



Unité Mixte de Recherche 1252 SESSTIM « Sciences Economiques & Sociales de la Santé
& Traitement de l'Information Médicale » (UMR INSERM / IRD / Aix Marseille Université)

TOXICITE DE LA METHADONE

THESE D'UNIVERSITE DE PHARMACOLOGIE

Discipline : Biologie-Santé

Spécialité : Recherche Clinique et Santé Publique

Présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'Université Aix-Marseille

Par Mr Romain TORRENTS

Né le 8 février 1983 à Marseille

Soutenue le 20/12/2018 devant le jury :

Mr le Pr Nicolas AUTHIER, PU-PH (HDR)

Rapporteur

Mr le Dr Luc de HARO, PH (HDR)

Examineur

Mr le Pr Milou-Daniel DRICI, PU-PH (HDR)

Examineur

Mr le Pr Nicolas FRANCHITTO, PU-PH (HDR)

Rapporteur

Mme le Pr Anne-Laure PELISSIER, PU-PH (HDR)

Examineur

Mr le Pr Nicolas SIMON, PU-PH (HDR)

Directeur de thèse

Remerciements :

Au Professeur Authier, de m'avoir fait l'honneur d'être rapporteur sur ce travail.

Au Docteur de Haro, je te dois énormément, que ce soit pour la thèse ou pour tout le reste. Ta disponibilité et ta gentillesse associées à ton professionnalisme et tes connaissances en toxicologie font de toi une personne exceptionnelle. Tu es un exemple pour moi.

Au Professeur Drici, de vous être intéressé à mon travail. Vous étiez déjà membre de mon jury de DESC de Pharmacologie, j'espère être à la hauteur à nouveau !

Au Professeur Franchitto, merci d'avoir pris le temps d'être rapporteur de ce travail. C'est toujours avec grand plaisir que l'on se croise et échange aux congrès, réunions diverses ou à minuit lors des relèves du BMT.

Au Professeur Pélissier, de m'accorder la même bienveillance que vous accordez à Lucile avec qui vous travaillez, et de m'accorder la confiance pour intervenir dans les enseignements dont vous avez la responsabilité.

Au Professeur Simon, pour votre bienveillance, votre implication dans mon parcours professionnel, et pour m'avoir de si nombreuses fois soutenu. Si j'en suis arrivé là je vous le dois en grande partie, merci.

A tous les membres du SESSTIM, de m'avoir accepté dans l'équipe pour cette collaboration, j'aurais aimé être plus disponible.

Au laboratoire de santé publique (Et notamment le professeur Roland Sambuc, Stéphanie et Anne-Claire) pour avoir passé de si bons moments pendant mon internat, c'est toujours un plaisir de repasser vous voir quand je suis à la faculté.

A toute l'équipe du CAP, s'il est si facile d'aller au travail avec entrain et sourire, c'est en grande partie grâce à vous :

Audrey, pour être arrivé en même temps que moi au CAP et avoir découvert ensemble la joie des gardes en nuits longues à se partager... Heureusement que des petits nouveaux sont arrivés à la rescousse !

Bastien, pour avoir fait notre première garde ensemble (moi jeune sénior, toi jeune interne), où nous avons partagé un foie gras directement issu de ton pays basque. Ce jour-là il ne m'en a pas suffi de plus, tu t'en doutes, pour comprendre que ce n'était que le début d'une longue et fructueuse collaboration professionnelle et amicale.

Corinne, la meilleure colloc dont on puisse rêver. Merci de me supporter au quotidien, avec toi il n'est nullement besoin de se forcer pour aller « au bureau ». J'espère que notre colloc se poursuivra, personne d'autre ne supporterait au quotidien mon humour... et rien que pour cela tu es une véritable amie...

Farid, nous avons commencé co-internes, et nous continuons co-sénior. On se croise même à la salle pour sculpter nos corps d'athlètes... Depuis je ne compte plus les éclats de rire : Jackpot ! On n'est pas venus pour souffrir OK ?!

Daniel, merci pour ton aide précieuse au centre antipoison, ta présence et ton aide nous est indispensable au quotidien.

Julien O, même si on ne se croise pas souvent c'est toujours un immense plaisir (Et pas seulement parce qu'en général on se voit quand tu me relèves de ma garde). De plus je n'oublie pas que sans toi je n'aurais jamais pu acheter une nouvelle maison. Ne laisse pas définitivement de côté ta carrière dans l'immobilier.

Julien R, parce que tu finiras par me l'avouer qu'il est plus facile de travailler avec moi qu'avec Lulu... En tout cas ce qui est sûr c'est que ce n'est pas avec elle que tu te prendras en selfie avec des filles de live Jasmin.

Katharina, car tu es la personne la plus adorable que je connaisse. Je te côtoie et t'apprécie depuis 5 ans déjà et je ne t'ai jamais vu être de mauvaise humeur. Toujours souriante, tu es une philosophie de vie et un modèle à suivre à toi seule...Merci !

Mathieu je serais bref comme tu sais l'être et développer mon propos en 45 points ! Merci pour tous ces fous rires et ces allusions que seuls toi et moi comprenons, soit parce qu'on est trop vieux soit trop ringards... Mais franchement quelqu'un qui comprend des allusions à F. Pérusse et Médusor ne peut être qu'admirable. Bon j'ai fait plus court finalement mais c'est un abstract... Tu auras la suite au fil de l'eau...

Matthieu avec 2t, le PETIT nouveau (désolé je n'ai pas pu m'empêcher), bienvenu dans le bateau ! Je sais que tu apporteras énormément au CAP sur tous les plans. Et merci de tenir la boutique en ce jour, il en fallait un !

Maryvonne, j'espère être digne de cet héritage que tu as apporté au CAP. Tu as été pour moi la plus attentive, patiente et sympathique des formatrices à la toxicologie, et cela nous fait toujours une joie immense quand tu reviens nous voir (et pas seulement parce qu'en général tu ramènes un stock de chocolat digne d'une chocolaterie).

Susanna, car tu as répondu à chaque fois présente au moment où j'avais besoin de toi... Tu es véritablement quelqu'un sur qui on peut compter et tu seras une mère formidable je n'en ai pas le moindre doute. Encore félicitations.

A tous les étudiants, externes et internes qui passent dans le service. Moi je ne fais que vieillir, mais vous vous avez toujours le même âge... Merci de me rajeunir par

votre présence, et merci pour toute votre implication, le service et l'hôpital tournent grâce à vous, on ne le dira jamais assez !

A Dark Vador pour être le personnage de fiction le plus charismatique et génialissime de toute la pop culture... Et ceux qui n'ont pas compris que c'était toi le véritable héros n'ont rien compris à Star Wars (et oui c'est bien toi qui rétablit finalement l'équilibre dans la force !).

A Game of thrones pour être la meilleure série de tous les temps avec : les meilleurs acteurs (et les plus belles actrices !!), les meilleurs personnages, les meilleurs décors, les meilleurs costumes, le meilleur scénario, les meilleurs effets spéciaux, la meilleure musique...et les meilleurs DRAGONS !!

A mes amis : Anne-Laure, Aurélie, Charlotte, Christine Damien, David, Gégé, Jean-Phi, Jérôme, Jonathan, Julie, Nicolas, Remi, Romain, ... tous ceux que j'oublie... et leurs ribambelles de petits mouflets ! Le temps de l'insouciance est fini et nous sommes tous devenus parents. Même si je ne vous appelle pas souvent et que l'on se voit moins que je le souhaiterais faute de temps, vous revoir me fais toujours un immense plaisir.

A ma famille :

Ceux disparus trop tôt : Papy et Mamie Torrents, Grand père Monge, Hamid, vous me manquez terriblement. Votre souvenir restera vivant en moi pour toujours.

Mes cousin(e)s, Leila, Jéré et Juju, pour tous les repas et les fous rires partagés, (ainsi que les gros dossiers !) il faudrait s'en refaire beaucoup plus souvent (des repas et fous rires pas des dossiers !)

Mes oncles et tantes : Catherine et Bernard, Mireille, Claude et Rose-Marie, pour tous ces dimanches aprèm au fief de la Pounche et ces repas de famille, j'ai de la chance de vous avoir.

Jacqueline, ma beldoche, même si on peut dire que vous avez un énorme caractère, vous avez également un énorme cœur ! Je tenais à vous remercier pour avoir mis au monde la plus extraordinaire des épouses, et également pour tout ce que vous faites pour nous et nos 2 petits monstres.

Grand-mère, pour ta sagesse et ton affection. J'ai la tête remplie de souvenirs qui imprègnent cette maison de la Pounche : gouters, repas, lotos, « fête des cadeaux », jeux et activités avec Julia et les cousin(e)s... Venir te voir fait à chaque fois ressurgir toute mon enfance.

Julia ma grande sœur, Christophe et vos 3 filles : Amélie, Mila et Paloma. Vous faites une bien belle famille et mes petits bouts ne me parlent que d'aller voir « les cousines »... Ils ne doivent pas être trop maltraités. Merci également pour tous ces gouters où on frôle l'hyperglycémie !

Ma Mamouchka et mon Papouchka, plus connus dorénavant comme Mémé et Papy Toto. On ne choisit pas ses parents ni sa famille il paraît. Moi en tout cas si j'avais eu le choix je n'aurais jamais pu mieux tomber : votre présence et votre amour depuis ma naissance (pour moi et plus récemment également pour mes 2 merveilles), m'ont été et sont toujours indispensables pour surmonter toutes les épreuves. Je suis tout à fait conscient de cela même si je ne vous le dis pas assez souvent.

Lulu, tu es la femme de ma vie, mon premier et dernier amour. Merci pour avoir fait ce bout de chemin à mes côtés ces 15 dernières années, vivement les 60 prochaines à vieillir à tes cotés ! Je ne te remercierai également jamais assez pour m'avoir fait les 2 plus beaux cadeaux :

Coco et Lolo, mes plus grandes fiertés. Aucun mot n'est assez fort pour décrire le bonheur que j'éprouve à vous regarder grandir, vous resterez toujours quoiqu'il arrive mes deux plus belles réussites. Je ne comprends toujours pas comment je peux être à l'origine de petits êtres aussi magnifiques, je vous aime tant !

Table des matières

I. Introduction	10
II. Données générales et toxicité de la méthadone	11
1. Pharmacologie générale	11
2. Propriétés pharmacodynamiques	14
3. Propriétés pharmacocinétiques	15
a. <i>Absorption et métabolisme</i>	15
b. <i>Distribution et élimination</i>	15
4. Effets cliniques indésirables de la méthadone	16
a. <i>Symptômes neurologiques</i> :.....	17
b. <i>Symptômes respiratoires</i> :.....	17
c. <i>Symptômes cardiovasculaires</i> :.....	19
d. <i>Autres symptômes</i> :.....	19
III. Rationnel du travail de recherche	21
1. Spécificité de l'intoxication pédiatrique	23
2. Spécificité de l'intoxication de l'adulte.....	23
IV. Article 1 : Intoxications pédiatriques par méthadone en France: une enquête nationale prospective de 6 ans depuis la disponibilité de la forme gélule en 2008	26
1. Introduction	26
2. Matériel et Méthode :	27
3. Résultats.....	28
4. Discussion/Conclusion :.....	28
V. Article 2 : Intoxications à la méthadone: une étude rétrospective de sept ans du réseau français des centres antipoison, qui se concentre sur les tentatives de suicide et les mésusages.	30
1. Introduction :.....	30
2. Matériel et Méthode :	31
3. Résultats.....	32
4. Discussion/conclusion.	33
VI. Article 3 : Facteurs associés aux symptômes rapportés chez les patients traités par méthadone après un an de suivi (étude Methaville)	35
1. Introduction	35
2. Matériel et Méthode :	36
3. Résultats.....	37
4. Discussion/conclusion	38

VII. Discussion	40
1. Intoxications pédiatriques à la méthadone.....	40
2. Intoxications adultes à la méthadone.....	41
3. Symptômes rapportés chez les patients qui suivent un traitement par méthadone.	44
VIII. Conclusion	50
IX. Références	51
X. Annexes	60
1. Logigramme.....	60
2. Questionnaire pédiatrique.....	61
3. Flyers pédiatriques	62
4. Rapport intoxications par la méthadone gélule et sirop	63
5. Protocole Méthaville	64
6. Opiate treatment index	65

I. Introduction

L'usage d'opiacés remonte à la nuit des temps. Les premières traces de leur utilisation sont présentes sur des tablettes cunéiformes retrouvées en Mésopotamie. Beaucoup plus tard, Homère parle, dans son Odyssée, d'une préparation à base de pavot, le "Népentès" qui avait la propriété de dissiper la tristesse. Il faudra attendre le XVIème siècle pour qu'un médecin occidental, Paracelse, expérimente une décoction dénommée le laudanum. De la plante *Papaver somniferum*, est préparé un latex, l'opium (étymologiquement "suc de pavot") duquel seront extrait des substances actives phénanthrènes dont la morphine, la codéine et la thébaïne. Une autre classe chimique est également retrouvée dans l'opium, les benzyloquinolones avec la papavérine et la noscapine (Torrents et al, 2016). Par la suite, l'identification des récepteurs morphiniques permettra d'identifier et de synthétiser des molécules plus ou moins spécifiques. Un laboratoire pharmaceutique eut l'idée à la fin du XIXème siècle de proposer comme antitussif et antalgique un dérivé de la morphine, la diacétylmorphine, plus connu sous le nom d'héroïne. (Dole et al, 1965)

En 1937, l'industrie allemande synthétise un antalgique central dérivé de la Péthidine, la méthadone. Cette molécule est brevetée en 1941, mais sa prescription reste limitée (quantité disponible faible, molécule peu connue) (Dole et al, 1965). Alors que la méthadone est commercialisée en Allemagne comme antalgique, elle est parallèlement testée aux Etats-Unis dans le sevrage aux opiacés. (Vazquez et al, 2006) Les résultats sont inégaux ; elle est utilisée à des posologies décroissantes, en courte cure, et ce jusqu'au début des années 1960. Par la suite, de nouveaux travaux américains montrent qu'une administration per os quotidienne, à posologie comprise entre 80 et 120mg, permet aux patients une réduction des risques inhérents à la consommation d'héroïne : les risques liés à l'injection de substances par voie

intraveineuse (notamment la contamination par le VIH et l'hépatite C), les risques de surdosage ou d'overdose, et les risques liés aux activités illégales menées en vue de se procurer l'héroïne (deal, prostitution). L'emploi de la Méthadone se développe alors considérablement aux Etats-Unis. En France, il faut attendre 1995 pour la commercialisation de ce médicament (sous forme de sirop), comme médicament substitut aux opiacés (Hazebroucq et al, 1995).

II. Données générales et toxicité de la méthadone

1. Pharmacologie générale

En France, l'indication de la méthadone est le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge globale médicale, sociale et psychologique.

En plus de cette indication, elle peut être prescrite en dernier recours après rotation des opioïdes et traitement adjuvant bien conduits dans la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte (recommandation AFSSAPS de 2010). Une demande d'autorisation de mise sur le marché dans la douleur sévère liée au cancer après échec des autres antalgiques opioïdes est également en cours d'évaluation par l'ANSM.

La mise en place du traitement doit être progressive. La dose initiale de méthadone est établie en fonction de l'évaluation quantitative de la consommation d'opiacés, de la fréquence et du mode d'administration de l'héroïne, de la prescription concomitante éventuelle de psychotropes. La dose efficace doit aussi tenir compte d'un objectif thérapeutique partagé entre le prescripteur et le patient qui n'est pas systématiquement, au moins dans un premier temps, une abstinence en héroïne. La première dose quotidienne est généralement comprise entre 20 et 30 mg et doit être

administrée au moins dix heures après la dernière prise d'opiacés. La dose minimale efficace est jugée sur la diminution effective des consommations et la réduction du besoin de consommer et pas uniquement sur l'absence de signe de sevrage. La posologie est adaptée progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en une à deux semaines en fonction de la réponse clinique pour prévenir les signes de sevrage ou un possible surdosage. La dose d'entretien est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 160 mg/jour. Des doses supérieures peuvent être nécessaires. Les modifications de posologies sont alors déterminées après réévaluation clinique et des prises en charges associées. L'AMM recommande une administration unique quotidienne, de préférence matinale, par voie orale. Cependant, en pratique, certains patients ont besoin de 2 (exceptionnellement 3) administrations par jour. Le passage à la forme gélule est possible lors de la phase d'entretien chez des patients stabilisés depuis au moins 1 an au plan médical et des conduites addictives. La forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie correspondant à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop. La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à l'heure habituelle. Les éventuelles modifications de posologies ultérieures seront fondées, comme pour la forme sirop, sur la réévaluation clinique du patient en tenant compte des prises en charges associées. Le traitement sera également administré en une prise unique quotidienne. Les patients sont volontaires et doivent accepter les contraintes de la prise en charge : venir régulièrement dans l'établissement de santé ou au centre de traitement et se soumettre à des analyses urinaires périodiques de contrôle. Une première analyse urinaire vérifiera la réalité d'une consommation récente d'opioïdes et l'absence de prise de méthadone comportant un traceur spécifique et faisant l'objet de la présente autorisation de mise sur le marché. Ce contrôle urinaire permet de s'assurer qu'un

même patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone. Les analyses urinaires sont ensuite pratiquées une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois de prescription, puis deux fois par mois à l'issue de cette première phase. Les contrôles portent généralement sur la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, l'alcool, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis et le LSD selon la demande du médecin prescripteur.

Les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone sont strictes et limitées en raison de son inscription sur la liste des stupéfiants. La prescription initiale est réservée aux médecins exerçant en un centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé et son renouvellement ne peut être effectué par un médecin de ville que selon les modalités de relais citées par la circulaire. La durée maximale de prescription est limitée à 14 jours pour la forme sirop et 28 jours pour la forme gélule. La délivrance fractionnée par périodes de 7 jours, sauf mention contraire du médecin prescripteur. Dans le cadre de la prescription et de la délivrance de la méthadone en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier. Dans le cadre d'une prise en charge en CSAPA, le médecin pourra en fonction de la situation du patient et notamment au regard de sa stabilisation, lui confier jusqu'à 7 jours maximum de traitement. Dans le cadre de la prescription en établissement de santé pour un patient suivi en externe, la délivrance aura lieu en pharmacie de ville. Dans le cadre d'une délivrance en pharmacie de ville, la prescription pourra, en cas de nécessité, préciser que la dispensation par le pharmacien d'officine doit se faire quotidiennement.

La méthadone est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans, en cas d'insuffisance respiratoire grave, de traitement conjoint par un agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) ou par sultopride.

2. Propriétés pharmacodynamiques

La méthadone est un opiacé. Les opiacés sont des agonistes des récepteurs morphiniques. Deux sous-types de récepteurs sont principalement ciblés par les molécules existantes, il s'agit des récepteurs μ (MOP) et κ (KOP). Les opiacés se distinguent les uns des autres par leur affinité pour ces récepteurs et surtout leur aptitude à engendrer une stimulation après la fixation (activité intrinsèque). En fonction de leur capacité à stimuler un récepteur morphinique, ils sont classés en agonistes purs (stimulation complète), agonistes partiels et antagonistes (absence de stimulation). La méthadone est un agoniste total avec une forte affinité pour le récepteur μ , elle a une affinité moindre pour les récepteurs δ et κ (Peckham et al, 2005). L'affinité de la méthadone pour le récepteur μ explique les effets opioïdes observés : analgésie, dépression respiratoire, myosis, euphorie, sédation, dépendance, tolérance (Mitchell et al, 2004). Cependant, chez l'Homme, ses propriétés euphorisantes sont faibles et elle présente un potentiel d'abus moins important que celui de la morphine probablement grâce à une affinité relative plus faible pour le récepteur μ (Blake et al, 1997) ainsi qu'à ses propriétés pharmacocinétiques.

3. Propriétés pharmacocinétiques

a. Absorption et métabolisme

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien résorbée par le tube digestif. Elle subit un effet de premier passage hépatique lors duquel elle est métabolisée par les enzymes de la famille des cytochromes P450 (en particulier les enzymes CYP2D6 et CYP3A4). La variabilité individuelle des effets de la méthadone a pour origine, entre autres, la variabilité génétique des cytochromes avec, comme conséquence, des durées d'action extrêmement variables, pouvant aller de quelques heures à quelques jours.

Au niveau hépatique la méthadone subit une N-déméthylation et une cyclisation.

Le métabolite cyclisé formé est le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP), il est inactif. Les isoformes 2C19 et 1A2 interviendraient aussi de façon plus anecdotique (Gerber et al. 2004 ; Shiran et al, 2008). Par ailleurs le métabolisme de la méthadone peut être modifié en cas de prise conjointe d'un certain nombre de médicaments ou drogues, certains stimulant le système microsomial (carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, névirapine et efavirenz) et d'autres l'inhibant (fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, cimétidine...).

b. Distribution et élimination

Le pic plasmatique de la méthadone orale liquide est atteint en 1 à 4h. La méthadone se lie à l'albumine et aux protéines plasmatiques et tissulaires (son taux de fixation est de 60 à 90%) et a une longue durée d'action (36 à 48h). La concentration plasmatique maximale (C_{max}) varie entre 2,5 et 4h (Wolff et al, 2000). Elle diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait.

Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 18h (moyenne 15 h) après une administration orale unique. Mais il faut tenir compte des variations de concentrations inter-individuelles, en particulier chez les sujets dépendants (par ex. pour des doses de 100 à 120 mg/j de méthadone, la demi-vie plasmatique s'allonge à 13 à 47h ; moyenne de 25h).

La voie urinaire est la principale voie d'élimination de la méthadone et de son métabolite. La méthadone est excrétée par filtration glomérulaire puis est réabsorbée par le tubule.

Si le pH urinaire augmente, la réabsorption de la méthadone augmente, son élimination urinaire est moindre. Après administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme EDDP. Entre 20 et 40 % de la dose initiale de méthadone sont également excrétés dans les fèces sous la forme EDDP via la bile. On retrouve la méthadone dans la sueur et la salive.

4. Effets cliniques indésirables de la méthadone

Les symptômes les plus importants à prendre en compte en cas de traitement par méthadone sont: Cardio-vasculaires (bradycardie et hypotension qui peuvent évoluer vers le collapsus et l'arrêt cardiaque), Respiratoires (dépression respiratoire et OAP), Neurologiques (sommolence évoluant vers la stupeur ou le coma). Ces signes cliniques peuvent apparaître chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone, chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien et chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés.

a. Symptômes neurologiques :

Une somnolence sévère évoluant vers le coma ou la stupeur peut succéder à un surdosage en méthadone. De nombreux auteurs rapportent que les surdosages en méthadone entraînent une somnolence voire un coma prolongé (plus de 24h) (Wolff, 2002; Lee & Lam, 2002; Gayle et al, 1991; Sey et al, 1971). La durée d'action prolongée de la méthadone et sa longue demi-vie (15 à 40h) (Haddad et al, 1998) nécessitent une surveillance neurologique prolongée en cas de surdosage du fait d'un possible effet « rebond » après traitement par Naloxone (Hendra et al, 1996). Une intoxication sévère peut apparaître pour les enfants exposés à de petites quantités de méthadone (Tiras et al, 2006; Binchy et al, 1994). Un surdosage en méthadone peut entraîner des convulsions (DeBoer et al, 2001), notamment chez l'enfant intoxiqué par méthadone (Lee & Lam, 2002). Les effets indésirables suivants ont été observés avec des doses thérapeutiques de méthadone : euphorie, dysphorie, irritabilité, insomnie, agitation, céphalées, désorientation, et somnolence (Eissenberg et al, 1997). Des déficits cognitifs ont été rapportés à la suite de traitement de substitution par méthadone (Darke et al, 2000). D'autres symptômes du SNC après intoxication peuvent inclure des hallucinations, une confusion, des étourdissements et des céphalées (Wolff, 2002).

b. Symptômes respiratoires :

Une dépression respiratoire peut suivre un surdosage par méthadone, surtout chez les patients naïfs ou les individus « peu tolérants ». L'existence d'une complication respiratoire (OAP, pneumopathie d'inhalation) doit être suspectée chaque fois qu'existe une polypnée, que persiste une cyanose alors que la fréquence respiratoire s'est normalisée et que l'examen retrouve des râles crépitants ou une expectoration mousseuse rosée. Une période de toxicité prolongée de 24 à 48h incluant une

dépression respiratoire peut survenir en cas de surdosages par méthadone, y compris chez les enfants (Lee & Lam, 2002; Wolff, 2002; Hendra et al, 1996; Gayle et al, 1991; Sey et al, 1971). Une bradypnée (évoluant potentiellement vers une apnée) et une diminution du volume respiratoire (ventilation de Cheyne-Stokes et cyanose) est à prévoir à la suite d'un surdosage. La dépression respiratoire est l' « empreinte » du surdosage opioïde ; cependant, elle n'est retrouvée que pour environ 50 % des patients présentant une dépression du SNC (Wolff, 2002). La dépression respiratoire peut être retardée et prolongée. Elle est corrigée par l'administration de naloxone mais peut réapparaître après estompement de l'effet de cette dernière. La lésion pulmonaire aiguë peut résulter de surdosage en méthadone. Un œdème pulmonaire a été rapporté chez 20 patients à la suite d'ingestion de méthadone (Wilén et al, 1975). Un franc œdème pulmonaire a été noté dans 38 décès pour lesquels la méthadone a été détectée dans le sang dans une revue rétrospective (Karch & Stephens, 2000). Ces OAP seraient le plus souvent dus à une hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire mais, dans certains cas, une défaillance ventriculaire gauche a pu être mise en évidence. Un syndrome de détresse respiratoire est rapporté chez l'adulte à la suite de surdosage en méthadone (Wolff, 2002). Les pneumopathies d'inhalation sont fréquentes. Des bronchopneumonies, survenant très tôt, ont été identifiées histologiquement pour plusieurs cas d'intoxications mortelles par méthadone. Dans la littérature, un cas de décès est décrit bien que le taux de méthadone ne soit pas élevé (0,06 mg/L), la mort a été reliée à une bronchopneumonie extensive et attribuée à un état d'inconscience prolongé induit par la méthadone, ce qui a pu favoriser l'inhalation (Green et al, 2000).

c. Symptômes cardiovasculaires :

Le surdosage peut entraîner bradycardie et hypotension qui peuvent progresser vers le collapsus et l'arrêt cardiaque. Comme avec les autres opiacés, un surdosage en méthadone peut entraîner une dépression circulatoire (DeBoer et al, 2001). Une hypotension artérielle peut apparaître avec d'importants surdosages, entraînant collapsus et arrêt cardiaque (Wolff, 2002). Une dépression circulatoire comprenant une bradycardie peut survenir à la suite d'un surdosage en méthadone (Wolff, 2002). Des allongements du QT et des cas de torsades de pointes ont été rapportés chez les patients recevant de la méthadone (Ehret et al, 2006). Dans une revue de la littérature médicale concernant les torsades de pointes, il a été rapporté que de fortes doses de méthadone et une association médicamenteuse étaient les facteurs de risque les plus probables de torsades de pointes. Toutefois, la présence concomitante d'une hypokaliémie, d'une dysfonction hépatique ou une administration d'inhibiteurs CYP3A4 semblent augmenter le risque d'allongement du QT (long QT syndrome (LQTS)) (Justo, 2006). L'arrêt cardiaque peut survenir lors d'intoxications, à la suite d'un collapsus engendré par une hypotension artérielle majeure, une torsade de pointes ou après une dépression respiratoire importante. En effet, une profonde dépression respiratoire menant à un arrêt cardiopulmonaire a été rapportée à la suite de surdosage en méthadone (Copeman & Robins, 2000).

d. Autres symptômes :

En cas d'overdose, le myosis est un effet typique des opioïdes et peut durer 72h. Dans une série de cas de 42 enfants, 17 avaient des pupilles en tête d'épingle à la suite d'une exposition accidentelle à la méthadone (Binchy et al, 1994). Les pupilles en tête d'épingle sont typiques chez les adultes exposés à une overdose mais ne sont pas toujours présentes chez les enfants à la suite d'un surdosage aigu (Brooks et al, 1999).

La réponse pupillaire après overdose est bien corrélée à la concentration plasmatique de la méthadone (Wolff, 2002). Mais le myosis n'est pas systématique et peut manquer en cas d'anoxie cérébrale prolongée. Ainsi, des patients en coma profond peuvent se présenter avec une dilatation pupillaire (Wolff, 2002). Une dilatation symétrique ou asymétrique peut se voir. Dans le cadre de l'utilisation thérapeutique, des troubles visuels type flou visuel ont été rapportés après traitement par méthadone (Wolff, 2002). Nausées et vomissements sont la conséquence habituelle d'une intoxication aiguë. Une hypomobilité avec iléus peut se développer après surdosage en cas d'utilisation chronique ou chez les patients sous traitement de substitution par méthadone (Wolff, 2002). La majorité des troubles gastriques observés (douleur abdominale, constipation, nausées et vomissements) avec cet agoniste opioïde est la conséquence d'une diminution de la mobilité gastrique (Haddad et al, 1998).

Une hyperglycémie non cétonique a été observée chez 3 jeunes enfants admis avec coma apyrétique à la suite d'intoxications par méthadone. Un des enfants a présenté un infarctus myocardique antéro-latéral et un œdème cérébral entraînant des lésions neurologiques permanentes. Les auteurs suggèrent que l'hyperglycémie peut avoir eu un rôle de précipitation de l'œdème cérébral du fait d'une dysrégulation osmotique cérébrale (Tiras et al, 2006).

Rash et urticaires peuvent survenir à la suite d'utilisation thérapeutique. Un prurit peut apparaître à la suite d'intoxication à la méthadone (Wolff, 2002). La méthadone, comme d'autres opioïdes, peut entraîner une rhabdomyolyse à la suite d'une intoxication (Hoffman et al, 2000).

III. Rationnel du travail de recherche

L'Afssaps a accordé en septembre 2007 une AMM au traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés par la méthadone sous forme de gélules aux dosages 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg. La mise sur le marché est effective depuis avril 2008. Le développement de cette forme orale solide de méthadone en France répond à une demande d'avoir une présentation plus facile d'utilisation que la forme sirop. Cette demande est exprimée aussi bien par les professionnels de santé concernés, que par les représentants et associations de patients. De plus la forme sirop contient 2 à 3 g de saccharose par flacon, ce qui peut déséquilibrer la glycémie de patients présentant des troubles métaboliques, ainsi que de l'alcool, ce qui peut poser des problèmes de sevrage alcoolique en cas de polydépendance.

