

Suivi National d'Addictovigilance de la Méthadone

Experts rapporteur : Dr Elisabeth FRAUGER et Pr Joelle MICALLEF

CEIP-Addictovigilance PACA-Corse,

Service de Pharmacologie clinique et Pharmacovigilance

CHU Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille

Institut de Neurosciences des Systèmes - Inserm UMR1106 - Aix-Marseille Université

Expert relecteur : Dr Michel MALLARET

Directeur du CEIP-Addictovigilance Grenoble

Coordonnateur National du dispositif DRAMES

Commission Stupéfiants et Psychotropes du 21 juin 2018

Méthadone a des spécificités pharmacologiques :

- Agoniste complet des récepteurs opiacés de type μ ,
- Effet dépresseur respiratoire et sédatif,
- Toxicité cardiovasculaire,
- Liposoluble,
- Risque d'accumulation dans les graisses avec un relargage pouvant entraîner un surdosage à distances des premières prises,
- Demi-vie variable et longue,
- Métabolisme hépatique (principalement CYP3A4 et de CYP2D6),
- Variabilité interindividuelle et intra-individuelle

Quelles conséquences cliniques ?

Spécificités pharmacologiques :

Agoniste opiacé,
Effet dépresseur respiratoire et sédatif,
Toxicité cardiovasculaire,
Liposoluble,
Risque d'accumulation,
Demi-vie variable et longue,
Métabolisme hépatique,
Variabilité interindividuelle et intra-individuelle



**Nombreuses interactions
médicamenteuses**

**Initiation : augmenter
progressivement les posologies**

Surveillance des patients

**Risque de surdosage plus
important par rapport à
d'autres opioïdes**

**Nécessité de réitérer les
doses de naloxone**

MANIEMENT DE LA METHADONE EST COMPLEXE

Contexte

Les principaux facteurs de risque de surdosage sont connus :

- la consommation de méthadone par des sujets naïfs,
- Dose initiale trop élevée
- consommation associée d'autres dépresseurs respiratoires (benzodiazépines, autres opiacés, alcool...),
- certaines comorbidités,
- Modalités de consommation (ex : consommation par voie intraveineuse),
- 2 périodes à risque bien identifiées : à l'instauration du TT (1^{er} mois) et le mois qui suit l'arrêt en cas de reprise d'un opioïde (perte de la tolérance)



Table 2
Medications in the prior year associated with opioid-related death during methadone maintenance therapy.

Medication	Unadjusted odds ratio (95% confidence interval)	Adjusted odds ratio ^a (95% confidence interval)
Primary analysis		
Benzodiazepines, antidepressants, and/or antipsychotics	2.88 (1.78 to 4.64)	2.02 (1.18 to 3.47)
Secondary analyses		
Benzodiazepines	1.93 (1.33 to 2.80)	1.64 (1.09 to 2.46)
Antidepressants	1.52 (1.07 to 2.15)	1.22 (0.81 to 1.84)
Antipsychotics	2.46 (1.72 to 3.54)	2.32 (1.54 to 3.48)
Opioids	1.70 (1.22 to 2.35)	0.95 (0.64 to 1.42)
Long-acting oxycodone	0.59 (0.29 to 1.20)	0.53 (0.25 to 1.11)
Codeine	1.37 (0.96 to 2.01)	1.12 (0.74 to 1.68)
Morphine	0.69 (0.34 to 1.42)	0.80 (0.37 to 1.70)
Hydromorphone	1.52 (0.72 to 3.23)	1.18 (0.51 to 2.73)
Fentanyl	2.49 (0.84 to 7.37)	1.60 (0.48 to 5.43)
Meripidine/Penthidine	0.74 (0.15 to 3.70)	0.88 (0.16 to 4.73)
Barbiturate ^a	1.84 (0.11 to 31.98)	2.30 (0.11 to 48.80)
Anticonvulsants	2.02 (1.11 to 3.70)	1.65 (0.86 to 3.18)
QT prolonging drugs ^b	1.32 (0.91 to 1.91)	1.06 (0.70 to 1.60)

Table 3
Characteristics associated with opioid-related death during methadone maintenance therapy.

Characteristic	Unadjusted odds ratio (95% confidence interval)	Adjusted odds ratio ^a (95% confidence interval)
Age	1.04 (1.02 to 1.06)	1.02 (1.00 to 1.04)
Male	1.00 (0.72 to 1.40)	1.20 (0.81 to 1.78)
Rural	0.46 (2.01 to 1.02)	0.74 (0.32 to 1.76)
Number of visits to a methadone prescriber ^b	1.01 (0.98 to 1.00)	0.99 (0.95 to 1.03)
Number of urine drug tests ^c	0.99 (0.99 to 1.00)	1.00 (0.99 to 1.01)
Initiation of methadone in the 30 days prior to index date	9.41 (3.11 to 28.44)	15.19 (4.40 to 52.46)
Time since treatment cessation (weeks)		
0-4	1.00 (reference)	1.00 (reference)
5-9	1.79 (1.19 to 2.69)	1.06 (0.66 to 1.69)
10-14	4.60 (2.94 to 7.20)	1.58 (0.85 to 2.93)
15-19	7.67 (3.14 to 18.74)	1.78 (0.59 to 5.40)
Chronic lung disease ^c	2.51 (1.80 to 3.49)	1.74 (1.16 to 2.60)
Alcohol use disorder ^c	3.46 (2.27 to 5.28)	1.95 (1.18 to 3.23)
Chronic liver disease ^c	1.82 (1.22 to 2.72)	1.19 (0.74 to 1.92)
Heart disease (coronary artery disease or arrhythmia) ^c	9.66 (4.20 to 22.24)	5.32 (2.03 to 13.95)
Mood disorders ^c	3.46 (2.16 to 5.56)	1.80 (1.00 to 3.24)
Schizophrenia ^c	0.71 (0.09 to 5.82)	0.21 (0.02 to 2.02)

