

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département Stupéfiants et Psychotropes
Unité Addictovigilance

ADDENDUM
au compte rendu de la Commission nationale
des stupéfiants et des psychotropes du 29 avril 2010

**BILAN DU SUIVI DES CAS D'ABUS, DE DEPENDANCE ET D'INTOXICATION
APRES 2 ANS DE COMMERCIALISATION DE METHADONE GELULE**

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Une situation de conflits d'intérêts importants concernant le point 4 à l'ordre du jour a été déclarée et évaluée préalablement à la séance. Ainsi, M. ROBINET n'a pas participé à la délibération et au vote relatif au bilan du suivi des cas d'abus, de dépendance et d'intoxication après deux ans de commercialisation de la méthadone gélule, en raison de son activité de consultant pour le laboratoire Bouchara-Recordati, notamment pour « l'enquête auprès de pharmacies d'officine délivrant des gélules de méthadone au cours de la première semaine de février 2010 ». Il a quitté la séance à l'issue de la présentation de données et de l'audition du laboratoire. Il a cependant été entendu d'une part pour préciser des résultats de l'étude précitée à laquelle il a participé, et d'autre part, en tant que pharmacien d'officine, membre de la Commission.

2. BILAN DU SUIVI DES CAS D'ABUS, DE DÉPENDANCE ET D'INTOXICATION APRES 2 ANS DE COMMERCIALISATION DE METHADONE GELULE

La mise sur le marché de la méthadone sous forme gélule a été accompagnée de la mise en place d'un Plan de Gestion des Risques, visant à minimiser les risques de décès et surdosage, intoxication accidentelle en particulier chez l'enfant, abus, usage détourné et trafic.

Afin de limiter les nouveaux risques intrinsèques associés à cette nouvelle galénique, un cadre spécifique de prescription et délivrance (CPD) a été élaboré :

- Plusieurs conditions sont nécessaires avant sa prescription : un traitement préalable avec méthadone sirop ayant duré au moins un an, la prescription initiale semestrielle réservée aux médecins des services spécialisés pour les toxicomanes (CSST/CSAPA¹ et services hospitaliers) après analyse urinaire et une stabilité sur le plan médical et des conduites addictives.

- Le « switch » du sirop vers la gélule par un médecin généraliste n'est pas possible, quelles que soient la durée du suivi et sa situation clinique. Le patient doit être adressé vers un service spécialisé pour initier le traitement par méthadone gélule et demander un protocole de soins à la CPAM (Caisse primaire d'assurance maladie) dont il dépend (ALD² non exonérante). La « délégation » du médecin primo-prescripteur vers le médecin-relais doit être par ailleurs renouvelée tous les 6 mois. En outre, la prescription ne peut excéder 14 jours (comme pour le sirop). Les gélules se présentent en blister sécurisé « child-proof » avec un dosage maximal à 40 mg (contre 60 mg pour la forme sirop).

Les gélules de méthadone ont été commercialisées à partir du 15 avril 2008. Un bilan à un an de commercialisation de la gélule a été présenté en Commission nationale des stupéfiants et psychotropes (23 juin 2009), en Commission nationale de Pharmacovigilance (7 juillet 2009), puis en Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (16 juillet 2009).

Compte tenu des données présentées, les deux premières commissions ont proposé d'assouplir les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone gélule en appliquant le même cadre que pour la forme sirop : prescription initiale réservée aux médecins exerçant en CSST ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes et renouvellement non restreint.

En revanche, la Commission d'AMM a estimé nécessaire d'avoir un recul plus important compte tenu du nombre limité des patients sous gélule après un an de mise à disposition de cette forme. Elle a ainsi proposé un assouplissement limité des conditions de prescription et délivrance de la méthadone gélule : prescription initiale annuelle en CSST ou service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes (au lieu de semestrielle). Elle a également demandé que le laboratoire initie une réflexion pour tenter de sécuriser encore plus le conditionnement pour limiter la survenue des intoxications accidentelles chez l'Enfant.

Les trois Commissions ont demandé le maintien dans les mêmes conditions du dispositif de surveillance de la méthadone (sirop et gélule) par les trois réseaux de vigilance et le laboratoire.

Au regard des données du bilan et des différents avis émis par les trois Commissions, le Directeur général de l'Afssaps a finalement décidé, sur proposition de la Commission d'AMM, la modification des conditions de prescription et de délivrance des gélules de méthadone (extension à un an au lieu de 6 mois du délai de validité de l'ordonnance initiale) et le maintien du dispositif de surveillance de la

¹ CSST = Centres spécialisés de soins pour toxicomanes

CSAPA = Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

² ALD = Affection Longue Durée

méthadone (sirop et gélule) par les réseaux de pharmacovigilance, d'addictovigilance, les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) et le laboratoire.