Depuis la commercialisation de cette forme de méthadone, un plan de gestion des risques (PGR) impliquant le comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), les centres de pharmacovigilance (CRPV) et d'addictovigilance(CEIP-A), a été mis en place par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Une des principales craintes était que cette forme solide possède des particularités toxicocinétiques et entraîne plus d'intoxications sévères. Le présent PGR s'intègre aux dispositions prises pour suivre et minimiser les risques associés à la mise à disposition de cette nouvelle présentation. Il s'agit donc:

- D'améliorer la connaissance des populations à risque,
- De prendre en compte les risques déjà identifiés avec la forme sirop,
- De prendre en compte les risques particuliers liés à la forme gélule, notamment la possibilité, du fait de sa maniabilité : de diffusion par des circuits parallèles, d'utilisation détournée (notamment, par voie intraveineuse).

-D'évaluer constamment le rapport bénéfice / risque dans les conditions réelles d'utilisation.

Une première phase d'étude, d'une durée d'un an, a débuté dès la mise sur le marché de la nouvelle forme galénique. Les données présentées permettaient de souligner 2 types d'intoxication avec les deux formes galéniques, liquide et solide, de méthadone désormais disponibles en France : des intoxications volontaires dans un contexte de comportement suicidaire d'une part et des intoxications accidentelles pédiatriques d'autre part.

En ce qui concerne les intoxications dans un contexte suicidaire, il a été montré que la symptomatologie, la gravité, la prise en charge et l'évolution des expositions à la formulation solide de méthadone n'étaient pas différentes de celles rapportées avec la forme liquide (Glaizal et al, 2012). Ainsi, il a été décidé d'arrêter au sein de l'Ansm la surveillance des intoxications des adultes dans un contexte suicidaire, après 2 ans de suivi prospectif.

Concernant les intoxications pédiatriques, bien qu'elles soient fréquemment décrites dans la littérature, comme des intoxications souvent graves (Aronow et al, 1972 ; Binchy et al, 1994, ;Blatman et al, 1971), elles restent cependant peu fréquentes. Ainsi, devant la préoccupation majeure des autorités en ce qui concerne ces intoxications pédiatriques, et suite à la présentation des premières données à différents comités techniques et commissions au sein de l'Ansm, il a été décidé de suivre l'étude des intoxications accidentelles pédiatriques par les 2 formes de méthadone sur une période totale de 6 ans (Glaizal et al, 2012)

1. Spécificité de l'intoxication pédiatrique

Chez l'enfant, l'intoxication est involontaire la plupart du temps, par ingestion accidentelle du traitement substitutif d'une personne de l'entourage du fait d'un défaut de rangement adéquat ou utilisation erronée du sirop de méthadone pour reconstitution de traitement antibiotique liquide destiné à l'enfant. Le délai entre le moment de l'ingestion et la prise en charge est déterminant. Lors d'intoxication chez l'enfant, il est classique de considérer que les signes apparaissent plus tôt, puisque dans la littérature, des observations rapportent la présence de symptômes dès 1h30 après l'ingestion. Les symptômes les plus fréquents en cas d'intoxication majeure chez l'enfant sont : myosis serré, dépression respiratoire et troubles de conscience (pouvant aller jusqu'au coma). Sont également décrits : œdème aigu du pulmonaire, hypotonie, convulsions, hypotension artérielle, bradycardie, rhabdomyolyse, hypothermie. Des cas de décès sont rapportés.

2. Spécificité de l'intoxication de l'adulte

Chez l'adulte, l'intoxication peut être :

- _ Volontaire : intoxications médicamenteuses volontaires.
- _ Involontaire : erreur de dose ; malveillance, overdose.

Il est important de prendre en compte le contexte fréquent d'addiction dans lequel survient l'intoxication en envisageant les potentielles responsabilités et/ou utilisation croisée de plusieurs types de substances (stupéfiants, alcool, médicaments notamment anxiolytiques et antidépresseurs, ...). Les symptômes les plus fréquents

en cas d'intoxication majeure chez l'adulte sont : dépression du système nerveux central, bradypnée, myosis, bradycardie, hypotension artérielle, insuffisance respiratoire, œdème pulmonaire, troubles neuro-psychiatriques, nausées, vomissements. Chaque année des cas de décès sont rapportés par exemple pour 2016 l'Etude des Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances Principaux résultats enquête (DRAMES) en recensait 406.

Suite à la saisine de l'Ansm de Mars 2015 demandant au groupe de travail « Interface avec le réseau de Toxicovigilance » d'évaluer les éventuels impacts sur les intoxications par la méthadone au niveau national de l'allongement de la durée maximale de prescription de la forme gélule (uniquement pour cette forme) à 28 jours à partir du 18 octobre 2014, il a été décidé d'étudier de façon rétrospective les données du réseau des centres antipoison quatre années avant cette date, puis trois années après cette date.

Aujourd'hui les deux traitements de substitution disponibles sont la buprénorphine et la méthadone. Cette dernière devant obligatoirement être initiée dans un CSAPA du fait du risque important d'overdose lors des deux premières semaines de traitement. Malgré les succès obtenus sur la réduction de l'incidence du VIH, l'incidence du VHC reste élevée chez les usagers de drogue avec 9 nouveaux cas pour 100 personnes/années (Carrieri et al, 2016). Bien qu'ayant une indication de traitement par la méthadone, de nombreux usagers peuvent ne pas être suivis en CSAPA soit par choix soit du fait de difficultés d'accès. Ils doivent donc se résoudre à prendre un traitement par buprénorphine, que beaucoup s'injectent, ou à ne rien prendre du tout et continuer à recourir à l'injection (Roux et al, 2012). Ils contribuent de ce fait à la circulation du VHC. En réponse à une demande du Ministère de la Santé, le projet « Méthaville » se propose d'évaluer si, à l'image de ce qui se passe avec la primo

prescription en CSAPA, l'initiation de la substitution par la méthadone en médecine de ville permettrait de réduire les pratiques à risque de transmission du VHC tout en assurant la sécurité et le maintien en traitement. L'objectif principal de Méthaville est donc de comparer, en terme d'équivalence, le recours à l'injection de drogues après un an de traitement, chez des patients dépendant aux opiacés ayant bénéficiés de deux modes d'initiation distincts d'un traitement par la méthadone : médecine de ville versus CSAPA. Un des objectifs secondaire de Methaville est d'évaluer les éventuelles différences en terme de toxicité de ces deux modes d'initiation du traitement.

A partir de ces trois modifications concernant la prescription de la méthadone que ce soit sous forme de gélule, pendant 28 jours, et en médecine de ville, nous nous proposons d'évaluer les risques d'intoxications. Pour cela, nous étudierons les intoxications pédiatriques et adultes, les circonstances de consommation (mésusages et tentatives de suicide), et les différents symptômes rapportés par les patients traités suivis sur un an.

IV. Article 1 : Intoxications pédiatriques par méthadone en France: une enquête nationale prospective de 6 ans depuis la disponibilité de la forme gélule en 2008

1. Introduction

En France, La méthadone est utilisée comme traitement de substitution aux opiacés depuis 1995 sous forme de sirop, avec des doses de 5, 10, 20, 40, and 60 mg (de 3.75 ml à 15 ml, avec une seule concentration disponible: 1.33 mg/ml). Le 15 avril 2008 débute la commercialisation de la forme gélule de méthadone (dosages disponibles en France 1mg, 5mg, 10mg, 20mg et 40 mg). Cette forme est réservée aux patients traités par méthadone sirop depuis plus d'un an et qui désire poursuivre leur traitement par de la méthadone sous forme gélule. Initialement aucune mesure n'était prévue pour les patients qui avaient un enfant dans leur entourage. Une crainte des autorités était que cette forme gélule ait une toxicité particulière. Un plan de gestion des risques (PGR) impliquant le comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), les centres de pharmacovigilance (CRPV) et d'addictovigilance (CEIP-A), a été mis en place par l'Ansm. Cette dernière a décidé de mener une surveillance prospective des cas d'intoxications pédiatriques sur 6 années entre 2008 et 2014.

Cette étude a pour objectif de montrer s'il existe des différences en terme de toxicité entre les deux formes gélule et sirop concernant les intoxications accidentelles pédiatriques à la méthadone.

2. Matériel et Méthode :

Il s'agit d'une enquête observationnelle prospective multicentrique des cas d'intoxication pédiatrique par Méthadone gélule® et par Méthadone sirop®. Les cas d'exposition pédiatrique (âge < 18 ans) à l'une et à l'autre forme galénique de méthadone ont été colligés entre le 15 avril 2008 et le 15 avril 2014 auprès des CAPTV, des CTV, des CRPV (notifications), des CEIP-A et des laboratoires Bouchara-Recordati (annexe 1). Les données à recueillir sont rassemblées sous forme d'un questionnaire diffusé sous format papier et informatique (annexe 2). L'analyse des expositions pédiatriques a été conduite selon la distribution géographique et temporelle des cas d'exposition, prenant en compte l'âge, le sexe, la dose supposée ingérée, la prise de produits associés, la distribution des symptômes et le lieu de prise en charge. La gravité a été cotée selon le Poisoning severity score (PSS) (Persson et al, 1998). Pour l'analyse statistique, ont été utilisés le test exact de Fisher pour comparer la distribution des variables qualitatives, et le test non paramétrique de Mann-Whitney pour comparer les variables continues. Un ajustement a été réalisé en fonction du nombre de patients traités sous la forme du calcul d'un taux d'incidence, les données de vente étant fournies par les laboratoires Bouchara-Recordati qui commercialisent ces spécialités. Le recueil ayant été prospectif, le risque relatif de survenue d'intoxication par de la méthadone sous forme gélule comparativement à la forme de sirop a été calculé, ainsi que son intervalle de confiance à 95 %.

3. Résultats

Au cours des 6 années, un total de 87 cas d'expositions pédiatriques ont été colligés, 31 avec la forme gélule et 56 avec la forme sirop. Il n'existe pas de différence entre les deux formes de méthadone, concernant la gravité des intoxications et le lieu de leur prise en charge. Ces données montrent que les intoxications pédiatriques avec de la méthadone sont graves et potentiellement mortelles quelle que soit la forme galénique du produit. Un aspect majeur lié à la gravité est une réaction immédiate et adaptée des parents lors d'une ingestion accidentelle pédiatrique de méthadone.

Cette étude montre de plus que le bouchon de sécurité des flacons de sirop a été mis en défaut dans huit cas. Inversement les blisters « child proof » n'ont jamais été pris en défaut. En début d'étude, les données semblaient montrer qu'il existait un risque plus important d'intoxication avec la forme gélule, mais au cours des 6 années d'étude, ce sur risque n'existe plus dès la 4ème année.

4. Discussion/Conclusion :

Après 6 ans d'étude, cette étude permet de souligner que la méthadone est bien un médicament qui expose à un important risque d'intoxication pédiatrique potentiellement mortelle (avec une proportion de cas mortels de 5,7 % alors qu'une étude récente du CAPTV de Marseille a montré que, tout âge confondu, et sur 11 années d'expérience générale de ce service de toxicologie clinique, seulement 0,1 ‰ des accidents domestiques et 0,3 ‰ des erreurs thérapeutiques sont à l'origine d'intoxication mortelle (Glaizal et al, 2014)). D'un point de vue clinique, les ingestions accidentelles pédiatriques de méthadone sont semblables aux intoxications chez

l'adulte : les risques principaux sont neurologiques, respiratoires et cardiaques, qui peuvent se compliquer d'anoxie cérébrale ayant des conséquences sévères. (Couper et al, 2005 ; Kobek et al, 2009 ; Smialek et al, 1977).

Ces résultats mettent également en évidence le caractère indispensable de la bonne information des patients traités qui sont aussi des parents ou sont susceptibles de côtoyer des enfants. Désormais, il paraît indispensable que les prescripteurs des deux formes galéniques de méthadone recherchent la présence d'enfants en bas âge au domicile ou dans l'entourage des patients traités. En cas de réponse positive, une information courte mais explicite sur le risque potentiellement mortel en cas d'ingestion par un jeune enfant doit être délivrée (annexe 3). Cette information a pour but d'éviter les intoxications graves de jeunes enfants qui peuvent résulter de la négligence de parents. Il apparaît également indispensable que ces mesures d'information et de communication soient réitérées, de façon régulière, afin de sensibiliser tout nouveau patient et d'insister à nouveau pour tout patient déjà traité.

Cette étude permet d'une part de souligner la gravité des intoxications pédiatriques à la méthadone (5 décès pédiatriques au cours de l'étude sur 87 dossiers, proportion extrêmement élevée par rapport aux intoxications médicamenteuses accidentelles pédiatriques avec d'autres médicaments, y compris d'autres psychotropes), et d'autre part de confirmer que la forme gélule ne paraît pas entraîner plus de risque que la forme sirop, qui est commercialisée depuis 1995.

POISON CENTRE

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

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

¹Centre Antipoison et de Toxicovigilance, Service de Pharmacologie clinique, Hôpital Sainte Marguerite (APHM), Marseille, France

²Aix-Marseille Université, INSERM - SESSTIM UMR 912, Marseille, France

³French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), Saint Denis, France

⁴Groupe de travail Toxicovigilance des Médicaments, ANSM, Saint Denis, France

⁵Comité de Coordination de Toxicovigilance, Institut de Veille Sanitaire (InVS), Saint Maurice, France

⁶Commission nationale des Stupéfiants et Psychotropes, ANSM, Saint Denis, France

Background. Methadone for opiate substitution was available only in syrup formulation prior to 2008. In 2007, the French Health Authorities made solid forms available. A national survey was performed in order to evaluate the modification of child poisonings induced by such a new pharmaceutical formulation. **Methods.** A prospective study was set up (April 15, 2008 to April 15, 2014) with the analysis of cases of unintentional ingestion of methadone by patients under 18 years old and managed by the 10 French poison control centers at the national level. As soon as a new pediatric exposure was recorded in the informatics data bank of the Poison Centers, a telephone survey was performed by the Marseilles' Poison Center to obtain the evolution and all the necessary details. **Results.** 87 cases of child poisonings with the 2 forms were reviewed (syrup, 56 patients; capsules, 31 patients). Comparison shows that patients were similar for both formulations (no significant difference concerning age [median 2 years], sex ratio [M/F 0.85], previous history, and ingested quantities of methadone). There was a similar severity profile with both formulations proving that methadone can lead to lethal child intoxications (1 death with capsules and 4 with syrup). The relative risk of pediatric accidents is also the same with 2 formulations, leading the health authorities, in collaboration with laboratories, to design and distribute flyers. The aim was to inform patients who are also parents about the high danger risk of their treatment for children, whatever the formulation of methadone present in the house. **Discussion.** The results of this survey were similar to those of another national study by the French Poison Centers concerning adult suicide attempts with methadone. Both prospective studies led to the conclusion that methadone must be considered as a dangerous molecule for patients and their families. The recent availability of a solid formulation in France did not change the profile of poisonings with this opiate substitute treatment.

Keywords Child poisoning; Methadone; Poison centers

Introduction

Methadone hydrochloride is a synthetic opiate initially developed as a painkiller in the 1940 s, but which has also been used as an opiate substitute for the last 50 years.¹ In France, it has had a marketing authorization for this indication since 1995 in syrup formulation with unit doses of 5, 10, 20, 40, and 60 mg (from 3.75 ml to 15 ml, only one concentration available in France: 1.33 mg/ml). Its prescription framed by strict medical rules had a real impact on public health in terms of addiction treatment and reducing

associated risks (overdoses, viral transmission of HIV, and hepatitis B and C).

In this context, a marketing authorization in capsule formulation with dosages of 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, and 40 mg was granted in September 2007. The capsule is indicated for the treatment of substitution of major opioid drug dependence within the framework of a medical treatment, social and psychological, for patients treated with syrup formulation for at least 1 year and who want to benefit an opiate substitute easier to use (there are no different prescribing and dispensing practices for the 2 galenic formulations and patients treated with the syrup may indicate a preference for the capsules after one year of opiate substitution). Commercialization began in April 2008. No special measures were initially planned for patients who are also parents. At that time, one of the main fears of the health authorities was that this solid formulation may have particular toxicokinetics and

Received 25 February 2015; accepted 13 July 2015.

Address correspondence to Luc de Haro, Marseilles' Poison Control Centre, Clinical Pharmacology Service, Sainte Marguerite Hospital, 270 Sainte Marguerite Boulevard, 13274 Marseille cedex 09, France. Tel: + 33 491 75 25 25. E-mail: luc.deharo@ap-hm.fr

cause more severe poisonings than the liquid formulation, notably concerning suicide attempts and pediatric poisonings. Concerning surveillance of suicidal contexts, results were published after a 2-year prospective survey carried out nationwide,² and showed that the severity profile of voluntary poisonings by methadone was identical for both galenic formulations. Methadone pediatric poisonings are rare in medical papers and most often limited to isolated clinical cases.^{3,4,5} The French health authorities therefore decided to set up a national prospective survey for 6 years,² the results of which are given here.

Materials and methods

This is a multicenter prospective observational survey (10 French Poison Centers, associated with the national pharmacovigilance network and with the national addictovigilance network) of cases of accidental pediatric poisoning with methadone capsules (Méthadone AP-HP gélule[®]) and with methadone syrup (Méthadone AP-HP sirop[®]), that took place between April 15, 2008 (first availability day of the capsules in France) and April 15, 2014 on a national scale in France using a method previously published.² Cases were crosschecked and, if necessary, complemented with data obtained by the Pharmacovigilance or Addictovigilance national networks and by Bouchara-Recordati Laboratories, the firm that produces both pharmaceutical formulations of methadone available in France. Other child overdose circumstances (addiction or suicide attempts of teenagers) were excluded and treated in other parts of the National Risk Management Program.² As soon as a new pediatric exposure was recorded by one of the 10 French Poison Centres (and included in the national data system called SICAP, acronym meaning informatics system of the Poison Centers), whatever the source of the observation (emergencies, hospitals, family, pharmacovigilance, addictovigilance, laboratories, etc.), a telephone inquiry was performed by the Marseilles' poison center in order to obtain the maximum of details including the real-time evolution and to complete the SICAP file for each case.

The Chi-square test was used to compare distribution of qualitative variables and non-parametric tests, for example, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis, were used to compare continuous variables. Values were adjusted by calculating incidence rates based on estimated number of treated patients, provided by Bouchar-Recordati Laboratories, using sales records.

According to the French law, no waivers and no ethical approvals are necessary for the simple description of Poison Control Centers (public hospital structures) case series with no inclusions in a clinical trial (no new treatments or protocols, and no supplementary biological samples).

Results

Throughout the 6-year study period, 87 observations of unintentional pediatric exposure to methadone were recorded (Table 1). Data obtained showed that children who had

Table 1. Main characteristics of methadone child exposures from 04/15/2008 to 04/15/2014.

	Methadone capsule (n = 31)	Methadone syrup (n = 56)
Male/Female	16/15	24/32
Median age (min/max)	2 years (1/17)	2 years (0.5/17)
Median estimated ingested dose (min/max)	25 mg (5/180)	20 mg (1/60)
Poisoning Severity Score		
No or mild poisoning	24	38
Moderate poisoning	5	12
Severe poisoning	1	2
Fatal poisoning	1	4
Place of care		
House	1	10
Emergency unit	17	25
Pediatric unit	8	13
Intensive care unit	5	8

ingested methadone had the same median age for the syrup or the capsule formulation. There were the same number of girls and boys for the capsule formulation, and one-third more girls for the syrup formulation (data not significantly different).

Circumstances of pediatric exposures

Methadone capsules in France are delivered in child-resistant blister packs. There are no reported cases of a child who has managed to extract a capsule from the blister pack. Effectively, in the 31 cases of exposure to capsules, 28 were cases of ingestion of capsules which had been removed from their blister by the adult under treatment and left on the table, within children's reach (Table 2).

Bottles of methadone syrup, one per daily dose, also have a child-resistant cap in France. This type of protection seems to be less effective since 8 of the under-3-year olds in our set managed to open the bottle which had been left on the table with the lid on.

Severity of pediatric exposures

The synthesis in Table 1 shows that there is no striking difference concerning the severity of pediatric poisoning between the two forms of methadone. This does not mean that these poisonings are without danger, far from it: it shows that whatever the galenic formulation, pediatric exposure to methadone can rapidly put a child's life at risk. This notion is clearly presented with the 5 fatal cases (one with the capsule and 4 with the syrup) and the cases of anoxia as permanent neurological sequelae (1 case with the capsule and 2 cases with the syrup).

Table 1 shows that there were, for the whole set and according to the Poisoning Severity Score, 5 fatal cases of poisoning (5.7%), 3 severe cases of poisoning with neurological sequelae (3.4%), 17 moderate cases (19.6%), and 62 cases which were minor or of no severity (71.3%). There was no significant difference in the poisoning severity profile between the formulations of methadone ingested by the child ($p = 0.78$).

Table 2. Circumstances of the 87 methadone child poisonings.

	Methadone capsule (n = 31)	Methadone syrup (n = 56)	Total (n = 87)
Drug accessible on a table	28 capsules out of the blister	33 bottles already opened by parents 8 bottles opened by child	69
Other circumstances with child under 6 years old	1 criminal context 1 given in a school bus	1 exposure of the father dealer stocks 1 in a public garden 1 therapeutic error 1 criminal context	6
Teenagers	1 therapeutic error	4 game context 2 therapeutic errors 1 psychiatric context 4 bad jokes	12

For 3 of the 5 fatal cases, the child's death was certified at home before any medical assistance was possible. Apart from these 3 cases, the place where the children poisoned with methadone received medical care allows an assessment of the severity of the poisonings with this medication. Unintentional ingestion by children generated a high proportion of hospitalization on specialist wards (26% and 23% of cases with capsules and syrup, respectively) and in intensive care units (16% and 14% of cases with capsules and syrup, respectively). There was no significant difference between the formulations of methadone concerning the place of medical care.

Evolution over time

At the end of the 6-year study there was an inverted tendency for the data shown in Fig. 1. The relative risk of pediatric exposures (number of pediatric poisonings over the number of patients treated in France for each formulation of methadone) was higher with the capsules at the beginning of the study. However, over the following years of the study this relative risk continually decreased and the higher risk observed at the beginning no longer existed at the end of the study. The total relative risk over the 6 years was not significantly different from 1.

Part played by the parent's immediate reaction

A key factor is the parents having an immediate response following unintentional ingestion of methadone by a child

leading to a rapid medical management. The 5 deaths recorded over the 6 years of the study followed a lack of reaction on behalf of the parents present. On the contrary, out of 17 cases of moderate to severe poisonings with a favorable outcome, 15 children received medical care rapidly thanks to the immediate reaction of their parents. The parental response to the child's exposure is therefore a key factor in risk modulation.

Taking into consideration the whole series of cases, the average and median delays for medical care were 47 and 45 min, respectively (delays varied between 20 and 120 min). These delays did not differ significantly between the galenic formulations (average and median delays of 48 and 45 min, respectively, for the capsule form vs. 46 and 45 min for the syrup form, $p > 0.05$).

Discussion

The data recorded for this study over the 6 years following the commercialization of methadone in capsule formulation in France tend to show that, as for the syrup formulation,² this medication can cause unintentional poisoning for children living in the vicinity of patients treated with this opiate substitute. This survey therefore highlights the fact that methadone is a medication with a high risk of pediatric poisoning that can potentially be fatal (with a proportion of 5.7% fatal cases, whereas a recent study carried out by the poison center in Marseille showed that in Southern France,

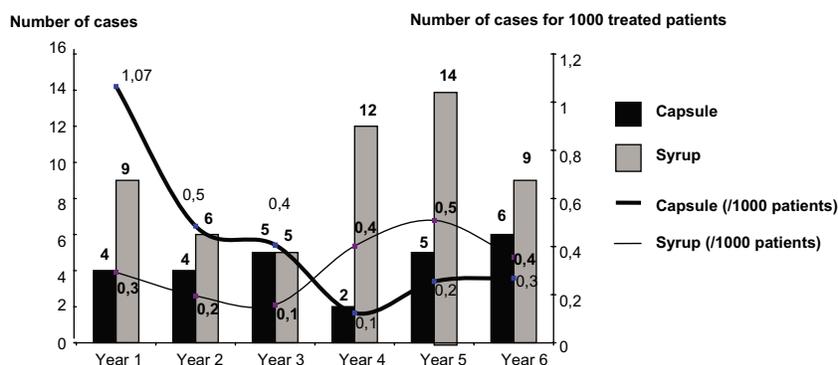


Fig. 1. Children poisonings with methadone in France: Number of cases by year and for 1000 patients treated with each form of methadone (capsule or syrup) in France 2008–2014 (cases from Belgium and Luxemburg excluded).

all ages combined, and with this clinical toxicology ward's 11 years of general experience, only 0.1% of child exposures at home lead to fatal poisonings⁶). From a clinical point of view, unintentional pediatric poisonings with methadone are similar to those observed in intoxicated adults: the main risks are due to neurological, respiratory, and cardiac disorders^{7–9} which can lead to anoxia with central nervous system consequences.^{10–16}

Methadone capsules, in France, are given in child-resistant blister packs which seem to be effective since there have been no reported cases of children managing to extract a capsule from the blister. This risk exists however with the syrup formulation for which this study revealed a problem: children of under 3 were capable of opening child-resistant caps on methadone syrup bottles (8 cases out of the 56 « syrup » cases in our set). This safety cap, designed to avoid numerous pediatric exposures, is however at fault, and even more so seeing as parents reassured by it can be tempted to let children play with the bottle. However, child-resistant blisters can also have a paradoxical effect where adult patients, tired of the effort they have to make for each dose, remove several or all of the capsules at once, leaving the capsules accessible to children. It is therefore vital to explain to adults the importance of the preventive function of the blister.

For five cases of methadone capsule ingestion and twelve cases of methadone syrup ingestion, the immediate intervention of the parents, followed by medical assistance, avoided potentially fatal complications. In these files, poisonings were graded as moderate, because abnormal and absent breathing appeared when the children were already being treated in hospital. Thus, immediate and adapted care helped to avoid complications. For these 17 children the final outcome was favorable, but in another context it could have been a lot more severe, or even fatal. Parental reactivity is therefore the basis for rapidly setting up medical care to achieve the best evolution possible. Absence of this reactivity is at the origin of dramatic cases. It is therefore necessary to insist on the interest of providing information for patients who are parents or who interact with children in their immediate environment.

Limits

This study on pediatric poisonings by methadone has several limits. The first is the small number of cases in each subgroup, because pediatric methadone poisoning remains rare. Furthermore the study is nationwide, carried out in French poison centers, in the context of emergency phone calls, which leads toward an underestimation. However, the study also included related structures (pharmacovigilance and addictovigilance) which provided files via different sources. Finally, a possible bias stems from the pharmaceutically different formulations of the two products. Effectively the syrup formulation may be underdeclared since it is older and better known, compared with the capsule formulation for which people are probably more inclined to seek advice in poison centers. The risk of underestimating poisonings by the syrup formulation compared with the capsule formulation is real

but it has been minimized by different emergency departments and other partners involved, providing nationwide information.

Conclusion

This study highlights the severity of pediatric poisonings by methadone, and confirms that the capsule formulation does not seem to have a higher risk than the syrup formulation which has been commercialized since 1995. The role played by parents in obtaining medical help after childhood exposure to methadone appears to be a key factor in improving the prognosis. This has led to the French health authorities to set up a specific, preventive, information campaign for when methadone is prescribed to patients who are also parents or with children in their immediate environment, for either galenic formulation of this opiate substitute.

Declaration of interest

The author report no declarations of interest. The author alone is responsible for the content and writing of the paper.

References

1. Dole VP, Nyswander MA. Medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965; 193:646–650.
2. Glaizal M, Gazin V, Aymard I, Messina-Gourlot C, Richard N, Mallaret M, et al. Suicidal poisonings with methadone in France: results of a two year national survey by the Toxicovigilance network. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50:841–846.
3. Aronow R, Paul SD, Woolley PV. Childhood poisoning. An unfortunate consequence of methadone availability. *JAMA* 1972; 219: 321–324.
4. Binchy J.M, Molyneux E. M., Manning J. Accidental ingestion of methadone by children in Merseyside. *BMJ* 1994; 308:1335–1336.
5. Blatman S. Methadone and children. *Pediatrics* 1971; 48:173–175.
6. Glaizal M, Schmitt C, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, de Haro L. Réponse à l'urgence et toxicovigilance: bilan de 11 ans de consultations du centre antipoison de Marseille (2002–2012). *ToxAC* 2014; 26:87–98.
7. Tiras S, Haas V, Chevret L, Decobert M, Buisine A, Devictor D, et al. Nonketotic hyperglycemic coma in toddlers after unintentional methadone ingestion. *Ann Emerg Med* 2006; 48:448–451.
8. Allan A. The death of a child from methadone. *Sci Jus* 2009; 49: 254–255.
9. Clark JC, Milroy CM, Forrest AR. Deaths from methadone use. *J Clin Forensic Med* 1995; 2:143–144.
10. Couper FJ, Chopra K, Pierre-Louis ML. Fatal methadone intoxication in an infant. *Forensic Sci Int* 2005; 153:71–73.
11. DiMaio DJ, DiMaio T. Fatal methadone poisoning in children: report of four cases. *J Forensic Sci* 1973; 18:130–134.
12. Kobek M, Jabłońska CH, Kulikowska J, Pieśniak B, Chowanicka CZ, Gąszczyk-Ożarówskia Z. A rare case of lethal methadone intoxication of a 3-week-old infant. *Forensic Sci Int Suppl Series* 2009; 1:88–90.
13. Li L, Levine B, Smialek JE. Fatal methadone poisoning in children: Maryland 1992–1996. *Subst Use Misuse* 2000; 35:1141–1148.
14. Ratcliffe SG. Methadone Poisoning in a Child. *Br Med J* 1963; 1:1069–1070.
15. Riascos R, Kumfa P, Rojas R, Cuellar H, Descartes F. Fatal methadone intoxication in a child. *Emerg Radiol* 2008; 15:67–70.
16. Smialek JE, Monforte JR, Aronow R, Spitz WU. Methadone deaths in children. A continuing problem. *JAMA* 1977; 238:2516–2517.

V. Article 2 : Intoxications à la méthadone: une étude rétrospective de sept ans du réseau français des centres antipoison, qui se concentre sur les tentatives de suicide et les mésusages.