^a Adjusted for medication exposures, as well as for other potential risk factors including baseline characteristics (age, sex, and rural vs. urban place of residence), health service utilization (number of visits to a methadone prescriber in past 2 months, urine drug screens in the past 1 year, ECG in the past 1 year and initiation of methadone 30 days prior to the index date), and comorbidities (Joins Hopkins adjusted clinical groups in previous year, and diagnoses of chronic lung disease, sleep apnea, alcohol use disorder, chronic liver disease, mood disorder, psychosis/schizophrenia, and coronary artery disease or arrhythmia).

^b In the 2 months prior to the index event.

^c In the 1 year prior to the index date.

RESEARCH

Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies

Luis Sordo,^{1,2,3} Gregorio Barrío,⁴ Maria J Bravo,^{1,2} B Iciar Indave,^{1,2} Louisa Degenhardt,^{1,5,6} Lucas Wiesing,⁷ Marica Fenu,⁷ Roberto Pastor-Barruso^{1,2}

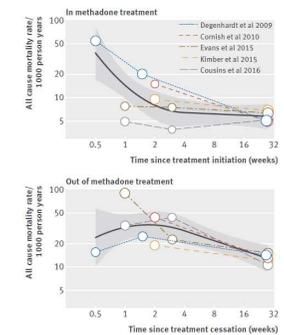


Fig 5 | All cause mortality rates by time since treatment initiation and cessation in methadone cohorts and pooled all cause mortality risk trends, 2009-16. High risk cohort of Nosyk et al¹⁶ (injectors positive for HIV receiving highly active antiretroviral therapy) was excluded from meta-regression. Area of each circle is proportional to weight of each time interval in meta-regression. Pooled trends in all cause mortality risk (solid lines) and their 95% confidence intervals (shaded regions) over time in and out of methadone treatment were estimated from bivariate random effects meta-regression of log transformed rates on quadratic linear spline function of log time with knot at four weeks

Contexte et objectifs

Depuis la mise à disposition de la méthadone gélule en 2008 un suivi national d'addictovigilance a été mis en place (**bilans périodiques, répétés et synthétisés tous les ans**) afin d'évaluer les risques liés à cette molécule

- ↪ Conférence téléphonique avec le laboratoire (décembre 2017)
- ↪ présentation au comité technique d'Addictovigilance (janvier 2018)
- ↪ Présentation CSP (février 2018)

Quelles sont les principales données médico-pharmacologiques d'addictovigilance de la méthadone (sirop et gélule) sur les 9 ans de suivi (15 avril 2008-15 avril 2017)?

Sources de données

- 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

- Les données des Bases de données de l'Assurance maladie
- Cyberaddictovigilance (forums)
- Littérature