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.

En conséquence, il est convenu de programmer à nouveau ce dossier à l'ordre du jour des trois Commissions afin de réexaminer les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone gélule au regard des données complémentaires qui auront pu être collectées à partir du dispositif de surveillance renforcée.

1. Présentation des réseaux de vigilances

L'Afssaps a mis en place dès la commercialisation des gélules de méthadone, un suivi national par le biais d'une enquête prospective multicentrique à partir des données des 3 réseaux nationaux de vigilance (pharmacovigilance, addictovigilance et toxicovigilance) et du laboratoire Bouchara-Recordati.

Ce suivi national a été confié aux CRPV, CEIP et CAP-TV de Marseille, avec pour objectifs d'évaluer :

- les risques d'abus et d'usage détourné de la méthadone dans les conditions réelles d'utilisation (suivi d'addictovigilance)
- les effets indésirables, en particulier les syndromes de sevrage, liés à la consommation de méthadone (suivi de pharmacovigilance)
- les intoxications volontaires et accidentelles (suivi de toxicovigilance).

La période d'inclusion des cas couvre 2 ans (15 avril 2008/15 avril 2010).

a. Données du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)

- Notifications spontanées

Au total, 74 cas de suspicion ou cas avérés d'abus et d'usage détourné concernant les deux formes galéniques ont été collectés par le CEIP-Addictovigilance de Marseille.

- Avril 2008 - avril 2009 : 41 cas (10 pour la forme gélule / 30 pour la forme sirop)
- Avril 2008 - mars 2010 : 33 cas (11 pour la forme gélule / 23 pour la forme sirop)

- La forme gélule (n=21)

Les sujets sont majoritairement des hommes (n=17), d'âge moyen 32,9 ans (14-46 ans). Le mode d'obtention des gélules est connu dans 14 cas : prescription médicale (n=6), don ou « deal » (n=6) et vol (n=2).

La consommation est orale dans 13 cas. A noter, 6 cas de tentative de « sniff » et 2 cas de tentative d'administration par voie intraveineuse, toutes s'étant avérées infructueuses. La méthadone est associée à d'autres médicaments psychotropes et plus particulièrement à des benzodiazépines dans 7 cas et à l'alcool dans deux cas.

La consommation de méthadone a été confirmée par une analyse dans les liquides biologiques dans 5 cas.

Deux sujets sont décédés :

- le premier cas est un homme de 25 ans qui a consommé, en association avec de l'alcool, deux gélules provenant du traitement de sa mère.
- Le deuxième cas est une femme de 38 ans qui était traitée par la méthadone gélule depuis 6 mois à raison de 35 mg/j. Elle serait décédée après avoir consommé une grande quantité de gélules de méthadone associée à des benzodiazépines.

- La forme sirop (n=53)

Les sujets sont majoritairement de sexe masculin (n=44) d'âge moyen 30,9 ans (16 – 55 ans).

L'obtention est connue dans 38 cas ; il s'agit d'une prescription médicale dans 13 cas, d'un « deal » ou d'un don dans 13 cas et d'un vol dans 2 cas.

La voie de consommation est majoritairement la voie orale (n=47). Il est à souligner l'administration du sirop de méthadone par voie intraveineuse dans 6 cas.

La méthadone est associée à d'autres médicaments psychotropes ou à des substances illicites dans 19 cas et à l'alcool dans 6 cas.

La consommation a été confirmée dans les milieux biologiques dans 15 cas.

Deux sujets sont décédés ;

- o Le premier cas est un homme de 21 ans, polytoxicomane, qui a consommé de la méthadone sirop en grande quantité, associée à de l'alcool ;
- o Le deuxième cas est un homme de 18 ans, qui est décédé après avoir consommé une quantité inconnue de sirop acheté sur le marché parallèle.

Le tableau ci-dessous présente la comparaison des caractéristiques des observations :

	Méthadone gélule®	Méthadone sirop®
Nombre de cas	21	53
<i>Avril 2008/avril 2009</i>	10	30
<i>Avril 2009/avril 2010</i>	11	23
Sexe		
- Homme	17	44
- Femme	4	9
Age	32,9 ans (14-46)	30,9 ans (16-55)
Obtention		
- Prescription médicale	6	13
- Don / deal	6	23
- Vol	2	2
- Non précisé	7	15
Voie		
- Orale	13	47
- IV	2	6
- sniff	6	
Association avec :		
- Médicaments psychoactifs	7	19
- Alcool	2	6
Confirmations biologiques (terminées ou en cours)	5	15
Décès	2	2

† Estimation du nombre de patients à partir des ventes faites aux grossistes-repartiteurs et aux hôpitaux

Il n'y a pas de différence notable entre les deux formes pour les critères correspondants à l'âge, le sexe et l'association avec d'autres substances psychoactives.