1. Introduction :

En France, La méthadone est utilisée comme traitement de substitution aux opiacés depuis 1995 sous forme de sirop, avec des doses de 5, 10, 20, 40, and 60 mg (de 3.75 ml à 15 ml, avec une seule concentration disponible: 1.33 mg/ml). Le 15 avril 2008 débute la commercialisation de la forme gélule de méthadone (dosages disponibles en France 1mg, 5mg, 10mg, 20mg et 40 mg). Cette forme est réservée aux patients traités par méthadone sirop depuis plus d'un an et qui désire poursuivre leur traitement par de la méthadone sous forme solide plus facile d'utilisation. Une crainte des autorités était à l'époque que cette forme gélule ait une toxicité plus importante. Un plan de gestion des risques impliquant plusieurs réseaux de vigilance français (toxicovigilance, pharmacovigilance et d'addictovigilance), a été mis en place par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les publications des résultats des premières années de cette surveillance concernant les intoxications pédiatriques d'une part et les intoxications suicidaires d'autre part démontraient que les surdosages en méthadone sont potentiellement graves avec possible mise en jeu du pronostic vital, mais qu'il n'y a pas de différence de gravité entre les 2 formes galéniques désormais disponibles en France. Afin de poursuivre la surveillance de ce médicament potentiellement dangereux, les autorités sanitaires ont souhaité pouvoir bénéficier de l'expérience du réseau des centres antipoison de France au cours des 7 années qui ont suivies les études précédentes publiées.

2. Matériel et Méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) des centres antipoison de France (annexe 4). Une grille de saisie sur logiciel Access 2007® a été réalisée et les données de chaque dossier « méthadone » ont été saisies. La base ainsi consolidée a été analysée grâce au logiciel IBM SPSS v20. Une analyse statistique descriptive a été conduite pour toutes les variables : fréquences, moyennes et écart-types. Tous les pourcentages sont calculés, présentés en colonne et sans tenir compte des données manquantes. Les associations entre variables qualitatives ont été mesurées par le test du Chi-2. Un test de Student ou une analyse de variance ont été réalisés pour les variables quantitatives. Pour l'ensemble des tests réalisés, le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

Critères d'Inclusion : Dossiers d'intoxication de la BNCI impliquant un ou plusieurs patients humains et pour lesquels l'item « méthadone » est codé comme agent en cause dans l'intoxication.

Critères d'exclusion : Intoxications animales ; Intoxications pédiatriques accidentelles (sujet d'une autre étude ; attention : les intoxications pédiatriques volontaires – contextes suicidaires ou mésusages– sont inclus dans l'étude) ; dossiers doublons ; dossiers sans exposition à la méthadone (demandes de renseignement, demandes préventives).

Définition des circonstances :

Mésusage = utilisation de la méthadone dans un but récréatif ou en automédication.

Comportement suicidaire = utilisation de la méthadone dans un but auto-agressif et à des fins suicidaires.

La gravité a été cotée selon le « Poisoning severity score » (PSS) (Persson et al, 1998)

3. Résultats

L'étude de circonstances d'intoxication des 1415 dossiers d'exposition à la méthadone inclus dans cette étude permet de souligner plusieurs données essentielles. On retrouve un contexte de mésusage dans 670 dossiers (47%), un contexte suicidaire dans 584 dossiers (41% de la série), des erreurs thérapeutiques dans 140 dossiers, un contexte accidentel (dont défaut de perception du risque de personnes adultes handicapées) dans 12 dossiers et un contexte volontaire autre (dont criminel) dans 9 dossiers. Les tentatives de suicides (TS) et les mésusages sont donc très largement prédominants. Lors des contextes de mésusage, on retrouve plus d'hommes non traités (obtention méthadone hors prescription), de coma et/ou d'apnées/bradypnée, d'association avec le cannabis et/ou l'héroïne et/ou la cocaïne et/ou la buprénorphine ; mais moins d'association avec des benzodiazépines et/ou avec d'autres psychotropes que les contextes suicidaires. La gravité évaluée selon le PSS est plus élevée lors des contextes de mésusage que lors des contextes suicidaires, et ce malgré une dose supposée ingérée statistiquement plus élevée. Aucune différence significative selon la forme de méthadone n'est retrouvée pour de nombreux facteurs hormis plus d'expositions à la méthadone seule avec le sirop ($p = 0.04$), plus d'association à des benzodiazépines ($p < 0.01$) ou à d'autres psychotropes ($p = 0.02$) avec la forme gélule, plus de coma ($p = 0.03$) et de bradypnées/apnées ($p = 0.01$) avec la forme sirop (2 signes de gravité).

Les symptômes rapportés sont principalement neurologiques (somnolence, myosis, coma, bradypnée/apnée, convulsions). Viennent ensuite des troubles cardiaques (troubles de la tension artérielle, troubles de la fréquence ou du rythme cardiaque), des troubles digestifs (vomissements essentiellement), des troubles respiratoires

(principalement pneumopathies d'inhalation) et des perturbations biologiques assez importantes pour être signalées au centre antipoison (principalement rhabdomyolyse). Pour information, il y a dans le SICAP au cours de la période étudiée 3130 décès enregistrés (tous toxiques confondus, dont produits caustiques et monoxyde de carbone) dont 1845 décès impliquant au moins un médicament (exclusion des médicaments à usage vétérinaire). La méthadone est donc à elle seule présente au cours de la période étudiée dans 7% des intoxications médicamenteuses mortelles colligées par les centres antipoison de France.

4. Discussion/conclusion.

Cette série d'exposition à la méthadone au niveau national est une des plus importantes colligées dans la Littérature internationale. Elle permet de préciser ou de confirmer quelques notions qui avaient déjà été soulignées lors des 2 publications précédentes concernant l'expérience des centres antipoison de France sur la méthadone (Glaizal et al, 2012 ; Torrents et al, 2015).

Tout d'abord, cela confirme que la méthadone n'est pas un médicament anodin : cette molécule est responsable d'accidents pédiatriques grave et parfois mortels (Torrents et al, 2015), et est tout aussi dangereuse chez les adultes. A elle seule, elle est impliquée dans 7% des intoxications médicamenteuses mortelles colligées au niveau national par le réseau des CAP de France, ce qui est considérable et absolument incomparable à ce que l'on observe avec le reste de la pharmacopée française.

Par ailleurs, les données obtenues par l'étude prospective de 2 ans qui a suivi la mise à disposition de la forme gélule dans notre pays sont confirmées : le profil des intoxications par la méthadone en fonction de la forme galénique est très similaire. Les

intoxications par la méthadone sont donc aussi graves avec la forme solide qu'avec la forme liquide, ni plus ni moins.

Cette étude rétrospective permet de plus de souligner une donnée importante opposant contextes suicidaires et contextes de mésusage. Ainsi, nous avons pu retrouver de nombreuses différences significatives entre les 2 types d'exposition à la méthadone permettant de définir des profils de patients bien distincts, avec une gravité de l'intoxication globalement plus marquée lors des expositions suicidaires (4 fois plus d'évolution mortelle). Cela soulève des questions sur l'élargissement de l'accessibilité à la méthadone, avec un risque accru de mésusages et donc de décès induits. Enfin, l'étude de cette série démontre que 20% des patients suicidaires utilisent la méthadone d'un proche ou d'un membre de la famille et que plus de 40% des patients qui utilisent la méthadone dans un but de mésusage se procurent cet opiacé via d'autres sources que leur médecin prescripteur (méthadone de rue ? Obtention via l'entourage traité ?). Il existe donc en France un véritable problème d'exposition à la méthadone hors prescription médicale.

Methadone poisonings: a seven year retrospective study of the French Poison Centers Network focusing on suicide attempts versus abuses.

Romain Torrents¹, Mathieu Glaizal², Sandra Sinno-Tellier³, Nathalie Richard^{4,5}, Patrick Nisse⁶, Dominique Vodovar^{7,8}, Nicolas Simon¹, Juliette Bloch³ and Luc de Haro^{2,5}

1. Aix-Marseille Univ, APHM, INSERM, IRD, SESSTIM, Hôpital Sainte Marguerite, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Antipoison et de Toxicovigilance, Marseille, France

2. Service de Pharmacologie Clinique, Centre Antipoison et de Toxicovigilance, Hôpital Sainte Marguerite, APHM, Marseille, France

3. French Agency for food, environmental and occupational health and safety (ANSES), Maisons-Alfort, France

4. French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), Saint Denis, France

5. Commission nationale des Stupéfiants et Psychotropes, ANSM, Saint Denis, France

6. Centre Antipoison et de Toxicovigilance, CHRU de Lille, France

7. Centre Antipoison et de Toxicovigilance, Hôpital Fernand Widal, APHP, Paris, France

8. INSERM UMRS 1144, Université Paris Diderot, France

Abstract

Background: Methadone has been prescribed in France as opioid substitution therapy as a syrup formulation since 1995 and as capsules since 2008. Following two publications showing on a national scale the high risk of methadone poisoning in children and the lack of difference in poisoning severity between both methadone formulations, French health authorities chose to benefit from the experience acquired by the network of French poison centres concerning poisoning by this substitution medication. The aim of this study was to identify and compare the main circumstances of methadone exposure on a national scale over a period of 7 years.

Methods: Retrospective descriptive study of cases of methadone exposure compiled by the network of French poison centres between October 15, 2010 and October 15, 2017.

Results: Analysis of 1415 files revealed two major circumstances: 47% abuse and 41% suicide attempts. Concerning abuse, there were more untreated men (methadone obtained without a prescription), cases of coma and/or apnea/bradypnea, combined use with cannabis and/or heroin and/or cocaine and/or buprenorphine; but less combined use with benzodiazepines and/or other psychotropic drugs than in suicidal behaviour. Severity scores evaluated according to the PSS were higher for abusing than for suicidal behaviour, despite the supposed ingested dose being statistically higher in the latter. The results also confirmed the lack of significant difference in methadone exposure between both of the formulations (syrup and capsules).

Discussion: This series of methadone exposure on a national scale is one of the largest compiled in international medical literature. On the one hand it highlights the severity of methadone poisoning (in suicidal behaviour and even more so in abusing behaviour), and on the other hand it confirms that the capsule formulation does not seem to represent a higher risk than the syrup formulation.

Introduction:

In France, methadone liquid formulation (syrup - 1.33 mg/ml; bottles from 3.75 ml to 15 ml) has been used for opioid maintenance therapy since 1995. Since the 15th of April 2008, methadone solid formulation (capsule - dose units from 1mg to 40 mg) is available for patients treated by methadone syrup for at least one year and who wish to switch to the more user-friendly capsule formulation.

When capsule formulation was authorized, French health authorities were concerned that this formulation may induce more deleterious methadone exposure in comparison to the syrup formulation.

A post-marketing risk assessment plan involving various French surveillance networks (toxicovigilance, pharmacovigilance and addictovigilance), was set up by the French national agency for medicine and health product safety (ANSM). Results of this first surveys showed that, in children and in adults, both intentional as unintentional methadone exposure involving one or other of these formulations were responsible for serious and life-threatening poisonings. However, no difference in severity regarding to the exposed methadone formulation was observed (Glaizal M 2012; Torrents R 2015).

In order to continue the surveillance of this potentially harmful drug, the French health authorities decided to benefit from the experience acquired by the of French poison centres network over the 7 years following the previously published studies.

The aim of this study was to compare methadone exposure regarding to the circumstances of exposure.

Method:

Data source: Data were extracted from the French National Database of Poisoning Cases (BNCI) which collects all exposure reported to the French poison centres.

File selection: All files reporting methadone exposure, between the 15th of October 2010 and the 15th of October 2017, among one or more human, were extracted from the BNCI. Files involving animals, accidental methadone exposure in children, duplicates; files with no actual methadone exposure (information or prevention queries) were removed for analysis.

Data collected: For each file, the following parameters were collected: age, sex, circumstance/ location of exposure, medical background (especially previous history of drug use disorder). Severity of poisonings was assessed using the Poisoning Severity Score (Persson et al 1998). A blinded review of each file was performed twice by a medical toxicologist. In case of disagreement between the two reviews, a third review was performed by a second clinical toxicologist.

Statistics: Analysis was performed using IBM SPSS v20 software. Qualitative variables were expressed as percentage and quantitative data as average and standard deviation, without taking into account missing data.

Definition of circumstances:

Abuse = recreational methadone use, misuse.

Suicidal behaviour = methadone use for self-harm and for suicidal purposes.

Results

GLOBAL DESCRIPTION:

A total of **1740** files involving methadone were extracted from the BNCI during the study period. Three hundred and twenty five files were removed for analysis; they included **134** unintentional exposure in children, **134** duplicate and **57** queries on methadone without exposure. Finally, **1415** files were analysed, involving 1001 men and 414 women.

The average age (1 case of missing data) was 34 +/- 10 years old with extremes ranging between 10 years old (starting age for suicidal and abusing behaviour) and 74 years old (medication error). A past history of illicit substance use disorder was observed in 1279 patients (90%), pre-existing psychiatric condition in 454 patients (32%) and medical history in 112 patients (8%). Current opioid maintenance treatment was prescribed in 1074 patients (76%); 980 (69%) patients received methadone and 94 (7%) high-dose buprenorphine.

Methadone formulation was provided in 1127 files (80%). Methadone capsules exposures (629/1127 - 56%) were more frequent than methadone syrup exposures (498/1127 - 46%). The presumed ingested dose (PID) was available in 747/1415 (53%). Average SID was 179 mg +/- 264. Methadone was the only substance involved in 338 files i.e. 24% of the series. Other substances associated with methadone exposure, were drugs (benzodiazepines, other psychotropic drugs – mostly anti-depressants – and/or high-dose buprenorphine). Alcohol was present in 241 cases i.e. 29%, as were illicit substances such as cannabis, heroin and/or cocaine.

Clinical symptoms observed after methadone exposure were available in 1313/1415 patients (Table 1 - among the 126 fatalities, 102 patients were found dead prior to medical care) and included neurologic (somnolence, miosis, coma, bradypnea/apnea,

seizures), cardiovascular (blood pressure disorders, abnormal heart rhythm or beat), gastrointestinal (mostly vomiting), and respiratory symptoms (mainly aspiration pneumonia).

Circumstances of poisoning were available in all cases. Abusing behaviour was observed in 670 files (47%), suicidal behaviour in 584 (41%), medication errors in 140 (9, 8%), unintentional exposure (including adults with disabilities failing to perceive risk) in 12 (0, 8%) and other miscellaneous voluntary contexts (including criminal context) in 9 files.

Regarding severity (Table 1), there was a significant difference when poisoning severity of methadone taken alone was compared to that of the whole series ($p < 0.01$, chi-squared test), as well as to methadone poisoning combined with one or more toxic substances ($p < 0.01$, chi-squared test), confirming that poisoning is more severe when methadone is combined with other substances.

For information, the French poison centre information system recorded 3130 deaths over the study period (all toxic substances taken together, including caustic substances and carbon monoxide) among which 1845 deaths involved at least one medication (excluding drugs for veterinary use). Over the study period methadone was therefore solely responsible for 7% of the fatal poisonings due to medication compiled by the French poison centres.

COMPARISON BETWEEN METHADONE ABUSE VS METHADONE USE IN SUICIDE ATTEMPT

Comparison of suicide attempts vs abuse showed (Table 1) a similar average age of patients in both circumstances ($p = 0.4$) while the sex ratio was significantly different ($p < 0.01$ - woman used methadone more frequently in the context of suicide attempt

while men more frequently used methadone in the context of abuse). Regarding patient history, suicidal patients had more frequently current prescription of methadone and pre-existing psychiatric condition. By contrast, methadone abuse was more frequently associated with illicit substance use disorder and currently buprenorphine maintenance treatment.

Regarding to the methadone formulation, capsules were more frequently used in suicide attempt and very rarely used in abuses ($p < 0.01$). The PID was significantly higher in suicide attempt than in abuse. Drugs - including benzodiazepines ($p < 0.01$), other psychotropic drugs ($p < 0.01$) and non-psychotropic drugs ($p < 0.01$) were more frequently used in suicide attempts while high-dose buprenorphine ($p < 0.01$), illicit substances (cannabis ($p < 0.01$), heroin ($p < 0.01$) and cocaine use ($p < 0.01$)) were more frequently associated with methadone abuse. Alcohol was present in one third of cases in both circumstances.

Regarding to the clinical presentation, in suicidal behaviour more somnolence were observed while more gastrointestinal symptoms, coma and bradypnea were observed in abusing behaviour.

Regarding severity, abuse context was associated with a greater severity ($p < 0.01$) mainly due the high rate of death in this population (almost 4 times more deaths in abuses compared to suicidal behaviour). A similar significant difference was observed with more admissions to hospital emergency units in suicidal behaviour, but more deaths prior to medical care in abuses ($p < 0.01$).

There was no difference in patient care between abusing and suicidal behaviour concerning naloxone use (antidote prescribed in 26% of abuses and 25% of suicide attempts, $p = 0.7$, NS), intubation / ventilation performed in 18% of both types of circumstance ($p = 1$, NS) or hospitalisation duration (abuse $n = 185$, average $2.86 \pm$

3.3 days versus suicide attempts $n = 155$, average 2.75 ± 2.5 days, $p = 0.7$, NS). Finally, concerning outcome in both circumstances, we confirmed that there was a similar number of complications, but with significantly more recovery in suicidal behaviour and, as stated above, a death rate almost 4 times higher in abusing behaviour.

The study on galenic methadone formulations confirmed previously published results (Glaizal, Torrents). Formulation was provided in 1127 files (80% of the series), with 629 (44%) cases involving methadone capsules and 498 (36%) cases involving methadone syrup. The only significant differences found between the methadone formulations were: more poisonings only involving methadone with the syrup formulation ($p = 0.04$), more concomitant use with benzodiazepines ($p < 0.01$) or other psychotropic drugs ($p = 0.02$) with the capsule formulation, and more cases of coma ($p = 0.03$) and of bradypnea/apnea ($p = 0.01$) (2 signs of severity) with the syrup formulation. For all of the other items studied, there was no significant difference between both forms of methadone (liquid versus solid) available in France.

V – Discussion.

This series of methadone exposure on a national scale is one of the largest compiled in international medical literature. It enabled the clarification or confirmation of several notions which had already been highlighted in two previous papers involving the experience of poison centres in France on methadone exposure (Glaizal et al, Torrents et al).

First of all, it confirms that methadone is not a harmless drug: this molecule is responsible for serious and sometimes fatal accidents happening to children (Torrents et al), and is just as dangerous for adults. Methadone alone is involved in 7% of fatal poisonings by medication compiled on a national scale by the poison centre network in France, this is a considerable amount and totally incomparable to what is observed for the rest of French pharmacopoeia.

In literature, there are reports of life threatening side effects and deaths in patients prescribed methadone (Macey, Kapur BM). Deaths related to licit and illicit methadone use have increased nearly 600% between 1999 and 2008 [Warner M 2018]

Opiate addicts are at high risk for suicide, and the risk is particularly high among those with comorbid depression (Yuodelis-Flores C, Ries RK). Lifestyle factors and comorbid issues such as mental health problems could also increase mortality from other external causes, as deaths from suicide and injury are also more common during opioid substitution treatment (Sordo). Illicit methadone use among patients in maintenance programs is infrequent [Wu], in contrast studies have reported a high prevalence of illicit methadone use among heroin, cocaine and injection drugs users (Lauzon, Darke).

Furthermore, this study confirmed the data from the 2-year study carried out after the capsule formulation was made available in France: the profile of methadone

poisonings is very similar for both galenic formulations. Methadone poisoning is therefore just as severe in its solid form as in its the liquid form, neither more nor less so.

This retrospective study also highlights important facts opposing abusing and suicidal behaviour. Thus we observed many significant differences between both types of methadone exposure which defined very different patient profiles: suicidal patients included more women who took the solid form of methadone, which was their usual treatment, at home, and combined it mostly with benzodiazepines. On the contrary, abusing behaviour mostly concerned men, mainly taking the syrup form, often combined with illicit drugs and/or buprenorphine, often in the street and with a severity score globally higher than in suicidal behaviour (4 times more fatal).

One limit of this study is that this series doesn't reflect every French methadone poisoning but only the poison control centre reported poisonings.

Finally, the study of this series showed that 20% of suicidal patients used methadone from someone close or a member of the family, and that over 40% of patients using methadone in an abusing context obtained this opioid via other means than their prescribing physician (Street methadone? Obtained from friends under treatment?). In France there is therefore a real problem of exposure to methadone without prescription.

References

Darke S, Topp L, Ross J. The injection of methadone and benzodiazepines among Sydney injecting drug users 1996–2000: Five-year monitoring of trends from the Illicit Drug Reporting System. *Drug Alcohol Rev* 2002;21:27–32.

Kapur BM¹, Hutson JR, Chibber T, Luk A, Selby P. Methadone: a review of drug-drug and pathophysiological interactions. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011 Jul-Aug;48(4):171-95.

Lauzon P, Vincelette J, Bruneau J, et al. Illicit use of methadone among i.v. drug users in Montreal. *J Subst Abuse Treat* 1994;11:457–461.

Macey TA, Weimer MB, Grimaldi EM, Dobscha SK, Morasco BJ. Patterns of care and side effects for patients prescribed methadone for treatment of chronic pain. *J Opioid Manag*. 2013 Sep-Oct;9(5):325-33.

Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:205–213.

Ries RK. Addiction and suicide: a review. *Am J Addict*. 2015;24:98–104

Sordo L^{1,2,3}, Barrio G⁴, Bravo MJ^{1,2}, Indave BI^{1,2}, Degenhardt L^{5,6}, Wiessing L⁷, Ferri M⁷, Pastor-Barriuso R^{1,2}. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2017 Apr 26;357:j1550.

Torrents R, Picot C, Glaizal M, Courne MA, Schmitt C, Richard N, Simon N, Cardona F, de Haro L. Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(8):819-22.

Warner M1, Chen LH, Makuc DM. Increase in fatal poisonings involving opioid analgesics in the United States, 1999-2006. NCHS Data Brief. 2009 Sep;(22):1-8.

Wu LT, Blazer DG, Stitzer ML, Patkar AA, Blaine JD. Infrequent illicit methadone use among stimulant-using patients in methadone maintenance treatment programs: a national drug abuse treatment clinical trials network study. Am J Addict. 2008 Jul-Aug;17(4):304-11.

Yuodelis-Flores C, Ries RK. Addiction and suicide: A review. Am J Addict. 2015 Mar;24(2):98-104.

	Abuses (N=670)	Suicide attempts (N=584)	Total (N=1254)	p
<u>Gender</u>				
Women	141 (21%)	228 (39%)	369 (29%)	< 0.01
Men	529 (79%)	356 (61%)	885 (71%)	
<u>Formulation</u>				< 0.01
Capsule	248 (37%)	298 (51%)	546 (44%)	
Syrup	241 (36%)	198 (34%)	439 (35%)	
Unknown	181 (27%)	88 (15%)	269 (21%)	
<u>Past history</u>				
Illicit substance use	637 (95%)	511 (87%)	1148 (92%)	< 0.01
Current Tx with methadone	389 (58%)	467 (80%)	856 (68%)	< 0.01
Current Tx with buprenorphine	63 (9%)	28 (5%)	91 (7%)	< 0.01
Psychiatric	215 (32%)	213 (36%)	428 (34%)	< 0.03
<u>Drugs</u>				
Cannabis	153 (23%)	34 (6%)	187 (16%)	< 0.01
Heroin	87 (13%)	16 (3%)	103 (8%)	< 0.01
Cocaine	104 (16%)	8 (1%)	112 (9%)	< 0.01
<u>Medication</u>				
Benzodiazepines	233 (35%)	357 (61%)	590 (47%)	< 0.01
Buprenorphine	78 (12%)	19 (3%)	90 (7%)	< 0.01
Other psychotropic drugs	121 (18%)	228 (39%)	349 (28%)	< 0.01
Non psychotropic drugs	24 (4%)	78 (13%)	102 (8%)	< 0.01
<u>Clinical effects</u>				
Somnolence	482 (72%)	467 (80%)	949 (76%)	< 0.01
Coma	301 (45%)	210 (36%)	511 (41%)	< 0.01
Miosis	322 (48%)	276 (47%)	598 (48%)	= 0.5
Seizure	33 (5%)	24 (4%)	57 (5%)	= 0.3
Bradypnea	248 (37%)	152 (26%)	400 (32%)	< 0.01
Gastrointestinal	87 (13%)	53 (9%)	140 (11%)	= 0.02
Cardiovascular	161 (24%)	117 (20%)	278 (22%)	= 0.1
Respiratory	66 (10%)	47 (8%)	113 (9%)	= 0.1
Important biological disorders	60 (9%)	41 (7%)	101 (8%)	= 0.06
<u>PSS Score</u>				< 0.01
0	27 (4%)	29 (5%)	56 (4%)	
1	295 (44%)	321 (55%)	616 (49%)	
2	115 (17%)	105 (18%)	220 (18%)	
3	134 (20%)	104 (18%)	238 (19%)	
4	99 (15%)	25 (4%)	124 (10%)	

Table 1: Comparison of different factors associated with two circumstances of methadone poisoning: addictions vs suicide attempts. PSS: Poison Severity Score; Tx: Treatment. Significant p value <0.05.

VI. Article 3 : Facteurs associés aux symptômes rapportés chez les patients traités par méthadone après un an de suivi (étude Méthaville).

1. Introduction

Aujourd'hui, les deux traitements de substitution disponibles sont la buprénorphine et la méthadone, cette dernière devant obligatoirement être initiée dans un CSAPA du fait du risque important d'overdose lors des deux premières semaines de traitement. Malgré les succès obtenus sur la réduction de l'incidence du VIH, l'incidence du VHC reste élevée chez les usagers de drogues (UD) avec 9 nouveaux cas pour 100 personnes-années. Bien qu'ayant une indication de traitement par la méthadone, de nombreux UD ne peuvent pas être suivis en CSAPA soit par choix soit du fait de difficultés d'accès. Ils contribuent de ce fait à la circulation du VHC. En réponse à une demande du Ministère de la Santé, le projet « Méthaville » se propose d'évaluer si, à l'image de ce qui se passe avec la primo prescription en CSAPA, l'initiation de la substitution par la méthadone en médecine de ville permettrait de réduire les pratiques à risque de transmission du VHC tout en assurant la sécurité et le maintien en traitement. Les symptômes rapportés par les patients au cours du traitement à la méthadone peuvent aider à détecter ses effets toxiques, mais aussi l'expérience du patient en matière de traitement.

Nous avons utilisé les données de l'étude Méthaville, pour évaluer les symptômes rapportés par les patients à l'initiation d'un traitement par méthadone, ainsi qu'à 3 mois et 12 mois de suivi.

2. Matériel et Méthode :

Le projet Méthaville consiste en une recherche biomédicale sous la forme d'une étude randomisée à deux bras, multicentrique comparant deux stratégies de prise en charge par la méthadone (annexe 5). Les patients seront randomisés selon le lieu de prescription initiale de la méthadone : en centre de soins spécialisés pour les CSAPA ou en médecine de ville.

Chaque participant a été suivi pendant 12 mois et évalué à trois évaluations: lors de l'inscription et aux mois 3 et 12 (M0, M3 et M12, respectivement). Lors de la pré-inclusion et de l'inclusion des dépistages urinaires d'opiacés, de méthadone et de buprénorphine ont été réalisés à l'aide de bandelettes. La prise de méthadone en automédication dans le mois précédant l'inclusion était un critère d'exclusion. Les symptômes rapportés ont été recherchés lors de trois évaluations: M0, M3 et à la fin de l'étude (M12). Le nombre de symptômes rapportés a été calculé à l'aide du Opiate treatment Index (OTI), une échelle fiable et structurée conçu pour évaluer un traitement par opiacés (Darke et al, 1991) La sous-section santé du OTI se subdivise en 8 parties (annexe 6) : les signes généraux (14 items), les problèmes liés à l'injection (5 items), les signes cardio / respiratoires (9 items), les signes génito-urinaires (4 items), les signes gynécologiques (2 items), les signes musculo-squelettiques (3 items), les signes neurologiques (10 items) et les signes gastro-intestinaux (5 items). Chaque item représentant un symptôme rapporté est codé de façon dichotomique (0 = absence, 1 = présence). Les sous-scores (le nombre de symptômes de chaque partie) ont été calculés, le score total étant la somme de chaque partie. Les scores les plus élevés indiquent un plus mauvais état de santé. (Gonzales et al, 2012).

Le test Q de Cochran a été utilisé pour évaluer la tendance des symptômes rapportés au cours d'une année de traitement par méthadone. Des modèles mixtes ont été

utilisés pour gérer l'hétérogénéité du nombre de visites de suivi. Nous avons utilisé un modèle de régression de Poisson pour tester les facteurs d'association suivants avec la toxicité perçue: (1) bras d'induction; (2) caractéristiques sociodémographiques: sexe, âge, niveau d'éducation, statut professionnel, logement instable; (3) pratiques addictives et consommation de médicaments: cocaïne, opioïdes non prescrits, agent anxiolytique / hypnotique et consommation de cannabis, injection de drogues, dépendance à l'alcool, risque suicidaire. Les variables associées au nombre de symptômes rapportés avec une valeur p inférieure à 0,20 dans l'analyse univariée ont été considérées comme éligibles pour entrer dans le modèle multivarié. Une procédure pas à pas a été utilisée pour identifier le meilleur modèle en supprimant les variables une à la fois, sur la base d'une valeur p de $> 0,05$ pour au moins une des catégories de résultats. . Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de logiciels Intercooled Stata 10 (StataCorpLP, College Station, TX).

3. Résultats

Le nombre de symptômes rapportés suit une tendance à la diminution avec le temps qui a été confirmée lors de l'analyse des sous-scores OTI de chaque domaine. La plupart des patients signalent des problèmes généraux, les plus fréquents étant l'asthénie, les troubles du sommeil, les sueurs nocturnes et l'anorexie. Des problèmes cardio / respiratoires tels que des dyspnées, des palpitations et des toux sont souvent rapportés, avec une diminution entre M0 et M3 ($p < 0,01$). Les problèmes génito-urinaires les plus décrits sont les problèmes de libido et la dysurie, avec une tendance à la baisse globale ($p < 0,01$). Les signes gynécologiques ne concernent que les 22 femmes de l'étude. La plupart d'entre elles avaient une dysménorrhée, mais avec une

diminution significative au cours du suivi ($p = 0,01$). Les maux de tête et les paresthésies sont les symptômes neurologiques rapportés les plus courants. Les nausées, les constipations et les douleurs abdominales étaient les symptômes gastro-intestinaux les plus fréquents. Pour les domaines neurologiques et gastro-intestinaux, les sous-scores ont diminué de façon significative avec le suivi ($p < 0,01$).