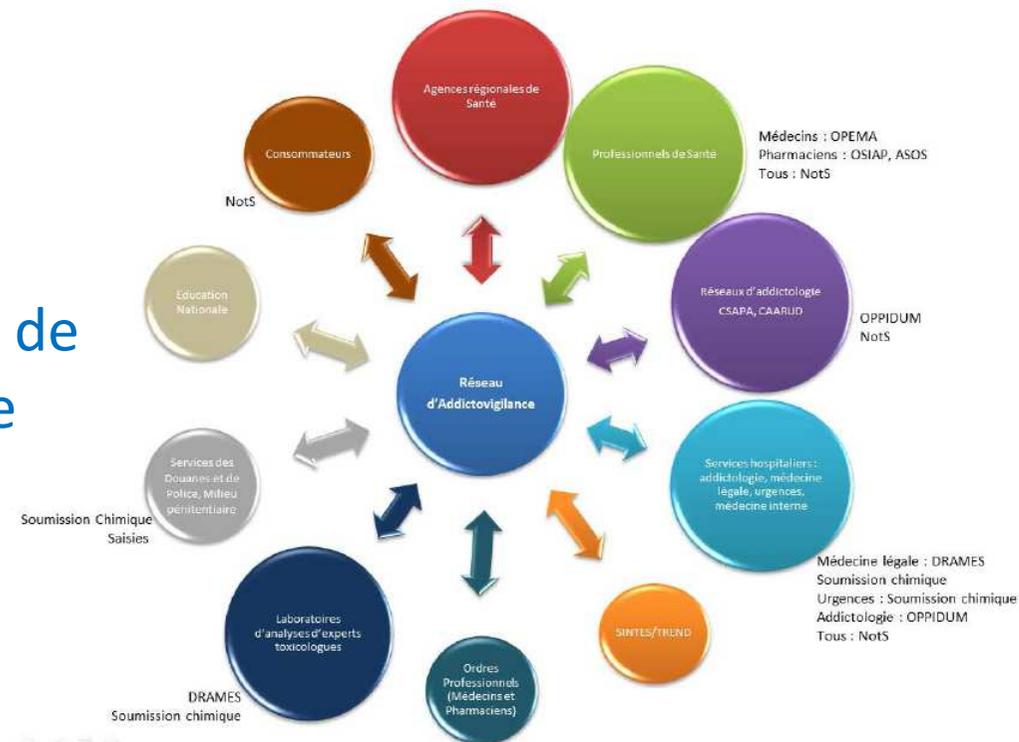


Fig. 1. Les partenaires du réseau des centres d'addictovigilance.
ASOS : antalgiques, stupéfiants et ordonnances sécurisées ; DRAMES : décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances ; NotS : notification spontanée ; OPEMA : observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire ; OPPIDUM : observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse ; OSIAP : ordonnances suspectes indicateur d'abus possible ; SINTES : système national d'identification des toxiques et substances ; TRENDS : tendances récentes et nouvelles drogues.

-D'après les données MEDICAM :

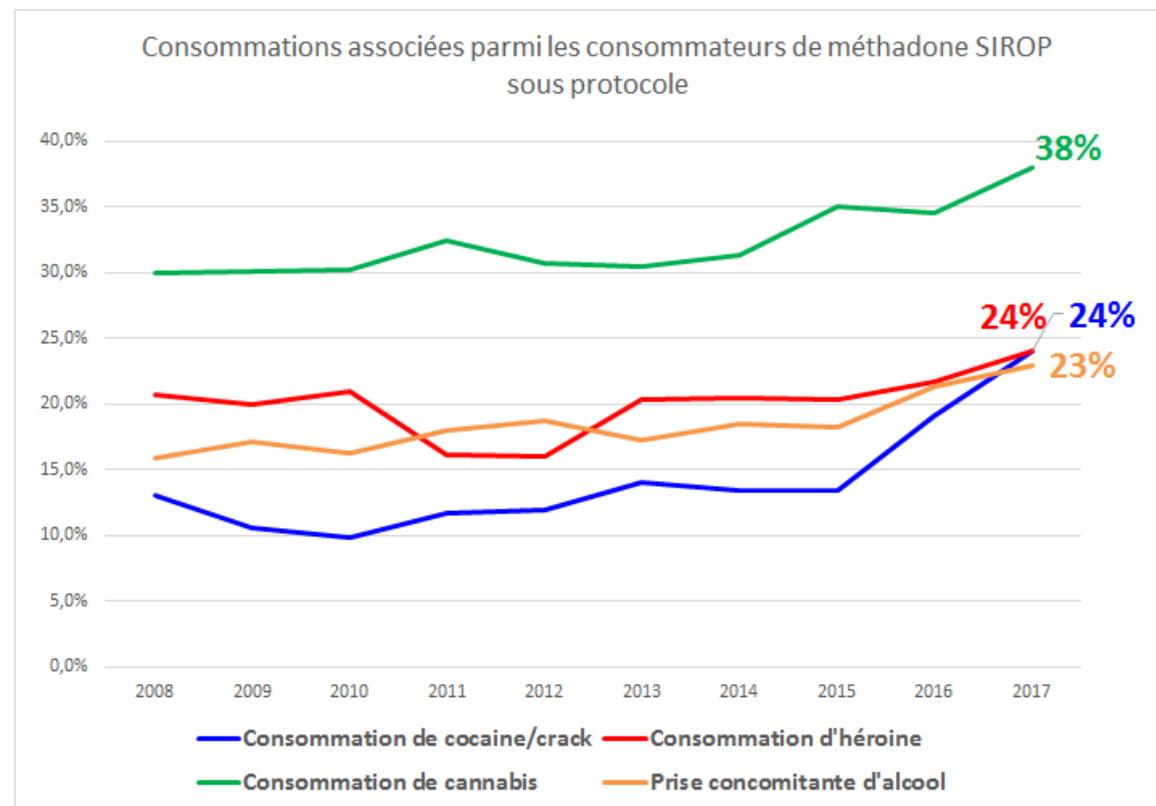
- La quantité de méthadone délivrée a augmenté de 26% entre 2012 et 2016 ;
- La forme gélule représente plus de la moitié des délivrances en 2016 (66%).

2525 consommateurs de méthadone en 2017 (55% forme gélule)