Par contre, le nombre de cas colligés avec la forme « gélule » est plus élevé que celui avec la forme « sirop » au regard de l'estimation de nombre de patients traités. Les tentatives d'administration de la forme sèche par « sniff » ou par voie intra veineuse (IV) se sont toutes avérées infructueuses.

Il est également à souligner le nombre non négligeable de cas de deal ou de vol avec la forme « gélule ».

Les quatre cas de décès notifiés sont issus de la première année de surveillance. Toutefois, le nombre des cas de décès collectés par les trois réseaux est sous-estimé en comparaison avec les données du dispositif DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances).

- **Données DRAMES 2008 (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances)**

Le nombre de décès collectés en 2008 dans le cadre de DRAMES est de 233 dont 217 directement liés au produit. Sur les 84 cas impliquant un médicament de substitution de la dépendance aux opiacés, 64 cas ont impliqué la méthadone [58 cas impliquant la méthadone seule et 6 cas impliquant

la méthadone en association avec d'autres produits psychoactifs (cocaïne (n=3 cas), morphine (n=1 cas), buprénorphine (n=1 cas), cocaïne-buprénorphine (n=1 cas).] Il est rappelé que pour DRAMES, il n'est a priori pas possible de distinguer les formes galéniques, car seule la molécule est identifiée dans les liquides biologiques.

- **Données OPPIDUM 2008/09 (Observation des Produits Psychotropes Illicites détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)**

L'enquête OPPIDUM se déroule chaque année dans des structures spécialisées de soins aux toxicomanes.

Les données OPPIDUM 2008/09 sont représentées dans le tableau ci-dessous :

	Gélule	Sirop
Nbre observations	730	4 033
Obtention illégale	2%	5%
Injection Méthadone	jamais	3 cas
+ Héroïne / cocaïne / BDZ	9 / 6 / 22%	21 / 12 / 22%
Dépendance Alcool	16%	16%
UDIV ¹ actuellement	4%	8%

¹UDIV = Usager de drogues par voie intraveineuse

Les sujets sous gélules sont plus âgés et ont une meilleure intégration socio-économique.

- **Données OPEMA 2008/09 (Observatoire des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)**

L'enquête OPEMA permet de recueillir des données auprès des médecins généralistes. Elle se déroule chaque année depuis 2008.

Les données OPEMA 2008/09 sont représentées dans le tableau ci-dessous :

	Gélule	Sirop
Nbre observations	68	216
Obtention illégale	jamais	2 cas
Injection Méthadone	jamais	1 cas
+ Héroïne / cocaïne / BDZ	4 / 3 / 12%	10 / 7 / 18%
Dépendance Alcool	10%	16%
UDIV actuellement	3%	7%

Les comorbidités psychiatriques et les antécédents d'usage de drogues sont similaires quelque soit la forme.

Toutefois, les sujets sous gélules sont plus âgés et ont une meilleure intégration socio-économique.

Conclusion

De plus, les patients sous gélules sont globalement plus stabilisés sur le plan des conduites addictives que les patients sous sirop. Les quelques tentatives de sniff identifiées se sont avérées infructueuses. Aucun cas avéré d'injection par voie intra-veineuse n'a été collecté à ce jour par le réseau. En revanche, quelques obtentions illégales des gélules ont été identifiées. Les gélules de méthadone sont disponibles sur le marché parallèle, mais leur accessibilité semble limitée.

Par ailleurs, il est à souligner que la méthadone, quelle que soit sa forme, est responsable d'un tiers des décès collectés dans le cadre de DRAMES en 2008.

b. Données du réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Le suivi de pharmacovigilance, dont la responsabilité a été confiée au CRPV de Marseille, a pour objectifs de déterminer et d'évaluer les effets indésirables liés à la consommation de la méthadone (sirop et gélule).

- Rappel des données de pharmacovigilance provenant de la 1^{ère} année de suivi (avril 2008 à avril 2009)

Quatorze cas de syndrome de manque ont été rapportés avec la forme gélule. Néanmoins, l'analyse des données n'a pas permis de déterminer si ces syndromes de sevrage ont été liés à des problèmes de bioéquivalence entre la forme gélule et la forme sirop ou à une réaction psychologique du patient en réponse au changement de forme pharmaceutique.

En outre, une série de cas de syndrome de sevrage liés à une interaction médicamenteuse, notamment avec la naltrexone (Revia®) a été rapportée.