Pendant tout le suivi de l'étude, à M3 mais aussi à M12, les patients rapportent moins de symptômes avec le traitement à la méthadone que lors de l'inclusion à M0. ($p < 0,01$). En ce qui concerne les caractéristiques sociodémographiques, les analyses univariées et multivariées ont montré que les femmes ($p < 0,01$), les plus jeunes ($p = 0,02$), les sans-emploi et les sans-abri ont présenté un nombre significativement plus élevé de symptômes. Des antécédents plus anciens de consommation de drogue ($p = 0,05$), des co-addictions avec les benzodiazépines ($p = 0,02$), de la cocaïne ($p = 0,01$), d'autres opiacés ($p < 0,01$), une dose élevée de méthadone ($p < 0,01$), une mauvaise observance ($p = 0,03$) et un syndrome de sevrage ($p < 0,01$) étaient également associés significativement.

4. Discussion/conclusion

Dans notre étude impliquant des sujets sous traitement par méthadone suivis pendant un an, nous avons montré une diminution importante des symptômes rapportés, témoignant d'une forme de tolérance aux effets indésirables de la méthadone avec la durée de suivi. Cette diminution est visible quel que soit le site de prescription (CSAPA ou médecine de ville).

Il est recommandé aux cliniciens d'anticiper et de surveiller régulièrement l'apparition d'éventuels effets indésirables liés aux opioïdes chez les patients sous méthadone car

des différences individuelles peuvent modérer la manière dont les patients répondent au traitement (Walton et al, 2015). Cette étude permet aux cliniciens d'identifier ces facteurs individuels. Dans la littérature, les facteurs de risque potentiels pendant un traitement par méthadone sont le jeune âge (Trescot et al, 2008), le sexe féminin (Makkar et al, 2012), les co-addictions (Zador et al, 2006, Karch et al, 2000), les fortes doses de méthadone (Wolf et al, 2000). Ceci est cohérent avec notre étude où les facteurs associés aux effets secondaires sont le sexe féminin, les jeunes, les sans-abri, sans emploi, avec une dépendance ancienne, une dose élevée de méthadone, une adhérence médiocre, un syndrome de sevrage, une coaddiction avec les benzodiazépines, la cocaïne et les opioïdes.

L'identification de ces effets rapportés non souhaités et de ces différents co-facteurs pourrait permettre, en assurant des adaptations posologiques personnalisées et en informant sur la diminution des symptômes dans le temps, une meilleure prise en charge et une rétention en traitement plus longue.

Factors associated with self-reported symptoms in methadone treated patients over a one year follow-up (the ANRS Methaville study)

R.Torrents¹, Perrine Roux², Antoine Vilotitch², Laurent Michel², Marion Mora², Gwenaëlle Maradan², Alain Morel², Nicolas Simon¹, Patrizia.Carrieri², the ANRS Methaville study group.

1., Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Hôpital Sainte Marguerite, Service de Pharmacologie Clinique Centre antipoison et de Toxicovigilance, Marseille, France.

2. Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France.

Abstract:

Background: Methadone is the most prescribed opioid substitution treatment due to its effectiveness in reducing opioid use. However, patients can experience side effects during its use which may be associated with concomitant substance use or reflect clinical symptoms of associated comorbidities. The ANRS Methaville study gave us the opportunity to document patients' experience with methadone through self-reported symptoms and to disentangle the effect of the different correlates.

Methods: The ANRS-Methaville multisite randomized trial was designed to assess the feasibility of initiating methadone in primary care by comparing it with methadone initiation in specialized care centers. This study recruited 195 participants initiating methadone maintenance who were followed up for 12 months. Longitudinal data from

this trial was used to acquire a greater understanding of adverse effects. We selected 156 patients who reported symptoms at M0, M3 and M12, accounting for 468 visits. The opiate index treatment is a reliable and semistructured clinical interview, with a subsection concerning self-reported symptoms. This subsection was used to compute the number of self-reported symptoms (outcome). To identify factors associated with self-reported symptoms during methadone treatment, we performed a mixed-effects Poisson regression analysis.

Results: During a one year follow-up, the most common self-reported symptoms were cardiovascular (64% at M3) and neurological (62% at M3). The number of self-reported symptoms significantly decreased after treatment initiation and patients reporting a higher number of self-reported symptoms were more likely to be women ($p<0.01$), young ($p=0.02$), unemployed ($p<0.01$), homeless ($p=0.01$), depressive ($p<0.01$), treated with benzodiazepines ($p<0.01$) or on a high dose of methadone ($p<0.01$).

Conclusions: Patients' experience on methadone expressed by self-reported symptoms can help improve patient management and increase retention. Screening and management of such symptoms among those at higher risk (young, homeless, women) is a challenge to ensure long term outcomes.

Background:

Methadone is a synthetic opioid used for the treatment of opioid addiction, with a long half-life and low cost. Experience has demonstrated that methadone maintenance treatment (MMT) is a highly effective treatment for opioid dependence [Modesto-Lowe]. MMT has been shown to reduce criminal behavior and mortality associated with heroin use, and to decrease disease transmission related to intravenous drug use, notably hepatitis and human immunodeficiency virus (HIV) [Carrieri, Shields]. Despite

these benefits, there are substantial risks associated with MMT. First, common side effects associated with all opioids include nausea, vomiting, constipation, fatigue, nausea, purposeful abuse, and diversion; as opioid dose or duration is increased, adverse events may include endocrine disorders, fractures, emergency room visits, poorer pain treatment outcomes, overdose and death [Macey]. Classical symptoms of opiate toxicity include central nervous system depression, respiratory depression and miosis. Such symptoms may last for several days with accidental or intentional (suicidal or homicidal purposes) methadone poisonings [Taheri]. The unpredictability of methadone's effects also results in a high incidence of inappropriate underdosing and overdosing, which can lead to severe adverse events including sedation, respiratory depression and cardiac arrhythmias [Corkery]. Patients who develop adverse effects often present multiple risk factors, including high methadone doses, use of other medications, and electrolyte abnormalities [Modesto-Lowe]. MMT toxicity is also rooted in many socioeconomic factors, strongly associated with specific substance use patterns, mental status and social context. [Jadidi, Sandoval]. Identifying these factors is necessary to minimize the risks of methadone treatment and provide sufficient safety for patients prescribed methadone, as it can impair both their health status and quality of life [Corkery, Modesto-Lowe]. Patient self-reported symptoms during methadone treatment can help detect toxicity events but also provides an insight to how patients experience this treatment.

We used data from the ANRS Methaville trial, which compared the effectiveness of methadone induction in primary care and in specialized care centers [Carrieri], to describe self-reported symptoms and identify their correlates, after MMT initiation (3 months and 12 months of follow-up).

Methods:

1. Study design

The ANRS Methaville study is a multi-site, open-label, randomized and controlled, non-inferiority trial, which compares methadone induction in France in specialized centers (standard care) with methadone induction by primary care physicians. A previous article describes the complete protocol [Roux]. This study was approved by the ethics committee for the protection of patients in Paris, France.

2. Study group

From January 2009 to January 2010, 195 men and women were recruited on ten sites and followed up for 12 months. Inclusion criteria were as follows: aged over 18 and under 70 years old, opioid-dependent in accordance with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria, and having an indication for methadone treatment (i.e., being methadone naive or not having had methadone treatment during the previous 30 days or non medical use during buprenorphine treatment). Exclusion criteria were as follows: having a triple (opioid, benzodiazepine, and alcohol) co-dependence and not being reachable by phone for interviewing. All patients who agreed to participate in the study provided written informed consent.

3. Data collection

Each participant was followed up for 12 months and evaluated at four assessments: at enrollment and at months 3 and 12 (M0, M3, and M12, respectively). During each medical visit, a medical questionnaire and a short self-administered questionnaire were completed. A phone interview (computer-assisted telephone interview (CATI)) was conducted after each medical visit.

The number of self-reported symptoms was obtained using the symptoms section of the Opiate treatment-index (OTI), a reliable and semistructured clinical interview designed by Shane Darke et al,1991 (Darke). The self-reported symptoms were computed using the health scale section which is based on 50 symptoms reported by the patient as dichotomous items, (0=absence, 1= presence, for a total score ranging from 0 to 50). Those symptoms are divided into 8 areas, which are general problems (14 items), injection related problems (5 items), cardio/respiratory (9 items), genito-urinary (4 items), gynaecological (2 items), musculo-skeletal (3 items), neurological (10 items), and gastro-intestinal (5 items). Subscores (the number of symptoms of each area) were computed, with higher scores indicating poorer general health. [Gonzalez].

Socio-demographic characteristics: At enrollment, information on socio-demographic characteristics including gender, age, educational level, employment status, and housing situation (tenant/home-owner or not) was collected. At the M12 visit, the employment status and housing situation were reassessed.

History of drug use: switching from buprenorphine to methadone, history of drug overdose, age of first opiate use.

Medication use and addictive practices: After each follow-up visit, drug use in the previous month was assessed using a section of the Opiate Treatment Index (OTI) questionnaire focusing on drug use [Darke et al]. Individuals who reported using non-prescribed opioids (i.e., illicit opioids or opioid medication obtained without a prescription), and cocaine at least once in the previous month, were defined as non-prescribed opioid and cocaine users, respectively.

We recorded benzodiazepine use as positive when at least one of the following data sources indicated their use: medical questionnaire, self-report or urine test. Methadone dose was defined as the number of mg/day of methadone prescribed by the physician

for each patient at each medical visit. During each medical visit, physicians collected data on withdrawal symptoms using the Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS) comprised of a list of 13 withdrawal symptoms [Handelsman]. We studied patients with at least one withdrawal symptom versus those with none.

4. Statistical analysis

Cochran Q test was used to evaluate the trend of self-reported symptoms over one year of methadone treatment. We performed a mixed-effects Poisson regression analysis to test the following factors for association with self-reported symptoms—(1) induction arm; (2) sociodemographic characteristics: gender, age, educational level (<high school certificate vs. ≥high school certificate), unstable housing (i.e., tenant or home-owner vs. neither), employment status; (3) addictive practices and medication use: benzodiazepines, cocaine, non-prescribed opioids; (4) health conditions: presence of withdrawal symptom, and dosage; (5) follow-up. Variables associated with the number of self-reported symptoms with a p value lower than 0.20 in the univariate analysis were considered eligible to enter the multivariate model. A stepwise procedure was used to identify the best model by removing variables one at a time based on a p value of >0.05 for at least one of the outcome's categories. All analyses were performed using Intercooled Stata 10 (StataCorpLP, College Station, TX) software packages. GLAMM Stata procedure was used to create a multinomial distribution.

Results:

The trend of the number of the total self-reported symptoms showed a global decrease over time (see Table 1) and this trend was confirmed when analyzing the subscores of each domain. Most of the patients reported general problems (83% at M3; 79% at M12), the most common were asthenia (59% at M3; 57% at M12), sleep disturbance (53% at M3; 49% at M12), night sweats (48% at M3; 39% at M12) and poor appetite (45% at M3; 43% at M12). None of the patients reported injection related problems (overdose, abscesses, prominent scarring...). Cardio/respiratory problems such as dyspnea (40% at M3; 41% at M12), palpitations (21% at M3; 21% at M12) and coughing (20% at M3; 15% at M12), were often reported, with a decrease between M0 and M3 ($p < 0.01$). The most frequently described genito-urinary problems were libido disorders (34% at M3; 30% at M12) and dysuria (5% at M3; 4% at M12), with a global decreasing trend ($p < 0.01$). The gynaecological domain concerned 22 women in the study. Most of them had dysmenorrhea (64% at M3; 41% at M12) but with a significant decrease during the follow-up ($p=0.01$) despite the small sample size. Musculo-skeletal symptoms also tended to decrease over follow up, especially between M0 and M3 ($p < 0.01$). Headaches (32% at M3; 32% at M12), paresthesia (34% at M3; 28% at M12), amnesia (23% at M3; 25% at M12) and dizziness (15% at M3; 11% at M12) were the most common neurological self-reported symptoms. Nausea (18% at M3; 18% at M12), constipation (32% at M3; 32% at M12) and abdominal pain (28% at M3; 21% at M12) were the most common gastro-intestinal symptoms reported. For neurological and gastro-intestinal domains, the subscores significantly decreased with follow –up ($p < 0.01$).

During the entire follow-up of the study, at M3 but also at M12, patients reported less self-reported symptoms with MMT than at M0 (Table 2). Concerning sociodemographic

characteristics, young women, homeless and unemployed patients were more likely to have a higher number of self-reported symptoms. Moreover, patients who started taking opioids young were at higher risk. Patients using benzodiazepines, cocaine and other opiates also seemed to present more self-reported symptoms. Concerning methadone treatment, a high dosage and poor adherence was statistically related with a higher number of self-reported symptoms. Patients who presented a withdrawal syndrome during the treatment reported more self-reported symptoms. On the other hand, patients with a methadone induction by primary care physicians, and those who had received buprenorphine before entering the study did not significantly report more symptoms.

Multivariate analysis (Table 3) showed that a significantly higher number of self-reported symptoms was reported by women and younger patients. Among social factors, individuals who were unemployed or homeless presented a significantly higher number of symptoms, as well as those with a longer history of drug use. Reported use of benzodiazepines, cocaine and other opiates were also significant predictors. Moreover a high methadone dosage, poor adherence and withdrawal syndrome were also associated with the outcome. Time on methadone also showed a significant decrease in the number of self-reported symptoms.

Discussion:

The main result of our study is that individuals starting MMT and followed-up for one year showed an important decrease of self-reported symptoms. This decrease was detectable after 3 months of MMT and still persisted between 3 and 12 months. These results were confirmed for any domain of OTI, i.e. for subgroups of symptoms: general problems, cardio/respiratory, genito-urinary, gynaecological, musculo-skeletal, neurological, gastro-intestinal, as well as a significant global decrease. These results are novel as, to date, very few studies have examined this issue. The ANRS Methaville study allowed us to follow patients on MMT during one year, and to highlight, using the OTI scale, the appearance of 50 varied symptoms related to methadone treatment. In our study the most common symptoms reported were asthenia, sleep disturbance, night sweats, poor appetite, dyspnea, libido disorders, dysmenorrhea, headaches, paresthesia and constipation. In scientific literature, between 10% [Schoofs] and 26% [Macey] patients on methadone reported symptoms, especially sweating, sedation, irritability and gastro-intestinal troubles.

It has been shown that even a 6-month MMT program can have important benefits not only on self-reported symptoms but also in other domains such as: quality-of-life improvement (Chen Y, Jackson, Modesto-Lowe), infectious risk reduction (Dvoriak, Najji, Rezza, Serpelloni, Woody) and the overall mortality associated with opiate abuse (Mattick 2009, Modesto-Lowe, Parpouchi). The risk of mortality is highest during the induction phase of MMT (first four weeks) but it seems to decrease substantially during the treatment [Sordo].

This study enables clinicians to identify the factors associated with self-reported symptoms and to improve the monitoring of individuals who are at higher risk i.e. women, individuals with poor social conditions, those requiring high doses of methadone, polysubstance users. In our study women seemed to report more

symptoms than men. Sex differences in physical health, comorbid psychiatric conditions and substance use behavior have already been documented (Bawor). Women also experience a greater burden of disease from opioid dependence with respect to medical problems, health outcomes, and social impairment, elucidating the need for interventions that address these core areas for women (Bawor).

Self-reported symptoms are significantly associated with age, age of the patient during the follow-up, but also age of onset of opioid use. There is a significant association between the age of onset of opioid use and the presence of one or more psychiatric or physical comorbidities, including, without being limited to, anxiety disorder, chronic pain, liver disease, epilepsy, HIV and hepatitis. (Naji) In other words, the younger one begins to use opioids, the greater the chance of having a physical or psychiatric comorbidity. If an earlier age of first opioid use is assumed to imply a longer duration of substance use, the findings of our study would be in accordance with the literature investigating the association between duration of opioid use and the presence of a physical comorbidity (Naji).

Homelessness and unemployment seem to be factors associated with more self-reported side effects. It is known that homeless people are particularly vulnerable to substance use-related harms, as inadequate/unstable housing can be a significant structural determinant of risk behaviors. A study from Boston, Massachusetts, reported opioid overdose as being a major cause of death among homeless adults with a very high prevalence of blood-borne infections, and chronic physical health conditions (Parpouchi). This reflects the vulnerability of participants to chronic health issues in a context of long-term homelessness, serious mental illness, and drug dependence (Parpouchi). It also became clear that a number of evaluations included employment outcomes as a marker of improved health or quality of life (Jackson).

There is a positive statistical association between methadone dosage and the number of symptoms reported. The mean dose of MMT was 70+/- 28 mg, with an 80 mg median dose. Methadone at adequate doses (of 20 mg to more than 100 mg) remains effective for approximately 24 hours, requiring a single daily dose rather than the more frequent administration of three to four times per day for shorter-acting heroin [Mattick, 2009]. Doses ranging up to 40 mg are considered as low doses, between 40 mg and 85 mg as medium doses, and more than 85 mg as high doses [Mattick 2014]. Indeed, there is evidence to support the link between higher methadone doses and longer treatment duration, and between managed care and shorter treatment duration (Pollack). Other studies revealed a negative relationship between dose and quality of life, psychopathological symptoms and cognitive performance. (Pedrero Perez).

In our study, co-addictions with cocaine, benzodiazepines and other opiates were also positively associated with the number of self-reported symptoms. Studies have pointed out that many opioid-dependent individuals are also either cocaine-dependent or are cocaine users and that the effectiveness of methadone treatment is lower in this population, associated with depressive symptoms and with a higher risk of overdose (Roux).

In addition, it has been shown that individuals with benzodiazepine abuse are at increased risk of continuing opiate abuse and failing to stay in methadone treatment. Benzodiazepine use has also been shown to be associated with use of multiple psychotropic drugs, higher rates of depression and anxiety (Chen K).

It is worth noting that methadone patients report less symptoms than buprenorphine patients [Barnett,] even when accounting for the prescription bias (Carrieri). Though patients who were switched from buprenorphine to methadone, because of non medical use, are more likely to have the most severe addictive profile, in our study,

there was no significant difference on self-reported symptoms during MMT between those who had been previously exposed to buprenorphine before starting methadone and the others after 3 and 12 months of MMT.

Our study has some limitations. Although the health domain of the OTI is a comprehensive, standardized, multidimensional and independent scale, it provides a global score of health problems, and every symptom provides the same score of perceived toxicity. For example, nausea provides the same score as chest pain. Only a global description of self-reported symptoms was reported, this scale cannot reflect every single symptom, but it enabled us to obtain a more overall view of these side effects, and not just specific cardiovascular or neurological signs, which are the most commonly described in literature. Another limitation that could be noted is that we used self-reported data to measure methadone side effects. However, the reliability of these reports has been already widely demonstrated in drug user studies (Darke).

Conclusion

Self-reported symptoms significantly decreased with methadone treatment duration. However, the way that patients experience methadone treatment, expressed as self-reported symptoms, can help to manage these patients better and thus indirectly improve retention. Screening and management of such symptoms among those at higher risk (young, homeless, women) is a challenge to ensure long term outcomes.

References

Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction*. 2001 May;96(5):683-90.

Bawor M, Dennis BB, Varenbut M, Daiter J, Marsh DC, Plater C, Worster A5, Steiner M, Anglin R, Pare G, Desai D, Thabane L, Samaan Z. Sex differences in substance use, health, and social functioning among opioid users receiving methadone treatment: a multicenter cohort study. *Biol Sex Differ*. 2015 Nov 10;6:21. doi: 10.1186/s13293-015-0038-6. eCollection 2015.

Bernard JP, Khiabani HZ, Hilberg T, Karinen R, Slørdal L, Waal H, Mørland J. Characteristics of methadone-related fatalities in Norway. *J Forensic Leg Med*. 2015 Nov;36:114-20. doi: 10.1016/j.jflm.2015.09.011. Epub 2015 Sep 25. PMID:26439870

Carrieri P, Vilotitch A, Nordmann S, Lions C, Michel L, Mora M, Morel A, Maradan G, Spire B, Roux P; Methaville Study Group. Decrease in self-reported offences and incarceration rates during methadone treatment: A comparison between patients switching from buprenorphine to methadone and maintenance treatment incident users (ANRS-Methaville trial).

Carrieri MP, Roux P, Cohen J, Ravaux I, Dellamonica P, Protopopescu C, Spire B, Rosenblum A. Self-reported side effects in buprenorphine and methadone patients receiving antiretroviral therapy: results from the MANIF 2000 cohort study. *Addiction*. 2010 Dec;105(12):2160-8. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03108.x. Epub 2010 Sep 15.

Carrieri P, Vilotitch A, Nordmann S, Lions C, Michel L, Mora M, Morel A, Maradan G, Spire B, Roux P; Methaville Study Group. Decrease in self-reported offences and incarceration rates during methadone treatment: A comparison between patients switching from buprenorphine to methadone and maintenance treatment incident users (ANRS-Methaville trial). *Int J Drug Policy*. 2017 Jan;39:86-91. doi: 10.1016/j.drugpo.2016.08.005. Epub 2016 Oct 19.

Chen KW, Berger CC, Forde DP, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry*. 2011 May 19;11:90. doi: 10.1186/1471-244X-11-90.

Chen YZ, Huang WL, Shan JC, Lin YH, Chang HC, Chang LR. Self-reported psychopathology and health-related quality of life in heroin users treated with methadone. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:41-8. doi: 10.2147/NDT.S37284. Epub 2012 Dec 27.

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. doi: 10.1016/j.jpain.2014.01.494.

Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19:565–576. doi: 10.1002/hup.630

Darke S, Ward J, Zador D, Swift G. A scale for estimating the health status of opioid users. *Br J Addict*. 1991 Oct;86(10):1317-22.

Dvoriak S, Karachevsky A, Chhatre S, Booth R, Metzger D, Schumacher J, Chychula N, Pecoraro A, Woody G. Methadone maintenance for HIV positive and HIV negative patients in Kyiv: acceptability and treatment response. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Apr 1;137:62-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.01.008. Epub 2014 Jan 30.

González-Saiz F, García-Valderrama Teresa. The Opiate Treatment Index (OTI) clinical interview: New evidence of its reliability and validity. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2012; 14(2): 19-34

Jackson LA, Buxton JA, Dingwell J, Dykeman M, Gahagan J, Gallant K, Karabanow J, Kirkland S, LeVangie D, Sketris I, Gossop M, Davison C. Improving psychosocial health and employment outcomes for individuals receiving methadone treatment: a realist synthesis of what makes interventions work. *BMC Psychol.* 2014 Sep 7;2(1):26. doi: 10.1186/s40359-014-0026-3. eCollection 2014.

Jadidi N, Nakhaee N. Etiology of drug abuse: a narrative analysis. *J Addict.* 2014;2014:352835. doi: 10.1155/2014/352835. Epub 2014 Aug 26. PMID:25247105

Macey TA, Weimer MB, Grimaldi EM, Dobscha SK, Morasco BJ. Patterns of care and side effects for patients prescribed methadone for treatment of chronic pain. *J Opioid Manag.* 2013 Sep-Oct;9(5):325-33. doi: 10.5055/jom.2013.0175.

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD002209. doi: 10.1002/14651858.CD002209.

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 6;(2):CD002207. doi: 10.1002/14651858.CD002207.

Modesto-Lowe V, Brooks D, Petry N. Methadone Deaths: Risk Factors in Pain and Addicted Populations. *J Gen Intern Med.* 2010 Apr; 25(4): 305–309. doi: 10.1007/s11606-009-1225-0. Epub 2010 Jan 20.

Naji L, Dennis BB, Bawor M, Varenbut M, Daiter J, Plater C, Pare G, Marsh DC, Worster A, Desai D, MacKillop J, Thabane L, Samaan Z. The association between age of onset of opioid use and comorbidity among opioid dependent patients receiving methadone maintenance therapy. *Addict Sci Clin Pract.* 2017 Mar 28;12(1):9. doi: 10.1186/s13722-017-0074-0.

Nordmann S, Lions C, Vilotitch A, Michel L, Mora M, Spire B, Maradan G, Morel A, Roux P, Carrieri MP; ANRS Methaville study group. A prospective, longitudinal study of sleep disturbance and comorbidity in opiate dependence (the ANRS Methaville study). *Psychopharmacology (Berl).* 2016 Apr;233(7):1203-13. doi: 10.1007/s00213-016-4202-4. Epub 2016 Jan 12.

Parpouchi M, Moniruzzaman A, Rezansoff SN, Russolillo A, Somers JM. Characteristics of adherence to methadone maintenance treatment over a 15-year period among homeless adults experiencing mental illness. *Addict Behav Rep.* 2017 Sep 23;6:106-111. doi: 10.1016/j.abrep.2017.09.001. eCollection 2017 Dec.

Pedrero-Pérez EJ, MethaQoL G. Methadone dosage and its relationship to quality of life, satisfaction, psychopathology, cognitive performance and additional consumption of non-prescribed drugs. *Adicciones.* 2016 Jun 14;29(1):37-54. doi: 10.20882/adicciones.831.

Pollack HA, D'Aunno T. Dosage patterns in methadone treatment: results from a national survey, 1988-2005. *Health Serv Res.* 2008 Dec;43(6):2143-63. doi: 10.1111/j.1475-6773.2008.00870.x. Epub 2008 Jun 3.

Price LC, Wobeter B, Delate T, Kurz D, Shanahan R. Methadone for pain and the risk of adverse cardiac outcomes. *J Pain Symptom Manage.* 2014 Sep;48(3):333-42.e1. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.09.021. Epub 2014 Jan 28.

Rezza G, Sagliocca L, Zaccarelli M, Nespoli M, Siconolfi M, Baldassarre C. Incidence rate and risk factors for HCV seroconversion among injecting drug users in an area with low HIV seroprevalence. *Scand J Infect Dis.* 1996;28(1):27-9.

Roux P, Lions C, Michel L, Marion Mora M, Daulouède JP, Marcellin F, Spire B, Alain Morel A, and Carrieri, PM and the ANRS Methaville study group. Factors associated with HCV risk practices in methadone-maintained patients: the importance of considering the couple in prevention interventions. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2014; 9: 37. Published online 2014 Sep 10. doi: 10.1186/1747-597X-9-37

Roux P, Lions C, Vilotitch A, Michel L, Mora M, Maradan G, Marcellin F, Spire B, Morel A, Carrieri PM; ANRS Methaville study group. Correlates of cocaine use during methadone treatment: implications for screening and clinical management (ANRS Methaville study). *Harm Reduct J.* 2016 Apr 5;13:12. doi: 10.1186/s12954-016-0100-7.

Sandoval J.A., Furlan AD, Mailis-Gagnon A. Oral methadone for chronic noncancer pain: a systematic literature review of reasons for administration, prescription patterns, effectiveness, and side effects. *Clin J Pain,* 21 (2005), pp. 503–512

Saunders B, Wilkinson C, Phillips M. The impact of a brief motivational intervention with opiate users attending a methadone programme. *Addiction*. 1995 Mar;90(3):415-24.

Schoofs N, Riemer T, Bald LK, Heinz A, Gallinat J, Birmphohl F, Gutwinski S. Methadone and levomethadone - dosage and side effects. *Psychiatr Prax*. 2014 Mar;41(2):82-7. doi: 10.1055/s-0033-1349627. Epub 2013 Nov 19.

Serpelloni G, Carrieri MP, Rezza G, Morganti S, Gomma M, Binkin N. Methadone treatment as a determinant of HIV risk reduction among injecting drug users: a nested case-control study. *AIDS Care*. 1994;6(2):215-20.

Shields LB, Hunsaker Iii JC, Corey TS, Ward MK, Stewart D. Methadone toxicity fatalities: a review of medical examiner cases in a large metropolitan area. *J Forensic Sci*. 2007 Nov;52(6):1389-95.

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. doi: 10.1136/bmj.j1550.

Taheri F, Yaraghi A, Sabzghabae AM, Moudi M, Eizadi-Mood N, Gheshlaghi F, Farajzadegan Z. Methadone toxicity in a poisoning referral center. *J Res Pharm Pract*. 2013 Jul;2(3):130-4. doi: 10.4103/2279-042X.122387.

Torrents R, Picot C, Glaizal M, Courne MA, Schmitt C, Richard N, Simon N, Cardona F, de Haro L. Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective

national survey since the availability of capsules in 2008. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(8):819-22. Epub 2015 Aug 4.

Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med*. 2008 Apr;9(3):315-44.

Woody GE, Bruce D, Korthuis PT, Chhatre S, Poole S, Hillhouse M, Jacobs P, Sorensen J, Saxon AJ, Metzger D, Ling W. HIV risk reduction with buprenorphine-naloxone or methadone: findings from a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Jul 1;66(3):288-93. doi: 10.1097/QAI.0000000000000165.