Focus : Consommations associées parmi les patients sous protocole de soins

Consommations associées : 19% Benzodiazépine; 7% Antipsychotique

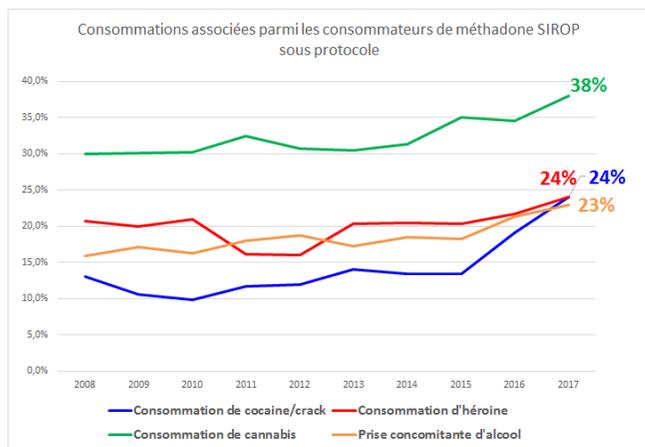
SIROP



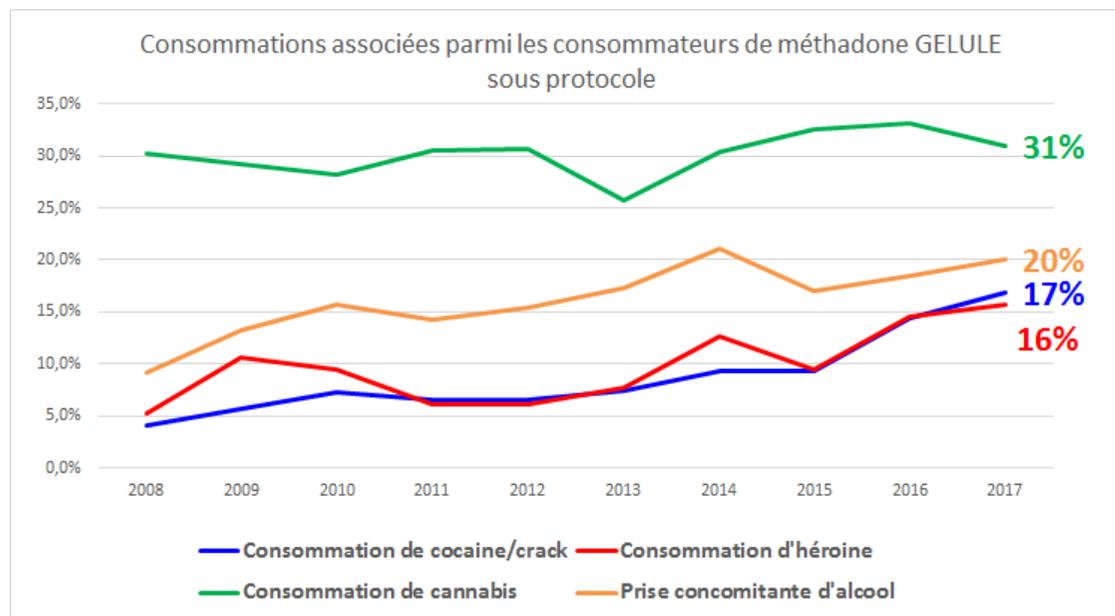
2525 consommateurs de méthadone en 2017 (55% forme gélule)

Focus : Consommations associées parmi les patients sous protocole de soins

SIROP



GELULE



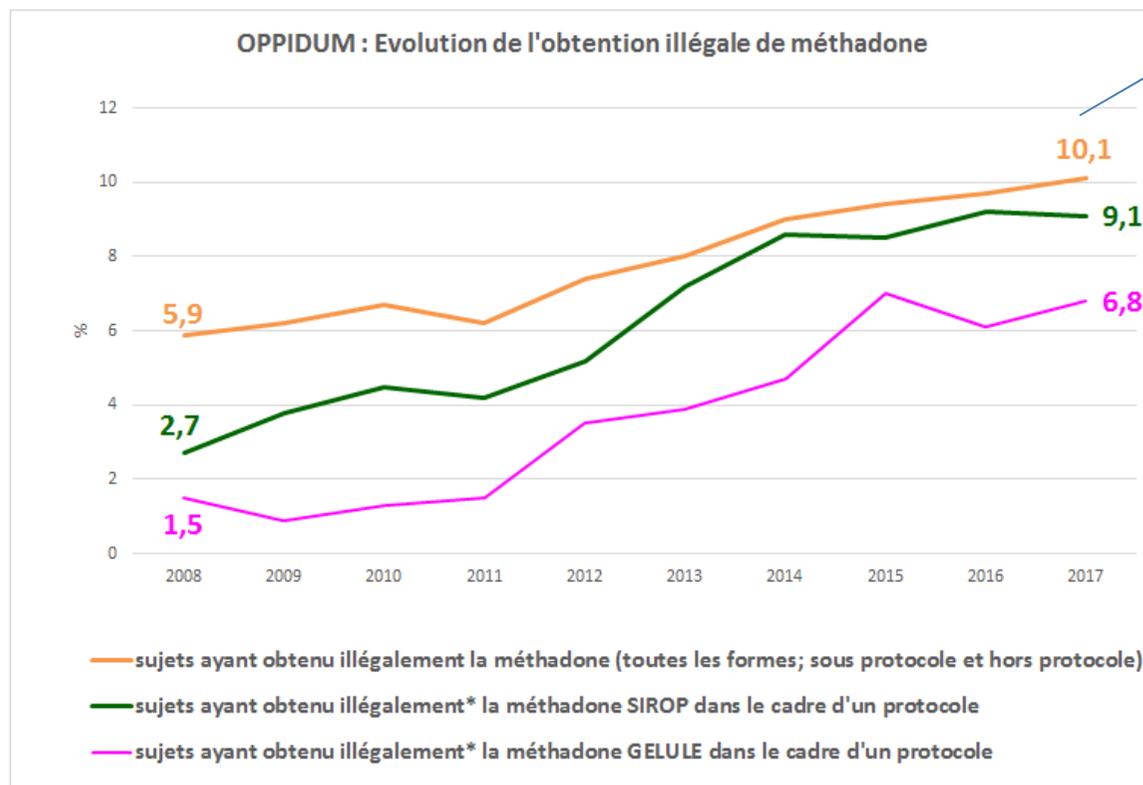
2017 : Taux les plus élevés de consommations d'héroïne et cocaïne