- Présentation des données de pharmacovigilance provenant de la 2^{ème} année de suivi (avril 2009 au 31 mars 2010)

Soixante-quatre (64) dossiers ont été retenus : 37 en provenance des CRPV et 27 du Laboratoire Bouchara Recordati (LBR), dix doublons correspondant aux 10 cas du LBR provenant des CRPV.

Sur ces 64 cas, 27 correspondaient à des effets indésirables : 17 pour la forme sirop, 8 cas pour la forme gélule et 2 cas pour des formes galénique inconnues.

Pour le sirop, 4 cas ont été classés comme graves : 2 cas d'allongement du QT, 1 cas de pancréatite récidivante chez un patient éthylique et 1 cas d'œdème palpébral. Egalement, 13 cas ont été recensés comme non-graves : 3 cas de syndrome de manque (à des posologies de 15, 50 et 90 mg), 4 cas de gynécomastie (évolution favorable connue chez un des patients après diminution de la dose) et 1 cas pour chaque effet indésirable suivant : œdème du visage (évolution favorable après diminution de posologie), prurit (disparition sous gélule), sensation de goût amer, amaigrissement (évolution favorable avec conditionnement gélule), impuissance, hyperthyroïdie (non-documentée).

Pour la gélule, les huit cas étaient non-graves : 2 cas de céphalée (évolution favorable après retour au sirop, puis récidive chez un des patients) et 1 cas pour chaque effet indésirable suivant : syndrome de manque avec tremblements, sueurs, goût métallique et bouche sèche (délai après « switch » du sirop vers la gélule non précis, une semaine ou un jour selon le notificateur ou le pharmacien, chez un homme de 39 ans traité par méthadone sirop depuis 2001), hyperhidrose avec flush (1 jour après « switch », résolu après avoir allongé le temps entre les prises), douleurs épigastriques (résolution après le retour au sirop), amaigrissement, douleur dentaire-gingivale (au 3^{ème} mois avec évolution favorable à l'arrêt) et infertilité (bilan d'infertilité non fait).

Pour les cas de forme galénique inconnue, les 2 correspondaient à des cas non-graves : 1 cas de priapisme (C1S1B1) et un cas d'hypogonadisme et hypofertilité (C1S2B3).

Huit cas (8) correspondaient à des interactions médicamenteuses, dont 5 cas graves : 4 cas de syndrome de sevrage lors de la prescription concomitante de Revia® (naltrexone) (dans 2 cas, il est certain que le médecin prescripteur était le même pour les deux médicaments), 1 cas de bradycardie avec du Norset® (mirtazapine), 1 cas de somnolence avec du Seroplex® (escitalopram) et du Lexomil® (bromazépam), 1 cas de diarrhée et anxiété avec de la rifampicine (évolution favorable après augmentation de la dose de méthadone) et 1 cas d'effet non-documenté avec du Fortum® (ceftazidime) et du Ciflox® (ciprofloxacine). La forme galénique n'a été documentée dans aucun de ces cas.

Treize cas (13) correspondaient à des grossesses dont 7 cas graves (forme galénique inconnue) et 6 cas en cours (2 cas sirop et 4 cas gélule). Les 7 cas graves concernent une interruption thérapeutique de grossesse (ITG) à la semaine 19 (indiquée en raison d'une dysplasie du squelette et 6 cas de syndrome de sevrage du nouveau-né (mères traitées par méthadone à des doses entre 40 et 200 mg).

Cinq cas (5) d'erreurs médicamenteuses, dont 1 cas grave : un patient du sexe masculin de 18 ans nécessitant une hospitalisation après avoir ingéré 50 mg de méthadone qui ne lui étaient pas destinés (vomissements, bradypnée, désaturation et somnolence). Les cas non-graves correspondaient à une erreur de distribution dans un établissement de santé (administration par erreur de 80 mg, pas de conséquence connue), 2 cas de patients qui ont doublé la dose et 1 cas d'une femme de 27 ans qui aurait pris 15 ml en croyant prendre du Fluisédal® (nausées, vomissements et vertiges).

Once cas (11) correspondaient à des dossiers peu documentés dont 9 cas graves. Il s'agissait de 4 cas d'arrêt brutal volontaire avec syndrome de sevrage, 1 cas de surdosage intentionnel, 1 cas de surdosage avec somnolence diurne et d'apnée du sommeil, 1 cas de troubles du comportement (consommation concomitante du cannabis et méthadone), 1 cas de dépendance aux opiacés, 1 cas de coma (consommation concomitante de méthadone, cannabis et benzodiazépines), 1 cas de mésusage volontaire (prise de 40 mg un jour sur deux) et 1 cas d'utilisation concomitante de la méthadone en continuant à « sniffer » de l'héroïne.