Self-reported symptoms	N	M0 N(%)	M3 N(%)	M12 N(%)	p value (Cochran)
General problems	156	141(90)	130(83)	124(79)	< 0.01
Injection related problems	156	0(0)	0(0)	0(0)	.
Cardio/respiratory	156	100(64)	93(60)	93(60)	< 0.01
Genito-urinary	156	69(44)	46(29)	54(35)	< 0.01
Gynaecological	22	16(73)	15(68)	10(45)	0.01
Musculo-skeletal	156	84(54)	58(37)	64(41)	< 0.01
Neurological	156	103(66)	94(60)	89(57)	< 0.01
Gastro-intestinal	156	98(63%)	82(53%)	80(51)	< 0.01
Total	156	147(94)	139(89)	137(88)	< 0.01

Table1: Patients with one or more methadone self-reported symptoms at M0, M3 and M12

Factors associated with self-reported symptoms	N	Coef [CI 95%]	Standard Error	p-value
<u>Study arm</u> : Primary care	122	0	0.13	0.2
Specialized care	34	-0.20 [-0.45;0.05]*		
<u>Sex</u> : Male	134	0	0.14	< 0.01
Female	22	0.42 [0.14;0.70]		
<u>Age</u> (years): 34 (+/-7.5)	156	-0.02 [-0.03;-0.01]*	0.01	0.02
<u>Bachelor's degree</u> : No	102	0	0.11	0.77
Yes	54	0.03 [-0.19;0.25]		
<u>Home-owner or tenant</u> : No	56	0	0.06	< 0.01
Yes	100	-0.21 [-0.34;-0.09]*		
<u>Employment</u> : No	74	0	0.05	< 0.01
Yes	83	-0.25 [-0.36;-0.15]*		
<u>Age of first opiate use</u> (years): 20 (+/- 6)	156	-0.02 [-0.04;0.01]*	0.06	0.06
<u>Buprenorphine</u> : No	76	0	0.11	0.49
Yes	80	0.07 [-0.14;0.28]		
<u>Overdose</u> : No	138	0	0.17	0.55
Yes	18	0.10 [-0.23;0.44]		
<u>Benzodiazepines</u> : No	117	0	0.05	0.02
Yes	39	0.12 [0.02;0.23]		
<u>Cocaine</u> : No	114	0	0.05	0.01
Yes	42	0.14 [0.04;0.24]		
<u>Other opiates</u> : No	47	0	0.04	< 0.01
Yes	109	0.37 [0.28;0.46]		

<u>Dosage</u> (mg): 70 (+/- 28)	156	0.002 [0.001;0.004]	0.01	< 0.01
<u>Withdrawal symptoms</u> : No	63	0	0.01	< 0.01
Yes	93	0.07 [0.05;0.09]		
<u>Follow-up</u> (months): M0	156	0		
M3	156	-0.3 [-0.4; -0.14]*		< 0.01
M12	156	-0.15 [-0.2; -0.01]*		< 0.01

* A negative coefficient means that the factor is negatively associated with self-reported symptoms

Table 2: Factors associated with methadone self-reported symptoms: univariate mixed-effects

Poisson regression analysis

Factors associated with self-reported symptoms	N	Coefficient [CI 95%]	Standard error	p-value
<u>Sex</u> : Male	134	0	0.15	< 0.01
Female	22	0.42 [0.14;0.70]		
<u>Age</u> : 34 (+/- 7.5) years old	156	-0.02 [-0.03;-0.00]*	0.06	0.02
<u>Home-owner or tenant</u> : No	56	0	0.07	< 0.01
Yes	100	-0.25 [-0.39;-0.1]*		
<u>Employment</u> : No	74	0	0.06	< 0.01
Yes	83	-0.25 [-0.38;-0.12]*		
<u>Age of first opiate use</u> : 20 (+/-6)	156	-0.02 [-0.04;0.00]*	0.08	0.05
<u>Benzodiazepines</u> : No	117	0	0.2	0.02
Yes	39	0.12 [0.02;0.23]		
<u>Cocaine</u> : No	114	0.14 [0.04;0.24]	0.06	0.01
Yes	42			
<u>Other opiates</u> : No	47	0.22 [0.1;0.33]	0.06	< 0.01
Yes	109			
<u>Dosage (mg)</u> : 70 (+/- 28)	156	0.003 [0.001;0.005]	0.01	< 0.01
<u>Withdrawal symptoms</u> : No	63	0	0.01	< 0.01
Yes	93	0.03 [0.01;0.06]		
<u>Follow-up (months)</u> : M0	156	0		
M3	156	-0.3 [-0.44; -0.17]*		< 0.01
M12	156	-0.14 [-0.3; -0.04]*		0.01

* A negative coefficient means that the factor is negatively associated with self-reported symptoms

Table 3: Factors associated with methadone self-reported symptoms: multivariate mixed-effects

Poisson regression analysis

VII. Discussion

1. Intoxications pédiatriques à la méthadone

Cette étude permet de souligner que la méthadone est bien un médicament qui expose à un important risque d'intoxication adulte et pédiatrique potentiellement mortelle (avec une proportion de cas mortels de 5,7 % alors qu'une étude récente du CAPTV de Marseille a montré que, tout âge confondu, et sur 11 années d'expérience générale de ce service de toxicologie clinique, seulement 0,1 ‰ des accidents domestiques et 0,3 ‰ des erreurs thérapeutiques sont à l'origine d'intoxication mortelle (Glaizal et al, 2014)). Concernant les intoxications pédiatriques, un risque existe avec la forme sirop qui pose un problème que cette étude a mis en évidence : les enfants de moins de 3 ans peuvent être capables d'ouvrir les bouchons sécurisés de méthadone sirop (8 cas sur les 56 cas « sirop » de notre série). Ce bouchon de sécurité, qui a dû permettre d'éviter un grand nombre d'expositions pédiatriques, est cependant faillible et ce, d'autant plus que les parents rassurés par sa présence peuvent peut-être laisser plus facilement les enfants jouer avec le flacon. Concernant les intoxications pédiatriques avec la forme gélule, notre étude montre l'efficacité attendue du blister « child proof », puisqu'en 6 ans, aucun cas d'exposition d'enfant ayant pu venir à bout de ce conditionnement de sécurité n'a été rapporté. Cependant, l'effet paradoxal de cette sécurité est que, plusieurs utilisateurs adultes, lassés des efforts à faire à chaque prise, retirent plusieurs ou l'ensemble des gélules des blisters en une seule fois et laissent ainsi les gélules hors protection (et donc accessibles aux enfants, comme ce fut très souvent le cas dans notre étude). Expliquer aux patients traités le rôle préventif majeur du blister « child proof » est donc une action dont on comprend bien l'importance au vu des résultats de notre étude. En effet, dès la fin de la seconde année d'étude, les

résultats préliminaires mettaient en évidence le caractère indispensable de la bonne information des patients traités qui sont aussi des parents ou sont susceptibles de côtoyer des enfants. Après la prise en compte des alertes qui ont suivi le rapport intermédiaire à 2 ans, les laboratoires qui commercialisent la méthadone ont effectué, en accord avec l'Ansm, un travail d'information et de sensibilisation des patients/parents (annexe 3).

Néanmoins, ces résultats sont à nuancer du fait du nombre restreint de cas pour chaque sous-groupe d'analyse. Désormais, il paraît indispensable que les prescripteurs des deux formes galéniques de méthadone recherchent la présence d'enfants en bas âge au domicile ou dans l'entourage des patients traités. En cas de réponse positive, une information courte mais explicite sur le risque potentiellement mortel en cas d'ingestion par un jeune enfant doit être délivrée. Cette information a pour but d'éviter les intoxications graves de jeunes enfants qui peuvent résulter de la négligence de parents. Il apparaît également indispensable que ces mesures d'information et de communication soient réitérées, de façon régulière, afin de sensibiliser tout nouveau patient et d'insister à nouveau pour tout patient déjà traité. Par ailleurs, il faut insister sur le fait que l'intérêt de la décision initiale de limiter la dose de méthadone à 40 mg maximum par gélule a été conforté par les observations mettant en cause les gélules fabriquées en Belgique avec des dosages bien plus élevés (Delveau et al, 2011).

2. Intoxications adultes à la méthadone

Concernant les intoxications adultes, la série d'exposition à la méthadone décrite au niveau national est une des plus importantes colligées dans la Littérature

internationale. Elle permet de préciser ou de confirmer quelques notions qui avaient déjà été soulignées lors des 2 publications précédentes concernant l'expérience des centres antipoison de France sur la méthadone (Glaizal et al, 2012. Torrents et al, 2015).

Tout d'abord, cela confirme que la méthadone est aussi dangereuse chez les adultes. A elle seule, elle est impliquée dans 7% des intoxications médicamenteuses mortelles colligées au niveau national par le réseau des CAP de France, ce qui est considérable et absolument incomparable à ce que l'on observe avec le reste de la pharmacopée française.

Pour répondre à la question posée par l'Ansm lors de sa saisine, on note quelques variations importantes à souligner depuis octobre 2014 (date de l'allongement de la durée de prescription de la forme gélule) : les patients sont plus âgés et il y a plus d'exposition à la forme gélule, ce qui est attendu vu l'évolution du profil de prescription de la méthadone en France (3 fois plus de patients traités par la forme gélule entre 2010 et 2017). De plus, nos données confirment qu'il y a plus d'expositions à la méthadone lors d'addictions hors prescription (donc une augmentation du trafic de méthadone) et que cette augmentation est accompagnée par les critères classiques liés aux addictions : plus d'expositions sur la voie publique ou en collectivités, plus d'association à la cocaïne, moins d'associations avec les benzodiazépines. Il paraît peu probable d'attribuer ces variations significatives à la modification de la durée de prescription : il est plus logique de lier ces variations à une évolution plus générale de la consommation de la méthadone en France.

Par ailleurs, les données obtenues par l'étude prospective de 2 ans qui a suivi la mise à disposition de la forme gélule dans notre pays sont confirmées : le profil des intoxications par la méthadone en fonction de la forme galénique est très similaire. Les

intoxications par la méthadone sont donc aussi graves avec la forme solide qu'avec la forme liquide.

Cette phase rétrospective avec un nombre plus élevé de cas colligés permet de plus de souligner une donnée importante opposant contextes suicidaires et contextes de mésusage qui n'avait pas été évoquée lors des deux ans d'étude prospective. En effet, au cours de l'étude prospective, seules les observations de contexte suicidaire avaient été étudiées par le réseau de toxicovigilance (Glaizal et al, 2012). Dans la série actuelle, les contextes de mésusage ont aussi été étudiés, et leur comparaison avec les contextes suicidaires est riche en enseignements. Ainsi, nous avons pu retrouver de nombreuses différences significatives entre les 2 types d'exposition à la méthadone permettant de définir des profils de patients bien distincts, avec une gravité de l'intoxication évaluée par le PSS globalement plus marquée lors des contextes de mésusage (4 fois plus d'évolution mortelle). Cette différence, alors que la dose supposée ingérée est moins importante, peut sembler paradoxale. On pourrait faire l'hypothèse d'une différence de tolérance chez les sujets en usage régulier comparés aux sujets en usage abusif qui pourrait avoir un rôle protecteur face au risque de dépression respiratoire. De plus la différence de gravité peut s'expliquer, par le fait que les patients sont généralement plus rapidement pris en charge et de manière médicalisée dans les cas des tentatives de suicide, alors que dans les contextes de mésusage, les patients contactent les professionnels de santé plus tardivement. Une autre explication qui peut être avancée est la différence en termes de substances co-ingérées. En effet, les patients en mésusage rapportent plus souvent des associations avec d'autres opioïdes, notamment avec de l'héroïne.

Plus de trois quart des patients de notre étude ont une prescription médicale de traitement substitutif aux opiacés (69% par méthadone et 7% par buprénorphine),

c'est-à-dire qu'ils sont déjà suivis par un médecin voire une équipe d'addictologie. Cependant, cela n'empêche pas de montrer une tendance en faveur de l'augmentation des cas d'intoxications, toutes circonstances confondues. Cette étude pose la question du risque de l'accessibilité à la méthadone. Cette accessibilité élargie de la méthadone pour diminuer les overdoses en opiacés ne risque-t-elle pas d'augmenter les comportements de mésusages, et donc la mortalité ?

Par ailleurs, cette étude a été rendue possible grâce au travail effectué par les unités de réponse téléphonique en urgence des CAPTV français, où ont été colligées l'essentiel des observations. Une publication américaine récente va dans le même sens et insiste sur le rôle central des centres antipoison américains dans le recueil des cas et d'évaluation de la gravité des intoxications par la méthadone (Dasgupta et al, 2012).

3. Symptômes rapportés chez les patients qui suivent un traitement par méthadone.

Dans notre étude impliquant des sujets sous traitement par méthadone suivis pendant un an, nous avons montré une diminution importante des symptômes rapportés. Cette diminution est détectable après seulement 3 mois de traitement par méthadone et persiste encore entre 3 et 12 mois. En effet, même après de multiples ajustements, le suivi est l'un des facteurs significativement liés à une diminution du nombre de symptômes rapportés et ce quel que soit le site de prescription (Médecine de ville ou CSAPA). Ces résultats sont confirmés pour l'OTI total mais également pour n'importe quel domaine de l'OTI, c'est-à-dire pour chaque sous-groupe d'effets secondaires: problèmes généraux, cardio-respiratoires, génito-urinaires, gynécologiques, musculo-

squelettiques, neurologiques, gastro-intestinaux. Les facteurs associés au score OTI Total dans notre étude sont le sexe féminin, les jeunes, les sans-abri, le chômage, une dépendance ancienne, une dose élevée de méthadone, une mauvaise observance, un syndrome de sevrage, une co-addiction avec des benzodiazépines, de la cocaïne et des opioïdes.

Il a été prouvé que le traitement par méthadone réduit les symptômes associés à la consommation d'héroïne et la transmission de maladies liées à la consommation de drogues injectables, notamment l'hépatite et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). (Shields et al, 2007). La littérature souligne également qu'un traitement par méthadone d'une durée de six mois est efficace en termes d'amélioration de la qualité de vie et de réduction de l'utilisation de drogues injectables, du partage de seringues et de la mortalité globale liée à la consommation d'opiacés (Vanagas et al, 2010). Le risque de mortalité chez les utilisateurs d'opioïdes pendant le traitement est inférieur au tiers de celui attendu en l'absence de traitement de substitution aux opioïdes (Sordo et al, 2017). Le risque de mortalité le plus élevé se situe dans la phase d'induction de la méthadone (les quatre premières semaines), mais il semble diminuer considérablement pendant le traitement (Sordo et al, 2017).

Dans notre étude, les femmes semblent rapporter plus de symptômes que les hommes. Les différences entre les sexes en matière de santé physique, de troubles psychiatriques comorbides et de comportements liés à l'utilisation de méthadone ont déjà été documentées (Bawor et al, 2015), montrant qu'elles ont une vulnérabilité accrue aux conséquences médicales et sociales néfastes de la dépendance aux opioïdes (Bawor et al, 2015). Cependant, davantage de décès par méthadone sont décrits avec des hommes dans la littérature (Bernard et al, 2015).

Les symptômes rapportés sont également significativement associés à l'âge, à l'âge du patient au cours du suivi, mais également à l'âge de l'apparition de la dépendance aux opioïdes. Plus le patient est jeune et a consommé d'opioïdes, plus il rapporte de symptômes. Il existe une association significative entre l'âge de début d'utilisation des opioïdes et la présence d'une ou plusieurs comorbidités psychiatriques ou physiques, incluant les troubles anxieux, les douleurs chroniques, l'épilepsie, le VIH et l'hépatite (Naji et al, 2017). En d'autres termes, plus les opioïdes sont débutés jeunes, plus les patients ont de chances d'avoir une comorbidité physique ou psychiatrique. Si l'on suppose qu'un âge précoce d'utilisation des opioïdes implique une durée d'utilisation plus longue, les résultats de notre étude seraient conformes à la littérature scientifique sur l'association entre la durée d'utilisation des opioïdes et la présence d'une comorbidité (Naji et al, 2017).

Les raisons associées à l'abandon du traitement par méthadone comprennent un éventail de facteurs tels que l'itinérance, la pauvreté, des troubles de santé mentale et le manque de soutien général (Klimas et al, 2018, Farre et al. 2002). L'itinérance et le chômage semblent être des facteurs associés à un plus grand nombre d'effets secondaires rapportés. On sait que les personnes sans abri sont particulièrement vulnérables aux méfaits liés à la consommation de substances psychoactives, car un logement inadéquat / instable peut être un déterminant important de comportements à risque. Une étude menée à Boston, dans le Massachusetts, a révélé que le surdosage en opioïdes était une cause majeure de décès chez les adultes sans abri, présentant une prévalence très élevée d'infections transmissibles par le sang et de pathologies chroniques (Parpouchi et al, 2017). L'itinérance est également indépendamment associée à l'utilisation et au partage d'aiguilles (Parpouchi et al, 2017).

Les patients qui signalent des crises de manque semblent également signaler davantage de symptômes de l'échelle OTI. En raison de la gravité des symptômes de sevrage, une assistance médicale est souvent nécessaire pour l'efficacité et l'observance du traitement substitutif. (Bakhshani et al, 2008).

Dans notre étude, il existe une association statistique positive avec la dose de méthadone et le nombre de symptômes rapportés. La dose moyenne de méthadone est de 70 ± 28 mg, avec une dose médiane de 80 mg. Dans la littérature, le traitement par méthadone a montré une efficacité supérieure avec des doses de méthadone entre 80 et 100 mg par jour (Trescot et al, 2008 ; Macey et al, 2013). En revanche, les doses inférieures à 40 mg par jour sont considérées comme inefficaces (Vanagas et al, 2010). Certains auteurs soutiennent même que seules les doses supérieures à 50-60 mg / jour devraient être considérées comme efficaces, car seules celles-ci bloquent tous les récepteurs opioïdes (Pedrero Perez et al, 2016).

Les co-addictions avec la cocaïne, les benzodiazépines et d'autres opiacés semblent également associées positivement au nombre de symptômes rapportés. Des études ont montré que de nombreuses personnes dépendantes aux opioïdes sont aussi des consommateurs de cocaïne et que l'efficacité du traitement à la méthadone est plus faible dans cette population, associée à des symptômes dépressifs et à un risque plus élevé de surdosage (Roux et al, 2016). La consommation de cocaïne au cours d'un traitement par méthadone est associée à une mauvaise observance du traitement, à la poursuite de l'utilisation d'opioïdes et à une probabilité accrue de rechute (Holtyn et al, 2016). En outre, il a été démontré que les personnes qui consomment des benzodiazépines courent un risque accru de continuer à consommer des opiacés et à ne pas continuer à suivre leur traitement par méthadone. Il a également été démontré

que la consommation de benzodiazépines était associée à la prise de multiples médicaments psychotropes, à des taux plus élevés de dépression et d'anxiété (Chen K et al, 2011).

La méthadone présente un profil pharmacologique complexe avec une demi-vie variable et de nombreuses interactions médicamenteuses (Weschules et al, 2008). Identifier ces sources de variabilités est nécessaire pour assurer une sécurité suffisante aux patients sous méthadone (Macey et al, 2013). Dans cette étude à M3, une diminution globale des symptômes est rapportée, prouvant le bénéfice précoce du traitement par méthadone; même s'il existe encore de nombreux symptômes rapportés. Dans la littérature, entre 10% (Schoofs et al, 2013) et 26% (Macey et al, 2013) des patients ont signalé des symptômes, notamment une hypersudation, une sédation, une irritabilité et des troubles gastro-intestinaux. Concernant la toxicité cardio-vasculaire, des électrocardiogrammes sont recommandés à tous les patients auxquels on prescrit de la méthadone avant de commencer le traitement, dans les 30 jours suivant le début du traitement à la méthadone et tous les ans, devant le risque d'allongement du QT (Krantz et al, 2009; Krook et al, 2004 ; Manchikanti et al, 2005). Dans notre étude, les symptômes cardio-vasculaires les plus rapportés sont les palpitations (21%) et des douleurs thoraciques (15%).

Il est recommandé aux cliniciens d'anticiper et de surveiller régulièrement les patients auxquels on a prescrit de la méthadone en ce qui concerne les effets indésirables liés aux opioïdes car des différences individuelles peuvent modifier la manière dont les patients répondent au traitement (Walton et al, 2015). L'abus d'opium et de ses dérivés naturels et synthétiques reste un problème majeur de santé publique, lié à de nombreux facteurs socio-économiques (Jadidi et al, 2014). Dans la littérature, les facteurs de risque potentiels pendant le traitement par méthadone sont le jeune âge

(Trescot et al, 2008), le sexe féminin (Makkar et al, 2012), les co-addictions (Zador et al, 2006 ; Karch et al, 2000), les fortes doses de méthadone (Wolf et al, 2000). Les relations familiales ont également un impact sur la qualité de vie des patients traités par méthadone (Deng et al, 2009). Ceci est cohérent avec notre étude où les facteurs associés à un plus mauvais état de santé sont le sexe féminin, le jeune âge, les sans-abri, le chômage, une addiction ancienne, une dose élevée de méthadone, une mauvaise observance, un syndrome de sevrage, une co-addiction avec les benzodiazépines, la cocaïne et les opioïdes.

L'évaluation d'un traitement par méthadone exprimée par les symptômes rapportés peut aider à mieux prendre en charge ces patients, à assurer leur observance, et à améliorer leur rétention. Le dépistage et la gestion de ces symptômes chez les personnes à risque élevé (femmes plus jeunes, sans abri...) constituent un défi pour garantir des résultats à long terme.

VIII. Conclusion

Les modifications qui concernent le traitement par méthadone ne semblent pas montrer de différences particulières, que ce soit pour la forme gélule, pour l'allongement de prescription ou pour la prescription en médecine de ville. Cependant, dans ces trois cas la toxicité de la méthadone semble très importante. La prévention et l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage sont capitales pour une meilleure utilisation de ce médicament. L'élargissement de l'accessibilité à la méthadone doit toujours prendre en compte la balance bénéfice/risque, avec un risque d'augmentation des intoxications, quelles que soient les circonstances. Les tendances observées pour la méthadone suggèrent qu'il faut mieux connaître les différents contextes d'usage de la méthadone en France et les survenues des décès, de travailler sur une meilleure utilisation de la méthadone (prescription, dispensation et modalités de consommation) et de sensibiliser à la fois les professionnels de santé et les patients sur les spécificités pharmacologiques de la méthadone et les facteurs de risque de toxicité.

Il serait également intéressant d'évaluer les alternatives thérapeutiques de la méthadone en terme de toxicité.

IX. Références

Aronow R, Paul SD, Woolley PV. Childhood poisoning. An unfortunate consequence of methadone availability. *JAMA*. 1972 Jan 17;219(3):321-4.

Bakhshani NM, Lashkaripour K, Sadjadi SA. A randomized effectiveness trial of methadone, TENS and methadone plus TENS in management of opiate withdrawal symptoms. *J Pak Med Assoc*. 2008 Dec;58(12):667-71.

Bawor M, Dennis BB, Varenbut M, Daiter J, Marsh DC, Plater C, Worster A5, Steiner M, Anglin R, Pare G, Desai D, Thabane L, Samaan Z. Sex differences in substance use, health, and social functioning among opioid users receiving methadone treatment: a multicenter cohort study. *Biol Sex Differ*. 2015 Nov 10;6:21. doi: 10.1186/s13293-015-0038-6. eCollection 2015.

Bernard JP, Khiabani HZ, Hilberg T, Karinen R, Slørdal L, Waal H, Mørland J. Characteristics of methadone-related fatalities in Norway. *J Forensic Leg Med*. 2015 Nov;36:114-20. doi: 10.1016/j.jflm.2015.09.011. Epub 2015 Sep 25. PMID:26439870

Binchy JM, Molyneux EM, Manning J. Accidental ingestion of methadone by children in Merseyside. *BMJ*. 1994 May 21;308(6940):1335-6.

Blake AD, Bot G, Freeman JC, Reisine T. Differential opioid agonist regulation of the mouse mu opioid receptor. *J Biol Chem*. 1997 Jan 10;272(2):782-90.

Blatman S. Methadone and children. *Pediatrics*. 1971 Aug;48(2):173-5.

Brooks DE, Roberge R, & Spear A: Clinical nuances of pediatric methadone intoxication. *Vet Human Toxicol* 1999; 41:388-390.

Carrieri P, Vilotitch A, Nordmann S, Lions C, Michel L, Mora M, Morel A, Maradan G, Spire B, Roux P; Methaville Study Group. Decrease in self-reported offences and incarceration rates during methadone treatment: A comparison between patients switching from buprenorphine to methadone and maintenance treatment incident users (ANRS-Methaville trial). *Int J Drug Policy*. 2017 Jan;39:86-91. doi:10.1016/j.drugpo.2016.08.005. Epub 2016 Oct 19.

Chen KW, Berger CC, Forde DP, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry*. 2011 May 19;11:90. doi: 10.1186/1471-244X-11-90.

Copeman AJ & Robins AW: A fatal case of methadone toxicity. Is obesity implicated? *Arch Dis Child* 2000; 82 (Suppl 1):A9.

Couper FJ, Chopra K, Pierre-Louis ML. Fatal methadone intoxication in an infant. *Forensic Sci Int* 2005; 153:71–73.

Darke S, Ward J, Zador D, Swift G. A scale for estimating the health status of opioid users. *Br J Addict*. 1991 Oct;86(10):1317-22.

Darke S, Sims J, & McDonald S: Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction* 2000; 95:687-695.

Dasgupta N, Davis J, Funk MJ, Dart R. Using Poison Centre exposure calls to predict methadone poisoning deaths. *PLoS ONE*, 2012, 7(7): e41181.

DeBoer LG, Engebretsen KM, & Harris CR: Paroxysmal sympathetic storm (diencephalic seizures) following methadone overdose (abstract). *J Toxicol-Clin Toxicol* 2001; 39:314.

Delvau N, Detaille T, Hantson P. Ingestion accidentelle de méthadone chez un enfant de 11 mois. *Ann Fr Méd Urgence*, 2011, 1 : 218-219.

Deng CF, Ma X, Zhou H, Liu QL, Yang Y, Song Z, Wu F. Quality of life of heroin dependent patients with methadone maintenance therapy. 2009 May;40(3):539-43.

Dole V, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *Jama*. 1965 aug 23;193:646-50.

Eissenberg T, Bigelow GE, & Strain EC: Dose-related efficacy of levomethadyl acetate for treatment of opioid dependence - a randomized trial. *JAMA* 1997; 277:1945-1951.

Farré M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Camí J. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2002 Feb 1;65(3):283-90.

Gayle MO, Ryan CA, & Nazarali S: Unusual cause of methadone poisoning. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:486-487.

Glaizal M, Gazin V, Aymard I, Messina-Gourlot C, Richard N, Mallaret M, Saviuc P, de Haro L. Suicidal poisonings with methadone in France: results of a two year national survey by the Toxicovigilance network. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Nov;50(9):841-6. doi: 10.3109/15563650.2012.731510.

Glaizal M, Schmitt C, Tichadou L,, Hayek-Lanthois M, DeHaro L. Réponse à l'urgence et toxicovigilance : bilan de 11 ans de consultations du centre antipoison de Marseille (2002—2012). *Toxicologie Analytique & Clinique*, 2014, 26 : 87—98.

González-Saiz F, García-Valderrama Teresa. The Opiate Treatment Index (OTI) clinical interview: New evidence of its reliability and validity. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2012; 14(2): 19-34.

Green H, James RA, & Gilbert JD: Methadone maintenance programs - a two-edged sword? *Am J Foren Med Pathol* 2000; 21:359-361.

Haddad LM, Shannon MW, & Winchester JF: *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose* (3rd ed), W.B.Saunders Company, Philadelphia, PA, 1998.

Hazebroucq G, 1995. *Dorvault l'officine* 23 ème édition. Paris : Vigot. Chapitre Méthadone, 1073-1074.

Hendra TJ, Gerrish SP, & Forrest ARW: Fatal methadone overdose. *Br Med J* 1996; 313:481-482.

Hoffman RJ, Nelson L, & Hoffman RS: Life-threatening levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) overdose (abstract), EAPCCT XX International Congress, Amsterdam, The Netherlands, 2000.

Holtyn AF, Washington WD, Knealing TW, Wong CJ, Kolodner K, Silverman K. Behavioral factors predicting response to employment-based reinforcement of cocaine abstinence in methadone patients. *Transl Issues Psychol Sci.* 2016 Jun;2(2):192-202.

Jadidi N, Nakhaee N. Etiology of drug abuse: a narrative analysis. *J Addict.* 2014;2014:352835. doi: 10.1155/2014/352835. Epub 2014 Aug 26. PMID:25247105

Justo D.: Methadone-induced long QT syndrome vs methadone-induced torsades de pointes. *Arch Intern Med* 2006; 166(20):2288-2290.

Karch SB, Stephens BG. Toxicology and pathology of deaths related to methadone: retrospective review. *West J Med*. 2000 Jan;172(1):11-4.

Klimas J, Nosova E, Socías E, Nolan S, Brar R, Hayashi K, Milloy MJ, Kerr T, Wood E. Factors associated with discontinuation of methadone maintenance therapy (MMT) among persons who use alcohol in Vancouver, Canada. *Drug Alcohol Depend*. 2018 May 1;186:182-186. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.027. Epub 2018 Mar 23.

Kobek M, Jabłońska CH, Kulikowska J, Pieśniak D, Chowanieca CZ, Gąszczyk-Ożarowska Z. A rare case of lethal methadone intoxication of a 3-week-old infant. *Forensic Sci Int Suppl Series* 2009; 1:88–90.

Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med*. 2009 Mar 17;150(6):387-95. Epub 2009 Jan 19 PMID:19153406

Krook AL, Waal H, Hansteen V. Routine ECG in methadone-assisted rehabilitation is wrong prioritization. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2004 Nov 18;124(22):2940-1. Norwegian. PMID:15550974.

Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, et al: Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med* 2006; 166(12):1280-1287.

Lee AC & Lam SY: Nonaccidental methadone poisoning (letter). *Clin Pediatr* 2002; 41:365-366.

Macey TA, Weimer MB, Grimaldi EM, Dobscha SK, Morasco BJ. Patterns of care and side effects for patients prescribed methadone for treatment of chronic pain. *J Opioid Manag.* 2013 Sep-Oct;9(5):325-33. doi: 10.5055/jom.2013.0175.

Makkar JK, Jain K, Singh NP. The starting dose. *Reg Anesth Pain Med.* 2012 Jul-Aug;37(4):461-2; author reply 462. doi: 10.1097/AAP.0b013e3182580694. No

Manchikanti L, Manchukonda R, Pampati V, Damron KS. Evaluation of abuse of prescription and illicit drugs in chronic pain patients receiving short-acting (hydrocodone) or long-acting (methadone) opioids. *Pain Physician.* 2005 Jul;8(3):257-61.

Mitchell TB, Dyer KR, Newcombe D, Salter A, Somogyi AA, Bochner F, White JM. Subjective and physiological responses among racemic-methadone maintenance patients in relation to relative (S)- vs. (R)-methadone exposure. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Dec;58(6):609-17.

Naji L, Dennis BB, Bawor M, Varenbut M, Daiter J, Plater C, Pare G, Marsh DC, Worster A, Desai D, MacKillop J, Thabane L, Samaan Z. The association between age of onset of opioid use and comorbidity among opioid dependent patients receiving methadone maintenance therapy. *Addict Sci Clin Pract.* 2017 Mar 28;12(1):9. doi: 10.1186/s13722-017-0074-0.

Parpouchi M, Moniruzzaman A, Rezansoff SN, Russolillo A, Somers JM. Characteristics of adherence to methadone maintenance treatment over a 15-year period among homeless adults experiencing mental illness. *Addict Behav Rep.* 2017 Sep 23;6:106-111. doi: 10.1016/j.abrep.2017.09.001. eCollection 2017 Dec.

Peckham EM, Traynor JR. Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Mar;316(3):1195-201. Epub 2005 Nov 16.

Pedrero-Pérez EJ, MethaQoL G. Methadone dosage and its relationship to quality of life, satisfaction, psychopathology, cognitive performance and additional consumption of non-prescribed drugs. *Adicciones*. 2016 Jun 14;29(1):37-54. doi: 10.20882/adicciones.831.

Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:205–213.

Roux P, Michel L, Cohen J, Mora M, Morel A, Aubertin JF, Desenclos JC, Spire B, Carrieri PM; ANRS Methaville Study Group. Methadone induction in primary care (ANRS-Methaville): a phase III randomized intervention trial. *BMC Public Health*. 2012 Jun 28;12:488. doi: 10.1186/1471-2458-12-488.

Roux P, Lions C, Vilotitch A, Michel L, Mora M, Maradan G, Marcellin F, Spire B, Morel A, Carrieri PM; ANRS Methaville study group. Correlates of cocaine use during methadone treatment: implications for screening and clinical management (ANRS Methaville study). *Harm Reduct J*. 2016 Apr 5;13:12. doi: 10.1186/s12954-016-0100-7.