Focus : Modes d'obtention

- 2,5% Patients consomment en dehors d'un cadre sanitaire : 36% conso. quotidienne; Conso. associées d'autres opioïdes (74% héroïne, 21% Buprénorphine et 10% morphine)
- 14 patients ont signalé la méthadone comme 1^{er} produit ayant entraîné une dépendance (vs 5 en 2016)

Augmentation de l'obtention
illégal de méthadone

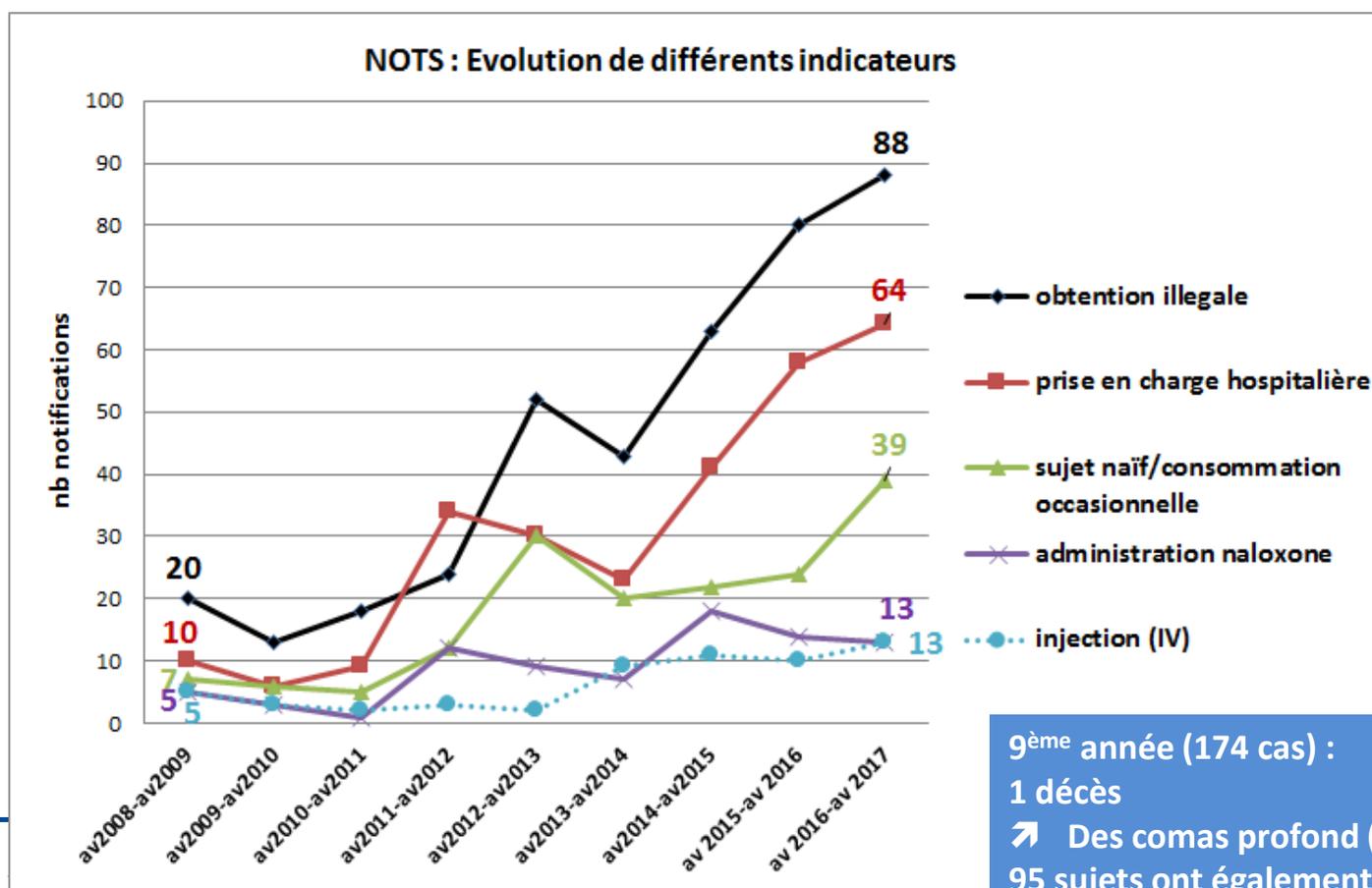
Patient sous protocole :
obtention illégale en
plus d'une prescription



NOT'S du Réseau Français d'Addictovigilance

- 804 cas en 9 ans (avril 2008-avril 2017) dont plus de la moitié sur 3 ans (479 cas d'avril 2014-avril 2017)

Cas non retenus : Tentative de suicide; Surdosage à l'instauration; Interactions médicamenteuses (dont nalméfène); Méthadone dans un contexte douloureux (hors recommandations Afssaps 2010)