- **Discussion et conclusion**

- Le bilan comparatif de pharmacovigilance au cours de la deuxième année de commercialisation de la Méthadone gélule ne retrouve pas de nouvelle « alerte ». Il confirme cependant le risque d'interaction avec la naltrexone.
- Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité REVIA® (naltrexone) devant être renforcé afin de dispenser une information plus claire sur le risque d'interaction entre la naltrexone et les traitements de substitution aux opiacés, une variation type II a été approuvée dans ce sens en 2009 et est en cours de diffusion. Une information concernant cette interaction a été diffusée par l'intermédiaire du bulletin des Vigilances en mars 2010.
- Le signal concernant le syndrome de manque lors du « switch » sirop/gélule n'a pas été confirmé lors de cette deuxième année de suivi.

c. Données du réseau des Centres Antipoison et de Toxicovigilance

Au total, 176 dossiers d'exposition à la méthadone (sirop et gélule) ont été colligés par le CAP-TV de Marseille. Les cas proviennent du réseau de toxicovigilance (157 dossiers) et du réseau de pharmacovigilance (15 dossiers).

Pour 17 dossiers, la forme de méthadone n'a pas pu être précisée. Ces dossiers n'ont pas pu être analysés. Pour les 159 autres observations, il est possible de distinguer 4 modalités : comportements suicidaires avec chacune des 2 formes et accidents chez l'Enfant avec chacune des 2 formes.

La gravité des observations a été évaluée selon le système reconnu au niveau international PSS2 (Poisoning Severity Score 2) :

- PSS2 0 : pas d'intoxication
- PSS2 I : intoxication minime
- PSS2 II : intoxication modérée
- PSS2 III : intoxication grave
- PSS2 IV : intoxication mortelle

- **Comparaison des intoxications suicidaires en fonction de la forme galénique de méthadone :**

Le tableau ci-dessous permet de comparer les intoxications suicidaires en fonction de la forme galénique :

	Méthadone gélule	Méthadone sirop
Nombre d'intoxications volontaires	45	90
Sex-ratio M/F	35/10	51/19
Age moyen (min-max)	34 ans (23-43)	32 ans (23-41)
Dose moyenne (min-max)	132 mg (9-255)	194 mg (30-358)
Score de gravité		
PSS2 0 ou I	32	57
PSS2 II	8	19
PSS2 III	2	7
PSS2 IV	3	7
Lieu de prise en charge		
Domicile	4	8
Urgences	28	57
Réanimation	13	25

Le profil des intoxications suicidaires est similaire quelle que soit la forme galénique de méthadone. Les sujets sont majoritairement de sexe masculin et ont des âges moyens variant de 32 à 34 ans. En termes de gravité, la majorité des intoxications, quelle que soit la forme de méthadone impliquée, est associée à des symptômes minimes ou modérés. Pour l'ensemble des cas, la méthadone provient du traitement des patients ou de la famille, à l'exception d'un cas pour la gélule qui a été obtenue par un autre patient. Une prise associée à la méthadone, en particulier des benzodiazépines et autres médicaments psychoactifs, a été également retrouvée dans la plupart des cas aussi bien pour la forme gélule que pour la forme sirop. Les signes cliniques observés ont été : somnolence, myosis, bradypnée et apnée, coma. Il est à noter que la proportion de prise en charge en réanimation est légèrement plus élevée pour la forme gélule.

En revanche, il semble qu'il existe une différence significative en termes de nombre de dossiers collectés comme le montre le tableau ci-dessous :

	Méthadone gélule	Méthadone sirop	Rapport
Intoxications suicidaires	45	90	1/2
Estimation du nombre de patients traités	8 800	30 000	1/3,75

Le suivi de toxicovigilance rapporte 5,6 comportements suicidaires pour 1000 patients traités avec la forme gélule *versus* 3 comportements suicidaires pour 1000 patients traités avec la forme sirop.

- **Comparaison des intoxications pédiatriques en fonction de la forme galénique**

	Méthadone gélule	Méthadone sirop
Nombre total	9	15
Sex-ratio M/F	6/3	6/9
Age moyen (min-max)	2,5 ans (1,5-4)	4,5 ans (1-15)
Dose moyenne (min-max)	34 mg (1-130)	10 mg (1-40)
Score de gravité		
PSS2 0 ou I	6	12
PSS2 II	2	3
PSS2 III	1 (gélule belge)	0
PSS2 IV	0	0
Lieu de prise en charge		
Domicile	1	3
Urgences	3	5
Pédiatrie	4	6
Réanimation	1	1

Les gélules ont été déconditionnées à l'avance à chaque fois pour les 9 cas d'intoxication pédiatrique collectés. Il est à noter un cas d'intoxication grave mais avec une gélule de 130 mg provenant de Belgique (En Belgique, les gélules de méthadone sont des préparations magistrales).

