégale de méthadone (de 5,9% à 12,2% parmi l'ensemble des consommateurs). Si l'on s'intéresse aux consommateurs de méthadone dans le cadre d'un protocole, la part d'obtention illégale est en augmentation, aussi bien chez les sujets sous protocole méthadone sirop (11% en 2018 vs 9% en 2017 et 2016) que chez ceux sous protocole méthadone gélule (8% en 2018 vs 7% en 2017 vs 6% en 2016). Cette tendance est observée dans toutes les régions.

Parmi l'ensemble des consommateurs de méthadone en 2018 (n=2719), **7,5% ont obtenu la méthadone par deal, 5,9% par don, 0,7% par prescripteurs multiples, 0,1% par fausse ordonnance et 0,05% par vol** (plusieurs modes d'obtention possible). Parmi les consommateurs de méthadone sirop ayant obtenu illégalement la méthadone, le deal représente 52% des modes d'obtention, le don 42% et prescripteurs multiples 4% ; la part du deal est moins importante parmi les consommateurs de méthadone gélule ayant obtenu illégalement la méthadone (46% deal, 45% don, 7% prescripteurs multiples).



Focus consommations associées

Figure : Données OPPIDUM de 2008 à 2018 parmi les sujets sous protocole Méthadone



A noter, parmi les consommateurs quotidiens de méthadone (qq soit la forme galénique et la notion de protocole ou non), 21% ont consommé dans la semaine de la cocaïne (n=546). Parmi eux, 18% ont une consommation quotidienne de méthadone et de cocaïne (n=99) et 1/3 de ces sujets ont en plus une prise concomitante d'alcool (n=32).

A noter, parmi les consommateurs quotidiens de méthadone (qq soit la forme galénique et la notion de protocole ou non), 20% ont consommé dans la semaine de l'héroïne (n=523). Parmi eux, 17% ont une consommation quotidienne de méthadone et d'héroïne (n=89) et ¼ de ces sujets ont en plus une prise concomitante d'alcool (n=25).

Caractéristiques des consommateurs de méthadone

Parmi les consommateurs de méthadone en 2018 (n=2710) :

- 55% ont consommé la forme gélule.
- 3 % ont consommé la méthadone en dehors d'un protocole médical ; 75% d'entre eux ont une consommation quotidienne de méthadone, 44% ont également consommé de l'héroïne dans la semaine, 12% de la morphine et 19% de la buprénorphine.
- 5 sujets avaient déclaré consommé la méthadone comme « premier produit consommé » (hors tabac et alcool) (versus 3 en 2017 et 4 en 2016) et 11 sujets avaient déclaré consommé la méthadone comme « premier produit ayant entraîné une dépendance » (hors tabac et alcool) (versus 14 en 2017 et 5 2016).
- 16 sujets ont consommé la méthadone à une posologie supérieure à 200 mg/j (versus 23 en 2017 et 9 en 2015)

La comparaison des caractéristiques des consommateurs entre 2018 et 2008 met en évidence une diminution des conditions sociales des patients et une augmentation des patients ayant une dépendance alcoolique. Ces tendances sont observées pour la méthadone sirop et gélule (voir annexe).

3.1.2.3 Résultats issus du dispositif OSIAP :

Sur la période de 2008 à 2018, il y a eu 76 ordonnances suspectes comportant la Méthadone dont 6 en 2017 et 8 en 2018 (2008 : 4 cas ; 2009 : 5 cas ; 2010 : 5 cas ; 2011 : 6 cas ; 2012 : 5 cas ; 2013 : 4 cas ; 2014 : 9 cas ; 2015 : 8 cas et 2016 : 16 cas).

En 2018, le pourcentage d'ordonnances mentionnant la méthadone par rapport au total d'OSIAP est de 0,41% versus 0,46% en 2017, 1,21% en 2016 et 0,84% en 2015.

3.1.2.4 Résultats issus du dispositif Soumission chimique

3 cas de soumission chimique avec la méthadone ont été signalés depuis le début de l'enquête en 2011, en 2012 et en 2015. Il n'y a pas eu de cas en 2016, 2017 et 2018.

3.1.3 Autres données d'intérêt

3.1.3.1 Utilisation de la méthadone hors AMM, survenue de surdosage hors contexte d'abus et autres données d'intérêt

- Données du laboratoire :

En plus des cas d'addictovigilance, le laboratoire transmet également au centre d'Addictovigilance les cas relatif à l'usage hors AMM de méthadone.

Pour rappel, 117 cas d'utilisation dans la douleur ont été signalé d'avril 2008-avril 2017 (80 cas entre 2008 et 2015 ; 26 cas pour la période avril 2015-avril 2016 ; 11 cas pour la période avril 2016-avril 2017). Sur cette nouvelle période avril 2017 à avril 2019, il y a 20 cas d'utilisation de méthadone dans la douleur (dont 3 surdosages) et 3 cas d'utilisation de méthadone dans un contexte de dépendance alcoolique et 1 cas pour un sevrage cocaïne et methamphétamine (voir détail de ces cas en annexes). Parmi les cas d'utilisation de méthadone dans la douleur, le contexte n'était pas toujours précisé (certains dans un contexte de douleur cancéreuse ; d'autres non précisés).

- Données du réseau français d'addictovigilance

Le réseau français d'addictovigilance a eu d'autres cas hors contexte d'abus :

- 5 consommations de méthadone dans un contexte douloureux (dont 3 patients ont présenté un surdosage dont 1 est décédé)
- 1 cas de surdosage (Glasgow 3 ayant nécessité naloxone) dans un contexte d'instauration d'un traitement avec **quétiapine**

- Données du réseau français de Pharmacovigilance

Le réseau français de pharmacovigilance a eu également d'autres notifications qui sont à souligner :

- plusieurs cas d'utilisation de la méthadone dans la douleur dont 1 cas de décès
- Plusieurs cas de surdosage dans différents contextes (instauration du traitement, interactions avec quétiapine, erreur médicamenteuse). Dans certains cas la méthadone était donnée dans un contexte douleur/sevrage antalgique
- 6 cas de Tentative de suicide/suicide
- Plusieurs cas en lien avec une augmentation du QT

3.1.3.2 Données des CAPTV

Les 7 ans (octobre 2010-2017) de suivi des intoxications (contexte suicide ou abus) ont été présentés lors de la CSP de février 2018 et de la journée du 21 juin 2018 (données présentées par Luc de Haro ; Torrents et al 2019).

Les principaux résultats sont : parmi les 1415 intoxications, 47% sont dans un contexte d'abus, 41% suicide, 10% d'erreur thérapeutique. Dans 24% des cas la méthadone était la seule SPA consommée. L'association à l'alcool ou BZD était fréquente. Les quantités consommées étaient plus importantes dans un contexte suicidaire (251+/- 345 mg) que dans un contexte d'abus (142 +/- 187 mg). Concernant la gravité : 49% ont un score PSS de 1, 18% de 2, 19% de 3 et 10% de 4. La gravité est plus importante dans un contexte d'abus que de suicide. Sur cette même période, parmi l'ensemble des décès enregistrés dans la base des CAPTV, la méthadone est impliquée dans 7% des décès par médicaments.

3.1.3.3 Résultats issus du PMSI

Les données nationales du PMSI montrent également une progression constante de 2004 à 2017 des hospitalisations en lien avec la méthadone, avec pour l'année 2017 3 fois plus d'hospitalisation en lien avec la méthadone qu'avec l'héroïne (5,4 pour 1 000 000 sujets versus 1,5 pour 1 000 000 sujets) (Chenaf et al, 2019).

3.1.3.4 Données d'utilisation de la Naloxone

En 2014, L'OMS a publié des recommandations sur l'utilisation de la naloxone en cas d'overdose aux opiacés et sur la nécessité d'améliorer l'accès à la naloxone des personnes susceptibles d'être témoin d'une overdose pour leur permettre de la prendre en charge en situation d'urgence dans l'attente de l'arrivée des secours. Dans ce contexte, l'ANSM a mis à disposition un dispositif intra-nasal NALSCUE®.

La synthèse du rapport d'ATU de cohorte transmis par le laboratoire sur la période du 27/07/2016 au 07/01/2018 a été présentée par le centre d'Addictovigilance PACA Corse à la CSP du 13 décembre 2018 et au CT des CEIP du 24/01/2019.

Les principaux résultats de cette synthèse sont :

Parmi les 1623 patients inclus dans l'ATU :

- la méthadone est l'opioïde le plus fréquemment consommé (76,5% des patients), suivi de l'héroïne (48,1% des patients), la morphine (14,9% des patients), la buprénorphine (10,8% des patients).
- La consommation d'autres déprimeurs respiratoires est fréquente : 39,1% consommaient des benzodiazépines et 27% des patients présentaient une dépendance à l'alcool. A noter également que 58% des patients consommaient du cannabis, 47% de la cocaïne et 12% des amphétamines. Parmi les patients inclus dans l'ATU, 23,8% avaient des antécédents d'overdose aux opioïdes.

Nalscue a été utilisé pour traiter 22 overdoses (21 patients). Les substances à l'origine de l'overdose sont : l'héroïne (n=12), la morphine (n=6), la **méthadone (n=4)**, le fentanyl (n=2), buprénorphine (n=1), codéine (n=1). Dans certains cas plusieurs opioïdes sont responsables (2 héroïne + méthadone, 1 héroïne+morphine, 1 héroïne+fentanyl, 1 héroïne+méthadone+morphine, 1 buprénorphine+codéine + BZD).

Depuis le 8 janvier 2018, le laboratoire a eu un retour d'utilisations de nalscue pour 2 patients (dans les 2 cas la **méthadone** était en partie responsable de l'overdose)

- La 1^{ère} utilisation concerne un surdosage avec méthadone + skenan, l'évolution a été favorable et le patient a refusé de rester pour une surveillance médicale
- La 2^{ème} utilisation concerne un surdosage avec 220 mg de méthadone + alcool, l'évolution a été favorable avec prise en charge complémentaire (secours et/ou service d'urgence)

3.1.3.5 Données des salles de consommation

Les données des salles de consommation ont été présentées lors de la CSP d'avril 2018. Pour la salle de Paris il est précisé que « *les produits consommés sont principalement du Skénan en intraveineuse (IV), du crack inhalé ou en IV, du BHD/Subutex®, et de la méthadone en IV. L'héroïne ne représente que 1,5 % des consommations, contre 0,7 % pour la cocaïne en IV.* ». En 2017, la SCMR de Paris a abrité 79 987 consommations, 5% d'entre elles concernaient des injections de méthadone (forme sirop et gélule confondues) (TREND OFDT Paris 2017).

3.1.3.6 Données de l'OCLAESP

Données demandées à l'ANSM, en attente de réponse

3.1.3.7 Données de l'assurance maladie : projet UTOPIA

Données présentées le 21/06/2018 lors de la journée TSO (Antoine Pariente, Sandy Maumus-Robert, Données UTOPIA).

L'objectif du projet U.TOPIA était de déterminer les caractéristiques de l'utilisation des MSO (méthadone, BHD et sulfate de morphine) en France de 2009 à 2015, ainsi que les risques associés en termes de mésusage et de mortalité à partir des bases de données de l'Assurance maladie (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie, SNIIR-AM). Le nombre de sujets ayant eu une délivrance de méthadone a augmenté de 37 294 en 2009 à 53 782 en 2015 (dont 64% la forme gélule). L'analyse des co prescriptions et des comorbidités met en avant une consommation importante de benzodiazépines par environ la moitié des sujets ayant eu une délivrance de méthadone ; d'antidépresseurs par environ ¼ des sujets et d'antipsychotiques par environ 18% des sujets.

L'indicateur de doctor shopping (ou DSI, estimé par le rapport entre la quantité totale obtenue par « doctor shopping » sur la période considérée et la quantité totale dispensée sur cette même période de temps) a augmenté pour la méthadone sur la période d'étude (1,3 % en 2009 ; 1,7 % en 2015), et indiquait un détournement avéré de cette substance (DSI > 1 %), avec les valeurs les plus hautes observées les deux derniers semestres étudiés, et une quantité de doctor shopping en forte augmentation sur cette période d'étude. Le DSI est plus important avec la forme gélule que la forme sirop (en 2015 : DSI estimé à 1,7 % pour la méthadone au total ; 1,2 % pour la méthadone sirop et 1,9 % pour la méthadone gélule), avec doublement de sa quantité obtenue par doctor shopping en 2015 avec 9 014 g.

- Méthadone sirop + gélule

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
	n=37294	n=42760	n=46327	n=48256	n=49774	n=51416	n=53782
Quantité délivrée (g)	487612	571049	638159	679444	698780	727161	783922
Quantité prescrite (g)	481068	563784	630920	671697	691068	718705	770533
Quantité "DS" (g)	6544	7265	7239	7747	7712	8457	13389
DSI sirop + gélule (%)	1,34	1,27	1,13	1,14	1,10	1,16	1,71

- Méthadone sirop

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
	n=33 095	n=34 545	n=34098	n=31 892	n=29 651	n = 28 095	n = 26 769
Quantité délivrée (g)	381846	397366	397707	374687	344974	325054	300785
Quantité prescrite (g)	377025	392540	393422	370670	341248	321616	297087
Quantité "DS" (g)	4821	4826	4285	4 017	3 726	3 438	3697
DSI sirop (%)	1,26	1,21	1,08	1,07	1,08	1,06	1,23

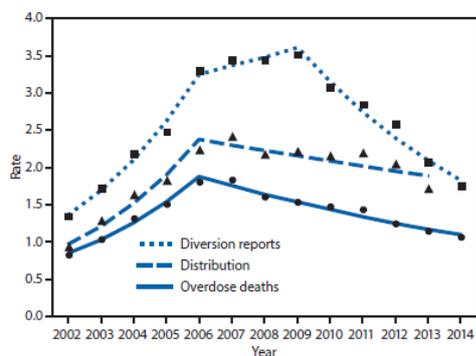
- Méthadone gélule

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
	n=10332	n=15132	n=19840	n=23992	n=27456	n=30549	n = 34302
Quantité délivrée (g)	105766	173684	240452	304757	353806	402107	483138
Quantité prescrite (g)	104464	171637	237953	301444	350214	397485	474124
Quantité "DS" (g)	1302	2047	2499	3314	3592	4622	9014
DSI gélule (%)	1,23	1,18	1,04	1,09	1,02	1,15	1,87

3.1.3.8 Contexte international

L'utilisation de la méthadone dans la douleur a contribué à l'épidémie d'overdoses liées aux opioïdes aux Etats-Unis (Rudd et al 2016, FDA alerte 2006, Jones et al 2016). Alors que la méthadone ne représentait que 2% du volume global des prescriptions d'opioïdes en 2009, elle était impliquée dans environ 30% des décès (Jones et al 2016). Dans ce contexte, en 2006, la FDA avait lancé une alerte sur les risques liés à l'utilisation de la méthadone dans la douleur (décès, overdose, toxicité cardiaque) (voir Annexe). Suite à cette mesure, une diminution de la quantité de méthadone vendue pour traiter la douleur a été observée ainsi que son obtention illégale et la part de son implication dans des décès par overdose sans avoir impacté l'accessibilité de la méthadone comme traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés (Jones et al 2016).