9^{ème} année (174 cas) :

1 décès

↗ Des comas profonds (n=19)

95 sujets ont également consommé un autre opioïde

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

- La méthadone est toujours la substance la plus impliquée dans les décès
- En 2016 : nombre de décès méthadone le plus élevé depuis le début du suivi

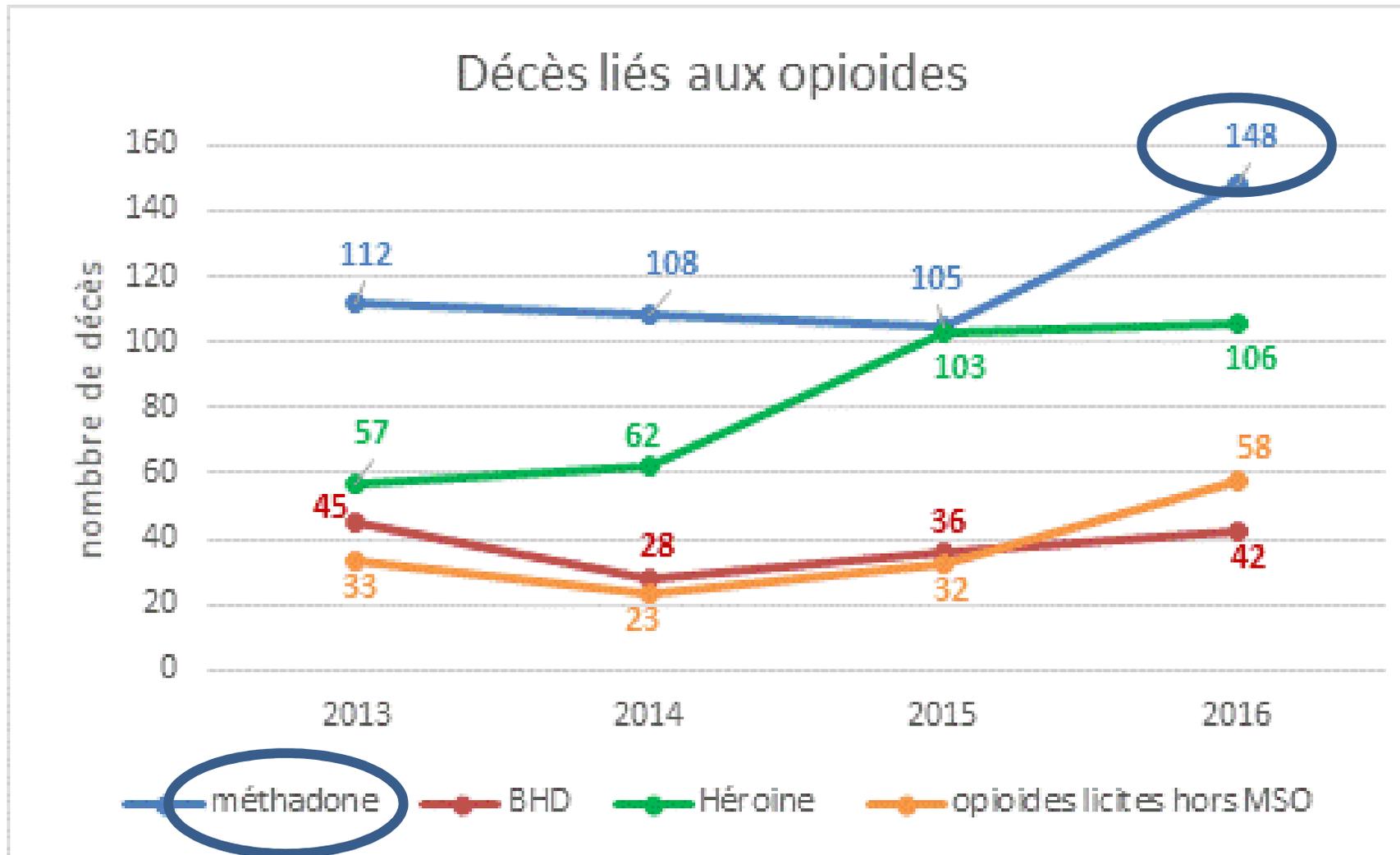
Focus en 2016 :

La **méthadone** est impliquée dans 36,5 % des décès (n=148 vs 105 en 2015) :

- 7 décès méthadone est seule
- 80 décès méthadone prédominante
- 61 décès méthadone co-dominante (dont 18 avec cocaïne vs 6 en 2015)

Parmi ces décès, 4 sujets sont annoncés comme « *naïfs* »

DRAMES



Autres données

OSIAP : Augmentation du nb ordonnances suspectes entre 2015 et 2016 (de 8 à 16)

Cyberaddictovigilance : « Recettes » pour l'injection de la forme gélule avec solution alcoolique

Littérature : nombreuses études menées dans différents pays sur les décès

- ✓ Une augmentation du nombre de décès liés à la méthadone en lien avec une augmentation de sa prescription (King et al 2015, Bernard et al 2013)
- ✓ la méthadone est la principale substance impliquée dans les décès dans certains pays (Simonsen et al 2015)
- ✓ La méthadone présente un risque de décès plus important qu'avec d'autres opiacés (Ray et al 2015, Marteau et al 2015, Kimber et al 2015)
- ✓ L'occurrence de décès chez des sujets hors protocole sans prescription
 - ↳ 78% des sujets décédés n'étaient pas sous protocole en Norvège (Bernard et al 2013)

