

# **Intoxications par la Méthadone AP-HP\***

Expérience du réseau de Toxicovigilance  
des Centres Antipoison de France.



**Dr Luc de Haro, Dr Romain Torrents,  
Dr Mathieu Glaizal**

**Centre Antipoison de Marseille**

**ANSM – Commission des stupéfiants et psychotropes – 21 juin 2018**



# Contexte

- Commercialisation le 15 avril 2008 de la forme gélule de Méthadone.
- Mise en place d'un PGR incluant les CAPTV de France pour les intoxications.
- Etude prospective sur 2 ans concernant les comportements suicidaires.
- Etude prospective sur 6 ans concernant les intoxications accidentelles pédiatriques.
- Conclusions identiques pour les 2 études : intoxications sont aussi graves avec les 2 formes de Méthadone.
- Travail d'information des patients traités sur les risques pédiatriques lors de la prescription avait permis une baisse du nombre d'accidents pédiatriques.
- Allongement de la durée de prescription de la forme gélule uniquement à 28 jours à partir du 18/10/2014.
- Saisine de l'Ansm concernant l'expérience rétrospective des CAPTV de France sur tous types d'intoxication (sauf intox pédiatriques accidentelles) 4 ans avant et 3 ans après cette modification.

*Clinical Toxicology* (2012), 50, 841–846  
Copyright © 2012 Informa Healthcare USA, Inc.  
ISSN: 1556-3650 print / 1556-9519 online  
DOI: 10.3109/15563650.2012.731510

**informa**  
healthcare

POISON CENTRES

## Suicidal poisonings with methadone in France: Results of a two year national survey by the Toxicovigilance Network

MATHIEU GLAIZAL,<sup>1,2</sup> VINCENT GAZIN,<sup>1,3</sup> ISABELLE AYMARD,<sup>2</sup> CATHERINE MESSINA-GOURLLOT,<sup>3,4</sup>  
NATHALIE RICHARD,<sup>3,4</sup> MICHEL MALLARET,<sup>4,5</sup> PHILIPPE SAVIUC,<sup>1,6</sup> and LUC DE HARO<sup>1,2,4</sup>

*Clinical Toxicology* (2015), 53, 819–822  
Copyright © 2015 Informa Healthcare USA, Inc.  
ISSN: 1556-3650 print / 1556-9519 online  
DOI: 10.3109/15563650.2015.1073298



**Taylor & Francis**  
Taylor & Francis Group

POISON CENTRE

## Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008

ROMAIN TORRENTS,<sup>1,2</sup> CYNDIE PICOT,<sup>3,4,5</sup> MATHIEU GLAIZAL,<sup>1,5</sup> MARIE-ANNE COURNE,<sup>3,6</sup> CORINNE SCHMITT,<sup>1</sup>  
NATHALIE RICHARD,<sup>3,6</sup> NICOLAS SIMON,<sup>1,2,5</sup> FLORENCE CARDONA,<sup>3,4</sup> and LUC DE HARO<sup>1,4,5,6</sup>



# Méthode

- Etude rétrospective, item « Méthadone » dans SICAP au cours de la période étudiée.
- Ensemble des dossiers RTU + Hors RTU extrait sous forme pdf.
- Grille de saisie Access2007\*
- Un seul médecin a analysé et saisi l'ensemble de dossiers sélectionnés.
- Une seconde saisie indépendante par le même médecin a été effectuée.
- Comparaison des 2 banques de cas Access2007\* : 8,8% de divergence.
- Correction des divergences à 2 médecins.
- Bases consolidée analysée avec logiciel IBM SPSS v20\*.