FIGURE 1. Rates* of methadone-involved overdose deaths, methadone distribution, and methadone diversion[†] reports — United States, 2002–2014[§]



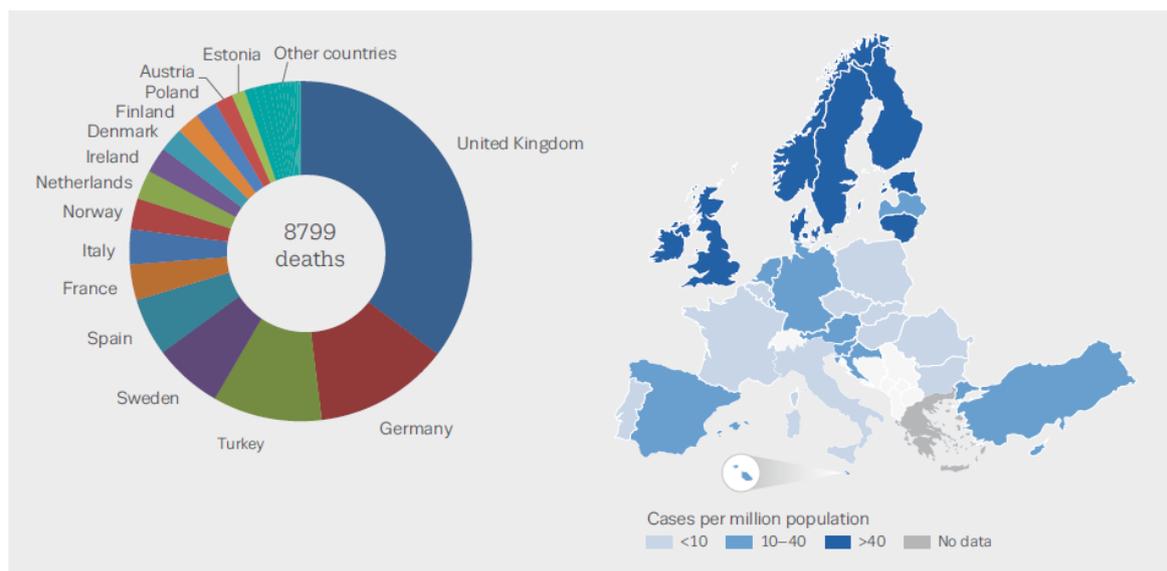
* The rates shown are for the number of methadone-involved overdose deaths per 100,000 population, number of methadone diversion reports per 100,000 population, and number of grams of methadone distributed per 100 population.
[†] The transfer of legally manufactured methadone into illegal markets.
[§] Each joinpoint represents a statistically significant change in trend, $p < 0.05$.

En 2011 la méthadone était la 4^{ème} substance impliquée dans les décès aux Etats-Unis (n=4545 décès ; 11% des décès). En 2016, la méthadone se retrouve en 8^{ème} position avec 5,5% des décès en

raison de l'augmentation des décès liés au fentanyl, à l'héroïne ou la cocaïne néanmoins d'un point de vue quantitatif le nombre de décès reste important (n = 3493) (Hedegarrd et al 2018).

En Europe il y a plus de de 9400 décès directement liés aux drogues (DDL) en 2017 (OEDT 2019). Les pays où le nombre de décès sont les plus élevés sont la Grande Bretagne (34% des décès) et l'Allemagne (13%). Avec un nombre de 4 à 6 décès directement liés aux drogues par million d'habitants âgés de 15 à 64 ans, la France se situe parmi les pays à plus faible taux. Ce nombre de DDL en France apparaît faible au regard de la situation d'autres pays européens (Brisacier AC, Palle C, Mallaret M 2019). Il y a certainement une sous-estimation des DDL car les chiffres utilisés sont ceux provenant du CépiDc, néanmoins, la forte accessibilité des traitements de substitution aux opioïdes et en particulier de la BHD en France explique en partie cet écart (contrairement à d'autres pays comme le Royaume-Uni et l'Allemagne qui ont privilégié la méthadone). La France est aujourd'hui un des pays dans lequel la couverture (proportion d'usagers d'opioïdes à risque bénéficiant d'un TSO) estimée à 85 % est la plus haute de l'Union européenne.

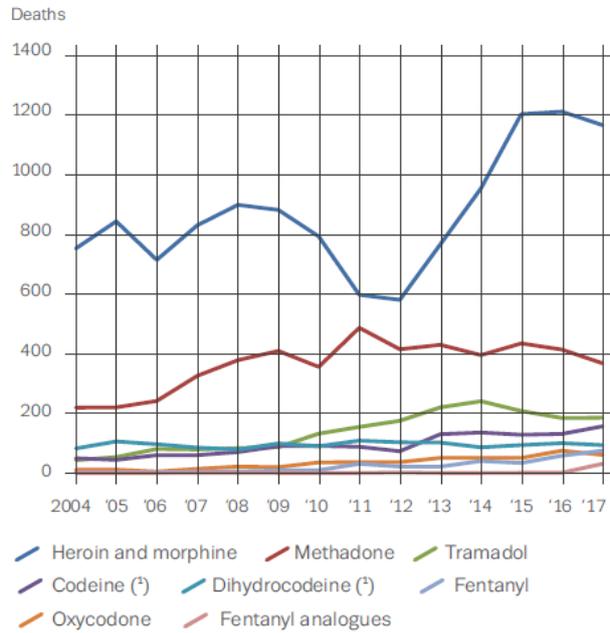
FIGURE 1
Drug-induced deaths in the European Union, Norway and Turkey: total number and mortality rates among adults aged 15-64



Note: Data for 2017 or last year available. Only countries accounting for more than 1% of the deaths are named in the chart.

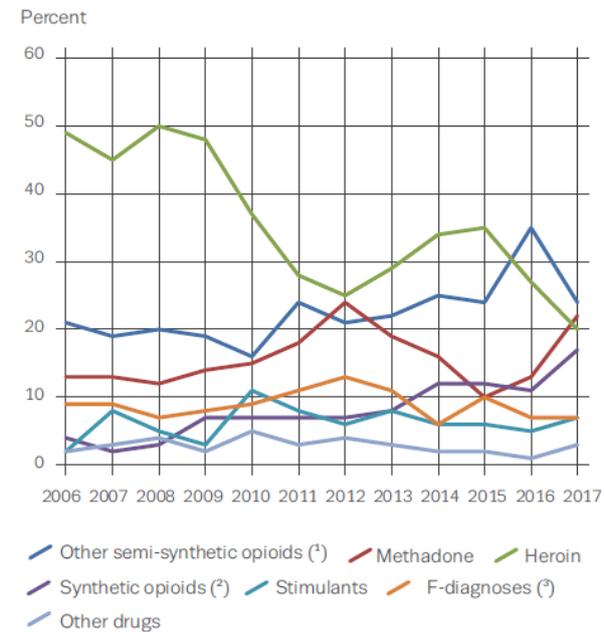
Les opioïdes sont le plus souvent responsables des décès. Bien qu'on puisse observer des disparités sur les opioïdes incriminés dans les différents pays, la méthadone occupe une place importante. En Grande Bretagne, la méthadone se situe en 2^{ème} position avec environ 400 décès depuis 2009 après l'héroïne (OEDT 2019). Une publication récente britannique (MacLeod et al 2019) montre l'implication fréquente des benzodiazépines dans la survenue de la mortalité associée à la méthadone (utilisée comme traitement de substitution) entre 1998 et 2014. En Norvège, la méthadone se situe également à la 2^{ème} place en 2017 (22% des décès) et passe devant l'héroïne.

FIGURE 4
Overall trend in registrations of opioid deaths where selected substances were mentioned, England and Wales (UK), 2004-17



(†) Not from compound formulation.
 Source: ONS data presented by Martin White at the DRD expert meeting.

FIGURE 5
Overdose deaths by main intoxicant, Norway, 2006-17



(†) Including morphine, codeine and oxycodone.
 (‡) Including fentanyl and buprenorphine.
 (‡) According to the EMCDDA definition.

4 Discussion des résultats

L'ensemble de ces résultats doivent être analysés en tenant compte des spécificités pharmacologiques de la méthadone par rapport aux autres opioïdes.

Pour rappel, ces spécificités sont d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique : i) sa demi-vie est longue et variable avec un risque d'accumulation dans les graisses conduisant à un relargage pouvant entraîner un surdosage à distances des premières prises, ii) il existe une variabilité inter-intra individuelle, iii) de nombreuses interactions médicamenteuses, iv) effet cardiovasculaire (allongement du QT), v) effet hypoglycémiant dose dépendant à partir de 40 mg/j (Flory et al, 2016) (Makunts et al, 2019), vi) effet sérotoninergique par inhibition de la recapture de la sérotonine. Le risque de dépression respiratoire est plus important qu'avec d'autres opioïdes ; les méthodes de titration et d'équivalence de doses sont complexes ; la réponse à la naloxone peut être différente et il peut être nécessaire de réitérer les doses de naloxone en raison de la demi vie longue (Maiente et al 2009 ; Chevillard et al 2009, Dahan et al 2013 ; Fox et al 2017 ; Terpening et al 2007, Poulain et al 2014, Poulain et al 2017, Reddon et al 2018, Chou et al 2014).

Ces résultats amènent les mêmes éléments de discussion que ceux mentionnés dans le précédent rapport présenté en 2018 (voir Rapport Addictovigilance Methadone 2018, CEIP-Addictovigilance Paca Corse, Marseille). De plus, les résultats de ce nouveau rapport et les données évolutives les plus récentes (2017-2018-2019) sont en faveur i) d'une accessibilité croissante de la méthadone, ii) d'une augmentation des indicateurs de morbi-mortalité impliquant la méthadone iii) d'une diversification des typologies des usagers

1/ Accessibilité croissante de la méthadone illustrée par :

- l'augmentation croissante du nombre de patients : En avril 2019, le nombre de personnes sous méthadone est de 65 573 (versus 38 154 en avril 2008). On observe une augmentation de 62% de patients sous méthadone entre 2009 et 2018.
- l'augmentation de la forme gélule, désormais majoritaire (70% en 2019), témoignant d'un accès aux prescripteurs pour le switch.
- la méthadone, présente dans le marché de rue (comme attesté par l'augmentation du % d'obtention illégale c'est à dire par deal, don, aussi bien pour la forme sirop que gélule dans le dispositif OPPIDUM), marché alimenté par la méthadone prescrite. Le prix d'achat des substances et notamment de la méthadone est bien décrit dans les rapports TREND. Par exemple, le prix est de 5 euros la fiole de 60 ml, le flacon de 40 mg entre 3 et 5 euros et la gélule à 4-5 euros (TREND OFDT Paris 2017, page 77), ce prix faible au marché de rue, est aussi le marqueur d'un produit facile à se procurer. A Marseille, il est mentionné concernant la méthadone qu'« elle est 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 » (TREND OFDT Marseille 2018, page 75). La revente de méthadone est un phénomène bien décrit et très fréquent en Suède (Johnson et al, 2015). Dans cette étude, 68% des patients ont déclaré avoir déjà vendu ou partagé leurs médicaments et 24% ont déclaré l'avoir fait au cours du dernier mois (Johnson et al, 2015). Il a été également souligné dans d'autres pays comme le Canada (Reddon et al, 2019).

- la mise en évidence d'un comportement de doctor shopping avec la méthadone, illustrée par l'estimation de l'indicateur du doctor shopping sur les bases nationales de l'Assurance Maladie (DSI à 1,85% en 2015, le plus élevé sur les 7 dernières années, avec doublement de la quantité obtenue par doctor shopping rien que pour la gélule en 2015 avec 9 014g), signant ainsi un volume significatif de méthadone hors circuit médical.

De plus les données disponibles suggèrent qu'à mesure que l'accessibilité à la méthadone s'est développée, des modalités de mésusage ont suivi la même trajectoire (augmentation de l'injection, consommation non quotidienne...)

2/ En parallèle de ces différents indicateurs témoins de l'augmentation de l'accessibilité à la méthadone, **les indicateurs de morbi-mortalité impliquant la méthadone sont également en augmentation à savoir :**

- Parmi l'ensemble des observations d'Addictovigilance en France, **proportion élevée de la méthadone autour de 4%**, plus élevée que le tramadol (qui est en augmentation croissante, autour de 3%, CEIP-Addictovigilance Toulouse, Rapport Addictovigilance Tramadol 2019)
- Nombre croissant d'observations cliniques d'Addictovigilance avec la méthadone : **1 322 cas sur 11 ans dont près de 40 % sur les 2 dernières années**
- Parmi ces observations, des complications sanitaires ayant nécessité une prise en charge notamment hospitalière (coma profond, arrêt cardio respiratoire, défaillance multiviscérale, encéphalopathie et décès...). Cette tendance se confirme via les données nationales hospitalières (PMSI) avec **3 fois plus d'hospitalisation avec la méthadone qu'avec l'héroïne en 2017** (Chenaf et al, 2019). De 2000 à 2017, ces hospitalisations liées à la méthadone ont été multipliées d'un facteur 5 versus d'un facteur 1,5 pour l'héroïne et d'un facteur 2,6 pour les médicaments opioïdes (Chenaf et al, 2018). Quelques cas d'encéphalopathie et de leucoencéphalopathie retardée ont été notifiés. Anselmo et al a décrit le 1er cas d'encéphalopathie toxique avec la méthadone chez un enfant (Anselmo et al 2006), depuis, d'autres cas ont été publiés soit suite à un surdosage de méthadone en association à d'autres SPA (Torralba-Morón 2016, Mittal 2010) soit à la méthadone seule (Gheuens et al 2010, Branko 2013 Torralba-Morón 2016). La leucoencéphalopathie retardée est une entité clinique rare caractérisée par des déficits neurologiques retardés observés après une atteinte hypoxique-ischémique initiale (Mittal et al 2010) mais aussi après une atteinte toxique (mécanisme encore mal élucidé ; voir revue dans Koxsel et al., 2019). Elle est caractérisée par une évolution clinique caractéristique en deux phases: i) récupération d'un épisode de faible niveau de conscience causé par des lésions neurologiques aiguës ou chroniques, ii) viennent ensuite plusieurs jours après des symptômes neuropsychiatriques, notamment les troubles cognitifs et de niveau de conscience, les troubles du comportement et la dysautonomie (Torralba-Morón 2016). Des études cérébrales en IRM ou en TDM montrent des modifications diffuses de la substance blanche (Mittal 2010).
- Nombre croissant de décès (avec confirmations analytiques) impliquant la méthadone avec un total de **1 111 Décès** sur 10 ans dont le nombre le plus élevé (160 décès) sur la dernière année disponible (2017) avec une tendance moyenne de décès qui s'accroît sur les 5 dernières années. Le taux de progression annuelle (cas supplémentaires par rapport au nombre de cas l'année précédente) est estimé à 14 patients en plus par an (modélisation linéaire sur 5 ans). Ce même taux calculé pour la buprénorphine est estimé à un décès en MOINS par an. Pour 29 décès sur 160 en 2017, la forme galénique de la méthadone est

connue : 17 fois du sirop, 12 fois des gélules (versus 6 décès avec gélule et 6 décès avec sirop en 2016).