Quant au sirop, les flacons étaient fermés sur la table dans 8 cas et ouverts sur la table dans 3 cas ; dans trois autres cas il s'agit d'adolescents ayant voulu tester la méthadone et dans un dernier cas il s'agit de la découverte des stocks d'un père dealer par un enfant de 5 ans.

Il semble, là-aussi, qu'il existe une différence significative en termes de nombre de dossiers collectés :

	Méthadone gélule	Méthadone sirop	Rapport
Intoxications pédiatriques	9	15	1/1,7
Pour 1000 patients traités	1,2	0,5	

En conclusion, le nombre d'intoxications suicidaires et pédiatriques, rapporté au nombre moyen de patients traités, est plus élevé avec la forme gélule qu'avec le sirop. Les profils de gravité sont quasi-identiques avec les deux formes galéniques. Une seule intoxication grave pédiatrique a été rapportée, mais toutefois avec une gélule belge dont le dosage est de 130 mg de méthadone. Néanmoins, il est à souligner que dans deux cas, la prise en charge immédiate des enfants par les services d'urgences pédiatriques, liée à une réactivité immédiate des parents, a permis d'obtenir une bonne évolution clinique.

Le risque d'intoxication pédiatrique est donc réel et nécessite d'être limité par des actions de prévention supplémentaires.

2. Présentation du laboratoire

L'estimation du nombre de patients sous méthadone gélule et sirop est respectivement de 8 800 et 30 000 patients pour le premier trimestre 2010 selon la répartition suivante :

- En ville : 20 000 patients sous sirop et 3 500 patients sous gélules
- En milieu spécialisés (CSST/CSAPA) : 10 000 patients sous sirop et 5 300 patients sous gélules

Près de 6 patients sur 10 (\pm 5 300) sous gélule de méthadone sont des patients suivis en milieu spécialisé (CSST/CSAPA et services hospitaliers) et près de 4 patients sur 10 (\pm 3 500) par des médecins de ville.

- **Etude observationnelle prospective du passage sous méthadone gélule d'une cohorte sous méthadone sirop suivis en médecine générale**

Cette étude répond à la demande formulée par l'Afssaps au moment de l'octroi de l'AMM, afin de vérifier la bioéquivalence des 2 formes galéniques et de disposer de données dans le cadre de l'utilisation réelle sur le passage de la forme sirop à la forme gélule alors que, lors d'études précédentes, quelques patients avaient rapporté des signes pouvant être assimilés à des « états de manque ».

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'évolution du score d'Handelsman lors du passage de la forme sirop à la forme gélule, en comparant pour chaque patient, les deux premières semaines sous gélule par rapport à la période de référence des 14 jours sous sirop (de J0 à J14), chaque patient étant ici son propre témoin.

Le score d'Handelsman est un score qui permet de coter le syndrome de manque : il comprend un score médecin pouvant aller de 0 à 13 et un score patient pouvant aller de 0 à 64 (plus le score est élevé, plus le syndrome de manque est estimé sévère).

Le protocole prévoit la participation de 100 médecins généralistes, tirés au sort et l'inclusion de 400 patients. Chaque praticien est tenu d'inclure en moyenne 4 patients.

Le laboratoire présente l'analyse intermédiaire des données obtenues auprès des 296 patients inclus sur les 400 initialement prévus.

Les résultats de l'étude montrent que le passage du sirop à la gélule de méthadone n'entraîne pas de modifications significatives du score d'Handelsman, ni d'augmentation de posologie, ni d'augmentation de la consommation associée de psychotropes.

Cette étude semble confirmer l'équivalence thérapeutique des deux formes.

▪ **Etudes sur les conditions de prescription et de délivrance de la spécialité pharmaceutique Méthadone, gélule®**

Une première enquête (co-réalisation du réseau Pharm'addict et du laboratoire Bouchara-Recordati) a été menée par le laboratoire auprès des pharmaciens d'officine délivrant des gélules de méthadone afin de collecter des informations sur ses conditions réelles de prescription et de délivrance, notamment le respect du renouvellement semestriel de la prescription par un médecin exerçant dans un centre spécialisé (CSST/CSAPA/ et services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes).

Quarante-trois pharmaciens ont répondu à cette étude. Ces pharmaciens assurent la délivrance de méthadone (sirop et gélule) à 832 patients dont 314 reçoivent un traitement par gélule. Trente-huit pour cent de patients bénéficient donc d'une délivrance de gélule. Ce pourcentage est supérieur à la moyenne nationale ($\pm 23\%$), s'expliquant par un biais de recrutement car les pharmaciens participant à l'étude suivent un nombre plus important de patients traités par méthadone que la moyenne des pharmaciens au niveau national .