# Résultats

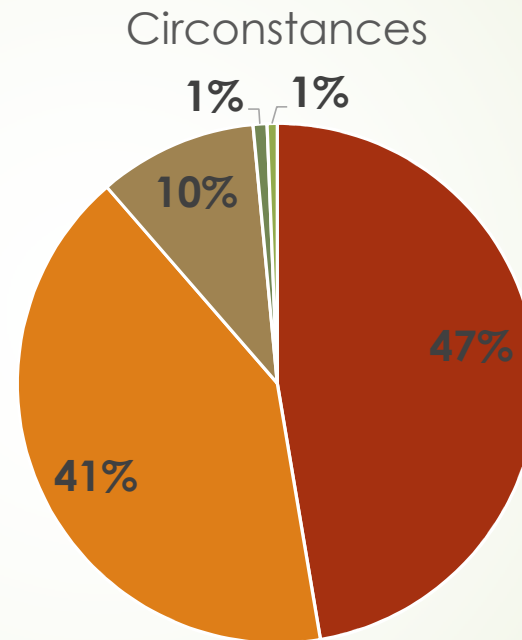
- 1740 dossiers avec item « Méthadone » dans SICAP
- 134 accidents pédiatriques non inclus (hors demande Ansm)
- 134 dossiers exclus car doublons ou sans exposition
- 57 dossiers de demande de renseignement sans surdosage
  
- Total **1415** dossiers analysés



# Etude de la série entière

- 1001 hommes (71%) pour 414 femmes (29%)
- Age moyen pour 1414 patients (1 donnée manquante) 34 ans +/- 10
- Antécédents :
  - Toxicomanie / addictions 1279 (90%)
  - Traitement en cours par Méthadone 980 (69%)
  - Traitement en cours par buprénorphine haut dosage 94 (7%)
  - Problèmes psychiatriques 454 (32%)
  - Problèmes somatiques notables 112 (8%)

## Série entière : circonstances

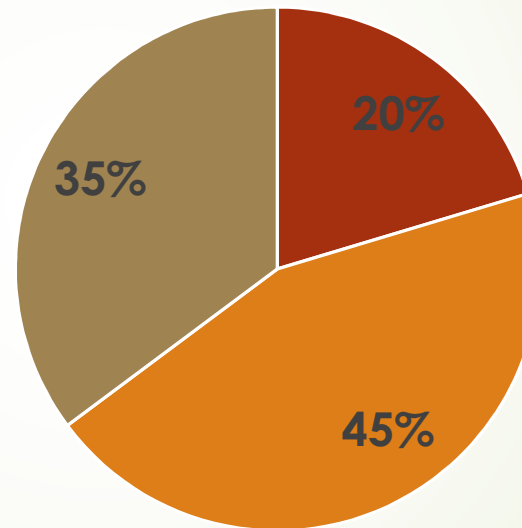


■ Addiction ■ TS ■ Erreurs thérap ■ Accidents ■ Autres Volontaires



# Série entière : forme méthadone

Forme Méthadone



■ NSP ■ Gélule ■ Sirop ■



## Série entière : Doses supposées ingérées

- DSI précisée dans 747 dossiers sur 1415 (53%)
- DSI moyenne de 179 mg +/- 264
- Différence significative ( $p < 0,01$ ) en fonction des circonstances

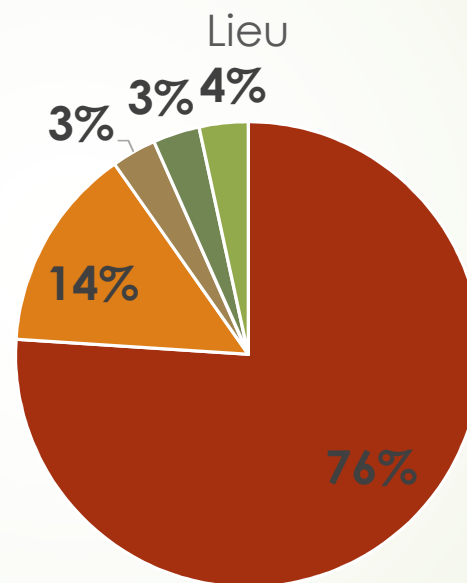
Circonstances	n	DSI moyenne en mg
TS	318	251 +/-346
Addictions	301	141 +/-187
Volontaires autres	4	120
Erreurs Thérapeutiques	119	88 +/-69
Accident	5	34
<b>SERIE ENTIERE</b>	<b>747</b>	<b>179 +/-264</b>