3/ Sur l'ensemble des sources de données analysées, il est noté, même s'il est difficile de la quantifier, une diversification des typologies des usagers avec notamment :

- consommateurs non réguliers : consommation occasionnelle, irrégulière, notion de sujets naifs,
- consommation dans le cadre de traitement substitutif des pharmacodépendances aux médicaments antalgiques opioïdes,
- Consommation dans le cadre de la douleur hors soins palliatifs (afssaps 2010)
- Consommation pour gérer la « descente » de cocaïne

Ce contexte d'usage de la méthadone n'est, en effet, pas toujours identifié ou identifiable ou même recherché par les professionnels de santé. Par exemple, dans le dispositif des décès DRAMES en 2017, il est précisé, sur les 160 décès impliquant la méthadone que 59 étaient sous protocole de substitution (52 méthadone et 7 BHD) (versus 49 en 2016 : 45 méthadone et 4 BHD) (dans les autres cas, soit le sujet n'était pas sous protocole, soit l'information n'était pas connue ; l'ancienneté du protocole n'est pas connue).

De la même façon, les éléments d'anamnèse ou autopsiques (quand ils sont disponibles) ne permettent pas toujours de déterminer la voie d'administration de la méthadone. De façon intéressante, l'injection de méthadone peut être mise en évidence avec une recherche de la présence de disaccharides urinaires (Jungen et al 2013). Iwersen-Bergmann et al a retrouvé parmi des sujets décédés consommateurs de méthadone que 64% d'entre eux avaient des disaccharides dans les urines reflétant une injection de méthadone et 49% étaient sous protocole (Iwersen-Bergmann et al 2014).

Ces 3 faits marquants (accessibilité croissante de la méthadone, indicateurs de morbi-mortalité, diversification des typologies des usagers) de ce nouveau rapport d'Addictovigilance amènent à discuter également des caractéristiques pharmacologiques de la méthadone. Les tableaux cliniques sévères relevés avec la méthadone s'expliquent par la puissance pharmacologique de la méthadone, exposant au risque de dépression respiratoire, d'overdose et de décès en cas de titration rapide et/ou de produit opioïde (héroïne, médicaments opioïdes). On peut se poser la question suivante : les patients/usagers exposés connaissent-ils la puissance pharmacologique de la méthadone, au regard de la « banalisation » des situations de dons-vente et de la non acceptation de kits de naloxone par les usagers eux-mêmes ou leur tiers ?

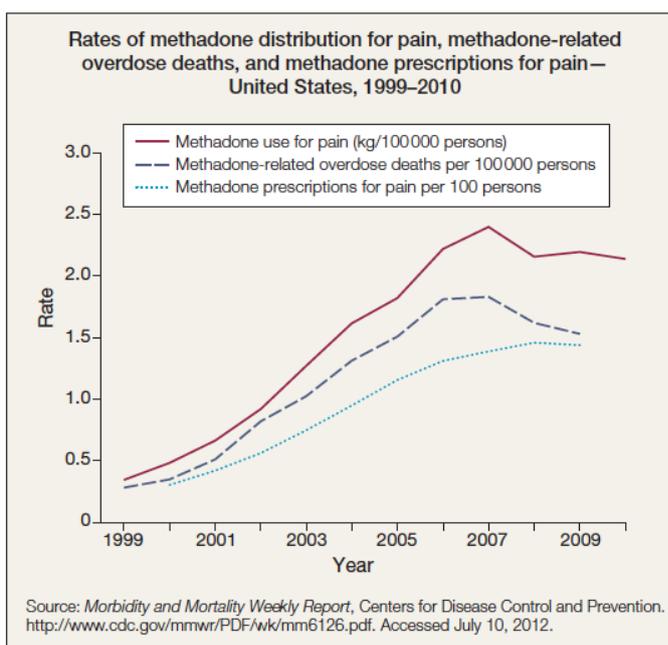
Il est aussi important de rappeler que la méthadone peut induire des hypoglycémies graves (Mallaret, 2019 ; Makunts et al, 2019) de façon dose-dépendante, au-delà de 40 mg/j chez le cancéreux (Flory et al, 2016). Cette caractéristique est importante, compte tenu de la littérature scientifique rapportant que l'hypoglycémie pourrait participer à la survenue d'un décès en cas de surdosage de méthadone. De plus, les études expérimentales avec la méthadone la classent parmi les molécules à risque avéré d'allongement du QT. Les conséquences cliniques de cette caractéristique seront d'autant plus fréquentes que cette exposition à la méthadone se fera dans des situations connues à risque comme le QT congénital, les anomalies hydroélectrolytiques (incluant les hypoglycémies) ou encore l'association avec des substances/médicaments allongeant le QT comme les antipsychotiques ou la cocaïne.

Les interactions avec la méthadone sont à ce titre, à souligner car les polyconsommations sont fréquentes. D'ailleurs, il faut rappeler que, comme dans l'étude DRAMES 2017, l'association plus fréquente cocaïne méthadone a été également retrouvée chez les personnes décédées avec cocaïne

à New York (Han et al, 2019 ; 22% de ces personnes décédées avaient également une association avec la méthadone) : le mécanisme physiopathologique possible est une potentialisation de l'effet sur le QT ou encore une potentialisation de l'effet sérotoninergique de ces 2 molécules. Les recommandations de bonnes pratiques de l'HAS de 2010 sur la prise en charge des consommateurs de cocaïne précisait déjà « *des cas d'allongement du QT et de torsades de pointes ont été décrits dans la littérature après consommation de cocaïne. Ils pourraient être aggravés par la prise concomitante de méthadone. Une surveillance de l'ECG est d'autant plus recommandée* ». De plus certains patients vont également consommés en plus de la cocaïne de l'alcool. Cette association avec l'alcool va non seulement majorer le risque de troubles de la conscience et troubles respiratoires mais également former le métabolite neuro et cardio toxique cocaéthylène avec une augmentation du risque de mort subite (Lacoste 2010). Enfin, il existe également un risque d'augmentation des concentrations de méthadone avec la quétiapine (Uehlinger et al 2007, ANSM 2018). En raison des comorbidités fréquemment observées chez les consommateurs de méthadone (psychiatriques : dépendance alcoolique, schizophrénie, troubles bipolaires, troubles anxieux, dépression... ; somatiques et infectieuses) il y a un risque important d'interactions avec de nombreux médicaments. La question de la méconnaissance de ces risques d'associations de telles substances chez les usagers doit être posée ; une meilleure information des usagers mais aussi des soignants est nécessaire.

Ces 3 faits marquants méritent également d'être discutés dans le contexte de l'expérience internationale de l'usage de la méthadone.

Le phénomène en cours aux Etats Unis est à considérer dans la mesure où, jusqu'à récemment, les décès dus aux antalgiques opiacés ont largement dépassé les décès dus à des substances illicites. Fait particulièrement important dans cette épidémie aux Etats Unis, la part prépondérante des décès par overdose opiacée est reliée à l'usage et à l'accessibilité de la méthadone dans la douleur : ces données ont conduit la FDA, dès 2006, à mettre en place des actions pour réduire la banalisation de l'utilisation de la méthadone lors d'un traitement de la douleur (Jones et al, 2016 ; Dahan et al, 2013, FDA 2006). D'ailleurs, les données internationales disponibles montrent que ce produit est le premier dans les causes de décès, soulignant sa potentielle dangerosité en cas d'accessibilité trop large et non contrôlée (Kuehn, 2012).



An increase in methadone overdose deaths has followed an increase in prescribing of methadone for pain, according to the US Centers for Disease Control and Prevention.

Ces dernières années, on observe un nombre important d'études réalisées dans différents pays en lien avec « méthadone et décès ». Ces articles mettent en avant l'occurrence de décès chez des sujets hors protocole/ sans prescription (Bernard et al 2015), un risque de décès plus important avec la méthadone qu'avec d'autres opiacés comme le sulfate de morphine (Ray et al 2015), la BHD (Marteau et al 2015, Kimber et al 2015). Certains retrouvent que la méthadone est la principale substance la plus souvent impliquée dans les décès (Simonsen et al 2015). De surcroît, les études finlandaises identifient la méthadone comme ayant le FTI (Fatal Toxicity Index) le plus élevé (Ojanpera et al, 2016). Enfin certains articles réalisés dans des pays différents mettent en évidence un lien entre l'augmentation des ventes de méthadone et l'augmentation de décès liés à une overdose de méthadone (King et al 2015, Bernard et al 2013, Jones et al 2016 ; Gao et al, 2016).

Plusieurs études mettent en avant que la méthadone et la buprénorphine réduisent la mortalité globale (Cornish et al. 2010, EMCDDA, 2016), Sordo et al 2017). Néanmoins il existe des périodes à risque de décès : un risque de décès chez les patients consommateurs de méthadone à l'instauration (1er mois) (Leece et al 2015, Kelty et al 2017, Sordo et al 2017) et dans le mois qui suit l'arrêt (Kelty et al 2017, Sordo et al 2017). D'autres facteurs de risques de décès sont décrits dans la littérature comme l'association à d'autres substances psychoactives (comme les benzodiazépines, les antipsychotiques, d'autres opiacés...) des comorbidités (Leece et al 2015, Sordo et al 2017) ou encore l'âge plus élevé (Pierce et el, 2018 ; Gao et al, 2016).

Ces données de ce rapport doivent également être analysées en tenant compte du contexte sanitaire français et notamment celui de l'originalité de la politique de substitution aux opiacés en France (diversité de l'offre sanitaire CSAPA, CAARUD, services d'addictologie, Elsa ; autres molécules disponibles dont la buprénorphine en primoprescription en ville par le médecin généraliste dès sa commercialisation en février 1996). La France est aussi aujourd'hui un des pays avec la couverture (proportion d'usagers d'opioïdes à risque bénéficiant d'un TSO) estimée à 85%, la plus haute de l'union européenne (Brisacier, Palle, Mallaret 2019). Aussi l'évolution du nouveau profil de l'usage de la méthadone en France mérite une attention toute particulière. En effet, le risque de la PPMV, du fait d'une diffusion plus importante, faciliterait l'accès de sujets naïfs à la méthadone. De plus, la méthadone a un index thérapeutique étroit quand on le compare aux autres opioïdes, une longue demi-vie ce qui va poser problème en cas de diffusion plus large que cela soit en cas de PPMV ou en cas de prescription dans le traitement de la douleur comme on le constate déjà dans ce rapport.

De plus les données disponibles suggèrent qu'à mesure que l'accessibilité à la méthadone s'est développée, la mortalité liée à ce produit a suivi la même trajectoire. Il est donc probable que cette mesure entraîne un accroissement du risque d'overdoses. En outre l'expérience américaine en matière de diffusion des opioïdes montre que l'augmentation massive de la disponibilité des produits a été à l'origine de la crise des opioïdes. Sans atteindre la situation problématique nord-américaine, la synthèse récente, globale et intégrée des données du Réseau Français d'Addictovigilance sur les médicaments opioïdes a montré que des signaux avec ces produits se confirmaient (RESPADD, OFMA, ADDICTOVIGILANCE 2018) appelant à la vigilance de tous et la nécessité de trouver un équilibre sécuritaire entre prescription, bénéfices et risques. Les pouvoirs publics ont d'ailleurs établi une feuille de route « Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes – feuille de route 2019-2022) intégrant d'ailleurs ces données d'Addictovigilance sur la méthadone mentionnées dans ce rapport.

5 Conclusions et propositions du centre d'Addictovigilance

En conclusion, si la mise en place d'un traitement par méthadone est un facteur protecteur du risque de surdosage chez des sujets dépendant aux opioïdes dans le cadre d'un protocole personnalisé de prise en charge sanitaire et sociale, ses caractéristiques pharmacologiques nécessitent la vigilance de tous. Les principaux faits marquants de ce bilan d'addictovigilance sont :

- l'augmentation du nombre de patients sous méthadone et une proportion de patients toujours plus importante sous méthadone gélule que sous sirop ;
- une poursuite de l'augmentation d'indicateurs d'abus et détournement de la méthadone (obtention illégale, consommation par des sujets naïfs/occasionnels, consommations associées d'autres opiacés/alcool, injections...) exposant les patients à des complications sanitaires graves (prise en charge hospitalière, surdosage, décès). Ces indicateurs sont en nette augmentation, ces deux dernières années, avec en particulier une augmentation des complications sanitaires graves (coma profond, arrêt cardio respiratoire, défaillance multiviscérale, encéphalopathie et décès...). En 2017, dans l'étude DRAMES, le nombre de décès pour lesquels la méthadone est impliquée est le plus élevé, et ce depuis 2008. Les surdosages et les décès ne surviennent pas uniquement chez des consommateurs occasionnels mais également chez des sujets sous protocole de substitution méthadone ou dans un contexte de douleurs et résultent de différents facteurs (surconsommation, polyconsommation, injection, sujet naïf...)
- L'augmentation de la consommation associée de cocaïne/crack. Cette association potentialise le risque de torsade de pointe de la méthadone, conduit à des tableaux cliniques complexes et sévères. Le nombre de décès liés à l'association cocaïne+méthadone a été multiplié par 2.
- L'utilisation de méthadone comme traitement substitutif des pharmacodépendances aux antalgiques opioïdes et dans la prise en charge de la douleur (douleurs rebelles en soins palliatifs ou hors soins palliatif) avec des cas de surdosage

Les surdosages et les décès peuvent être évitables grâce à différentes mesures qui doivent être prises de façon urgente.

Devant l'ampleur des données de ce nouveau rapport, le rapporteur renouvelle, comme lors de son précédent rapport, plusieurs propositions pour une meilleure utilisation de la méthadone au bénéfice du patient avec une prise en charge personnalisée et mieux sécuriser la prescription, la délivrance et les modalités de consommation:

1/ Il est URGENT de faire une information d'ADDICTOVIGILANCE basée sur les travaux du réseau Français d'Addictovigilance auprès de la communauté médicale, les CSAPA, les CAARUD et également les associations d'usagers et les patients.