Les principaux faits marquants

- L'augmentation de :
 - ✓ La consommation d'autres opiacés et de cocaïne
 - ✓ la part de l'obtention illégale
 - ✓ Consommation occasionnelle et chez des sujets naïfs
- La consommation par voie intraveineuse

↔ Facteurs de risque de surdosage

- L'augmentation de la nécessité d'une prise en charge hospitalière
- La nécessité dans certains cas d'administrer la naloxone
- Nombre de décès liés à la méthadone le plus élevé en 2016

Méthadone et risque de surdosages et décès

- En France, la méthadone est toujours la substance la plus impliquée dans les décès. En 2016 : nombre de décès liés à la méthadone le plus élevé
- Etats-Unis : nombreux décès par overdose aux opioïdes (Rudd et al 2016, Jones et al 2016)
- Les MSO réduisent la mortalité globale, néanmoins il existe des périodes à risque de surdosage (initiation et arrêt) et d'autres facteurs de risque de surdosage sont connus (Sordo et al 2017, Cornish et al 2010, Leece et al 2015)

→ Nécessité de sensibiliser la communauté médicale et les patients sur les spécificités pharmacologiques de la méthadone et les facteurs de risque d'overdose

→ Nécessité de mieux connaître en France les circonstances de survenues des décès (sujet naïf/consommateur occasionnel ou sujets sous traitement ? Motif de prescription ? A quel moment du traitement ? Quels sont les autres facteurs associés à ces décès?...)

Les principaux faits marquants

- L'augmentation du nombre de patients sous méthadone
- La part importante de la forme gélule
- la notion de prescription de Méthadone :
 - comme traitement substitutif des pharmacodépendances aux antalgiques opioïdes
 - hors AMM dans la douleur en dehors des recommandations de l'ANSM de 2010 (douleurs rebelles en situation palliative avancée)

↪ Quelle est la part réelle de chacun ?

Discussion

- Méthadone comme traitement substitutif des pharmacodépendances aux analgésiques opioïdes

- Augmentation du mésusage des analgésiques opioïdes en France

- Recommandation SFETD en 2016 Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte

Prise en charge

La prise en charge des patients présentant un mésusage ou une addiction n'est pas bien codifiée. Un suivi plus rapproché avec un encadrement plus strict des prescriptions par le médecin algologue, voire un suivi conjoint avec un médecin addictologue seraient les stratégies les plus pertinentes pour adapter, voire arrêter la thérapeutique opioïde. En cas de réelle addiction à un antalgique opioïde, l'instauration d'un traitement de substitution aux opioïdes peut s'avérer être une alternative efficace

RECO 11 : Face à une addiction ou mésusage probables d'un opioïde fort, il est recommandé de demander un avis spécialisé (AVIS D'EXPERT)

A titre indicatif, il peut s'agir d'un addictologue, d'un centre d'évaluation et de traitement de la douleur ou d'un psychiatre.

Accord fort

↪ Quel TSO?

↪ Quelles stratégies pour les antalgiques de niveaux 2?

↪ Le risque de surdosage et de décès sont nettement plus élevés avec la méthadone que la buprénorphine et que les équivalences de doses vers la méthadone sont plus complexes

→ Nécessité d'avoir des recommandations

Discussion

- Méthadone utilisé dans la douleurs

-Recommandations Afssaps 2010



RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte

- Modalités d'utilisation, notamment hors-AMM, de certains médicaments :
- anesthésiques locaux par voie périmédullaire, paravertébrale et topique ;
 - fentanyl, sufentanil ;
 - kétamine ;
 - MECPA ;
 - méthadone ;
 - méfazolam ;
 - morphine par voie périmédullaire et intracatébro-ventriculaire ;
 - propofol

Le maniement, notamment la titration, de la méthadone est complexe. Le traitement doit être initié par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et formée à son utilisation. Après stabilisation, le traitement peut être poursuivi à domicile aux conditions

Surveillance

Pendant la première semaine une évaluation de la douleur et des effets indésirables (sommolence et fréquence respiratoire) devra être réalisée tous les jours. Il faudra également réaliser une surveillance cardiovasculaire (pouls, tension artérielle, ECG)

La surveillance et l'évaluation des patients pendant la première semaine sont primordiales. En effet, lors de l'administration de méthadone l'état d'équilibre est obtenu tardivement avec en particulier un risque de relargage des tissus entre le 4^{ème} et le 6^{ème} jour d'où une vigilance accrue pendant cette période. Si les effets indésirables sont trop importants (sommolence en particulier), la dose doit être réduite de 50%.

ANNEXE 4
PROTOCOLE DE CONVERSION DES OPIOIDES VERS LA METHADONE

Protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone par autocontrôle de la dose sans chevauchement avec le traitement opioïde antérieur.

Ce protocole repose sur deux principes pour éviter tout surdosage :

- l'équilibration se fait par une administration à la demande par le patient lui-même (il n'y a pas de prise imposée par un soignant requérant et le patient ne prendra des doses que s'il a mal) ;
- arrêter l'opioïde précédent et faire le relais d'emblée avec la méthadone sans chevauchement.