Parmi les patients sous gélule, 145 d'entre eux (46%) bénéficient d'une délégation de prescription, qui remonte dans les deux-tiers des cas, à plus de 6 mois. Enfin, les trois-quarts des pharmaciens concernés par la délégation de prescription (n=27), sont favorables à l'application d'une délégation permanente.

Une deuxième enquête a été réalisée par le laboratoire auprès de 109 médecins en mars 2010 :

- 70% d'entre eux sont des primo-prescripteurs (CSST / CSAPA, services hospitaliers ou médecin généraliste ayant une activité en milieu spécialisé)
- 30% d'entre eux sont des médecins de ville.

Plus de 65% des médecins interrogés sont favorables à une délégation permanente comme pour le sirop et les deux-tiers sont favorables à la possibilité pour les médecins généralistes qui suivent les patients sous sirop d'initier eux-mêmes le passage à la gélule. Enfin, 82% d'entre eux sont favorables à la possibilité d'initier un traitement par gélule de méthadone sans attendre un an de traitement préalable par sirop, en particulier pour les femmes enceintes, les patients diabétiques et dans le cadre d'un sevrage alcoolique. Une faible majorité des médecins interrogés (57%) souhaite la suppression

de l'obligation d'un protocole de soins et 36% sont favorables à la suppression des analyses urinaires préalables au traitement par gélule de méthadone.

Une troisième enquête a été réalisée, non pas par le laboratoire, mais dans le cadre d'une thèse d'exercice de médecine, auprès de 45 médecins ayant suivi 925 patients dans le cadre d'un switch sirop-gélule. L'objectif de la thèse est d'apporter des informations complémentaires sur le cadre de prescription de la gélule : savoir quelles sont les conditions cliniques du passage de la forme sirop à la forme gélule et de connaître l'opinion des prescripteurs sur le cadre actuel.

Les médecins ayant répondu à l'enquête sont dans les trois-quarts du temps des médecins exerçant principalement en service spécialisé ou des médecins de ville ayant également une activité en service spécialisé.

Pour 84% des patients (n=778), le passage de la forme sirop à la forme gélule s'est fait sans difficulté. Par contre, pour 4% des patients (n=37), le switch a occasionné des signes de sevrage ayant donné lieu à une augmentation de la posologie.

Cinq tentatives de « sniff » ont été relevées et il est à noter un patient sniffant régulièrement le contenu de la gélule de méthadone.

Concernant l'injection, les médecins interrogés évoquent 3 cas de tentative d'injection. Aucune injection régulière ou occasionnelle n'a été rapportée.

Selon les médecins interrogés, les freins limitant l'accès aux gélules de méthadone sont principalement, par ordre décroissant, la primo-prescription en milieu spécialisé, la peur du changement de la part des patients qui ne souhaitent pas changer de forme de méthadone et l'obligation de renouveler tous les six mois ou tous les ans la délégation de prescription.

En conclusion, le laboratoire déclare que les données de l'étude post-AMM associée aux résultats de l'enquête réalisée dans le cadre de la thèse, leurs données de pharmacovigilance et les remontées d'information des dispositifs mis en place dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR), confirment l'équivalence des deux formes.

Selon les données des trois enquêtes, le laboratoire estime que les principaux freins à l'accès de la méthadone sont :

- L'obligation pour les patients sous sirop et suivis par leurs médecins de ville de retourner dans un service spécialisé pour initier le traitement avec la forme sèche,
- La peur du changement et/ou la satisfaction des patients vis-à-vis du sirop ;
- L'obligation d'avoir un an de traitement préalable par le sirop.

Le renouvellement semestriel de la délégation de prescription est décrit comme une contrainte administrative par une majorité des soignants, en particulier par les pharmaciens d'officine. En pratique, selon le laboratoire, le renouvellement de la primo-prescription n'est pas appliqué dans les deux-tiers des cas.

Enfin, une majorité des médecins et des pharmaciens est défavorable à une évolution vers un renouvellement annuel de la délégation. Par contre, ils sont favorables à une évolution vers une délégation permanente, comme pour le sirop.

En conséquence, le laboratoire souhaite que l'accès aux gélules de méthadone soit élargi, en permettant aux médecins généralistes de passer eux-mêmes leurs patients traités depuis au moins un an par le sirop de méthadone, sous gélules, sans passage dans un service spécialisé.