Cette communication pharmacologique et médicale sera adaptée en fonction du public destiné (communauté médicale et patients/usagers) et doit insister sur :

- Les spécificités pharmacologiques de la méthadone,
- L'augmentation de l'abus et du détournement de la méthadone,
- Les risques sanitaires graves associés (surdosages et décès)
- Les facteurs de risques de surdosages
- Les signes de surdosage
- La nécessité de diffuser la naloxone auprès des consommateurs de méthadone et leur entourage ; la nécessité de réitérer les doses de naloxone en cas de surdosage en fonction du contexte clinique en raison de la demi-vie longue de la méthadone
- Rappeler les nombreuses interactions de la méthadone avec :

- Les substances connues pour allonger l'intervalle QT (comme la cocaïne, certains antipsychotiques...),
- Les antagonistes ou agonistes partiels opioïdes
- Les dépresseurs du système nerveux central
- Les inducteurs ou Inhibiteurs enzymatiques (dont la quétiapine)
- Ne pas banaliser la prescription de méthadone et évaluer régulièrement les modalités de consommation de la méthadone par le patient à chaque consultation
- Intérêt d'encadrer les modalités de prescription et de délivrance

Pour mémoire les derniers messages d'informations auprès des professionnels de santé réalisés par l'ANSM sont :

En 2011 : lettre aux professionnels de santé du laboratoire (sur les intoxications pédiatriques, la contre-indication avec naltrexone et les modifications du cadre de prescription de la gélule) et relayée par l'ANSM « Informations de sécurité - Lettres aux professionnels de santé Méthadone AP-HP, sirop
En 2014 : Point d'Information de l'ANSM : Modification de la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone AP-HP, gélule

Dans ce contexte, le réseau Français d'addictovigilance a sensibilisé la communauté médicale par différents vecteurs (Bulletins d'Addictovigilance, publications, communication congrès)

2/ Mettre en place un groupe de travail pluridisciplinaire pour établir une mise au point sur l'initiation et le suivi des patients sous méthadone afin d'assurer le bon usage de la méthadone.

3/ Mettre en place des recommandations sur la prise en charge des dépendances aux antalgiques opioïdes (diminution de doses ; mise en place d'un MSO : lequel ? comment ? modalités de surveillance...)

4/ Améliorer l'accessibilité de la naloxone auprès de tous les consommateurs (patients et usagers) de méthadone et de leurs proches et accentuer la communication sur les modalités d'usage de la naloxone (identifier les obstacles identifiés lors de la mise à disposition de la naloxone par voie nasale)

5/ Mieux connaître les circonstances de décès en France : (sujet naïf, consommateur occasionnel de méthadone ou consommateurs dans le cadre d'un protocole de soins ? Et si le sujet est sous traitement : quel est le motif de prescription et à quel moment du traitement le décès est survenu ?). Le moyen le plus efficace serait de lever l'anonymat pour retracer le parcours de chaque sujet à partir des données de prescriptions et de délivrances disponibles via l'assurance maladie et les structures spécialisées

6/ Evaluer l'utilisation de la méthadone prescrite dans le cas précis des addictions aux antalgiques opioïdes médicamenteux par le biais d'une étude ad-hoc auprès des addictologues et assurer un suivi rapproché des utilisations de méthadone lors de sa prescription pour le traitement de la douleur par une double approche (à l'initiation via une étude ad-hoc auprès des équipes hospitalières spécialistes et un suivi des consommations à partir des bases de données de l'assurance maladie).

7/ Concernant le RCP, rajouter les interactions avec la quétiapine et la cocaïne et le risque d'encéphalopathie retardée dans la rubrique des effets indésirables

8/ Maintien du suivi d'Addictovigilance de la méthadone

9/ Ouverture du suivi national d'Addictovigilance de la nouvelle spécialité de Méthadone indiquée chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagées de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs. Le patient doit être hospitalisé lors de la phase de titration.

6 Références bibliographiques

Afsaps 2011 – Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte – Recommandations de Bonnes pratiques.

Anselmo M, Campos Rainho A, do Carmo Vale M, Estrada J, Valente R, Correia M, Vieira JP, Barata D. Methadone intoxication in a child: toxic encephalopathy? J Child Neurol. 2006 Jul;21(7):618-20

ANSM Retour sur la séance de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé du 28 septembre 2017. Autorisation de mise sur le marché – Méthadone

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c1d98c371576c43be2cb1f40d7ab5577.pdf

ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses Version : Septembre 2019

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fdc0d4c955.pdf

Association des centres d'Addictovigilance. Bulletin d'addictovigilance « Soyons plus que jamais vigilants avec la Méthadone : Apport des données d'Addictovigilance »

http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_afceip_methadone.pdf

Bernard JP, Havnes I, Slørdal L, Waal H, Mørland J, Khiabani HZ. Methadone-related deaths in Norway. Forensic Sci Int. 2013 Jan 10;224(1-3):111-6.

Bernard, J.-P., Khiabani, H. Z., Hilberg, T., Karinen, R., Slørdal, L., Waal, H., & Mørland, J. (2015). Characteristics of methadone-related fatalities in Norway. Journal of Forensic and Legal Medicine, 36, 114-120.

Brisacier AC, Palle C, Mallaret M. Décès directement liés aux drogues : Évaluation de leur nombre en France et évolutions récentes. Tendances n°133 Juillet 2019

Centre d'Addictovigilance PACA Corse, Marseille. Suivi des cas d'abus et de dépendance de la Méthadone® Bilan après plus de 3 ans de commercialisation de la Méthadone gélule (Avril 2008-sept 2011). Rapport Octobre 2011 (présenté au CT du 22/09/2011 et CSP du 20/10/2011)

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b4fb8c8d6377e4566b97602169a1295e.pdf

Centre d'Addictovigilance PACA Corse, Marseille. Bilan de 4,5 ans de suivi : suivi des cas d'abus et de dépendance de la Méthadone® gélule et sirop (du 15 avril 2008 au 15 octobre 2012). Rapport Janvier 2013 (présenté au CT du 17/01/2013 et CSP 19/09/2013)

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0688ee61122162d6a740c679c750f05.pdf

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/125636cafe5929ba7f654eb148fc5c07.pdf

Centre d'Addictovigilance PACA Corse, Marseille. Suivi des cas d'abus et de dépendance de la Méthadone® Bilan après plus de 7 ans de commercialisation de la Méthadone gélule (Avril 2008-avril 2015). Rapport novembre 2015 (présenté au CT 19/11/2015 et CSP 04/02/2016)

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8adf9238789598593d46c0640182527c.pdf

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/36fb76e58e99fba4b7f15ed651e2a927.pdf

Centre d'Addictovigilance PACA Corse, Marseille. Suivi des cas d'abus et de dépendance de la Méthadone® Bilan après plus de 9 ans de commercialisation de la Méthadone gélule (Avril 2008-avril 2017). Rapport janvier 2018 (présenté au CT du 11/01/2019, CSP du 01/02/2018 et à la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes du 21/06/2018)

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e2b6d36244abcac401199508e8749769.pdf

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2cefc6ae55d8aef232f52bbb2562cc57.pdf

Centre d'Addictovigilance PACA Corse, Marseille. Bilan de l'ATU de cohorte de la spécialité Nalscue. Rapport Décembre 2018 (présenté au CT du 18/01/2019 et CSP du 13/12/2018)

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a125986cd8595b85fe889425d7ab57a.pdf

Centre d'addictovigilance PACA Corse, Marseille. Données OPPIDUM 2018 et principales tendances. Rapport Mai 2019. (CT CEIP mai 2019)

http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_oppidum_2018.pdf

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e720228df40e4bb9c791be6ca8716a65.pdf

Centre d'addictovigilance de Grenoble- Rapport DRAMES – Résultats 2016 (CT CEIP mars 2018 et avril 2018)

http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_dramas_2016.pdf

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5dfc3b8f413db7130062b63ca842b298.pdf

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fc33ec0d495a999727675a2d141306fd.pdf

Centre d'addictovigilance de Grenoble- Rapport DRAMES – Résultats 2017 (CT CEIP mars 2019 et CSP avril 2019)

http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_dramas_2017.pdf

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d3b20150fdf3c980805abf5a27e2f02.pdf

Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, Delage N, Ardid D, Eschalier A, Authier N. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain*. 2019 Jan;23(1):124-134.

Chevillard L, Mégarbane B, Risède P, Baud FJ. Characteristics and comparative severity of respiratory response to toxic doses of fentanyl, methadone, morphine, and buprenorphine in rats. *Toxicol Lett*. 2009 Dec 15;191(2-3):327-40.

Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, Compton P, Farrar JT, Haigney MC, Inturrisi C, Knight JR, Otis-Green S, Marcus SM, Mehta D, Meyer MC, Portenoy R, Savage S, Strain E, Walsh S, Zeltzer L; American Pain Society; Heart Rhythm Society. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain*. 2014 Apr;15(4):321-37.

Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2010 Oct 26;341:c5475.

Dahan A, Overdyk F, Smith T, Aarts L, Niesters M. Pharmacovigilance: a review of opioid-induced respiratory depression in chronic pain patients. *Pain Physician*. 2013 Mar-Apr;16(2):E85-94.

EMCDDA. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone. Janvier 2016

<http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2089/TDXD15020ENN.pdf>

Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Fauconneau B, Quillet A, Yéléhé-Okouma M, Montastruc F, Pérault-Pochat MC. Illogical association nalmefene and opioids: Analysis in the French pharmacovigilance database. *Thérapie*. 2019 Jun;74(3):369-374.

Flory JH, Wiesenthal AC, Thaler HT, Koranteng L, Moryl N. Methadone Use and the Risk of Hypoglycemia for Inpatients with Cancer Pain *J Pain Symptom Manage*. 2016 January ; 51(1): 79–87.e1. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.08.003

Food and Drug Administration. Public health advisory: methadone use for pain control might result in death and life-threatening changes in breathing and heartbeat. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2006.

Fox LM, Hoffman RS, Vlahov D, Manini AF. Risk factors for severe respiratory depression from prescription opioid overdose. *Addiction*. 2018 Jan;113(1):59-66.

Frauger E, Fouilhé Sam-Lai N, Mallaret M, Micallef J; le French Addictovigilance Network (FAN). Improve the benefit/risk balance of methadone by respecting its pharmacological specificities. *Therapie*. 2019 Jun;74(3):383-388.

Frauger E, Kheloufi F, Boucherie Q, Monzon E, Jupin L, Richard N, Mallaret M, Micallef J. Interest of take-home naloxone for opioid overdose. *Therapie*. 2018 Dec;73(6):511-520.

Gao L, Dimitropoulou P, Robertson JR, McTaggart S, Bennie M, Bird SM. Risk-factors for methadone-specific deaths in Scotland's methadone-prescription clients between 2009 and 2013. *Drug Alcohol Depend*. 2016 Oct 1;167:214-23

Gheuens S, Michotte A, Flamez A, De Keyser J. Delayed akinetic catatonic mutism following methadone overdose. *Neurotoxicology*. 2010 Dec;31(6):762-4.

Han BH, Tuazon E, Kunins HV, Mantha S, Paone D Unintentional drug overdose deaths involving cocaine among middle-aged and older adults in New York City. *Drug Alcohol Depend* 2019 ; 198 : 121–125. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.042>

De Haro L. Intoxications par la Méthadone AP-HP* Expérience du réseau de Toxicovigilance des Centres Antipoison de France. Journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes du 21/06/2018

https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/78cd5db4c5530f7e9e248a891a45a941.pdf

HAS Commission de la transparence spécialité Zoryon. Septembre 2019

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17786_ZORYON_PIC_INS_Avis2_CT17786.pdf

HAS. Recommandations de bonne pratique : Prise en charge des consommateurs de cocaïne. Février 2010

Hedegaard H, Bastian BA, Trinidad JP, Spencer M, Warner M. Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2011-2016. *Natl Vital Stat Rep*. 2018 Dec;67(9):1-14.

Hernandez SH, Nelson LS. Prescription drug abuse: insight into the epidemic. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;88(3):307-17.

Huisa BN, Gasparovic C, Taheri S, Prestopnik JL, Rosenberg GA. Imaging of subacute blood-brain barrier disruption after methadone overdose. *J Neuroimaging*. 2013 Jul;23(3):441-4.

Iwersen-Bergmann S, Jungen H, Andresen-Streichert H, Müller A, Elakkary S, Püschel K, Heinemann A. Intravenous methadone application as a serious risk factor for an overdose death: methadone-related fatalities in Hamburg from 2007 to 2012. *Int J Legal Med*. 2014 Sep;128(5):751-64.

Jansen E. Estimating the number of heroin users in metropolitan France using treatment centers data: an exploratory analysis. *Subst Use Misuse*. 2017 Apr 16;52(5):683-687

Johnson B, Richert T. Non-prescribed use of methadone and buprenorphine prior to opioid substitution treatment: lifetime prevalence, motives, and drug sources among people with opioid dependence in five Swedish cities. *Harm Reduct J*. 2019 May 2;16(1):31

Johnson B, Richert T. Diversion of methadone and buprenorphine by patients in opioid substitution treatment in Sweden: prevalence estimates and risk factors. *Int J Drug Policy*. 2015 Feb;26(2):183-90

Jones CM, Baldwin GT, Manocchio T, White JO, Mack KA. Trends in Methadone Distribution for Pain Treatment, Methadone Diversion, and Overdose Deaths - United States, 2002-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jul 8;65(26):667-71.

Jungen H, Andresen-Streichert H, Müller A, Iwersen-Bergmann S. Disaccharides in urine samples as markers of intravenous abuse of methadone and buprenorphine. *J Anal Toxicol*. 2013 Nov-Dec;37(9):652-8.

Kelty E, Hulse G. Fatal and non-fatal opioid overdose in opioid dependent patients treated with methadone, buprenorphine or implant naltrexone. *Int J Drug Policy*. 2017 Aug;46:54-60.

Kimber, J., Larney, S., Hickman, M., Randall, D., & Degenhardt, L. (2015). Mortality risk of opioid substitution therapy with methadone versus buprenorphine: a retrospective cohort study. *The Lancet. Psychiatry*, 2(10), 901-908.

King, N. B., Fraser, V., Boikos, C., Richardson, R., & Harper, S. (2014). Determinants of Increased Opioid-Related Mortality in the United States and Canada, 1990–2013: A Systematic Review. *American Journal of Public Health*, 104(8), e32-e42.

Koksel Y, Ozutemiz C, Rykken J, Ott F, Cayci Z, Oswood M, McKinney AM. "CHOICES": An acronym to aid in delineating potential causes of non-metabolic, non-infectious acute toxic leukoencephalopathy. *Eur J Radiol Open*. 2019 Jun 28;6:243-257.