Sey MJ, Rubinstein D, & Smith DS: Accidental methadone intoxication in a child. *Pediatrics* 1971; 48:294-296.

Schoofs N, Riemer T, Bald LK, Heinz A, Gallinat J, Bempohl F, Gutwinski S. Methadone and levomethadone - dosage and side effects. *Psychiatr Prax*. 2014 Mar;41(2):82-7. doi: 10.1055/s-0033-1349627. Epub 2013 Nov 19.

Shields LB, Hunsaker JI, Corey TS, Ward MK, Stewart D. Methadone toxicity fatalities: a review of medical examiner cases in a large metropolitan area. *J Forensic Sci.* 2007 Nov;52(6):1389-95.

Smialek JE, Monforte JR, Aronow R, Spitz WU. Methadone deaths in children. A continuing problem. *JAMA* 1977; 238:2516–2517.

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. doi: 10.1136/bmj.j1550.

Tiras S, Haas V, Chevret L, et al: Nonketotic hyperglycemic coma in toddlers after unintentional methadone ingestion. *Ann Emerg Med* 2006; 48(4):448-451.

Torrents R, Picot C, Glaizal M, Courne MA, Schmitt C, Richard N, Simon N, Cardona F, de Haro L. Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(8):819-22. Epub 2015 Aug 4.

Torrents R, Simon N. 2016. *Traité d'addictologie* 2ème édition. Paris : Lavoisier. Chapitre 100 Pharmacologie des opiacés, de la cocaïne et des amphétamines, 703-70.

Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benjamin R, Glaser SE, Adlaka R, Patel S, Manchikanti L. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S5-S62

Vanagas G, Padaiga Z, Bagdonas E. Cost-utility analysis of methadone maintenance treatment in Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(4):286-92. PMID: 20571298

Vazquez V, Gury C, Laqueille X. Methadone: from pharmacokinetic profile to clinical pharmacology). *Encephale*. 2006 Jul-Aug;32(4 Pt 1):478-86.

Walton G, Nolan S, Sutherland C, Ahamad K. Sustained release oral morphine as an alternative to methadone for the treatment of opioid-use disorder post Torsades de Pointes cardiac arrest. *BMJ Case Rep*. 2015 Sep 21;2015. pii: bcr2015210239. doi: 10.1136/bcr-2015-210239. PMID:26392442.

Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med*. 2008 Apr;9(3):315-44.

Wilen SB, Ulreich S, & Rabinowitz JG: Roentgenographic manifestations of methadone-induced pulmonary edema. *Radiology* 1975; 114:51-55.

Wolff K: Characterization of methadone overdose: clinical considerations and the scientific evidence. *Ther Drug Monitor* 2002; 24:457-470.

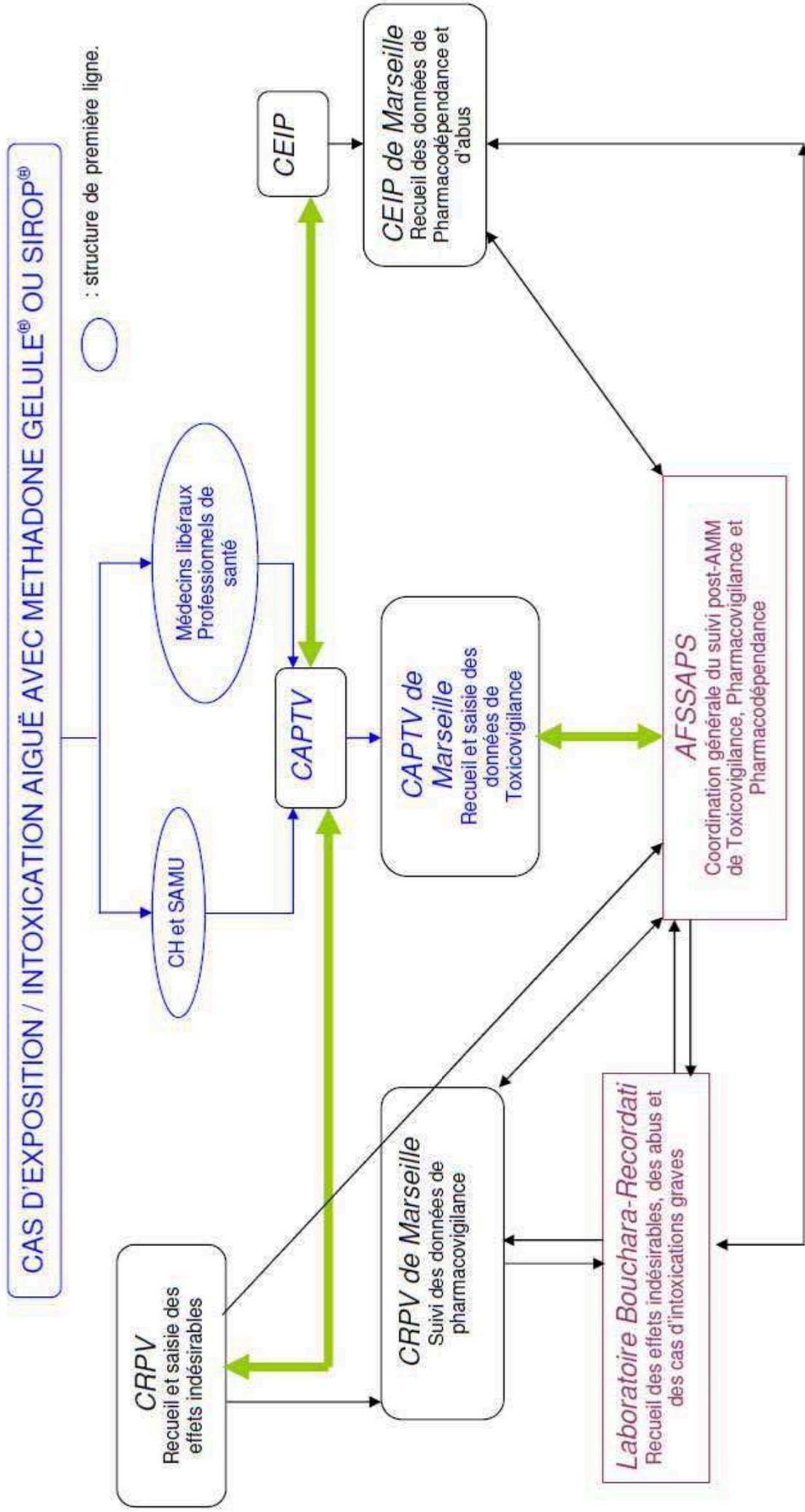
Wolff K, Rostami-Hodjegan A, Hay AW, Raistrick D, Tucker G. Population-based pharmacokinetic approach for methadone monitoring of opiate addicts: potential clinical utility. *Addiction*. 2000 Dec;95(12):1771-83.

Zador DA, Farrell M. Methadone tolerance testing in drug misusers: beyond the edge of safety. *BMJ*. 2006 Dec 2;333(7579):1172-3; author reply 1173. PMID:17139004.

X. Annexes

1. Logigramme

Recueil et transmission des cas d'exposition / intoxication aiguë (non thérapeutique) avec Méthadone gélule® ou sirop® :



2. Questionnaire pédiatrique

Annexe 2. Questionnaire Enfant et Adulte

Intoxications aiguës par Méthadone – PEDIATRIE

Informations générales

CAP de : N° dossier SICAP :
Nom du correspondant du CAP : Date d'appel :
Date d'intoxication : Heure d'intoxication : h mn
N° département du CH déclarant :

Patient

Age : Sexe : M F Poids (kg) :

Antécédents (si oui, préciser) :

- Neurologiques (notamment convulsions) :
- Cardiologiques (notamment troubles du rythme) :
- Pneumologiques :
- Hépatiques :
- Autres :

En cours au moment de l'appel

- Traitement :

Exposition

Circonstances

- Accident classique de l'enfant :
Si oui, la Méthadone® était-elle : à l'endroit habituel de stockage du traitement (si oui, lequel) :
 dans le blister ou dans le flacon de délivrance
 déconditionnée
- Délivrance intentionnelle par un adulte :
Si oui, la personne responsable de l'erreur est-elle la propriétaire du traitement : oui non
Si oui, avec quelle intention :
- Autre (préciser) :

Propriétaire du traitement

- Un membre de la famille (si oui, préciser lequel) :
 - Autre (préciser) :
- Ses caractéristiques : Age :
Délai entre la survenue de l'erreur et le début du traitement par le toxique en cause (Méthadone® gélule ou sirop) :
Délai entre la survenue de l'erreur et le début du traitement substitutif :

Toxiques

- Méthadone® gélule : Dosage : DSI :
 sirop : Dosage : DSI :
Autres toxiques (préciser le dosage et la DSI) :

Paraclinique

Bilan	Date et Heure du prélèvement	Résultats
<u>Toxicologique</u> <input type="checkbox"/> Dosage sanguin de Méthadone <input type="checkbox"/> Recherche urinaire de métabolites de Méthadone <input type="checkbox"/> Bilan toxique autre (préciser) :		
<u>Autres</u> (en cas de mesures répétées, privilégier le chiffre le plus éloigné de la normale et préciser la date de normalisation)		
<input type="checkbox"/> Bilan hépatique <input type="checkbox"/> Dosage de CPK <input type="checkbox"/> Gaz du sang <input type="checkbox"/> Glycémie <input type="checkbox"/> Ionogramme <input type="checkbox"/> Autre (préciser) :		

Clinique		
Symptômes	Date et Heure de survenue et durée du symptôme	Traitement (DCI, posologie et durée d'administration) et évolution sous traitement
<u>Neurologiques</u> <input type="checkbox"/> Convulsions <input type="checkbox"/> Somnolence <input type="checkbox"/> Coma (si oui, préciser le score de Glasgow le plus bas relevé) : <input type="checkbox"/> Myosis <input type="checkbox"/> Autre (préciser) :		
<u>Cardio-vasculaires</u> <input type="checkbox"/> Bradycardie (si oui, préciser la plus basse fréquence relevée) : <input type="checkbox"/> Hypotension artérielle (si oui, préciser la plus basse TA relevée) : <input type="checkbox"/> Troubles du rythme (si oui, préciser la nature) : <input type="checkbox"/> Allongement du QT (si oui, préciser la valeur la plus élevée) : <input type="checkbox"/> Collapsus <input type="checkbox"/> Autre (préciser) :		
<u>Respiratoires</u> <input type="checkbox"/> Dépression respiratoire (si oui, préciser la plus basse fréq. resp. relevée) : <input type="checkbox"/> Oedème pulmonaire <input type="checkbox"/> Autre (préciser) :		
<u>Autres</u> <input type="checkbox"/> Nausées - vomissements <input type="checkbox"/> Troubles psycho-comportementaux (si oui, préciser la nature) : <input type="checkbox"/> Autre (préciser) :		

Prise en charge et Evolution
<u>Prise en charge</u> Date, Heure et Nature de la structure de prise en charge initiale : En cas d'hospitalisation : nombre de jours d'hospitalisation : <u>Issue</u> <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> Complications ou séquelles (si oui, préciser) : <input type="checkbox"/> Décès Date et Heure du décès : Cause :

Commentaires

**Fiche à envoyer sans délai par Fax aux Docteurs Isabelle AYMARD ou Luc de HARO,
CAP/CTV de Marseille au 04.91.74.41.68 MERCI**

3. Flyers pédiatriques

Votre médecin vous a prescrit de la méthadone sous forme de gélule. Comme le sirop que vous preniez précédemment, ce médicament vous est destiné, et à vous seulement.

Attention aux enfants : Le risque de décès est très important en cas d'ingestion accidentelle. Depuis la mise à disposition de la méthadone en gélules, plusieurs cas d'intoxication ont été rapportés chez des enfants laissés sans surveillance et ayant ingéré, dans la majorité des cas, une gélule préalablement sortie de son emballage.

Ainsi, pour éviter tout risque d'accident :

- ◇ tenez toujours votre traitement hors de portée et de vue des enfants,
- ◇ ne sortez jamais à l'avance les gélules de leur emballage,
- ◇ ne prenez pas votre médicament devant les enfants.

Par ailleurs, la prise de ce médicament peut également avoir des conséquences graves, voire mortelles pour les adultes n'ayant pas l'habitude de consommer des opiacés.

Si vous pensez qu'un enfant ou un adulte a pris accidentellement une ou des gélules de Méthadone, contactez IMMEDIATEMENT un service d'urgence : 15 (SAMU), 18 (POMPIERS) ou 112 (TOUTES URGENCES médicales, incendie, sécurité).

Essayer de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours.

La période critique se situe 1 à 4 heures après la prise. Les signes d'intoxication ne surviennent pas immédiatement après une prise et leur absence, en cas de prise avérée ou suspectée, ne doit pas être considérée comme rassurante.

Chaque gélule contient des agents gélifiants qui rendent très difficile sa transformation en un liquide injectable. En cas de tentative d'injection, vous prenez le risque de détériorer vos veines, et de mettre votre vie en danger.

En cas de mésusage, votre médecin pourra suspendre la prescription de ces gélules de méthadone et vous prescrire à nouveau le sirop de méthadone ou un autre traitement de substitution.

Le risque de décès est important en cas d'ingestion accidentelle de méthadone par un enfant.

Sortir les gélules du blister seulement au moment de la prise et pas à l'avance



4. Rapport intoxications par la méthadone gélule et sirop

COMITE DE COORDINATION DE TOXOVIGILANCE

Président : Dr Jacques MANEL (CAPTV Est)
Dr Marie DEGUIGNE (CAPTV Angers), Dr Magali LABADIE (CAPTV Bordeaux),
Dr Monique Mathieu (CAPTV Lille), Pr Nicolas Simon (CAPTV Marseille),
Dr Christine Tournoud (CAPTV Est), Pr Nicolas Franchitto (CAPTV Toulouse)

Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (Anses)
CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Est, CAPTV Paris,
CAPTV Toulouse

ANSM, Anses, Santé Publique France, MSA, DGS

INTOXICATIONS PAR LA METHADONE AP-HP® GELULE ET SIROP Etude rétrospective sur les données SICAP 4 ans avant (15/10/2010 au 15/10/2014) et 3 ans après (16/10/2014 au 15/10/2017) l'allongement à 28 jours de la durée maximale de prescription de la forme gélule.

Rapporteur :

Luc de Haro, CAPTV de Marseille

Tel : 04 91 75 25 25 ; email : luc.deharo@ap-hm.fr

Romain Torrents et Mathieu Glaizal, CAPTV de Marseille

Groupe de travail « Interface avec le réseau de Toxicovigilance »

Coordination : Emilie Alliez (ANSM)
Experts : Patricia Boltz (CAPTV Est), Alexandra Boucher (CEIP-A Lyon), Marie Deguigne (CAPTV Angers),
Nicolas Franchitto (CAPTV Toulouse), Valérie Gibaja (CEIP-A Nancy),
Luc de Haro (CAPTV Marseille), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Anne-Marie Patat (CAPTV Lyon),
Fanny Pelissier (CAPTV Toulouse), Françoise Penouil (CAPTV Bordeaux),
Christine Tournoud Goichot (CAPTV Est).

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prise en charge et de suivi de dossiers. L'identification des agents présents dans la Base nationale des produits et compositions (BNPC), l'extraction et l'analyse des cas de la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) ont été effectuées par le Dr. Mathieu Glaizal. L'analyse des cas a été réalisée par les docteurs Romain Torrents et Luc de Haro.

Ce rapport a été relu par les docteurs Juliette Bloch et Sandra Sinno-Tellier (Anses) le

Validation

Ce rapport a été relu et validé au titre du CCTV par

Diffusion

Anses

Ansm

Site des CAP

DGCCRF

DGS

DGT

Acronymes

Anses : Agence nationale de sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé.

BNCI : Base nationale des cas d'intoxication

CAPTIV : Centre antipoison et de Toxicovigilance

CCTV : Comité de coordination de toxicovigilance

DSI : Dose supposée ingérée

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DGS : Direction générale de la santé

DGT : Direction générale du travail

PSS : Poisoning severity score (score de gravité)

SICAP : Système d'information commun des centres antipoison

SGT : Score de gravité en Toxicovigilance

Résumé

Contexte. Suite à la modification de la durée de prescription de la forme gélule de méthadone (allongement à 28 jours maximum) en octobre 2018, l'ANSM a produit une saisine demandant au réseau des CAPTV de France de présenter leur expérience 4 ans avant et 3 ans après cette modification.

Objectif. Identifier et décrire les éventuelles évolutions des expositions à la méthadone au niveau national au cours des 7 années d'étude.

Méthodes. Etude descriptive rétrospective des cas d'exposition à la méthadone colligés par le réseau des CAP français entre le 15/10/2010 et le 15/10/2017.

Résultats. 1415 dossiers analysés dont 24% d'exposition à la méthadone seule (cas statistiquement moins graves). 58% des dossiers colligés les 4 années avant et 42% des dossiers colligés les 3 années après l'allongement, avec plus de gélule et moins de sirop en seconde période et plus de patients non traités par la méthadone (exposés hors prescription); plus d'addictions et moins de TS en seconde période.

Deux circonstances majeures : Addictions 47% et comportement suicidaires 41%. Lors des contextes suicidaires, plus de femme, plus d'utilisation de la forme gélule, plus de patients en cours de traitement par la méthadone, plus d'association avec des benzodiazépines et/ou avec d'autres psychotropes, le plus souvent à domicile. Lors des contextes d'addiction, plus d'hommes non traités (obtention méthadone hors prescription), plus d'association avec le cannabis et/ou l'héroïne et/ou la cocaïne et/ou la buprénorphine, plus de coma et/ou d'apnées/bradypnée. La gravité évaluée selon plusieurs méthode est plus élevée lors des contextes d'addiction que lors des contextes suicidaires, avec quatre fois plus de décès lors d'addictions, et ce malgré une DSI statistiquement plus élevée pour les TS que pour les addictions.

45% forme gélule, 35% forme sirop, reste non précisé. De nombreux items non significatifs confirmant les données des études précédentes (peu ou pas de différence significative entre les expositions aux deux formes de méthadone).

9% de décès (126 dossiers pour la série entière, soit 7% des intoxications médicamenteuses mortelles colligées au cours de la même période par les CAP de France). Facteurs prédictifs de décès : circonstance addiction, forme méthadone sirop, présence de coma, de bradypnée ou de troubles cardiovasculaires, non utilisation de la naloxone.

Introduction :

Suite à la saisine de l'Ansm de Mars 2015 demandant au groupe de travail « Interface avec le réseau de Toxicovigilance » d'évaluer les éventuels impacts sur les intoxications par la méthadone au niveau national de l'allongement de la durée maximale de prescription de la forme gélule (uniquement pour cette forme) à 28 jours à partir du 18 octobre 2014, il a été décidé d'étudier de façon rétrospective les données du SICAP quatre années avant cette date, puis trois années après cette date.

Méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) des centres antipoison de France avec l'item « méthadone » codé comme agent impliqué dans l'exposition toxique. L'interrogation de la base BNCI a donc été limitée à cet item « méthadone » croisé avec les dates d'étude précisées dans la saisine de l'ANSM. L'ensemble des dossiers répondant aux critères (dossiers de RTU – Réponse téléphonique en urgence- et dossiers hors RTU) a été extrait sous format pdf. Une grille de saisie sur logiciel Access 2007® a été réalisée et les données de chaque dossier « méthadone » ont été saisies. Un seul médecin a lu, analysé, puis saisi l'ensemble des dossiers sélectionnés, puis une seconde saisie a été effectuée de façon indépendante par le même médecin dans une seconde base. Les 2 bases de cas Access 2007® ont ensuite été comparées. Les 8.8% de divergence de saisie des cas ont été corrigés après relecture par le même médecin qui a effectué la saisie associé à un second médecin pour que le codage définitif de ces dossiers divergents puisse faire l'objet d'une correction à deux. La base ainsi consolidée a été analysée grâce au logiciel IBM SPSS v20. Une analyse statistique descriptive a été conduite pour toutes les variables : fréquences, moyennes et écart-types. Tous les pourcentages sont calculés, présentés en colonne et sans tenir compte des données manquantes. Les associations entre variables qualitatives ont été mesurées par le test du Chi-2. Un test de Student ou une analyse de variance ont été réalisés pour les variables quantitatives. Pour l'ensemble des tests réalisés, le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Inclusion : Dossiers d'intoxication de la BNCI impliquant un ou plusieurs patients humains et pour lesquels l'item « méthadone » est codé comme agent en cause dans l'intoxication. La date d'intoxication doit correspondre à une des 2 périodes d'étude choisies (et non la date de saisie des dossiers dans la BNCI). Les dossiers colligés par une RTU (Réponse Téléphonique en Urgence) ainsi que les dossiers dits « hors RTU » (dossiers colligés par les centres antipoison via d'autres sources que l'unité de RTU) sont inclus. Contrairement aux études précédentes centrées sur les différences entre les formes gélule versus sirop, pour cette étude rétrospective les dossiers pour lesquels la forme galénique n'est pas connue peuvent être inclus s'ils correspondent aux autres critères (objectifs descriptifs distincts des saisines précédentes de l'ANSM).

Exclusion : Intoxications animales ; Intoxications pédiatriques accidentelles (sujet d'une autre étude ; attention : les intoxications pédiatriques volontaires – contextes suicidaires ou d'addiction – sont inclus dans l'étude) ; dossiers doublons ; dossiers sans exposition à la méthadone (demandes de renseignement, demandes préventives).

Définition des circonstances :

Addiction = utilisation de la méthadone dans un but récréatif, de mésusage.

Comportement suicidaire = utilisation de la méthadone dans un but auto-agressif et à des fins suicidaires.

Erreurs thérapeutiques = exposition à la méthadone à des doses non prescrites lors d'erreurs de prise, ou association à la méthadone hors AMM avec d'autres médicaments ayant engendré une symptomatologie (essentiellement association au Révia®).

Accidents = exposition à la méthadone accidentelle ou défaut de perception du risque de personnes adultes handicapées.

Volontaires autres = mauvaises blagues ou criminelles.

La gravité a été cotée selon le « Poisoning severity score » (PSS) en 5 niveaux :

- intoxication nulle (pas d'intoxication) ;
- intoxication minimale (signes généraux sans gravité tels myosis, somnolence, nausées...)
- intoxication modérée (présence de signes généraux modérés tels coma (score de Glasgow entre 7 et 14 inclus), crise convulsive isolée, troubles cardiaques modérés...)

- intoxication grave (présence de signes généraux pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels un arrêt respiratoire ou une torsade de pointe) ;
- intoxication mortelle.

En complément de la méthode de cotation de la gravité susmentionnées, la méthode de cotation des CAPTV français (« Score de gravité en toxicovigilance » (SGT)) a été utilisée. En effet, un des inconvénients de la méthode PSS validée au niveau international est de sous-estimer la gravité potentielle d'une intoxication en ne prenant pas en compte le risque potentiel. Pour exemple : un enfant ingère une dose inconnue de méthadone ; aux urgences, il présente lors de la surveillance médicale une baisse de la fréquence respiratoire et il est immédiatement traité par l'antidote, avec une évolution favorable. A aucun moment le pronostic vital de cet enfant, pris en charge de façon rapide et adéquate, n'aura été mis en jeu. Sa cotation PSS, basée sur les faits cliniques, est alors de niveau 2 (intoxication minime). Cependant, le même enfant sans prise en charge médicale (conséquence directe de la réactivité des parents) aurait présenté un arrêt respiratoire au domicile avec rapide mise en jeu du pronostic vital. Pour pallier cette lacune, la méthode de cotation des CAPTV français inclut l'évaluation du risque potentiel ? Les 5 niveaux de cotation sont les suivants :

- . SGT0 = exposition sans signe clinique ;
- . SGT1 = signes cliniques présents sans prise en charge médicale indispensable ;
- . SGT2 = signes cliniques présents avec prise en charge médicale indispensable mais sans mise en jeu du pronostic vital ;
- . SGT3 = mise en jeu du pronostic vital sans traitement adapté et/ou incapacité séquellaire supérieure à 25% ;
- . SGT4 = intoxication mortelle.

I – Résultats : description de la série entière :

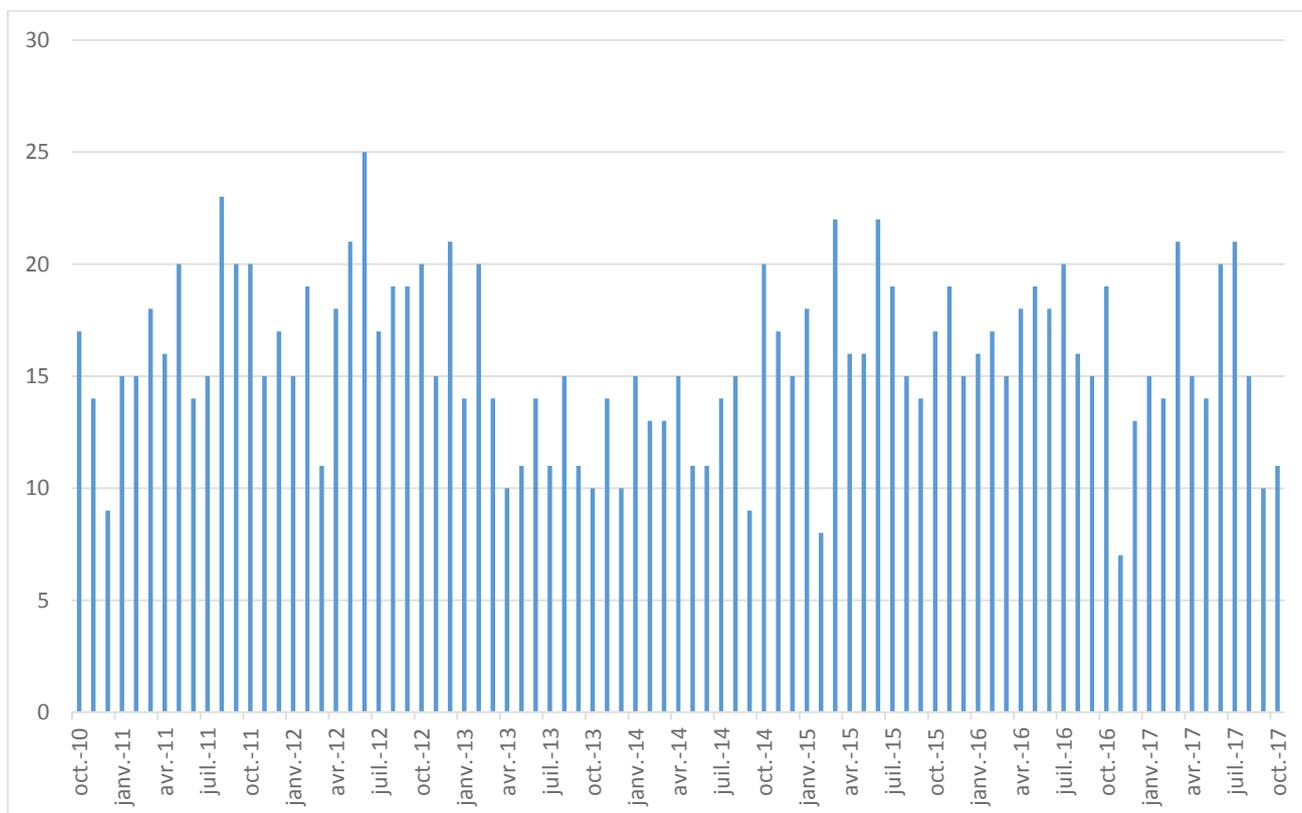
1740 dossiers dans la BNCI avec l’item « méthadone » au cours des périodes étudiées ;

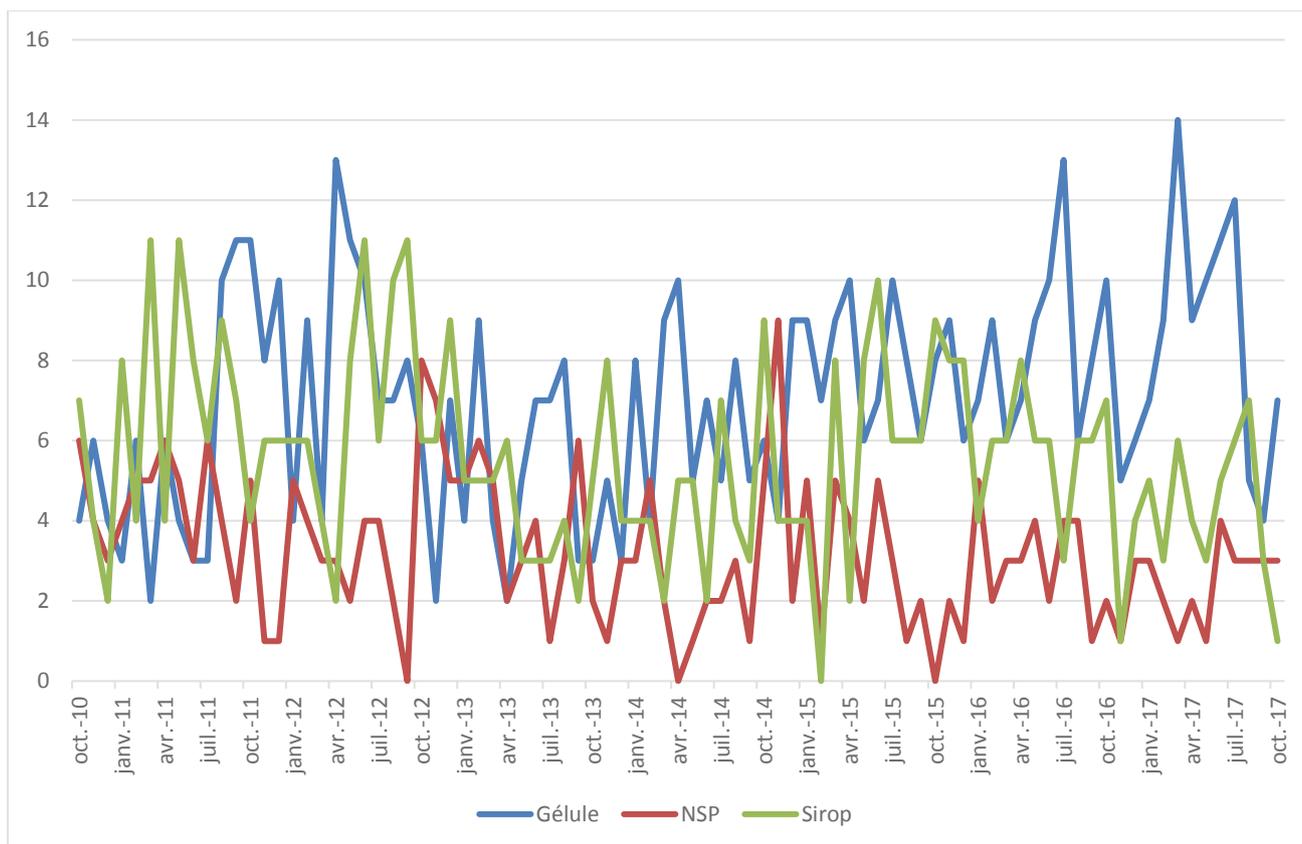
➔ dont **134** dossiers d’accidents pédiatriques incluant 59 dossiers du 15/04/2014 au 15/10/2017 (non encore étudiés), 75 dossiers du 15/04/2010 au 15/04/2014 (correspondant à 56 dossiers inclus dans l’étude prospective pédiatrique déjà publiée).