## Série entière : Produits associés

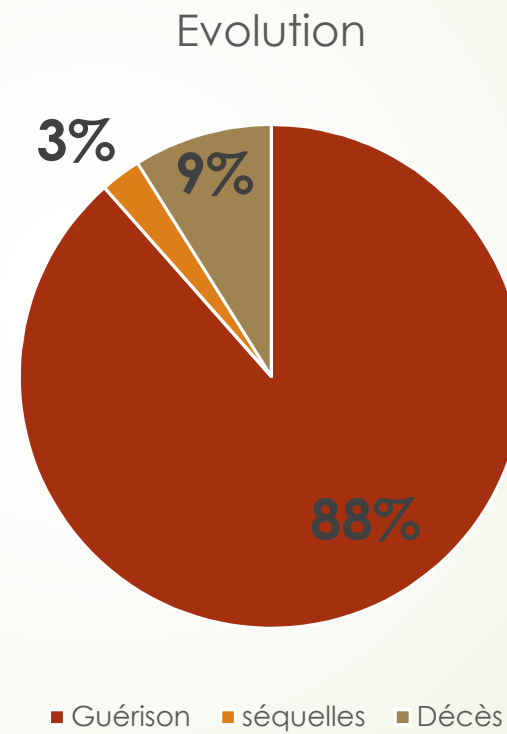
- Méthadone seule dans 338 dossiers (24%)
- Association avec
  - Benzodiazépines 604 (43%), buprénorphine 100 (7%), autres psychotropes 386 (27%), médicaments non psychotropes 111 (8%), autres produits 15 (1%)
  - Alcool 405 (29%)
  - Cocaïne 112 (8%), Héroïne 105 (7%), Cannabis 188 (13%)
- Différence significative  $p < 0,01$  sur le score PSS pour Méthadone seule versus associée, avec une gravité plus élevée lorsque la Méthadone est associée à un autre toxique.

## Série entière : lieu d'exposition



■ Domicile ■ Voie publique ■ Prison ■ Hôpital ■ Collectivités


# Série entière : Evolution





## Série entière : Evolution

- ▶ Au cours de la période étudiée, 126 décès avec Méthadone impliquée.
- ▶ Au cours de la même période, 3130 décès colligés par les CAP de France tout toxiques confondus (CO, caustiques...) dont 1845 décès impliquant au moins un médicament humain (exclusion des médicaments vétérinaires).
- ▶ La Méthadone est donc présente dans 7% des intoxications médicamenteuses mortelles (exclusion médicaments vétérinaires) colligées par les CAP de France.



Série entière : Facteurs prédictifs des décès retrouvés en régression logistique multivariée binaire

Facteurs évalués	Odd ratio	Intervalle de confiance 95%	p
Circonstance addiction	2,17	1,37 – 3,57	0,001
Méthadone sirop	2,5	1,82 – 3,45	< 0,001
Coma	11,7	4,7 - 29	< 0,001
Bradypnée	11,8	5,9 – 23,9	< 0,001
Troubles cardio	2,1	1,26 – 3,55	0,004
Non utilisation Naloxone	25	12,2 – 50	< 0,001



# Comparaison Avant / Après modification des modalités de prescription.

- Sexe : Non significatif (NS,  $p = 0,4$ )
- Age : **L'âge moyen passe de 33 à 35 ans ( $p < 0,01$ )**
- Antécédents
  - Toxicomanie de 90% à 91% (NS,  $p = 0,3$ )
  - **Traitement en cours par Méthadone de 73% à 65% ( $p < 0,01$ )**
  - Traitement en cours par Buprénorphine de 7% à 6% (NS,  $p = 0,4$ )
  - **Antécédents psychiatriques de 29% à 36% ( $p = 0,02$ )**
  - Autres antécédents notables de 8% à 8% ( $p = 1$ )



## Comparaison Avant / Après modification des modalités de prescription : Circonstances

► Différence significative ( $p = 0,03$ ) concernant les circonstances avant / après

Circonstances	Avant	Après
Addiction	46%	<b>49%</b>
TS	<b>44%</b>	38%
Erreur thérapeutique	8%	<b>11%</b>
Autres	2%	2%
Total	100%	100%