Kuehn BM. Methadone overdose deaths rise with increased prescribing for pain. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):749-50.

Lacoste J, Pedrera-Melgire M, Charles-Nicolas A, Ballon N. Cocaine and alcohol: a risky association. *Presse Med*. 2010 Mar;39(3):291-302

Leece, P., Cavacuiti, C., Macdonald, E. M., Gomes, T., Kahan, M., Srivastava, A., ... Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. (2015). Predictors of Opioid-Related Death During Methadone Therapy. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 57, 30-35.

Macleod J, Steer C, Tilling K, Cornish R, Marsden J, Millar T, Strang J, Hickman M. Prescription of benzodiazepines, z-drugs, and gabapentinoids and mortality risk in people receiving opioid agonist treatment: Observational study based on the UK Clinical Practice Research Datalink and Office for National Statistics death records. *PLoS Med*. 2019 Nov 26;16(11):e1002965.

Maiante AA, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrente JE, Pedroso CE. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2009 Aug;32(4):317-28.

Makunts T, U A, Atayee RS, Abagyan R. Retrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids. *Sci Rep*. 2019;9(1):12490.

Mallaret M. Qu'apportent l'addictovigilance et la pharmacovigilance des opioïdes aux cliniciens ? *Addictologie et addictovigilance : même combat ! Alcoologie et Addictologie*. 2019 ; 41 (2) : 122-132

Marteau, D., McDonald, R., & Patel, K. (2015). The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales. *BMJ Open*, 5(5), e007629.

McCowan C, Kidd B, Fahey T. Factors associated with mortality in Scottish patients receiving methadone in primary care: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jun 16;338:b2225.

McKinney AM, Kieffer SA, Paylor RT, SantaCruz KS, Kendi A, Lucato L. Acute toxic leukoencephalopathy: potential for reversibility clinically and on MRI with diffusion-weighted and FLAIR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jul;193(1):192-206.

Ministère des Solidarités et de la Santé. Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes : feuille de route 2019-2022. Juillet 2019

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf

Mittal M, Wang Y, Reeves A, Newell K. Methadone-induced delayed posthypoxic encephalopathy: clinical, radiological, and pathological findings. *Case Rep Med*. 2010;2010:716494.

Moisset X, Trouvin AP, Tran VT, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, Martinez V. Use of strong opioids in chronic non-cancer pain in adults. Evidence-based recommendations from the French Society for the Study and Treatment of Pain. *Presse Med*. 2016 Apr;45(4 Pt 1):447-62.

Morgan OW, Johnson H, Rooney C, Seagroatt V, Griffiths C. Changes to the daily pattern of methadone-related deaths in England and Wales, 1993-2003. *J Public Health (Oxf)*. 2006 Dec;28(4):318-23.

OEDT. Drug-related deaths and mortality in Europe. Juillet 2019

http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11485/20193286_TD0319444ENN_PDF.pdf

OFDT. Tendances récentes sur les usages de drogues à Paris en 2017

<https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/paris17.pdf>

OFDT Tendances récentes sur les usages de drogues à Marseille en 2018

<https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/mars18.pdf>

Ojanperä I, Kriikku P, Vuori E. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. *Int J Legal Med.* 2016 Sep;130(5):1209-16.

Pariante A, Maumus-Robert S. Etude « U.TOPIA » Utilisation des traitements de substitution aux opiacés en France : analyse des données de l'assurance maladie de 2009 à 2015. Journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes du 21/06/2018

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c408ab44e30eaec07bbabc27d34f2189.pdf

Pariante A, Maumus-Robert S. Etude « U.TOPIA » Données relatives au mésusage des MSO (2009-2015). Journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes du 21/06/2018

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c1ba705bd39426e2c91f59e219ef6725.pdf

Pierce M, Millar T, Robertson JR, Bird SM. Ageing opioid users' increased risk of methadone-specific death in the UK. *Int J Drug Policy.* 2018 May;55:121-127

Poulain P, Michenot N, Delorme T, Filbet M, Serrie A. Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*, Volume 15, Issue 4, September 2014, Pages 146-159

Poulain P, Berleur MP, Lefki S, Lefebvre D, Chvetzoff G, Serra E, Tremellat F, Derniaux A, Filbet M; EQUI METH2 Study Group. Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: The EQUI METH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain). *J Pain Symptom Manage.* 2016 Nov;52(5):626-636

Poulain P, Treillet E. Dans la douleur rebelle du cancer : la méthadone bien sûre ? Bien sûr ! *Douleurs : Evaluation - Diagnostic – Traitement.* 2017 Volume 18, Issue 4:188-199

Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., Cooper, W. O., Hall, K., & Stein, C. M. (2015). Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. *JAMA Internal Medicine*, 175(3), 420-427.

Reddon H, Ho J, DeBeck K, Milloy MJ, Liu Y, Dong H, Ahamad K, Wood E, Kerr T, Hayashi K. Increasing diversion of methadone in Vancouver, Canada, 2005-2015. *J Subst Abuse Treat.* 2018 Feb;85:10-16.

RESPADD, OFMA, ADDICTOVIGILANCE. "Médicaments antalgiques opioïdes : ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire". 2018

Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, Brousse G, Schwan R, Lack P, Bachellier J, Rostaing S, Bendimerad P, Vergne-Salle P, Dematteis M, Perrot S. Misuse and dependence on prescription opioids: Prevention, identification and treatment. *Rev Med Interne.* 2017 Aug;38(8):539-546.

Roy S, Eiden C, Rasanjison I, Pinzani V, Peyrière H; Network of French Pharmacovigilance Centers.; Network of French Addictovigilance Network. Medication errors involving opioid maintenance therapy. *Therapie.* 2019 Jul 27. pii: S0040-5957(19)30124-6.

Roxburgh A, Hall WD, Gisev N, Degenhardt L. Characteristics and circumstances of heroin and pharmaceutical opioid overdose deaths: Comparison across opioids. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Oct 22;205:107533

Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Dec 30;65(5051):1445-1452.

Simonsen KW, Christoffersen DJ, Banner J, Linnet K, Andersen LV. Fatal poisoning among patients with drug addiction. *Dan Med J.* 2015 Oct;62(10). pii: A5147Nolan, S., Hayashi, K., Milloy, M.-J., Kerr, T., Dong, H., Lima, V. D., ... Wood, E. (2015). The impact of low-threshold methadone maintenance treatment on mortality in a Canadian setting. *Drug and Alcohol Dependence*, 156, 57-61.

Société Française d'Evaluation et de Traitement de la Douleur. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé (janvier 2016)

Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2017 Apr 26;357:j1550.

Strang J, Hall W, Hickman M, Bird S. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008) : analyses using OD4 index in England and Scotland. *BMJ* 2010 : 341 :c4851

Terpening CM, Johnson WM. Methadone as an analgesic: a review of the risks and benefits. *W V Med J*. 2007 Jan-Feb;103(1):14-8. Review.

Torralba-Morón Á, Ortiz-Imedio J, Morales-Conejo M, Ruiz-Morales J, Guerra-Vales JM. Delayed Leukoencephalopathy: Three Case Reports and a Literature Review. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2017 Mar 27;4(2):000511

Torrents R, Glaizal M, Sinno-Tellier S, Richard N, Nisse P, Vodovar D, Bloch J, Simon N, de Haro L. Methadone poisonings: a seven-year retrospective study of the French poison center network focusing on suicide attempts vs. misuses. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019 Sep 9.

Uehlinger C, Crettol S, Chassot P, Brocard M, Koeb L, Brawand-Amey M, Eap CB. Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1 genotyped patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Jun;27(3):273-8.

7 ANNEXES

7.1 Historique-récapitulatif du suivi national d'addictovigilance

Le suivi d'addictovigilance se traduit par **une synthèse et une analyse médico-pharmacologique des données disponibles sur la méthadone, tous les 6 mois depuis 2008 puis tous les ans** (par Téléconférence (TC) avec l'ANSM, le laboratoire pharmaceutique, le CRPV de Marseille pour le suivi de pharmacovigilance et le CAP de Marseille pour le suivi de Toxicovigilance) et a fait l'objet :

- D'un bilan à 1 an de suivi (avril 2008-avril 2009) : CT des CEIP 28/05/2009 et différentes commissions dont CSP 23/04/2009
- D'un bilan à 2 ans de suivi (avril 2009 -mars 2010) : CT 1/04/2010 et CNSP 29/04/2010
- D'un bilan à 3 ans (avril 2010 - mars 2011) : CT 22/09/2011 et CNSP 20/10/2011
- D'un bilan à 4 ans (avril 2011 - mars 2012) : TC juin 2012
- D'un bilan à 4.5 ans (avril 2012- octobre 2012) : CT (17/01/2013)
- D'un bilan à 5 ans (octobre 2012-avril 2013) : CSP (19/09/2013)
- D'un bilan à 5.5 ans (avril 2013- octobre 2013) : CT (13/02/2014) et CSP 20/03/2014
- D'un bilan à 6 ans (avril 2013-avril 2014) : TC (septembre 2014) et CSP 02/10/2014
- D'un bilan à 7 ans (avril 2014-avril 2015) : TC (07/2015), CT 19/11/2015 et CSP 04/02/ 2016
- D'un bilan à 8 ans (avril 2015-avril 2016) : TC (septembre 2016)
- D'un bilan à 9 ans (avril 2016-avril 2017) : TC (18 décembre 2017), CT CEIP (11 janvier 2018), présentation CSP (01/02/2018 et 21/06/2018)

- Bilan des suivis annuels :

- Bilan à 1 an de suivi

Au regard des données du bilan à 1 an et des différents avis émis par les Commissions, le Directeur général de l'Afssaps a décidé la modification des conditions de prescription et de délivrance des gélules de méthadone (extension à un an au lieu de six mois du délai de validité de l'ordonnance initiale) et maintien du dispositif de surveillance de la méthadone par les trois réseaux de vigilance. Toutefois, le laboratoire a demandé de surseoir à la modification de l'AMM des gélules de méthadone dans l'attente de disposer des données complémentaires du dispositif de surveillance.

- Bilan à 2 ans de suivi

L'ensemble des données montre un bilan globalement positif et rassurant de la forme gélule, proche de celui de la forme sirop concernant les effets indésirables, les risques d'abus et de détournement et les risques d'intoxication, à l'exception : du risque d'intoxication volontaire chez l'Adulte ; du risque d'intoxication accidentelle chez l'Enfant (qui seraient liés dans la majorité des cas, au fait que les patients enlèvent les gélules de leur emballage sécurisé, ou ouvrent à l'avance les flacons de sirop munis d'un bouchon sécurisé) ; et des interactions médicamenteuses avec naltrexone. Compte tenu de ces données, l'Afssaps a décidé :

- **d'assouplir le renouvellement de prescription** de la méthadone gélule avec le maintien de la prescription **initiale** par les médecins des centres spécialisés avec un **renouvellement non restreint** par tout médecin (« délégation » permanente de prescription de la gélule) ;
- la mise en place en parallèle des mesures pour **minimiser les risques d'intoxication accidentelle** (l'ajout d'informations et de recommandations sur le risque d'intoxications pédiatriques dans le RCP notice et étiquetage pour les deux formes, une lettre remise au patient lors de la prescription),
- **le maintien du Plan de gestion de risques**
Dans ce cadre, un courrier concernant la méthadone a été envoyé en octobre 2011 aux professionnels de santé. Ce courrier insiste sur : les intoxications pédiatriques, la contre-indication avec la naltrexone et les modifications des conditions de prescription et délivrance de la forme gélule.

- Bilan de trois ans :

Les données du suivi à trois ans ont montré des chiffres stables de mésusage. Néanmoins des tentatives récentes de **sniff de la gélule, son implication dans des décès** (en augmentation au fil des années) ainsi que l'utilisation par des **sujets naïfs** incitent à poursuivre sa surveillance, à fortiori dans un contexte d'assouplissement des conditions de prescription et de délivrance. De plus, compte tenu du nombre important des cas d'intoxications pédiatriques

impliquant, notamment, la méthadone belge la Commission a recommandé également de se rapprocher des autorités sanitaires belges.

➤ Bilan de quatre ans :

Durant le CT, une étude d'impact de la campagne de sensibilisation des patients aux intoxications pédiatriques menée par le laboratoire a été présentée. Lors de ces bilans l'accent a été mis sur les **intoxications pédiatriques**, surtout celles concernant la méthadone **belge**, puisque cette dernière était à l'origine d'intoxications graves. Certaines actions ont été proposées : contacter les autorités belges pour les sensibiliser ; interroger la CNAM pour connaître les modalités de prise en charge des patients transfrontaliers. La CNAM a répondu en février 2013 « *...La méthadone peut être prescrite en Belgique ...La délivrance de la méthadone a lieu en pharmacie de ville sans procédure particulière.... Un assuré français peut donc entrer dans ce circuit sans difficulté...* ». De plus, il ressort une **augmentation du nombre de cas** notifiés sur les six derniers mois, une **augmentation des décès** impliquant la méthadone à mettre en parallèle à une augmentation de l'exposition et à une diminution du nombre de décès par héroïne et quelques cas de **sniff rapportés avec la gélule ainsi que quelques cas d'injection avec le sirop**.

➤ Bilan de cinq ans :

Les principaux faits marquants de ce bilan sont i) **la poursuite de l'augmentation du nombre de décès** liés à la méthadone ; ii) l'augmentation du nombre de patients sous gélules de méthadone avec une grande variabilité inter-régionale de la forme gélule ; iii) **l'augmentation de la part de l'obtention illégale** ; iv) **la notion de prescription hors AMM dans la douleur**. Ces données sont autant d'éléments **en faveur de la poursuite de l'application des CPD** de la méthadone qui se justifie par son profil pharmacologique et les données internationales qui montrent que ce produit ressort en premier dans les causes de décès, soulignant sa potentielle dangerosité en cas d'accessibilité trop large et non contrôlée (Kuehn, 2012).

Lors de la CSP du 20 mars 2014, trois membres du groupe « traitements de substitution aux opiacés » de la Direction Générale de la Santé ont présenté les résultats de l'étude Methaville et des propositions et recommandations du groupe sur la mise en œuvre d'une **expérimentation nationale de la primo-prescription en médecine de ville de la méthadone par des médecins généralistes**. Trois conditions apparaissent indispensables pour autoriser des médecins généralistes à primo-prescrire la méthadone : i) la nécessité d'une formation spécifique et d'échanges de pratiques, ii) l'agrément de médecins sous trois conditions (volontariat, formation, conventionnement) ; iii) la collaboration entre acteurs et l'implication des pharmaciens avec l'obligation d'une dispensation supervisée à l'instauration du traitement. **La CSP a voté favorablement à l'allongement de la durée maximale de prescription de la méthadone sous forme gélule à 28 jours (arrêté du 13 octobre 2014 (JO du 17/10/2014)) ; à l'élargissement de la primo prescription de la méthadone à certains médecins libéraux agréés** (les conditions de l'agrément seront définies ultérieurement) et à ce qu'après une primo-prescription par un médecin « agréé », le suivi du patient et le renouvellement des prescriptions de méthadone puissent être effectués par tout médecin.