➔ dont **134** dossiers exclus correspondant à des doublons ou des dossiers sans exposition à la méthadone.

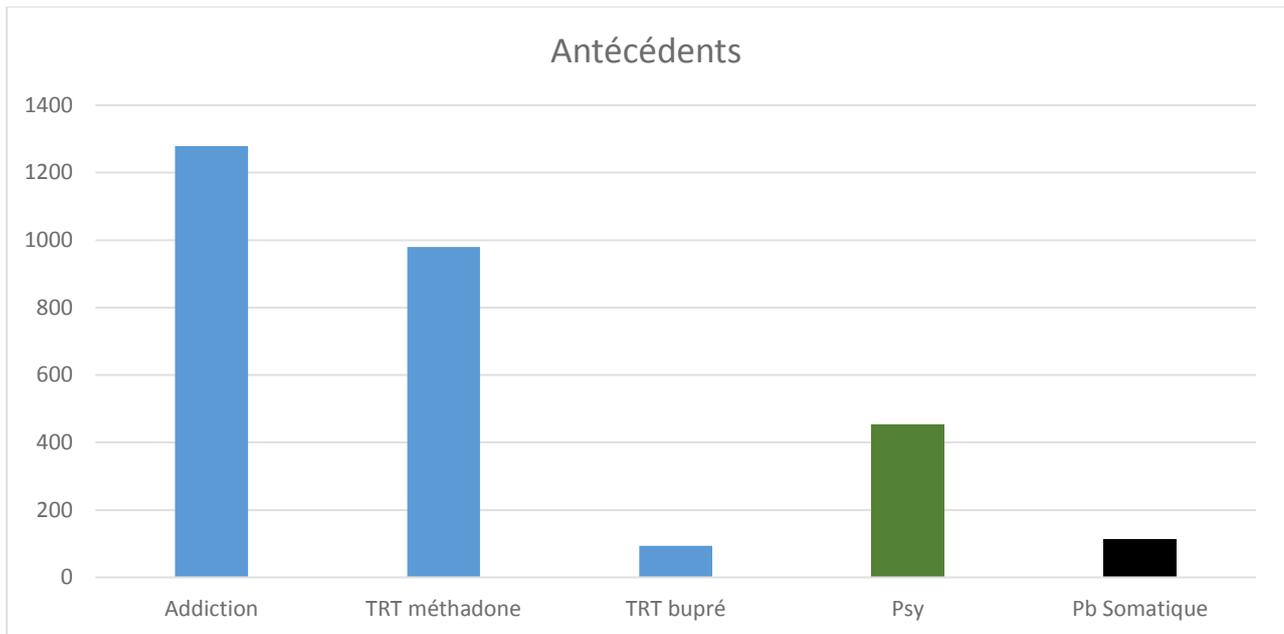
➔ dont **57** dossiers de demandes de renseignements ou de prévention auprès d’un centre antipoison sans qu’il y ait eu de surdosage ou d’accident.

1415 dossiers sont analysés. La répartition chronologique de ces 1415 cas par date d’exposition est la suivante (première figure : répartition globale, seconde figure : répartition en fonction de la forme galénique) :



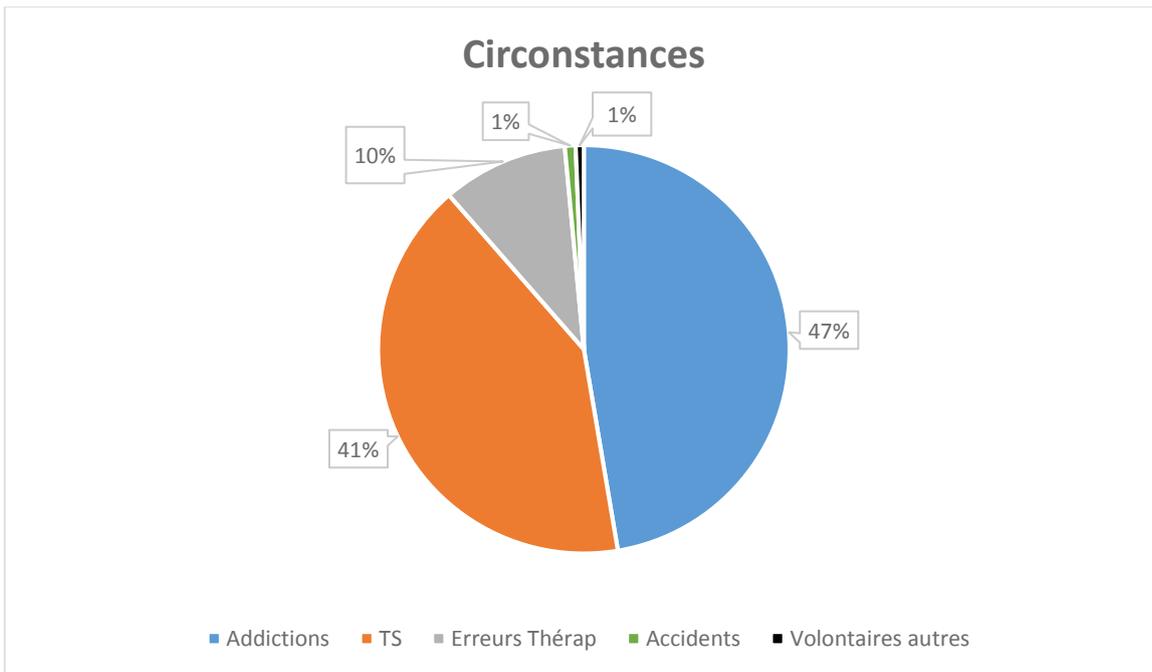


Ces 1415 dossiers ont impliqué 1001 hommes et 414 femmes. L'âge moyen pour 1414 personnes (1 donnée manquante) est de 34 +/- 10 ans avec des extrêmes allant de 10 ans (début des contextes suicidaires et d'addiction) à 74 ans (erreur thérapeutique). Les dossiers hors RTU sont au nombre de 168 et sont répartis de façon régulière au cours de l'étude rétrospective, constituant un bruit de fond. On note parmi les antécédents des patients une addiction à un produit illicite pour 1279 dossiers (90%) avec un traitement en cours par méthadone pour 980 dossiers (69%) ou par buprénorphine haut dosage pour 94 dossiers (7%), des problèmes psychiatriques en cours de suivi pour 454 patients (32%), des problèmes somatiques notables pour 112 patients (8%, soit une population globalement en bonne santé).

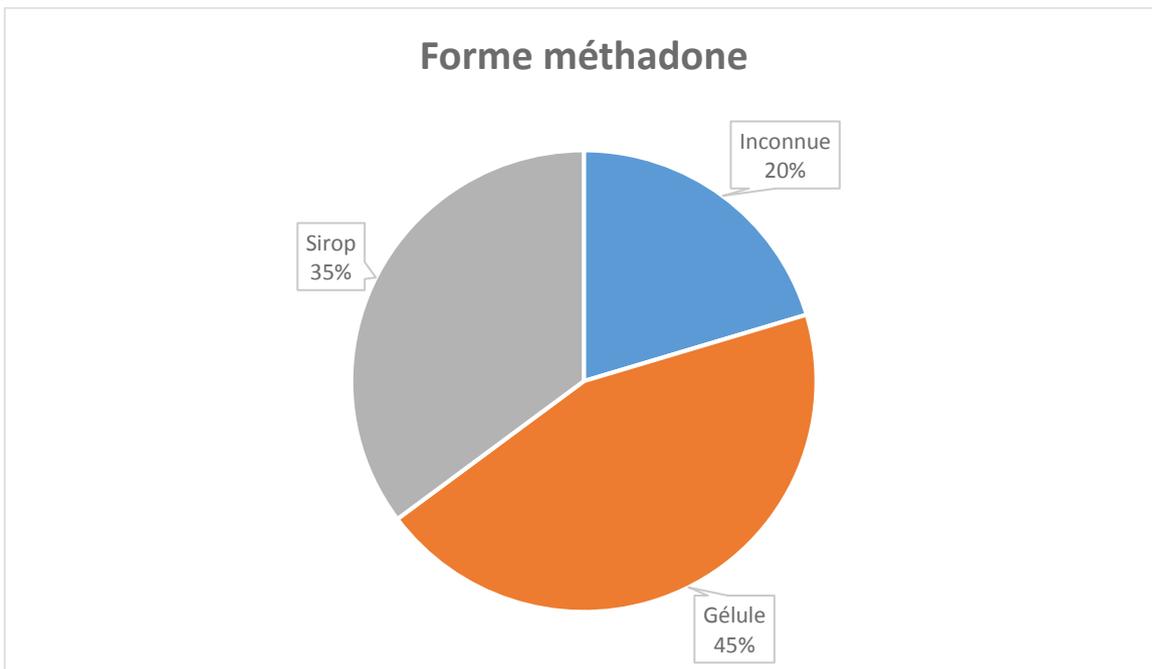


L'étude des circonstances : contextes d'addiction 670 dossiers, contextes suicidaires 584 dossiers, erreurs thérapeutiques 140 dossiers, contextes accidentels (dont défaut de perception du risque de personnes adultes handicapées) 12 dossiers et contextes volontaires autres (dont criminels) 9 dossiers.

Quelques détails concernant les 140 dossiers d'erreur thérapeutique sur lesquels nous ne reviendrons plus : ces dossiers ont concerné 49 cas de syndrome de manque suite à une association contre indiquée avec la spécialité Revia® ; 68 cas d'erreurs de dose quotidienne de méthadone ingérée chez des patients traités et 23 cas d'ingestion de méthadone chez des patients non traités (confusion avec d'autres médicaments, dont 7 à l'hôpital et 2 en prison). Tous les patients parmi ces 140 cas ont guéri, 7 seulement ont été traités par naloxone (5 patients traités par méthadone lors d'erreur de dose, 2 patients non traités par méthadone avec erreur de distribution à l'hôpital) et 3 ont été intubés/ventilés (2 erreurs de dose chez des patients traités par méthadone, 1 patient non traité avec erreur de distribution à l'hôpital).



La forme galénique n'est pas précisée pour 288 dossiers. La méthadone est sous forme gélule dans 629 dossiers et sous forme sirop dans 498 dossiers.

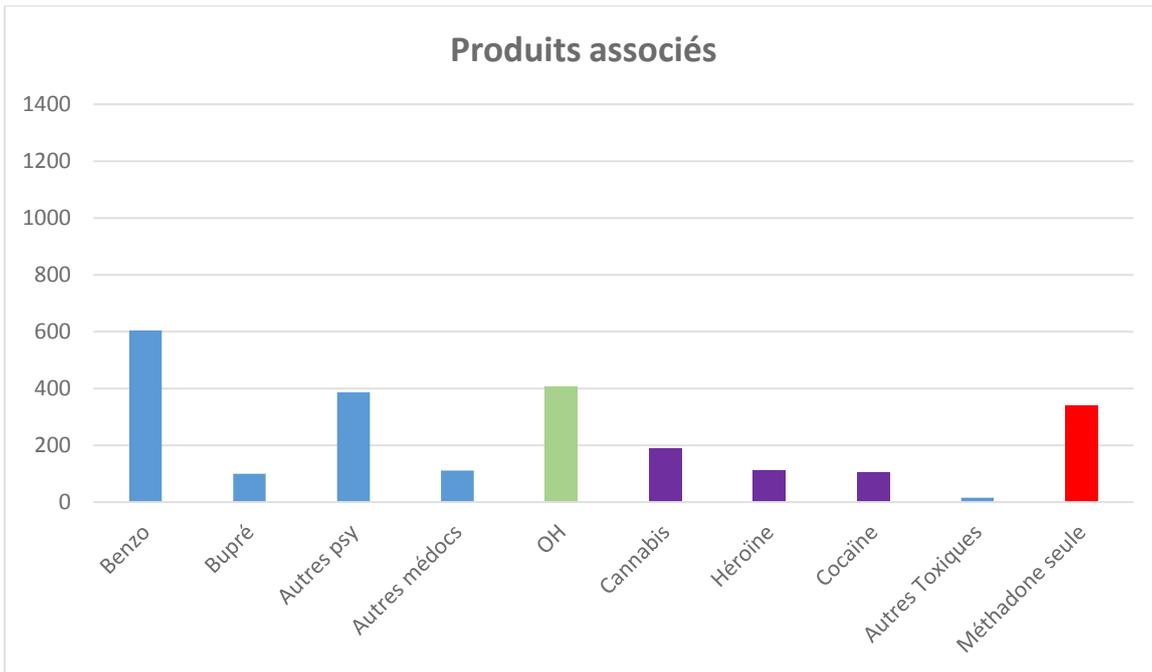


La dose supposée ingérée (DSI) est précisée dans 747 dossiers sur 1415 (53%). La moyenne de la DSI est de 179 mg +/- 264. Il existe une différence significative ($p < 0.01$) si l'on compare les moyennes de la DSI en fonction des circonstances (doses ingérées plus élevées lors des comportements suicidaires que lors des addictions, et bien moindre lors des erreurs thérapeutiques et à fortiori lors des accidents).

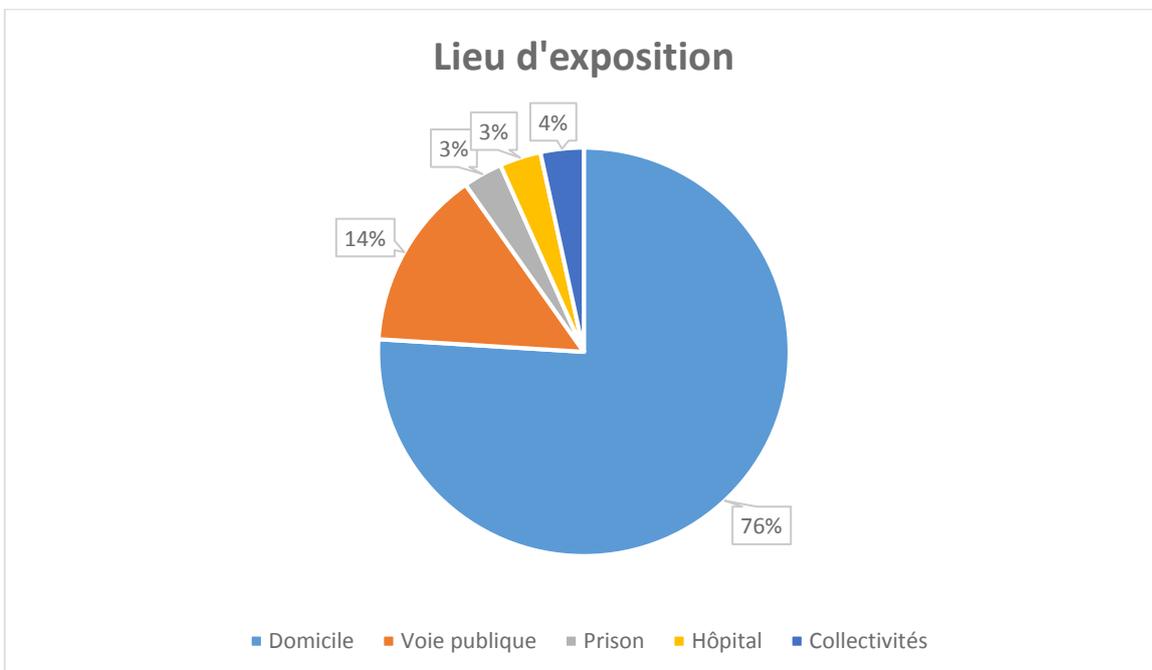
Circonstances	n	Moyenne DSI en mg (écart type)
TS	318	251 (+/- 346)
Addictions	301	141 (+/- 187)
Volontaires autres	4	120
Erreurs thérapeutiques	119	88 (+/- 69)
Accidents	5	34
Série entière	747	179 (+/- 264)

Produits impliqués : La méthadone est le seul produit impliqué dans 338 dossiers soit 24% de la série. Pour les autres observations, les produits associés lors des intoxications sont le plus souvent des médicaments (des benzodiazépines, d'autres psychotropes – essentiellement des antidépresseurs- et/ou de la buprénorphine haut dosage). L'alcool est présent dans 241 cas soit 29%, ainsi que des produits illicites comme du cannabis, de l'héroïne et/ou de la cocaïne. A noter que dans 8 dossiers (moins de 1% des dossiers), d'autres toxiques type caustiques ou produits ménagers ont été associés dans un but suicidaire.

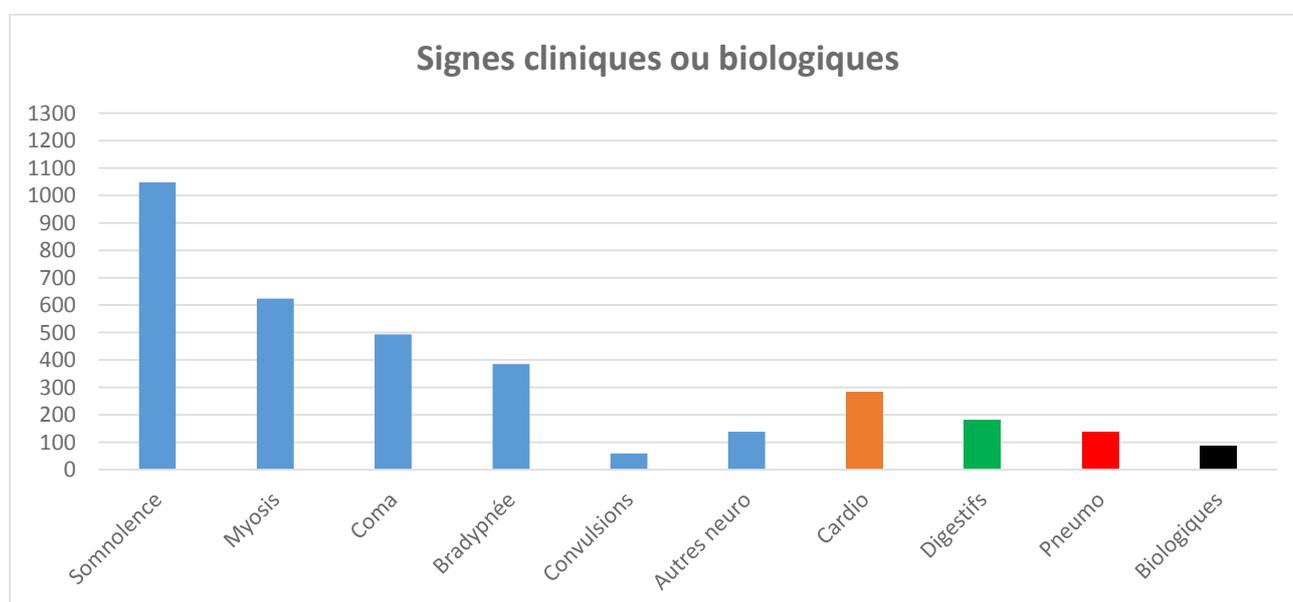
Produits associés	n (%)
Aucun (méthadone seule)	338 (24%)
Benzodiazépines	604 (43%)
Buprénorphine hauts dosages	100 (7%)
Autres psychotropes	386 (27%)
Médicaments non psychotropes	111 (8%)
Autres produits (caustiques, produits ménagers...)	15 (1%)
Alcool	405 (29%)
Cannabis	188 (13%)
Cocaïne	112 (8%)
Héroïne	105 (7%)



Le lieu d'exposition à la méthadone est le plus souvent le domicile, mais aussi la voie publique. Viennent ensuite le milieu carcéral, l'hôpital et enfin une collectivité tel un foyer d'accueil.



Le tableau clinique est étudié pour 1313 dossiers (pas de tableau clinique pour les 102 cas de décès avant prise en charge médicale sur les 126 décès colligés dans cette série – 74 dossiers sur ces 102 sont des dossiers hors RTU, voir partie évolution). Il est bien entendu possible d’avoir plusieurs signes cliniques par patient. Les symptômes rapportés sont principalement neurologiques (sommolence, myosis, coma, bradypnée/apnée, convulsions, syndrome de sevrage lors d’association avec la buprénorphine ou avec le Revia®). Viennent ensuite des troubles cardiaques (troubles de la tension artérielle, troubles de la fréquence ou du rythme cardiaque), des troubles digestifs (vomissements essentiellement), des troubles respiratoires (principalement pneumopathies d’inhalation) et des perturbations biologiques assez importantes pour être signalées au centre antipoison (principalement rhabdomyolyse ou syndrome inflammatoire lors de complications infectieuses).



Signes cliniques ou biologiques	n (% sur 1313 dossiers avec tableau clinique)
Somnolence	1047 (80%)
Myosis	624 (48%)
Coma	493 (38%)
Bradypnée / apnées	385 (29%)
Convulsions	59 (4%)
Autres signes neurologiques	138 (10%)
Troubles cardiaques	282 (21%)
Troubles digestifs	181 (14%)
Troubles respiratoires	137 (10%)
Anomalies biologiques notables	87 (7%)

Si l'on détaille la dose supposée ingérée en mg en fonction des signes cliniques observés, on constate que les patients qui ont présenté un myosis et/ou un coma et/ou des bradypnées/apnées ont une DSI significativement plus élevée. Ce n'est pas le cas pour les autres signes observés, peut-être à cause des effectifs plus réduits pour certains symptômes.

DSI en mg par Signe	Signe présent, n	Moyenne (Ecart type)	Mini Maxi	Signe absent, n	Moyenne (Ecart type)	Mini Maxi	p
Somnolence	585	181 (264)	2 / 2400	162	170 (267)	3 / 2460	NS
Myosis	317	229 (330)	10 / 2460	430	142 (195)	2 / 1680	< 0.05
Coma	190	284 (385)	10 / 2460	557	143 (195)	2 / 1680	< 0.05
Bradypnée	153	281 (407)	15 / 2460	594	153 (205)	2 / 1680	< 0.05
Convulsions	18	256 (316)	25 / 1200	729	176 (263)	2 / 2640	NS
Autres neuro	85	130 (209)	4 / 1400	662	185 (270)	2 / 2460	NS
Cardio	108	214 (253)	10 / 1400	639	173 (266)	2 / 2460	NS
Digestifs	122	154 (276)	4 / 1700	625	183 (262)	2 / 2460	NS
Respiratoires	42	185 (275)	10 / 1200	705	178 (264)	2 / 2460	NS
Biologiques	34	221 (295)	10 / 1200	713	177 (263)	2 / 2460	NS

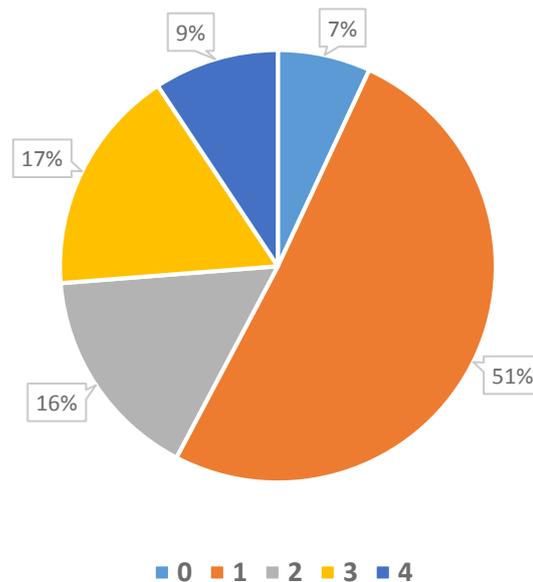
De même, il n'y a pas de différence significative si l'on étudie la DSI pour les expositions à la méthadone seule versus les expositions à la méthadone associée à au moins un autre toxique.

DSI en mg	n	Moyenne (Ecart type)	Mini Maxi	p
Méthadone seule	254	182 (233)	2 / 2460	0.8
Méthadone associée	493	177 (279)	5 / 1680	

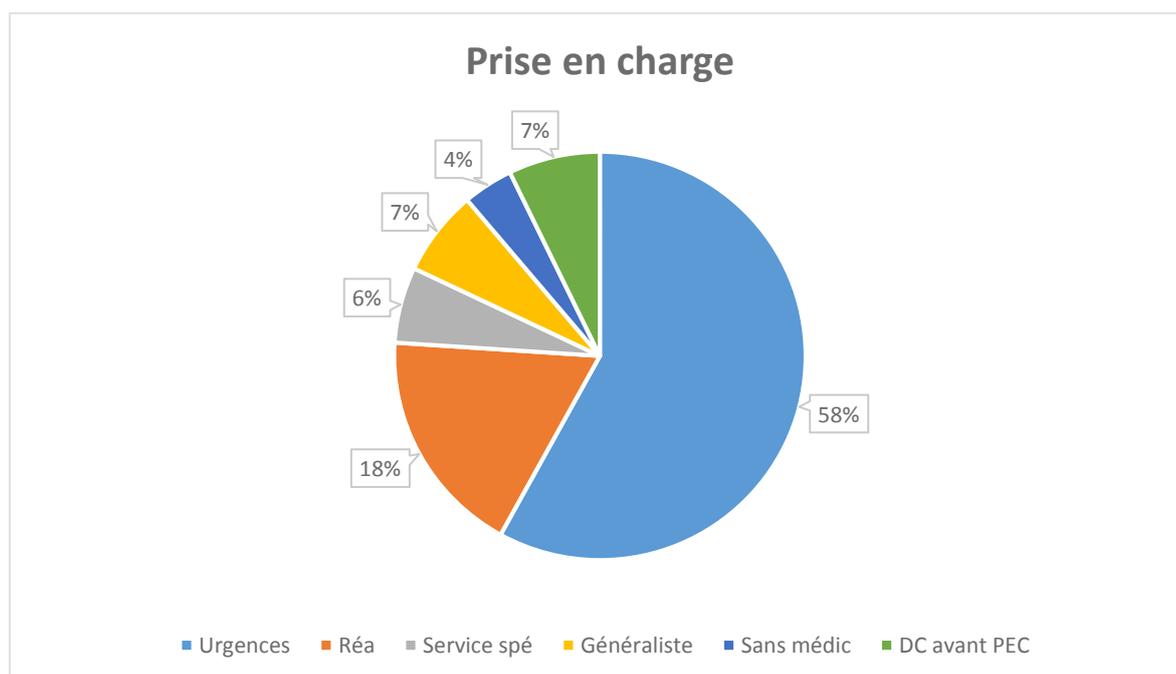
L'étude de la gravité des intoxications selon la PSS et selon le SGT est précisée dans le tableau suivant. Il existe une différence significative si l'on compare la gravité des intoxications avec la méthadone seule avec la série entière ($p < 0.01$, test du Chi carré) ainsi qu'avec les intoxications avec la méthadone associée à un ou plusieurs toxiques ($p < 0.01$, test du Chi carré), confirmant que les intoxications sont plus graves lorsque la méthadone est associée à d'autres produits (alors que les données précédentes montrent qu'il n'y a pas de différence concernant la dose supposée ingérée pour les intoxications à la méthadone seule versus la méthadone associée).

PSS		SGT	
338 dossiers avec méthadone seule			
0	51 (15%)	0	51 (15%)
1	184 (54%)	1	179 (53%)
2	53 (16%)	2	54 (16%)
3	45 (13%)	3	49 (14%)
4	5 (2%)	4	5 (2%)
1077 dossiers avec méthadone associée à au moins un autre produit			
0	47 (4%)	0	47 (4%)
1	538 (51%)	1	535 (50%)
2	175 (16%)	2	180 (17%)
3	196 (18%)	3	194 (18%)
4	121 (11%)	4	121 (11%)
Série entière, n = 1415 dossiers			
0	98 (7%)	0	98 (7%)
1	722 (51%)	1	714 (50%)
2	228 (16%)	2	234 (17%)
3	241 (17%)	3	243 (17%)
4	126 (9%)	4	126 (9%)

Score PSS série entière, n = 1415



Lieux de prise en charge des patients : les patients ont principalement été pris en charge aux urgences hospitalières (821 dossiers), et en unités de soins intensifs pour 255 dossiers. Viennent ensuite des services hospitaliers spécialisés tels des services de psychiatrie ou de pédiatrie (gravité moindre) pour 85 dossiers. L'intoxication n'a pas nécessité d'hospitalisation pour 152 dossiers, avec 96 consultations auprès d'un praticien généraliste de ville et 56 dossiers sans aucune médicalisation. Pour 102 dossiers (dont 74 dossiers hors RTU), le décès du patient a été constaté avant toute médicalisation.

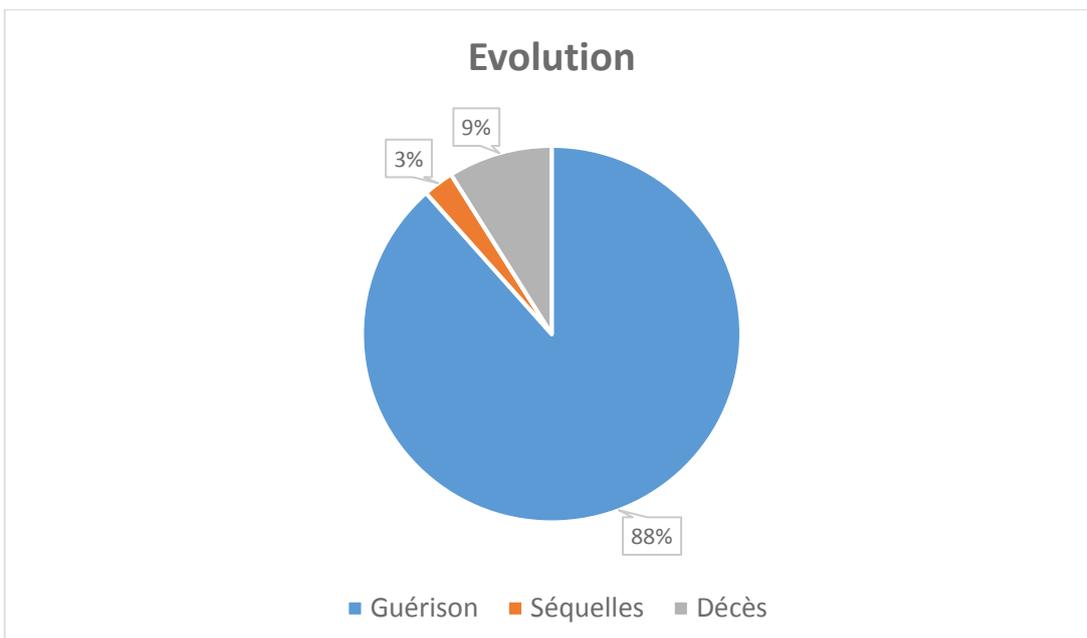


Thérapeutique : Pour 102 patients décédés avant toute prise en charge, il n'y a eu aucun traitement proposé. Pour les 1313 patients vivants à la prise en charge, l'antidote naloxone a été utilisé pour 331 patients (25% des 1313 patients) et une intubation/ventilation a été pratiquée pour 224 patients (17%).