Si la CNSP se montre défavorable à cette proposition, le laboratoire demande de rendre la délégation de prescription permanente, comme pour le sirop.

Enfin, le laboratoire souhaite permettre aux médecins des services spécialisés de prescrire les gélules de méthadone sans attendre un an de traitement préalable au sirop pour certaines indications (femmes enceintes, diabétiques, sevrage alcoolique).

Commentaires de la Commission

L'ensemble de ces 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 accidentelle chez l'Enfant et du risque d'intoxication volontaire chez l'Adulte.

En effet, même si un biais de notification est probable en raison de la mise sur le marché récente de la forme gélule, des intoxications volontaires et des cas d'intoxications accidentelles chez l'Enfant ont été rapportées de façon plus fréquente avec la forme gélule qu'avec la forme sirop.

Concernant les intoxications accidentelles de l'Enfant, il est à souligner que les gélules étaient préalablement déconditionnées dans tous les cas et les flacons ouverts dans 3 cas sur 8 impliquant un jeune enfant.

Le laboratoire rappelle qu'une lettre visant notamment à sensibiliser sur ce risque est systématiquement remise aux patients par le prescripteur à l'initiation de la forme gélule.

Il semble en effet important que les parents soient bien informés de ce risque et de la conduite à tenir en cas d'ingestion de gélules de méthadone : la prise en charge immédiate des enfants par les urgences pédiatriques, grâce à la réactivité des parents, a permis d'obtenir une évolution clinique favorable.

Le laboratoire, en concertation avec l'Afssaps, doit initier dès que possible une réflexion afin d'envisager des actions supplémentaires de minimisation du risque visant à limiter le risque d'intoxication accidentelle de l'Enfant : la sécurisation du conditionnement primaire des gélules³ devra être revue en priorité.

Le représentant de l'Académie de pharmacie propose que la mention « Ne pas déconditionner à l'avance » puisse figurer systématiquement sur la prescription.

Concernant les conditions de prescription et de délivrance, les membres sont pour le maintien de la primo-prescription des gélules de méthadone en milieu spécialisé afin, notamment, de limiter la pression susceptible d'être exercée par les patients auprès de leurs médecins traitants pour obtenir les gélules.

Les membres souhaitent que les critères cliniques de stabilisation permettant d'initier le passage à la gélule puissent être harmonisés. L'Afssaps rappelle que les institutions sanitaires travaillent actuellement sur les modalités de réalisation des analyses urinaires chez les patients sous traitements de substitution aux opiacés.

Enfin, certains membres estiment qu'il serait intéressant de prévoir des dérogations de prescription de la gélule pour certains types de patients (grossesse, diabète, sevrage alcoolique).

Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Au regard des données présentées ci-dessus, la Commission propose d'assouplir les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone gélule en appliquant le même cadre que pour la forme sirop.

A l'unanimité des membres présents (Pour 17/contre 0/abstention 0), la Commission s'est prononcée :

- **pour le maintien de la prescription initiale par les médecins des centres spécialisés (CSST/CSAPA/ et services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes), selon les critères définis dans l'AMM ;**
- **pour un renouvellement non restreint par tout médecin, en ville ou à l'hôpital. Le médecin concerné aurait alors une « délégation » permanente de prescription de la gélule ;**
- **pour le maintien du Plan de gestion de risques incluant notamment la surveillance par les 3 réseaux de vigilances.**

La Commission demande qu'un nouveau bilan lui soit présenté dans un an.

Une nouvelle réflexion sur la communication vers les patients et le conditionnement devra également être engagée afin de prévenir les intoxications accidentelles, notamment chez l'enfant.

Enfin, la question de permettre au non l'accès de la gélule à certains types de patients (femme enceinte, diabétique, sevrage alcoolique) sans attendre un an de traitement préalable au sirop de méthadone devra faire l'objet d'une évaluation spécifique.

³ Il est rappelé que les blisters sont conditionnés dans des blisters « child-proof »

Note post-réunion : La prescription initiale de la méthadone sous forme de gélule est réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers dans les soins aux toxicomanes. Le renouvellement n'est pas restreint. Il n'y a plus de renouvellement semestriel obligatoire dans ces mêmes centres.

Une lettre a été adressée aux prescripteurs et aux pharmaciens en octobre 2011 pour les informer de cette modification des conditions de prescription mais aussi de la nouvelle contre-indication de l'association de la méthadone avec la naltrexone et enfin leur rappeler les risques d'intoxication accidentelle chez l'enfant et la personne peu ou non dépendante aux opiacés. Cette lettre est disponible sur le site de l'Afssaps <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methadone-AP-HP-sirop-et-gelule-information-importante-de-bon-usage-Lettre-aux-professionnels-de-sante>