➤ Bilan de six ans :

Ce bilan a été présenté à la CSP, considérant **l'augmentation du nombre de décès** directement liés à la méthadone et du nombre de décès de sujets naïfs aux opiacés rapportés dans l'enquête DRAMES, considérant **l'augmentation de l'obtention illégale** de la méthadone, considérant **l'allongement de la durée maximale de prescription de la méthadone gélule à 28 jours** (JO 17 octobre 2014), considérant la nécessité de compléter le suivi d'addictovigilance par des données sur les intoxications chez l'adulte, la CSP a rendu un avis favorable à la **mise en place d'une étude de toxicovigilance des intoxications chez l'adulte avant et après modification**.

➤ Bilan de sept ans :

Les principaux faits marquants du bilan d'addictovigilance sont : i) l'augmentation du nombre de patients sous méthadone et une proportion de patients plus importante sous méthadone gélule que sous sirop avec d'importantes variations géographiques ; ii) l'augmentation de certains indicateurs d'abus et détournement de la méthadone (obtention illégale, consommation associée d'héroïne, injection de méthadone...) ; iii) la revue bibliographique retrouve un nombre croissant d'articles en lien avec « méthadone et décès » dans plusieurs pays. La MILDECA propose, dans son plan gouvernemental, une évolution vers un assouplissement des conditions de prescription et délivrance pour favoriser l'accès à la méthadone (prescription de 28 jours pour la gélule depuis octobre 2014 et au moment du bilan sept ans, élaboration des textes réglementaires pour la mise en place de la primo-prescription par des médecins généralistes sous certaines conditions). Néanmoins, **il faut absolument respecter le double impératif de l'amélioration de l'accessibilité sans que cela se fasse au détriment de la sécurité**.

Le CAPTV de Marseille a présenté les données préliminaires sur les intoxications chez l'adulte (octobre 2010-octobre 2014). A partir de 817 dossiers, les circonstances sont l'addiction dans 46% des cas et suicidaire dans 44% des cas. Dans 10% des cas il y a eu un décès. Au cours de cette période, 1914 décès tous toxiques confondus ont été identifiés au niveau national ; parmi les 1151 dossiers dans lesquels au moins un médicament est impliqué, **la méthadone est présente dans plus de 7% des cas d'intoxications mortelles.**

- Bilan de huit et neuf ans : voir dans le rapport

7.2 Communication du réseau Français d'Addictovigilance

Bulletin de l'Association des centres d'Addictovigilance



n°7
Mai 2018

Addictovigilance

Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance

www.addictovigilance.fr

Rédigé par le centre d'Addictovigilance de Marseille
& le centre d'Addictovigilance de Grenoble

Soyons plus que jamais vigilants avec la Méthadone : Apport des données d'Addictovigilance

Mise en place d'un suivi national d'Addictovigilance

En Avril 2008, la commercialisation de la méthadone gélule® a été accompagnée d'un Plan de Gestion des Risques visant à minimiser les risques de décès et de surdosage, d'intoxication accidentelle, d'abus, d'usage détourné et trafic.

Le suivi national d'Addictovigilance est réalisé avec une approche multi-sources à partir des dispositifs de surveillance et de veille sanitaire du réseau Français d'addictovigilance (notifications spontanées, OSIAP, OPPIDUM, DRAMES) en lien avec différents partenaires (CSAPA, CAARUD, services hospitaliers, médecins, pharmaciens...) afin de décrire les caractéristiques de consommation de la méthadone et les complications sanitaires associées.

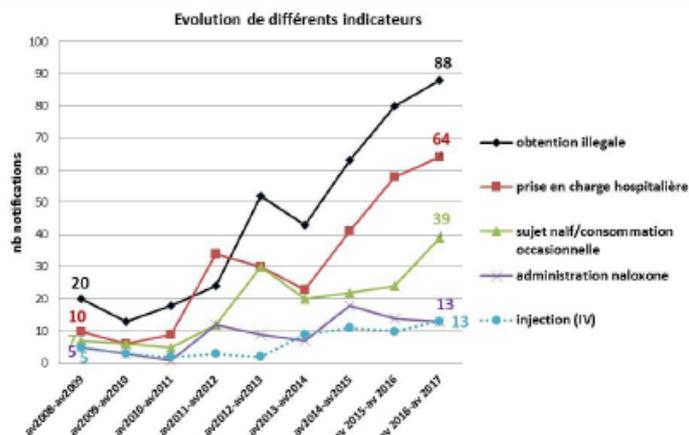
Spécificités pharmacologiques de la Méthadone : agoniste opiacé puissant et complet, demi-vie variable et longue, risque d'accumulation dans les graisses avec un relargage pouvant entraîner un surdosage à distances des premières prises, variabilité interindividuelle et intra-individuelle, nombreuses interactions médicamenteuses, et toxicité cardiovasculaire.

Quelles conséquences cliniques ? Le maniement de la méthadone est complexe ; les sujets se trouvent exposés à un risque d'overdose (dépression respiratoire, trouble de la conscience et myosis) et il peut être nécessaire de réitérer les doses de naloxone.

Quels sont les principaux facteurs de risque d'overdose ? La consommation de méthadone par des sujets naïfs, consommation associée d'autres déprimeurs respiratoires (benzodiazépines, autres opiacés, alcool...), certaines comorbidités, consommation par voie intraveineuse, deux périodes bien identifiées à risque : à l'initiation du traitement et au cours du mois qui suit l'arrêt en cas de reprise intempestive d'un opioïde (héroïne, méthadone non prescrite) (perte de la tolérance pharmacodynamique ou « accoutumance »).

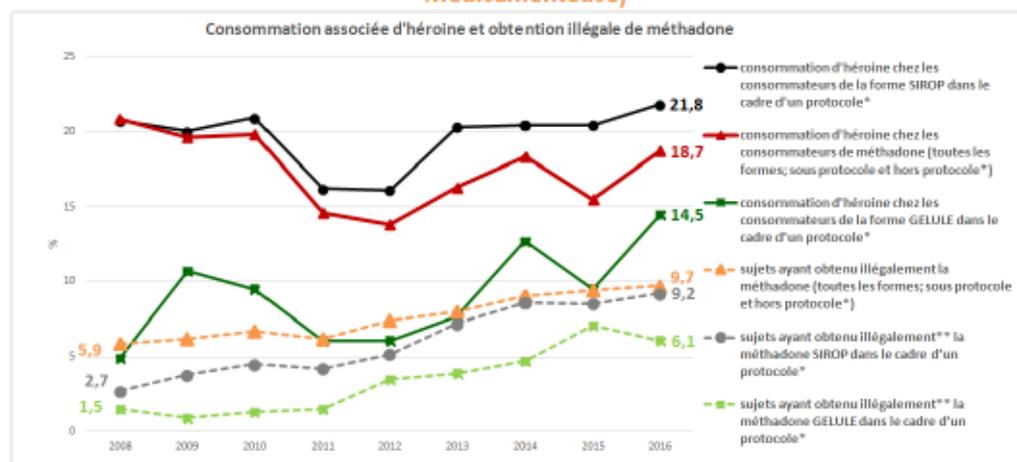
Données issues des Notifications spontanées

- 804 notifications en 9 ans dont plus de la moitié en 3 ans (avril 2014-avril 2017).
- Augmentation de :
 - l'obtention illégale de méthadone,
 - du nombre de sujets naïfs ou sujets ayant consommé la méthadone occasionnellement,
 - des patients ayant nécessité une prise en charge hospitalière et ayant présenté un coma profond.
- Nécessité d'administrer de la naloxone dans certains cas de surdosage.



Données OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) : Le nombre d'ordonnances suspectes a doublé entre 2015 et 2016 (de 8 à 16 OSIAP).

Données OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)



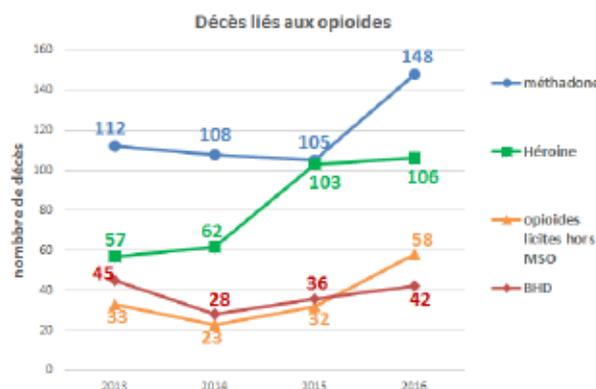
* OPPIDUM permet de distinguer si la méthadone est consommée dans un cadre sanitaire (protocole) ou en dehors d'un cadre sanitaire (hors protocole)

** Pour les patients sous protocole, obtention illégale en plus d'une obtention par prescription

- Taux les plus élevés de consommation associée d'héroïne en 2016 : 14,5% des consommateurs de méthadone gélule dans le cadre d'un protocole ont consommé également de l'héroïne au cours des 7 jours précédents.
- Consommation de méthadone en dehors du cadre sanitaire par 2,2% des patients en 2016.
- Augmentation de l'obtention illégale de méthadone.

Données DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

- La méthadone est toujours la substance la plus impliquée.
- Il y a davantage de décès avec la méthadone qu'avec l'héroïne dans ce registre (pas de biais de sélection a priori).
- En 2016 : nombre le plus élevé de décès où la méthadone est impliquée.
- A partir des données 2016, l'estimation du taux de décès par méthadone est de 2,7 décès pour 1000 patients traités. Ce taux est 7 fois plus élevé que le taux de décès pour 1000 patients traités par buprénorphine.



Ce suivi d'Addictovigilance met en évidence :

- ↳ Une augmentation de l'obtention illégale de méthadone, d'une consommation par des sujets naïfs ou occasionnels, de consommations associées d'autres opiacés exposant à des complications sanitaires graves (prise en charge hospitalière, overdose) et des décès.
- ↳ Des prescriptions hors AMM de méthadone dans la douleur hors recommandations de l'Afssaps de 2010 (douleurs rebelles en situation palliative avancée) exposant les patients douloureux aux mêmes risques.
- ➔ Face à ces évolutions, il est important de travailler ensemble sur une meilleure utilisation (prescription, dispensation et modalités de consommation) de la méthadone au bénéfice du patient qui doit être mieux informé.

N'hésitez pas à nous contacter pour toute question sur les médicaments et substances psychoactives, pour toute déclaration de cas d'abus ou de pharmacodépendance

7.3 Mesures de réductions des overdoses présentées lors de la CSP d'octobre 2018

Lors de la CSP d'octobre 2018, plusieurs mesures de réductions des overdoses ont été proposées par l'ANSM aux membres de la CSP (voir CR CSP du 11 octobre 2018) :

1. homogénéiser l'accès aux soins sur le territoire : inciter à la prescription et à la délivrance de méthadone et buprénorphine par tous les CSAPA et mettre à disposition et communiquer la liste des CSAPA et services hospitaliers par région ;
2. mettre à disposition largement toutes les formes de naloxone prêtes à l'emploi : coprescription systématique de MSO et naloxone, délivrance aux usagers de drogues et leur entourage par les CSAPA, les CAARUD, et les unités de soins mobiles, distribution aux acteurs de premiers secours (pompiers, police), distribution aux acteurs de réduction des risques et des dommages (RdRD) en milieux festifs, délivrance aux sortants de prison, et délivrance aux sortants d'une hospitalisation pour sevrage ;
3. mettre à jour les recommandations émises par la Fédération Française d'Addictologie (FFA) en 2004 sur les « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution » notamment sur la place de la buprénorphine et de la méthadone et la place des nouvelles formes pharmaceutiques de MSO et leur impact sur les risques d'overdose ;
4. informer sur les risques d'overdose en diffusant les plaquettes informatives existantes ;
5. harmoniser au niveau national les pratiques des médecins-conseils de l'Assurance maladie.
6. PPMV par des médecins conventionnés et formés comme mesure de réduction des overdoses aux MSO ;
7. augmenter le nombre de professionnels de santé s'impliquant dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes : renforcer la formation initiale et continue, et prévoir un module « addictologie » et « OD opioïdes (MSO et antalgiques) » au programme du service sanitaire des étudiants en santé ;
8. élargir l'expérimentation de la prise en charge de 12 séances de psychothérapie pour les patients présentant un trouble de l'usage des opioïdes et la faire prendre en charge par l'Assurance maladie.
9. renforcer la formation et les échanges entre les différents professionnels de santé acteurs : créer plus de structures mobiles qui se déplacent vers les usagers hors parcours de soins, organiser des ateliers d'échanges pour créer du lien entre services ; et, en cas de décès d'un patient, en informer son médecin traitant pour que celui-ci ait accès à la cause du décès pour, notamment le notifier en cas d'overdose ;
10. protéger les aidants en mettant en place un équivalent du *Good Samaritan Act*, protégeant les personnes qui offrent une assistance à une autre en danger afin que la personne aidante n'hésite pas à appeler les secours ;
11. maintenir la pharmacovigilance.

Ces mesures ont fait l'objet d'échanges et de délibération :

*Mesure 1 :

Considérant l'augmentation du nombre d'overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO),

Considérant les mesures déjà mises en place,

Considérant les propositions de mesures de réduction des overdoses faites lors de la journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France organisée par la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM le 21 juin 2018,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹, que l'accès aux soins soit plus homogène sur tout le territoire et notamment par :

- *l'incitation à la prescription et à la délivrance de méthadone et buprénorphine par tous les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ;*
- *la mise à disposition et la communication de la liste des CSAPA et des services hospitaliers spécialisés régionaux en addictologie,*
- *la création de plus de structures mobiles qui se déplacent vers les usagers hors parcours de soins*
- *l'organisation d'ateliers d'échanges pour créer du lien entre les services d'addictologie, les services de prise en charge de la douleur, les équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA), les CSAPA, les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD), les médecins de ville, les pharmaciens, les médecins conseils de l'assurance maladie, et tout autre professionnel de santé (infirmier, psychologue, etc).*

La Commission estime, à l'unanimité, que ces mesures sont importantes et peuvent être mises en place rapidement. Elle les classe en niveau de priorité 1.