Le délai d'action rapide de la méthadone (15 minutes) permet la réalisation de cet arrêtez autoréglé et autorise l'arrêt de l'opioïde précédent avec un relais d'emblée par méthadone sans prise concomitante d'azote opioïde (ce qui simplifie la titration).

Il est recommandé un relais selon les modalités suivantes :

- convertir la posologie de l'opioïde à arrêter en Morphine Equivalente Oral (MEO) selon les ratios habituels ;
- vérifier les autres médicaments pris par le patient susceptibles de pouvoir interférer avec la méthadone ;
- arrêter de l'opioïde précédent et administration de la méthadone d'emblée, à la demande jusqu'à équilibration du traitement qui advient entre le 4^{ème} et le 6^{ème} jour ;
- la dose unitaire de méthadone représente 10% de la dose en MEO par 24 h, sans dépasser 30 mg par prise ;
- après une 1^{ère} dose, une 2^{ème} dose peut être administrée au bout d'une heure en cas de douleur résiduelle sans dépasser 6 prise/jour ;
- une évaluation quotidienne est nécessaire : si le patient a pris plus de 3 doses/24h la dose unitaire est augmentée de 50 à 50% ;
- à partir du 6^{ème} jour possibilité de passer à 2 prises/jour en cas de dose stable depuis 48 heures. La dose des 48h divisée par 4 sera administrée toutes les 12h. De plus, en cas de nécessité d'interdose, 10% de la dose fixe des 24h pourra être administrée toutes les 3h.

Protocole de conversion des opioïdes vers la méthadone à dose fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur.

Ce protocole repose sur le principe d'un relais progressif pour éviter un syndrome de sevrage lié à l'arrêt de l'opioïde antérieur.

Il est recommandé un relais selon les modalités suivantes :

- convertir la posologie de l'opioïde à arrêter en Morphine Equivalente Oral (MEO) selon les ratios habituels ;
- vérifier les autres médicaments pris par le patient susceptibles de pouvoir interférer avec la méthadone ;
- utiliser un ratio de conversion (MEO / méthadone) variable selon la posologie en MEO de l'ancien opioïde :

- 1 pour les patients qui reçoivent entre 30 et 60 mg de MEO par jour (diviser par la dose de MEO pour obtenir la dose de méthadone à administrer) ;
- 1 pour les patients qui reçoivent entre 60 et 300 mg de MEO par jour ;
- 1 pour les patients qui reçoivent plus de 300 mg de MEO par jour ;

Relais : la méthadone en 3 prises (dose de 24h/3) par voie orale sur 24heures sans dépasser 30 mg par prise ;

diminuer de 50% la posologie de l'ancien opioïde au moment de la titration et à nouveau le lendemain plus tard ;

arrêter le sevrage du précédent des deux opioïdes pendant deux jours pour éviter un syndrome de sevrage du premier opioïde et laisser le relais à la méthadone pour saturer les récepteurs ;

le patient peut prendre à doses supplémentaires de même posologie de méthadone que la titration en cas de réapparition de la douleur de J1 à J3 ;

évaluer le risque de surdosage à J4 - J5 : somnolence surdite. Adapter la posologie de la méthadone en fonction de la qualité du sommeil et de la tolérance à maintenir 3 prises par jour.

FOCUS : Méthadone utilisé dans la douleurs

- Une demande d'AMM de la Méthadone dans le traitement de la douleur vient d'être déposée à l'ANSM
- Aux Etats-Unis, la méthadone est autorisée dans la douleur. En parallèle à l'augmentation de son utilisation dans la douleur : augmentation des overdoses et décès liés à cet usage.
- ↳ Dans ce contexte, en 2006, la FDA avait lancé une alerte sur les risques liés à l'utilisation de la méthadone dans la douleur

FDA

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

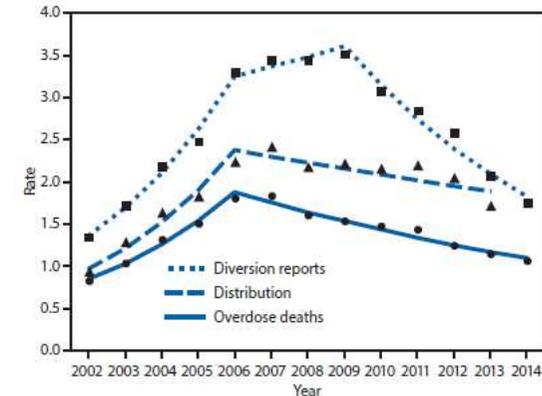
Information for Healthcare Professionals Methadone Hydrochloride text version
The issues described in this communication have been addressed in product labeling, please see [Drugs@FDA](#) ¹

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.

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, $p < 0.05$.

Conclusion

→ Nécessité de sensibiliser la communauté médicale et les patients sur les spécificités pharmacologiques de la méthadone et les facteurs de risque d'overdose

→ Il est important de travailler sur une meilleure utilisation (prescription, dispensation et modalités de consommation) de la méthadone au bénéfice du patient

→ Nécessité de mieux connaître en France les circonstances de survenues des décès

→ Faciliter l'accès à la naloxone

→ Mieux connaître les différents contextes d'usage de la méthadone