# Comparaison Addictions versus comportements suicidaires

- Sur 1415 dossiers inclus, 670 addictions et 584 TS
- Pas de différence concernant l'âge moyen des patients (gélule 33,6 ans +/- 9 versus sirop 33,2 ans +/- 9 avec  $p = 0,4$ ).
- Le sexe féminin est plus représenté dans les comportements suicidaires avec  **$p < 0,01$**

Sexe	Addictions	TS
F	21%	<b>39%</b>
H	<b>79%</b>	61%

# Comparaison Addictions versus comportements suicidaires

- La forme gélule est plus utilisée lors des comportements suicidaires et il y a plus de doses non connues lors des addictions avec **p<0,01**

Forme Méthadone	Addictions	TS
Gélule	37%	<b>51%</b>
Sirop	36%	34%
Inconnue	<b>27%</b>	15%

# Comparaison Addictions versus comportements suicidaires

► Différence significative concernant le lieu d'exposition avec  $p < 0,01$

Lieu	Addiction	TS	Total
Domicile	64%	<b>90%</b>	76%
Voie publique	<b>25%</b>	4%	14%
Hôpital	3%	3%	3%
Prison	3%	3%	3%
Collectivités	<b>5%</b>	2%	4%

# Comparaison Addictions versus comportements suicidaires

➤ Produits associés :

Produits	Addictions	TS	Cumul	p
Ethanol	33%	30%	32%	P = 0,2
<b>Cannabis</b>	<b>23%</b>	6%	15%	<b>P&lt;0,01</b>
<b>Héroïne</b>	<b>13%</b>	3%	8%	<b>P&lt;0,01</b>
<b>Cocaïne</b>	<b>16%</b>	4%	9%	<b>P&lt;0,01</b>

# Comparaison Addictions versus comportements suicidaires

➤ Médicaments associés :

Médicaments	Addiction	TS	Cumul	p
Benzodiazépines	35%	<b>61%</b>	47%	<b>&lt;0,01</b>
Buprénorphine	<b>12%</b>	3%	8%	<b>&lt;0,01</b>
Autres psychotropes	18%	<b>39%</b>	28%	<b>&lt;0,01</b>
Méd non psychotropes	4%	<b>13%</b>	8%	<b>&lt;0,01</b>

# Comparaison Addictions versus comportements suicidaires

► Il existe une différence significative concernant l'**évolution** avec **p<0,01**

Evolution	Addiction	TS	Cumul
Guérison	82%	<b>93%</b>	87%
Séquelles	3%	3%	3%
Décès	<b>15%</b>	4%	10%





## Discussion / Conclusion

- ▶ **Avant / après** allongement à 28J : Patients plus âgés, avec plus de problèmes psychiatriques et moins traités par Méthadone (Méthadone de rue). Plus de gélules et moins de sirop. Plus de contexte d'addiction et bien moins de TS avec les items qui vont avec (plus de voie publique, plus de cocaïne, moins de benzo). Gravité semble diminuer dans le temps (meilleure prise en charge ?)
- ▶ **Gélule / Sirop** : Patients plus âgés avec gélule. Plus de TS avec la gélule et plus d'addiction avec le sirop. Plus de Benzodiazépine et de psychotropes avec les TS et plus de bradypnée avec le sirop. RAS pour le reste des items. Les intoxications par la Méthadone sont donc aussi graves avec les 2 formes de Méthadone.



# Discussion / Conclusion

## ► Addictions / TS :

- Les patients suicidaires sont proportionnellement plus de femmes qui ingèrent leur traitement sous forme de gélule, à domicile, le plus souvent associé à des benzodiazépines, à d'autres psychotropes et/ou avec des médicaments non psychotropes.
- Dans les contextes d'addiction, il s'agit d'hommes qui ingèrent la forme sirop, souvent associée à d'autres stupéfiants et/ou avec de la buprénorphine, souvent sur la voie publique et avec une gravité de l'intoxication plus importante que lors des TS (4 fois plus d'évolutions mortelles).