* Mesure 2 :

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité², que toutes les formes de naloxone prêtes à l'emploi soient largement mises à disposition et pour se faire :

- rendre possibles une prescription et une délivrance en ville, avec un remboursement par l'Assurance maladie ;
- favoriser la prescription de la naloxone prête à l'emploi, et notamment aux patients sous traitement de substitution aux opioïdes et aux usagers occasionnels et à leur entourage ;
- délivrer la naloxone prête à l'emploi aux usagers de drogues et à leur entourage par les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD) et les unités de soins mobiles ;
- distribuer la naloxone prête à l'emploi notamment aux acteurs de premiers secours, aux services de santé scolaire et inter-universitaire, aux infirmières, aux acteurs de réduction des risques et des dommages (RdRD) en milieux festifs, aux personnes sortant de prison et aux patients sortant d'une hospitalisation pour sevrage,

La Commission estime, à l'unanimité, que ces mesures sont importantes et peuvent être mises en place rapidement. Elle les classe en niveau de priorité 1.

***Mesure 3 :**

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité³, la mise à jour de recommandations sur les « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution ».

***Mesure 4 :**

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité⁴, qu'une information soit diffusée sur les risques d'overdose aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) et notamment par la diffusion large des plaquettes d'information sur ces risques, déjà produites.

***Mesure 5**

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité⁵, la transmission à l'Assurance Maladie de la nécessité d'harmoniser au niveau national les pratiques des médecins conseils, une fois que les recommandations sur les « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés » seront mises à jour.

***Mesure 6**

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, considère à la majorité des voix que la primoprescription de la méthadone en ville (PPMV) n'est pas une mesure qui permettrait de réduire les overdoses liées aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) : 7 voix contre la proposition de mesure (PPMV comme mesure de réduction des overdoses) et 5 voix pour⁶,

***Mesure 7**

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité⁷, que le nombre de professionnels de santé s'impliquant dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes augmente et notamment en :

- Rendant obligatoire la formation sur la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes en formation initiale des professionnels de santé,
- Renforçant la formation continue des professionnels de santé,
- Développant les stages d'étudiants en médecine dans les services hospitaliers qui prennent en charge les addictions ou dans les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA),
- Renforçant les notions sur les addictions et les risques d'overdoses aux opioïdes au programme du service sanitaire des étudiants en santé

*** Mesure 8**

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité⁸, que soient renforcés l'accès et le recours à la psychothérapie pour les patients présentant un trouble de l'usage des opioïdes et notamment ceux pris en charge en médecine de ville.

***Mesure 9**

La Commission se prononce, à l'unanimité⁹, en faveur de la suppression de cette proposition.

*Mesure 10

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹⁰, la mise en place d'un système de protection légale des personnes qui offrent assistance à une autre en danger, ayant consommé des substances illicites afin que la personne aidante n'hésite pas à appeler les secours par peur des poursuites judiciaires.

*Mesure 11

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹¹, que la pharmaco-surveillance soit renforcée.

*Mesure 12

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹², que soit encouragée la mise en place d'études sur l'impact des nouvelles formes pharmaceutiques de médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) sur la réduction des risques et le nombre d'overdoses.

7.4 ANNEXE NOTS

Parmi l'ensemble des cas, sont retenus ceux répondant aux critères suivant : abus, surdosage, overdoses/intoxications médicamenteuses dans un contexte non suicidaire explicite, obtention illégale, détournement de la voie d'administration, consommation de méthadone ayant conduit à une prise en charge médicale, consommation chez un sujet naïf ou consommation occasionnelle/irrégulière, consommation d'opioïdes de niveau 3/buprénorphine haut dosage. Ne sont pas retenus les cas suivant : syndrome de sevrage de nouveau né de mère sous méthadone ; effets secondaires liés à la prise de méthadone ou en lien avec une interaction médicamenteuse quand il n'y a pas de notion d'abus de méthadone (ex : syndrome de sevrage suite à l'arrêt/oubli de méthadone...); suicide ou tentative de suicide explicite ; décès déjà inclus dans DRAMES; intoxications accidentelles chez l'enfant. Les surdosages survenus dans un contexte d'instauration de traitement et les cas d'utilisation de la méthadone dans un contexte de douleur n'ont pas été retenus dans les cas d'addictovigilance mais seront soulignés dans le rapport.

7.4.1 11 ans de suivi

Le tableau résume les caractéristiques des 1322 cas :

	Méthadone sirop® (1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/11eme années de suivi)	Méthadone gélule® (1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/11eme années de suivi)	Méthadone SAI (1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/11eme années de suivi)	Méthadone TOTAL (1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/11eme années de suivi)
Nombre de cas	229 (30/23/14/10/30/19/16/15/16/29/27)	194 (8/11/4/12/11/9/14/15/24/33/53)	879 (0/0/10/31/48/47/94/143/134/180/192)	1322 (38/34/29/53/94/77/131/174/174/244/274)
Sexe Homme	186 (26/18/10/9/25/17/13/11/12/24/21)	143 (7/8/3/6/7/9/11/10/19/19/44)	678 (0/0/7/26/39/41/76/117/104/133/138)	1028 (33/26/20/41/76/69/106/139/135/178/205)
Age moyen(ans)	30/ ?/32/30/33/38/35/35/32/37/36	32/?/34/32/28/32/37/34/33/36/39	NA/NA/ 31/33/35/34/35/38/35/37/37	
Prise non quotidienne	52 (4/ 5/1/4/7/2/4/4/8/9)	52 (3/1/1/3/4/4/4/5/7/16)	177 (0/0/2/5/14/13/15/21/34/33/40)	289 (7/6/5/12/30/20/24/28/43/49/65)
Obtention illégale	124 (14/11/8/9/23/15/9/6/7/12/10)	73 (6/2/3/3/4/7/5/9/8/13/13)	377 (0/0/6/12/20/20/44/64/73/77/61)	591 (20/13/18/24/52/43/63/80/88/104/86)
Voie - IV - sniff - orale/parachute - orale/ ouverture ds verre eau -inhalation -« à la chinoise » -Intra-artérielle -Intra-musculaire -sublinguale Sonde de jejunostomie Via inhalateur asthme	31 (5/1/0/0/1/4/2/6/3/5/4)	21 (0/2/0/0/1/1/3/1/3/3/7) 28 (0/4/1/2/1/1/1/2/8/5/3) 3 (0/0/0/3/0/0/0/0/0/0) 1 (0/0/0/1/0/0/0/0/0/0)	62 (0/0/ 2/3/0/4/6/3/7/20/17) 10 (0/0/0/0/0/0/0/1/0/5/4) 1 (0/0/0/0/0/0/0/1/0/0/0) 2 (0/0/0/0/0/0/1/0/0/0/1) 1 (0/0/0/0/0/0/0/0/1/0/0) 1 (0/0/0/0/0/0/0/0/1/0/0) 1 (0/0/0/0/0/0/0/0/1/0/0) 1 (0/0/0/0/0/0/0/0/0/1/0) 1 (0/0/0/0/0/0/0/0/0/0/1)	115 (5/3/2/3/2/9/11/10/13/29/28) 40 (0/4/1/2/2/1/2/3/8/10/7)
Association avec SPA*	150 (18/7/12/4/21/10/12/8/12/25/21)	138 (5/4/0/5/8/8/10/13/15/27/42)	765 (0/0/2/18/31/40/82/132/119/163/176)	1065 (23/11/14/27/64/60/108/154/146/217/241)
Analyse toxicologique	39 (9/6/3/1/3/0/4/0/2/7/4)	46 (5/0/0/3/1/1/10/5/6/4/12)	219 (0/0/5/6/4/4/23/38/28/45/56)	304 (14/6/8/10/10/5/39/43/36/56/73)
Prise en charge hospitalière*	80 (9/5/3/6/8/3/4/6/8/18/10)	63 (1/1/0/5/4/2/2/6/11/12/20)	354 (0/0/6/23/16/17/34/46/45/93/92)	521 (10/6/9/34/30/23/41/58/64/123/123)
TT par Naloxone	30 (5/2/1/3/3/0/1/0/2/8/5)	22 (0/1/0/3/1/1/0/1/1/4/10)	133 (NA/NA/0/6/4/6/16/13/10/39/40)	188 (5/3/1/12/9/7/18/14/13/51/55)
Décès (hors DRAMES)	4 (2/0/0/1/0/0/0/0/0/1/0)	7 (2/0/0/0/1/1/1/0/0/2/0)	20 (0/0/0/1/2/0/2/3/1/4/7)	33 (4/0/0/2/4/1/4/3/1/7/7)

* prise en charge hospitalière : passage aux urgences, réanimation..., * association SPA : Substance Psychoactive

7.4.2 Bilans des suivis de la 10^{ème} et 11^{ème} année

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des cas retenus pour le suivi de la 10^{ème} et 11^{ème} année :

	10 ^{ème} année	11 ^{ème} année
Nombre de cas	244*	274**
Sexe		
• Homme	178 (73%)	205 (75%)
• Femme	64 (26%)	67 (25%)
Age (Moyenne [Min - Max])	36,7±9,5	37,0±9,4
Prise non quotidienne (hebdomadaire, occasionnelle, en alternance/ sujet naïf)	49 (20%)	65 (24%)
Sujet sous protocole méthadone***	98 (40%)	136 (50%)
Mode d'obtention illégal *** :	104 (43%)	86 (31%)
• SAI	10	2
• Don	15	18
• Deal	81	67
• Vol	0	
• Nomadisme Médical	1	2
• Echange nourriture		1
Voie :		
• Inhalation	0	1
• IV	29	28
• Nasale (sniff)	10	7
• Sublinguale	1	
• Sonde de jejunostomie		1
• Via inhalateur asthme		1
Association à d'autres SPA	217 (89%)	241 (88%)
Dont opiacés****	102 (42%)	124 (45%)
Analyses toxicologiques	56 (23%)	73 (27%)
Prise en charge hospitalière (urgences, réa...)	123 (50%)	123 (45%)
Signes de surdosage	92 (38%)	104 (38%)
Traitement par Naloxone	51 (21%)	55 (20%)
Décès (non DRAMES)	7 (3%)	7 (2,5%)

*244 cas : 180 SAI, 33 gélule, 29 sirop, 1 Méphénon et 1 sirop+gélule

** 274 cas : 192 SAI, 53 gélule, 27 sirop et 2 sirop+gélule

*** dans les autres cas : soit le sujets n'est pas sous protocole soit il n'y a aucune précision pour savoir si oui ou non il est sous protocole

**** Certains patients ont plusieurs modes d'obtention illégale, la somme des modalités d'obtention illégale n'est donc pas forcément égale à l'effectif global par type de méthadone (SAI : sans autre information)

***** Opiacés : Buprénorphine, héroïne, morphine, oxycodone, fentanyl...

A noter que certaines notifications n'ont pas été retenues dans cette analyse car elles n'étaient pas en lien avec un abus/usage détourné de méthadone ou les données étaient trop succinctes. Parmi elles on peut souligner :

- 11 cas avec une **tentative de suicide** lors du bilan de la 11^{ème} année (versus 1 suicide lors du bilan de la 10^{ème} année).
- 3 intoxications pédiatriques lors du bilan de la 11^{ème} année (versus 0).
- plusieurs cas de **syndrome de sevrage** dont 2 lié à une interaction médicamenteuse avec nalmefene 1 avec naloxone/nalscue à titre expérimental
- 1 cas d'interaction avec la rifampicine, inducteur enzymatique
- Plusieurs cas d'effets indésirables observés parmi des sujets sous traitement méthadone sans notion d'abus de méthadone. A noter parmi eux, 1 cas chez un patient ayant fait un infarctus lors d'un traitement par Méthadone (manifestement bien suivi), patient présentant d'importants facteurs de risques cardiovasculaires ; 2 cas de vomissements et douleurs abdominales suite à un switch sirop vers gélule

7.4.3 Focus consommation non quotidienne de méthadone

➤ Bilan 11^{ème} année (n=65)

- ✓ 12 sont sous protocole Méthadone mais ne prennent pas régulièrement leur méthadone le plus souvent car ils alternent avec un autre opiacé et certains pour accumuler des doses pour prendre ensuite une prise massive
- ✓ 52 n'étaient pas sous protocole et 1 non précisé
 - Dans 22 cas la méthadone a été obtenue par deal, dans 6 cas par don, dans 1 cas par prescription+don, dans 1 cas illégalement sans précision et dans 1 cas en échange de nourriture
 - parmi les contextes de prises de méthadone :
 - dans au moins 29 cas le sujet consomme également/**alterne avec d'autres opiacés** (héroïne, morphine, BHD) dont 6 ont été hospitalisés : 2 dans un contexte de syndrome de sevrage en lien avec l'interaction buprenorphine et méthadone, 2 dans un contexte de surdosage et 2 dans un contexte d'agitation/trouble du comportement
 - Dans 24 cas le sujet n'est pas consommateur d'autres opiacés et 19 d'entre eux ont nécessité une prise en charge dans un contexte de surdosage (8 ont eu une administration de naloxone): Dans au moins 9 cas la méthadone a été consommée dans un contexte **festif/récréatif/en soirée** le plus souvent associée à d'autres SPA ; Dans 2 cas il est précisé dans un contexte **d'IMV** ; Dans 1 cas dans un contexte de **descente de cocaïne**, dans 1 cas de **sevrage à l'alcool**, dans un cas suite à un **sevrage de buprenorphine**, dans 1 cas dans un contexte **d'anxiété**, dans 1 cas dans un contexte de **douleur**

➤ Bilan 10^{ème} année (n=49)

A noter parmi eux :

- ✓ 4 sont sous protocole Méthadone mais ne prennent pas régulièrement leur méthadone car alterne avec d'autres opiacés
- ✓ 45 n'étaient pas sous protocole
 - Dans 19 cas la méthadone a été obtenue par deal, dans 7 cas par don, dans 1 cas par deal+don, dans 1 cas illégalement sans précision et dans 1 cas trouvé
 - On peut noter parmi les contextes de prises de méthadone :
 - dans au moins 23 cas le sujet consomme également/**alterne avec d'autres opiacés** (héroïne, morphine, BHD). Parmi eux, 7 ont été hospitalisés dont 1 dans un contexte de syndrome de sevrage et 4 dans un contexte de surdosage
 - Dans 22 cas le sujet n'est pas consommateur d'autres opiacés et 19 d'entre eux ont nécessité une prise en charge dans un contexte de surdosage (9 ont eu une administration de naloxone): Dans au moins 5 cas la méthadone a été consommée dans un contexte **festif/récréatif/en soirée** le plus souvent associée à d'autres SPA ; Dans 3 cas contexte : **tristesse, rupture sentimentale, dispute** ; Dans 2 cas dans un contexte de **douleur** et 1 cas à visée antalgique au départ puis à visée anxiolytique, dans 2 cas dans un contexte de **descente de cocaïne**, dans 2 cas dans un but de **défonce** ; dans 1 cas il est précisé dans un contexte d'**IMV**, dans 1 cas **accidentel** (Le patient aurait consommé de l'eau dans la bouteille d'une personne)

7.4.4 Récapitulatifs des principaux signes cliniques

NB : un sujet peut présenter plusieurs signes cliniques ; dans la majorité des cas d'autres substances psychoactives étaient consommées ;

➤ **Bilan 11^{ème} année**

Sur 274 NOTS, 137 sujets ont présenté des signes cliniques, 123 ont eu une prise en charge, 104 ont eu au moins un signe de surdosage et 7 sujets sont décédés

DESCRIPTIF	n
défaillance multiviscérale	6
G>9	23
Coma léger (G7 à G9)	11
Coma profond <ou= G6	34
Coma/inconscient sans précision	13
Somnolence	10
Troubles de la conscience	2
Malaise	3
Tbles mnésiques/confusion/ ralentissement/ hypovigilance	7
Agitation (hors contexte sevrage)	7
Troubles du comportement	3
Délire / hallucinations	4
Dysarthrie	1
hypotonie	1
encephalopathie	4
Crise épilepsie/ convulsion	2
déficit neurologique	2
AVC	1
oedeme cerebral	1
cephalée	1
symptomes neurologiques, neuropsychiatriques	
symptomes respiratoires	
Dépression respiratoire	63
pneumopathie (d'inhalation, intubation, SAI)	19

	Tachycardie	11
	Bradycardie	7
	Hypotension artérielle	8
	HTA	2
symptômes cardio vasculaire	Arrêt cardiaque	10 (dont 9 cardio respiratoire)
	augmentation QT	4
	choc cardiogénique	1
	cardiomyopathie	1
	insuffisance cardiaque	1
	extrasystole ventriculaire	1
symptômes dermatologiques	abcès, érysipèle	2
	nécrose	3
symptômes infectieux	endocardite	1
	choc septique	1
	myocardite septique	1
autres symptômes	Signes de sevrage	9
	Myosis	55
	mydriase	4
	hyperthermie	7
	hypothermie	7
	Nausée/vomissement (hors contexte sevrage)	10
	IRA	10 dont 8 contexte rhabdomyolyse
	rhabdomyolyse sans notion d'IRA	3
	surdosage SAI	3
	cytolyse hépatique/hepatite fulminante	9
	hypoglycémie	2
	-Rétention urinaire	1
	pancreatite	
	douleur abdominale	1
	perte libido	2
CIVD	2	
Purpura	1	

➤ **Bilan 10^{ème} année**

Sur 244 NOTS, 135 sujets ont présenté des signes cliniques, 110 ont eu une prise en charge, 91 ont eu au moins un signe de surdosage et 7 sujets sont décédés

DESCRIPTIF	n	
défaillance	2	
symptômes neurologiques, neuropsychiatriques	G>9	11
	Coma léger (G7 à G9)	4
	Coma profond <ou= G6	22
	Coma/inconscient sans précision	14
	Somnolence	19
	Troubles de la conscience	5
	Malaise	2
	Tbles mnésiques/confusion/désorientation/raletissement/hypovigilance	6
	Agitation (hors contexte sevrage)	7
	angoisse	2
	degradation neurologique SAI	2
	hematome cerebral	2
	encephalopathie/encephalite	1 et 1
	syndrome cerebelleux	1
	Crise épilepsie/ convulsion	1
	cephalée	1
	AVC	1
	regard statique	1
	trémulation	1
	deficit sensitif	1
symptômes respiratoires	Dépression respiratoire	62
	pneumopathie (d'inhalation, intubation, SAI)	13
	acidose respiratoire	2
	dyspnée	2
	Oedeme aigu du poumon	1
	embolie pulmonaire	1
	asthme/exacerbation BPCO	1
	hypercapnie	1

symptomes cardio vasculaire	Tachycardie	16 (dont 3 contexte sevrage)
	Bradycardie	6
	Hypotension artérielle	5
	HTA	5 (dont 1 contexte sevrage)
	Arret cardiaque	5 (tous cardio respiratoire)
	palpitations	2
	augmentation QT	1
	torsade de pointe	1
	douleur thoracique retro sternale	1
	myocardite	1
	douleur thoracique	1
	choc cardiogenique	1
	extrasystole ventriculaire	1
	epenchement pericardique	1
symptomes dermatologiques	plaies ulcéreuses	3
	Epidermolyse cutanée des MI	1
symptomes infectieux	abcès, cellulite	1
	endocardite	2
	choc septique	2
autres symptomes	Signes de sevrage	14
	Myosis	47
	mydriase	5
	hyperthermie	5
	sevrage)	5
	IRA	4 (dont 2 contexte rhabdomyolyse)
	rhabdomyolyse	3
	surdosage SAI	3
	cytolise hépatique/hepatite fulminante	3
	Acidose	3
	hypoglycémie	3
	globe urinaire	1
	pancreatite	1
	douleur abdominale	1
	perte libido	1
	gynecomastie	1
hypothermie	1	

7.5 ANNEXE OPPIDUM

Tableau. Méthadone – caractéristiques des sujets sous protocole sirop et gélule en 2008 et en 2018

	SIROP		GELULE	
	2008	2018	2008	2018
Nb de patients	2182	1120	268	1470
Age moyen	33,7±8	37,3±8,8	36,4±7,9	39,9±9,2
% homme	76%	79%	77%	77%
Act. Professionnelle	48%	35%	56%	43%
Logement stable	84%	76%	91%	87%
Grande précarité	6%	10%	5%	4%
Dép alcoolique	16%	23%	12%	24%
Dose en mg	63,2±32,8	63,9±35,5	63,2±32,8	64,6±44,0
Voie Orale	99,9%	99,5%	100%	99,6%
Autres voies	1 nasale, 2 IV	5 nasale, 4 IV, 1 inhalé		7 nasale, 7 IV, 3 inhalé
Obtention illégale	2,7%	11%	1,5%	8%
Consommations associées :				
Benzodiazepines	21%	17%	20%	20%
Antipsychotiques	7%	6%	11%	8%
Antidépresseurs	8%	5%	15%	8%
Morphine	0,9%	3%	0%	1,6%
Heroine	21%	26%	5%	16%
cocaïne	13%	24%	4%	19%
cannabis	30%	32%	30%	32%
Prise conc d'alcool	16%	22%	9%	21%

7.6 ANNEXE DRAMES

Tableau : Récapitulatif des autres Substances impliquées dans les décès co dominant avec la méthadone

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	total
NB de cas méthadone co dominant	26	25	27	32	31	39	61	55	296
Cocaine	2	3	3	2	3	6	18	17	54
Benzodiazépines	5	2	1	8	4	5	7	4	36
héroïne	2	3	3	6	4	4	6	7	35
opioïdes	4	1	2	2	2	4	5	8	28
antipsychotiques		4	4		2	3	5	2	20
antidépresseurs	3		3	1	1	1	3	3	15
alcool	1	1	2	1	2	2	2	2	13
autres médicaments psychoactifs	1	2	3	3	1	2	1		13
buprénorphine	2	1		4	2	1			10
amphétamines		2	1	1	2		1	2	9
NPS							3	1	4
antiépileptiques		1					1	1	3
cannabis				1	1				2
Ketamine								1	1
gabapentinoïdes					1				1
alcool + antidépresseurs							1		1
alcool + antipsychotiques			1						1
alcool + cocaïne		1							1
alcool + héroïne	2								2
amphétamines + cocaïne						2		3	5
antidépresseurs + antipsychotiques	1								1
antidépresseurs + benzodiazépines						2			2
antidépresseurs + cannabis							1		1

antidépresseurs + héroïne		1							1
antidépresseurs + autres médicaments psychoactifs							1		1
antipsychotiques + autres médicaments psychoactifs			1						1
antipsychotiques + benzodiazépines						3			3
autres médicaments psychoactifs + cocaïne	2				1				3
autres médicaments psychoactifs + opioïdes					1				1
benzodiazépines + alcool	1								1
benzo + autres médicaments psychoactifs			3	1		1			5
benzodiazépine + opioïdes							1	1	2
buprenorphine + benzodiazépines							1		1
buprenorphine + héroïne							1		1
cannabis + héroïne								1	1
cocaïne + héroïne		2		1	1		1	1	6
cocaïne + opioïdes		1			1	1	1		4
héroïne + opioïdes					1				1
amphétamines + cocaïne + opioïdes								1	1
amphétamines + autres médicaments psychoactifs + cocaïne							1		1
antidépresseurs + benzodiazépines + cocaïne				1					1
autres médicaments psychoactifs + benzodiazépines + opioïdes						1			1
benzodiazépines + cocaïne + opioïdes					1				1
antidépresseurs+ antipsychotiques + autres médicaments psychoactifs + benzodiazépines						1			1

7.7 ANNEXE : Alerte de la FDA en 2006



Archived Content

The content on this page is provided for reference purposes only. This content has not been altered or updated since it was archived.

[Home](#) [Drugs](#) [Drug Safety and Availability](#) [Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers](#)

Drugs

Information for Healthcare Professionals Methadone Hydrochloride text version

The issues described in this communication have been addressed in product labeling, please see Drugs@FDA¹

FDA ALERT [11/2006]: Death, Narcotic Overdose, and Serious Cardiac Arrhythmias

FDA has reviewed reports of death and life-threatening adverse events such as respiratory depression and cardiac arrhythmias in patients receiving methadone. These adverse events are the possible result of unintentional methadone overdoses, drug interactions, and methadone's cardiac toxicities (QT prolongation and Torsades de Pointes). Physicians prescribing methadone should be familiar with methadone's toxicities and unique pharmacologic properties. Methadone's elimination half-life (8-59 hours) is longer than its duration of analgesic action (4-8 hours). Methadone doses for pain should be carefully selected and slowly titrated to analgesic effect even in patients who are opioid-tolerant. Physicians should closely monitor patients when converting them from other opioids and changing the methadone dose, and thoroughly instruct patients how to take methadone.

Healthcare professionals should tell patients to take no more methadone than has been prescribed without first talking to their physician.

This information reflects FDA's current analysis of data available to FDA concerning this drug. FDA intends to update this sheet when additional information or analyses become available.

To report serious adverse events associated with the use of these drugs, please contact the FDA MedWatch program using the contact information at the bottom of this sheet.

Considerations

Methadone is an effective analgesic and may provide pain relief when other analgesics are ineffective. However, methadone can cause significant toxicities. We are highlighting important safety information from the new label about using methadone for pain. See the methadone label² (Dolophine) for more details.

Methadone's elimination half-life (8-59 hours) is longer than its duration of analgesic action (4-8 hours).

Methadone's peak respiratory depressant effects typically occur later, and persist longer than its peak analgesic effects. During treatment initiation, methadone's full analgesic effect is usually not attained until 3-5 days of dosing. Initiation and titration to analgesic effect and dose adjustments should be done cautiously and in consideration of these properties. In chronic use, methadone may be retained in the liver and then slowly released, prolonging the duration of action despite low plasma concentrations.

Cross-tolerance between methadone and other opioids is incomplete. This incomplete cross-tolerance makes the conversion of patients on other opioids to methadone complex and does not eliminate the possibility of methadone overdose, even in patients tolerant to other opioids. Deaths have been reported during conversion from chronic, high-dose treatment with other opioid agonists to methadone. It is critical to understand the pharmacokinetics of methadone when converting patients from other opioids to methadone. Particular vigilance is necessary during treatment initiation, during conversion from one opioid to another, and during dose adjustments.

Methadone can cause serious cardiac conduction effects, including QT interval prolongation and Torsades de Pointes.

There are pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between methadone and many other drugs. Drugs administered concomitantly with methadone should be evaluated for interaction potential.

Methadone is secreted into human milk.

What should physicians do?

- Read and follow the prescribing information for methadone.
- Carefully weigh methadone's risks with its potential benefits before prescribing methadone.
- Avoid prescribing methadone 40 mg dispersible tablets for pain. This product is only FDA-approved for detoxification and maintenance treatment of narcotic addiction.
- Closely monitor patients who receive methadone, especially during treatment initiation and dose adjustments.

What should healthcare professionals tell patients when prescribing methadone for pain?

- Pain relief from methadone does not last as long as methadone stays in your body. Therefore, do not take more methadone than prescribed because methadone could build up in your body and cause death.
- Methadone can cause life-threatening changes in breathing (It may slow or stop).
- Methadone can cause life-threatening changes to the heart beat that may not be felt.
- Seek medical attention right away if you experience symptoms suggestive of an arrhythmia such as palpitations, dizziness, lightheadedness, or fainting or if you experience symptoms suggestive of a methadone overdose such as slow or shallow breathing; extreme tiredness or sleepiness; blurred vision; inability to think, talk or walk normally; and feeling faint, dizzy or confused.
- Directions you should follow if your pain is not controlled after taking the prescribed amount of methadone.
- Pain relief from methadone should last longer after you have taken it for awhile.
- Tell your doctor if you start or stop other medicines because other medicines can interact with methadone and possibly

cause death or life threatening side effects, or result in less pain relief from methadone.

- Tell your doctor if you are breastfeeding because methadone is secreted into human milk. Babies can experience the same serious side effects from methadone as the mother.

Data and Background Information

There have been reports of serious adverse events such as death, respiratory depression, and serious cardiac arrhythmias in patients receiving methadone. Fatalities have been reported in patients who were switched from chronic, high-dose treatment with other opioids to methadone and in patients initiating treatment with methadone. These adverse events may have resulted from unintentional methadone overdoses, drug interactions, and/or methadone's cardiac toxicities (QT prolongation and Torsades de Pointes). Some of the unintentional overdoses were due to prescribers not being aware of methadone's pharmacokinetics and potential adverse effects.

FDA recently updated the methadone label following an extensive review of the medical literature and other available information. The new label provides new information on methadone's pharmacology, drug interactions, and instructions on converting patients from other opioids to methadone and dosing methadone based on a synthesis of recommendations from several palliative care organizations and treatment centers.

References

- Goodman F., Jones W., Glassman P. Methadone Dosing Recommendations for Treatment of Chronic Pain, Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group, United States Department of Veterans Affairs, December 2001.
- Pain Management at the End of Life. A Physician's Self-Study Packet. For physicians with prescribing privileges. A Collaborative Project of the Main Hospice Council, Maine Pain Initiative, University of Southern Maine, Muskie School of Public Service, 2006. (accessed 10/20/06)
- Pereira J, Lawlor P, Viganò A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage.* 2001 Aug;22(2): 672-87.

Report serious adverse events to FDA's MedWatch reporting system by completing a form online at <http://www.fda.gov/medwatch/report.htm>³, by faxing (1-800-FDA-0178), by mail using the postage-paid address form provided online (5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787), or by telephone (1-800-FDA-1088).