Durée d'hospitalisation : 1161 patients sur 1313 patients vivants à la prise en charge sont passés par l'hôpital (urgences ou service spécialisé ou unité de soins intensifs). Pour 358 patients, la durée d'hospitalisation a été supérieure à 24 heures, soit 31% des patients qui sont passés par l'hôpital. Pour ces 358 observations, la moyenne de la durée d'hospitalisation est de 2.76 jours +/- 2.9 jours, avec des extrêmes allant de 1 à 34 jours. Il n'existe pas de différence significative sur la durée d'hospitalisation en fonction des circonstances pour la série entière, mais aussi si l'on étudie les intoxications par la méthadone seule ou la méthadone associée à d'autres toxiques.

Circonstances	Addict.	TS	Err Thér.	Accident	Autre volont.	Totaux	p
Méthadone seule, n et moyenne hospitalisation en Jour (ET)	39	28	6	2	1	76	0.5 NS
	3.08 (2.6)	2.89 (3.09)	1.17	1	1	2.78 (2.68)	
Méthadone associée, n et moyenne hospitalisation en Jour (ET)	146	127	8	1	0	282	0.8 NS
	2.8 (3.5)	2.72 (2.33)	2	5	/	2.75 (2.98)	
Série entière, n et moyenne hospitalisation en Jour (ET)	185	155	14	3	1	358	0.6 NS
	2.86 (3.33)	2.75 (2.47)	1.64	2.33	1	2.76 (2.9)	

L'évolution a été caractérisée par une guérison dans 1252 dossiers, par des séquelles dans 37 dossiers (dans tous les cas, séquelles neurologiques) et par un décès dans 126 dossiers, soit 9% de la série entière. Pour information, il y a dans le SICAP au cours de la période étudiée 3130 décès enregistrés (tous toxiques confondus, dont produits caustiques et monoxyde de carbone) dont 1845 décès impliquant au moins un médicament (exclusion des médicaments à usage vétérinaire). La méthadone est donc à elle seule présente au cours de la période étudiée dans 7% des intoxications médicamenteuses mortelles colligées par les centres antipoison de France.



Enfin, si l'on recherche parmi les items analysés dans la série entière quels sont les éventuels facteurs prédictifs de décès par régression logistique multivariée binaire, plusieurs facteurs ressortent avec un odd ratio significativement élevé : parmi les circonstances les addictions, parmi la forme galénique la méthadone sirop, parmi les signes cliniques le coma, les bradypnées/apnées, la présence de troubles cardiaques, parmi les thérapeutiques la non utilisation de la naloxone.

Facteurs évalués	Odd ratio	Intervalle de confiance 95%	p
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
Bradypnées / apnées	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

II – Comparaison entre les 2 périodes étudiées de 4 ans avant (15/10/2010 au 15/10/2014) et 3 ans après (16/10/2014 au 15/10/2017) l’allongement à 28 jours de la prescription de la forme gélule de méthadone.

Sur les 1415 dossiers étudiés, 817 (58%) dossiers ont été colligés au cours de la première période d’étude (du 15/10/2010 au 15/10/2014) et 598 (42%) dossiers l’ont été au cours de la seconde période (du 16/10/2014 au 15/10/2017).

Il n’y a pas de différence significative concernant le sexe des patients au cours des 2 périodes d’étude (70% d’homme avant versus 72% d’homme après l’allongement de la durée de prescription de la forme gélule, $p = 0.4$, NS). L’âge moyen des patients en première partie d’étude est de 33 +/- 9 ans et pour les patients en seconde partie d’étude, l’âge moyen est de 35 +/-10 ans. Il existe une différence significative entre ces deux moyennes avec des patients qui sont donc plus âgés en seconde période d’étude ($p < 0.01$).

Il existe une différence significative ($p = 0.03$) concernant la forme de méthadone en fonction de ces 2 périodes avec la forme gélule qui est plus utilisée en seconde partie de l’étude (donnée attendue car le nombre de patients traités par la forme gélule est multiplié par plus de 3 entre 2010 et 2017).

Forme méthadone	Avant	Après	Total
Gélule	332 (41%)	297 (50%)	629 (45%)
Sirop	303 (37%)	195 (32%)	498 (35%)
Inconnue	182 (22%)	106 (18%)	288 (20%)
Total	817 (100%)	598 (100%)	P = 0.03

Parmi les antécédents des patients, on note qu’il existe une différence significative sur le nombre de patients ayant un traitement en cours par la méthadone qui baisse en cours d’étude (ce qui implique une augmentation du nombre d’exposition à la méthadone hors prescription depuis l’allongement de la durée de prescription de la forme gélule), et par le nombre de patients aux antécédents psychiatriques qui augmente en seconde partie d’étude.

Antécédents	Avant n = 817	Après n = 598	Total n = 11415	P (test du Chi-2)
Utilisation produits illicites	733 (90%)	546 (91%)	11279 (90%)	0.3 NS
TRT en cours par méthadone	595 (73%)	385 (65%)	980 (69%)	< 0.01
TRT en cours par buprénorphine	58 (7%)	36 (6%)	94 (7%)	0.4 NS
Psychiatriques	241 (29%)	213 (36%)	454 (32%)	0.02
Autres antécédents notables	64 (8%)	48 (8%)	112 (8%)	0.9 NS

Note : dans ce tableau, le total vertical n'est pas effectué car plusieurs antécédents peuvent être associés pour un seul patient.

L'étude des circonstances d'exposition à la méthadone varie au cours du temps de façon significative, avec moins de comportements suicidaires et plus d'addictions et d'erreurs thérapeutiques en seconde partie d'étude.

Circonstances	Avant	Après	Total
Addiction	380 (46%)	290 (49%)	670
TS	356 (44%)	228 (38%)	584
Erreurs Thérap	66 (8%)	74 (12%)	140
Accident	9 (1%)	3 (0.5%)	12
Volontaire autre	6 (1%)	3 (0.5%)	9
Total	817 (100%)	598 (100%)	1415, p = 0.03

Il existe une différence significative ($p < 0.01$) concernant le lieu de l'intoxication en fonction des 2 périodes, avec moins d'expositions à domicile et plus d'expositions sur la voie publique ou dans les collectivités (2 lieux plus en lien avec les expositions lors d'addiction) au cours de la seconde période.

Lieux d'exposition	Avant	Après	Total
Domicile	655 (80 %)	420 (70%)	1075 (76%)
Voie publique	100 (12%)	102 (18%)	202 (14%)
Hôpital	21 (3%)	25 (3%)	46 (3%)
Prison	25 (3%)	19 (3%)	44 (3%)
Collectivité	16 (2%)	32 (6%)	42 (3%)
Total	817	598	1415, p < 0.01

La méthadone est le seul produit utilisé dans 181 (22%) dossiers avant et 157 (26%) dossiers après l'allongement de la durée de prescription, ce qui est significatif ($p = 0.02$). Lorsque la méthadone est associée à un autre produit, il n'existe aucune différence concernant l'alcool qui est ingéré dans 30% des cas avant et 28% après ($p = 0.4$). Il existe par contre une différence significative concernant l'utilisation concomitante de cocaïne (passage de 6% à 10% des dossiers en seconde partie d'étude, $p < 0.01$), mais pas avec l'héroïne ou le cannabis.

Produits illicites	Avant n = 817	Après n = 598	Total n = 1415	P (test du Chi-2)
Cannabis	116 (14%)	72 (12%)	188 (13%)	0.2 NS
Héroïne	59 (7%)	46 (8%)	105 (7%)	0.7 NS
Cocaïne	51 (6%)	61 (10%)	112 (8%)	< 0.01

Note : dans ce tableau, le total vertical n'est pas effectué car plusieurs produits peuvent être associés pour un dossier.

Lors d'association avec des médicaments, seules les données concernant les benzodiazépines varient de façon significative au cours du temps (les benzodiazépines sont moins utilisées en seconde partie d'étude, mais cela correspondant aussi à une période de baisse de la consommation de façon globale des benzodiazépines en France).

Médicaments	Avant n = 817	Après n = 598	Total n = 1415	P (test du Chi-2)
Benzodiazépines	376 (46%)	228 (38%)	604 (43%)	< 0.01
Buprénorphine	58 (7%)	42 (7%)	100 (7%)	0.9 NS
Autres psychotropes	222 (27%)	164 (27%)	386 (27%)	0.9 NS
Médicaments non psychotropes	63 (8%)	48 (8%)	111 (8%)	0.8 NS
Autres toxiques	8 (1%)	7 (1%)	15 (1%)	0.8 NS

Note : dans ce tableau, le total vertical n'est pas effectué car plusieurs médicaments peuvent être associés pour un dossier.

La dose supposée ingérée ne varie pas entre les deux périodes étudiées (174 +/- 283 mg avant pour n = 421 versus 185 +/- 238 mg après pour n = 326). Du point de vue clinique, on retrouve quelques signes pour lesquels il existe une différence significative avec plus de somnolence et de troubles digestifs et moins de comas en seconde partie d'étude.

Signes cliniques ou biologiques	Avant n = 817	Après n = 598	Total n = 1415	P (test du Chi-2)
Somnolence	565 (69%)	482 (81%)	1047 (74%)	< 0.01
Coma	321 (39%)	201(34%)	522 (37%)	0.03
Myosis	354 (43%)	270 (45%)	624 (44%)	0.5 NS
Convulsions	34 (4%)	25 (4%)	59 (4%)	0.9 NS
Bradypnée	246 (30%)	167 (28%)	413 (29%)	0.4 NS
Signes digestifs	84 (10%)	97 (16%)	181 (13%)	< 0.01
Signes cardiaques	183 (22%)	109 (18%)	292 (20%)	0.06 NS
Signes respiratoires	75 (9%)	53 (9%)	128 (9%)	0.8 NS
Perturbations biologiques notables	49 (6%)	52 (9%)	101 (7%)	0.06 NS

Note : dans ce tableau, le total vertical n'est pas effectué car plusieurs signes peuvent être présents pour un dossier.

Si l'on compare les scores de gravité des intoxications par le système PSS et par le système SGT, il existe une différence significative ($p < 0.05$ pour les deux façons d'évaluer la gravité) avec moins de décès (PSS4) mais plus de cas grave (PSS3) en seconde partie d'étude.

PSS	Avant	Après	Total
0	63 (8%)	35 (6%)	98 (7%)
1	418 (51%)	304 (51%)	722 (51%)
2	135 (16%)	93 (16%)	228 (16%)
3	119 (15%)	122 (20%)	241 (17%)
4	82 (10%)	44 (7%)	126 (9%)
Total	817	598	P < 0.05 , n = 1415

SGT	Avant	Après	Total
0	63 (8%)	35 (6%)	98 (7%)
1	409 (50%)	305 (51%)	714 (50%)
2	141 (17%)	93 (16%)	234 (17%)
3	122 (15%)	121 (20%)	243 (17%)
4	82 (10%)	44 (7%)	126 (9%)
Total	817	598	p < 0.05 , n = 1415

Si l'on étudie le lieu de prise en charge des patients en fonction des 2 périodes, on ne retrouve pas de différence significative au cours du temps. A noter que pour les décès avant prise en charge médicale, l'étude du contexte permet de préciser dans tous les cas s'il s'agit d'un comportement suicidaire (lettre d'adieu, dépression avec volonté de

mort exprimée, association avec des produits ménagers ou des caustiques...) ou d'une prise volontaire lors d'une addiction (contexte festif, en groupe...).

Lieux PEC	Avant	Après	Total
urgences	478 (58%)	349 (58%)	827 (58%)
Réa	140 (17%)	113 (19%)	253 (18%)
Service spécialisé	47 (6%)	38 (6%)	85 (6%)
Consultation Médecin de Ville	54 (7%)	40 (7%)	94 (7%)
Pas de médicalisation	28 (3%)	26 (4%)	54 (4%)
Décès avant PEC	70 (9%)	32 (6%)	102 (7%)
Total	817	598	p = 0.03, n = 1415

Du point de vue thérapeutique, il n'y a pas de différence entre les 2 périodes étudiées concernant l'utilisation de la naloxone prescrite dans 23% des dossiers aussi bien avant qu'après (p= 0.8, NS), l'intubation/ventilation des patients dans 15% des dossiers avant puis dans 16% des dossiers après (p= 0.6, NS), et la durée d'hospitalisation (2.9 +/- 2.6 jours avant pour n = 195 versus 2.6 +/- 3.2 jours après pour n = 163, p = 0.2, NS). Enfin, il n'y a pas de différence significative concernant l'évolution des patients au cours des 2 périodes étudiées.

Evolution	Avant	Après	Total
Guérison	712 (87 %)	540 (90%)	1252 (88%)
Séquelles	23 (3%)	14 (3%)	37 (3%)
Décès	82 (10%)	44 (7%)	126 (9%)
Total	817	598	P = 0.2, NS

III – Comparaison entre les deux principales circonstances : comportements suicidaires et addictions.

Sur les 1415 dossiers étudiés, 2 circonstances sont prédominantes : 670 expositions à la méthadone lors d'une addiction (47% de la série) et 584 comportements suicidaires (41%). La comparaison de ces 2 populations permet de souligner les notions suivantes :

L'âge moyen des patients suicidaires de cette série est de 33.6 +/- 9 ans et pour les patients lors d'addiction, l'âge moyen est de 33.2 +/-9 ans. Il n'y pas de différence statistique entre ces deux moyennes ($p= 0.4$). Il existe par contre une différence significative ($p<0.01$) concernant le sexe en fonctions de ces 2 circonstances : il y a presque 2 fois plus d'intoxications chez des patientes lors d'un geste suicidaire que lors d'une addiction, alors qu'il y a 18% de plus d'hommes lors des addictions que lors des comportements suicidaires.

Sexe	Addictions	TS	Total
Femmes	141 (21%)	228 (39%)	369 (29%)
Hommes	529 (79%)	356 (61%)	885 (71%)
Total	670	584	P < 0.01

Il existe une différence significative ($p < 0.01$) concernant la forme de méthadone en fonction de ces 2 circonstances avec la forme gélule qui est plus utilisée lors de comportements suicidaires et la forme qui est plus souvent inconnue lors des addictions.

Forme méthadone	Addictions	TS	Total
Gélule	248 (37%)	298 (51%)	546 (44%)
Sirop	241 (36%)	198 (34%)	439 (35%)
Inconnue	181 (27%)	88 (15%)	269 (21%)
Total	670	584	P < 0.01

Du point de vue des antécédents des patients, les patients suicidaires sont significativement plus bénéficiaires d'un traitement en cours par la méthadone et ont significativement plus d'antécédents psychiatriques. Inversement, les patients ayant utilisé la méthadone dans un but d'addiction sont significativement plus nombreux à avoir des antécédents d'utilisation de produits illicites et à être traités par buprénorphine. Cela souligne le fait que 20% des patients suicidaires utilisent la

méthadone d'un proche ou d'un membre de la famille et que plus de 40% des patients qui utilisent la méthadone dans un but d'addiction se procurent cet opiacé via d'autres sources que leur médecin prescripteur (méthadone de rue ? Obtention via l'entourage traité ?).

Antécédents	Addictions n = 670	TS n = 584	Total n = 1254	P (test du Chi-2)
Utilisation produits illicites	637 (95%)	511 (87%)	1148 (92%)	< 0.01
TRT en cours par méthadone	389 (58%)	467 (80%)	856 (68%)	< 0.01
TRT en cours par buprénorphine	63 (9%)	28 (5%)	91 (7%)	< 0.01
Psychiatriques	215 (32%)	213 (36%)	428 (34%)	< 0.03

Note : dans ce tableau, le total vertical n'est pas effectué car plusieurs antécédents peuvent être associés pour un seul patient.

Il existe une différence significative ($p < 0.01$) concernant le lieu de l'intoxication en fonction des 2 circonstances, avec la voie publique qui concerne essentiellement les comportements d'addiction et une proportion plus élevée de comportements suicidaires à domicile que d'addictions à domicile. Par contre, le milieu carcéral est le lieu du même pourcentage d'addictions que de comportements suicidaires. Bien que les chiffres soient négligeables, on note pour anecdote qu'il y a plus d'addictions que de comportements suicidaires en collectivités.

Lieux d'exposition	Addictions	TS	Total
Domicile	433 (64 %)	525 (90%)	958 (76%)
Voie publique	172 (26%)	24 (4%)	196 (16%)
Hôpital	15 (2%)	9 (1%)	24 (2%)
Prison	19 (3%)	15 (3%)	34 (3%)
Collectivité	31 (5%)	11 (2%)	42 (3%)
Total	670	584	P < 0.01, n = 1254

Pour les produits associés à la méthadone lors des intoxications, il n'existe aucune différence concernant l'alcool qui est ingéré dans un tiers des comportements suicidaires comme dans un tiers des addictions. Il existe par contre une différence significative logique et attendue concernant l'utilisation concomitante de produits illicites avec bien plus d'exposition au cannabis ($p < 0.01$), à l'héroïne ($p < 0.01$) et à la cocaïne ($p < 0.01$) dans les addictions que dans les comportements suicidaires.

Drogues	Addictions n = 670	TS n = 584	Total n = 1254	P (test du Chi-2)
Cannabis	153 (23%)	34 (6%)	187 (16%)	< 0.01
Héroïne	87 (13%)	16 (3%)	103 (8%)	< 0.01
Cocaïne	104 (16%)	8 (1%)	112 (9%)	< 0.01

Note : dans ce tableau, le total vertical n'est pas effectué car plusieurs produits peuvent être associés pour un dossier.

Nous avons vu dans la partie étude de la série entière que la DSI est significativement plus élevée pour les TS que pour les addictions. Lors d'association avec des médicaments, la situation est plus complexe : si les benzodiazépines ($p < 0.01$), les autres psychotropes ($p < 0.01$) et les médicaments non psychotropes ($p < 0.01$) sont plus utilisés lors des comportements suicidaires, la buprénorphine haut dosage ($p < 0.01$) est plus associée lors des addictions.

Médicaments	Addictions n = 670	TS n = 584	Total n = 1254	P (test du Chi-2)
Benzodiazépines	233 (35%)	357 (61%)	590 (47%)	< 0.01
Buprénorphine	78 (12%)	19 (3%)	90 (7%)	< 0.01
Autres psychotropes	121 (18%)	228 (39%)	349 (28%)	< 0.01
Médicaments non psychotropes	24 (4%)	78 (13%)	102 (8%)	< 0.01

Note : dans ce tableau, le total vertical n'est pas effectué car plusieurs médicaments peuvent être associés pour un dossier.

Du point de vue clinique, on retrouve quelques signes pour lesquels il existe une différence significative entre addictions versus comportements suicidaires : plus de somnolence lors des comportements suicidaires, plus signes digestifs, de coma et de bradypnées (ces deux derniers étant des signes de gravité) pour les addictions.

Signes cliniques ou biologiques	Addictions n = 670	TS n = 584	Total n = 1254	P (test du Chi-2)
Somnolence	482 (72%)	467 (80%)	949 (76%)	< 0.01
Coma	301 (45%)	210 (36%)	511 (41%)	< 0.01
Myosis	322 (48%)	276 (47%)	598 (48%)	= 0.5
Convulsions	33 (5%)	24 (4%)	57 (5%)	= 0.3
Bradypnée	248 (37%)	152 (26%)	400 (32%)	< 0.01
Signes digestifs	87 (13%)	53 (9%)	140 (11%)	= 0.02
Signes cardiaques	161 (24%)	117 (20%)	278 (22%)	= 0.1
Signes respiratoires	66 (10%)	47 (8%)	113 (9%)	= 0.1
Perturbation biologique notable	60 (9%)	41 (7%)	101 (8%)	= 0.06

Note : dans ce tableau, le total vertical n'est pas effectué car plusieurs signes peuvent être présents pour un dossier.

Si l'on compare les scores de gravité des intoxications par le système PSS et par le système SGT, il existe une différence significative ($p < 0.01$ pour les deux façons d'évaluer la gravité) qui est en très grande partie liée au fait qu'il y a presque 4 fois plus de décès lors des addictions que lors des comportements suicidaires avec la méthadone.

PSS	Addictions	TS	Total
0	27 (4%)	29 (5%)	56 (4%)
1	295 (44%)	321 (55%)	616 (49%)
2	115 (17%)	105 (18%)	220 (18%)
3	134 (20%)	104 (18%)	238 (19%)
4	99 (15%)	25 (4%)	124 (10%)
Total	670	584	$p < 0.01$, n = 1254

SGT	Addictions	TS	Total
0	27 (4%)	29 (5%)	56 (4%)
1	289 (43%)	315 (54%)	604 (48%)
2	117 (17%)	109 (19%)	226 (20%)
3	138 (21%)	106 (18%)	244 (18%)
4	99 (15%)	25 (4%)	124 (10%)
Total	670	584	$p < 0.01$, n = 1254

Si l'on étudie le lieu de prise en charge des patients intoxiqués en fonction des 2 circonstances, on retrouve de même une différence significative avec plus de prise en charge aux urgences hospitalières avec les comportements suicidaires, et plus décès avant prise en charge médicale avec les addictions.

Lieux PEC	Addictions	TS	Total
urgences	344 (51%)	414 (72%)	758 (60%)
Réa	143 (21%)	105 (18%)	248 (20%)
Service spécialisé	39 (6%)	26 (4%)	65 (5%)
Consultation Médecin de Ville	43 (7%)	14 (2%)	57 (5%)
Pas de médicalisation	19 (3%)	6 (1%)	25 (2%)
Décès avant PEC	82 (12%)	19 (3%)	101 (8%)
Total	670	584	$p < 0.01$, n = 1254

Du point de vue thérapeutique, il n'y a pas de différence entre addictions et comportements suicidaires concernant l'utilisation de la naloxone (antidote prescrit dans 26% des addiction et 25% des TS, $p = 0.7$, NS), l'intubation / ventilation effectuée dans 18% des cas des deux circonstances ($p = 1$, NS) et pour la durée d'hospitalisation (addiction $n = 185$, moyenne 2.86 ± 3.3 jours versus TS $n = 155$, moyenne 2.75 ± 2.5 jours, $p = 0.7$, NS). Enfin, si l'on compare l'évolution en fonction des 2 circonstances, on confirme qu'il existe une différence significative avec un nombre équivalent de séquelles, mais plus de guérison lors des comportements suicidaires et presque 4 fois plus de décès lors des addictions.

Evolution	Addictions	TS	Total
Guérison	548 (82 %)	546 (93%)	1094 (87%)
Séquelles	23 (3%)	13 (2%)	36 (3%)
Décès	99 (15%)	25 (4%)	124 (10%)
Total	670	584	$P < 0.01$, $n = 1254$

IV – Comparaison entre les deux formes de méthadone : sirop versus gélule

Dans cette série de 1415 dossiers, la forme galénique de la méthadone est précisée dans 1127 dossiers, avec 629 cas impliquant de la méthadone gélule et 498 cas impliquant de la méthadone sirop.

Il existe une différence significative concernant l'âge moyen des patients, avec des patients exposés à la forme gélule qui sont plus âgés que les patients exposés à la forme sirop (gélule 34,5 +/- 10 ans versus sirop 32,5 +/- 9 ans, $p < 0.01$). Il n'y a pas de différence concernant le sexe des patients selon la forme de la méthadone.

Nous avons déjà vu plus haut qu'il existe une différence significative concernant les circonstances d'expositions en fonction de la forme de la méthadone, avec plus de comportements suicidaires avec la forme gélule et plus d'addictions avec la forme sirop ($p = 0.03$).

Circonstances	Gélule	Sirop	Total
Addiction	246 (39%)	239 (48%)	485
TS	297 (47%)	199 (40%)	496
Erreurs Thérap	74 (12%)	51 (10%)	125
Accident	6 (1%)	5 (1%)	11
Volontaire autre	6 (1%)	4 (1%)	10
Total	629 (100%)	498 (100%)	1127, $p = 0.03$

Comme il a déjà été évoqué dans les travaux précédant l'étude actuelle qui concluaient que les expositions à la forme gélule ne différaient pas des expositions à la forme sirop plus ancienne, il n'y a pas dans notre série de différence significative selon la forme de méthadone pour de nombreux items. Les seuls items pour lesquels on retrouve une différence significative en fonction de la forme galénique sont : plus d'expositions à la méthadone seule avec le sirop ($p = 0.04$), plus d'association à des benzodiazépines ($p < 0.01$) ou à d'autres psychotropes ($p = 0.02$) avec la forme gélule, plus de coma ($p = 0.03$) et de bradypnées/apnées ($p = 0.01$) avec la forme sirop (2 signes de gravité).

Items	Gélule n = 629	Sirop n = 498	Total n = 1127	P (test du Chi-2)
Antécédents et traitements en cours				
Antécédent d'addiction	560 (89%)	446 (88%)	1006	0.8 NS
Traitement en cours par méthadone	443 (70%)	338 (68%)	781	0.4 NS
Traitement en cours par bupré.	39 (6%)	32 (6%)	71	0.9 NS
Antécédents psychiatriques	208 (33%)	147 (30%)	355	0.2 NS
Autres antécédents notables	51 (8%)	46 (9%)	97	0.5 NS
Produits associés				
Méthadone seule	147 (23%)	155 (31%)	302	0.04
Benzodiazépines	288 (46%)	176 (35%)	464	< 0.01
Buprénorphine	44 (7%)	38 (8%)	82	0.7 NS
Autres psychotropes	180 (29%)	113 (23%)	349	0.02
Médicaments non psychotropes	54 (8%)	39 (8%)	93	0.6 NS
Ethanol	182 (29%)	133 (27%)	315	0.4 NS
Cannabis	62 (10%)	60 (12%)	122	0.2 NS
Héroïne	31 (5%)	37 (7%)	68	0.08 NS
Cocaïne	33 (5%)	33 (6%)	66	0.3 NS
Signes cliniques ou biologiques				
Somnolence	479 (76%)	374 (75%)	853	0.7 NS
Coma	187 (30%)	179 (36%)	366	0.03
Myosis	266 (42%)	221 (44%)	487	0.5 NS
Convulsions	19 (3%)	22 (4%)	41	0.2 NS
Bradypnée / apnée	140 (22%)	144 (29%)	284	0.01
Troubles digestifs	93 (15%)	62 (12%)	155	0.3 NS
Troubles cardiovasculaires	111 (18%)	96 (19%)	207	0.5 NS
Troubles respiratoires	55 (9%)	44 (9%)	99	0.9 NS
Anomalies biologiques notables	38 (6%)	33 (7%)	71	0.7 NS
Traitements utilisés				
Naloxone	139 (21%)	120 (24%)	249	0.15 NS
Intubation / ventilation	81 (13%)	82 (16%)	163	0.09 NS

Il n'y a pas de différence significative concernant les doses supposées ingérées (gélule n=380, moyenne 180 +/- 258 mg versus sirop n = 305, moyenne 1175 +/- 279 mg, p = 0.03, NS) et les lieux d'exposition (p = 0.8, NS).

Lieux d'exposition	Gélule	Sirop	Total
Domicile	502 (80 %)	381 (77%)	883 (78%)
Voie publique	70 (11%)	66 (13%)	136 (12%)
Hôpital	20 (3%)	18 (4%)	38 (3%)
Prison	18 (3%)	21 (4%)	39 (3%)
Collectivité	19 (3%)	12 (2%)	31 (3%)
Total	629	498	1127, P < 0.5 NS

Il n'y a pas de différence significative concernant la gravité des intoxications selon la forme de méthadone utilisée, et ce aussi bien avec le système PSS qu'avec le système SGT.

PSS	Gélule	Sirop	Total
0	50 (8%)	29 (6%)	79 (7%)
1	365 (58%)	258 (52%)	623 (56%)
2	94 (15%)	90 (18%)	184 (16%)
3	88 (14%)	94 (19%)	182 (16%)
4	32 (5%)	27 (5%)	59 (5%)
Total	629	498	p = 0.14 NS

SGT	Gélule	Sirop	Total
0	50 (8%)	29 (6%)	79 (7%)
1	334 (53%)	242 (49%)	576 (51%)
2	114 (18%)	105 (21%)	219 (19%)
3	99 (16%)	95 (19%)	194 (18%)
4	32 (5%)	27 (5%)	59 (5%)
Total	629	498	p = 0.15 NS

Il n'y a pas de différence significative concernant le lieu de prise en charge des patients selon la forme de méthadone (p = 0.06, NS).

Lieux PEC	Gélule	Sirop	Total
urgences	408 (64%)	292 (60%)	700 (62%)
Réa	82 (13%)	93 (19%)	175 (15%)
Service spécialisé	42 (7%)	32 (6%)	74 (7%)
Consultation Médecin de Ville	41 (7%)	42 (8%)	83 (8%)
Pas de médicalisation	32 (5%)	17 (3%)	49 (4%)
Décès avant PEC	24 (4%)	22 (4%)	46 (4%)
Total	629	498	p < 0.06, NS

Il n'y a pas de différence significative concernant la durée d'hospitalisation moyenne (gélule n = 137, moyenne 2.8 +/- 3.4 jours versus sirop n = 133, moyenne 2.8 +/- 2.7 jours, p = 0.9, NS) et enfin concernant l'évolution du patient (p = 0.9, NS).

Evolution	Gélule	Sirop	Total
Guérison	581 (92%)	457 (92%)	1038 (92%)
Séquelles	16 (3%)	14 (3%)	30 (3%)
Décès	32 (5%)	27 (5%)	59 (5%)
Total	629	498	p = 0.9, NS

Au cours de l'étude prospective qui a été effectuée lors des 2 premières années de commercialisation de la forme gélule (2008 à 2010), il avait été retrouvé un risque relatif d'intoxication par la méthadone dans un contexte suicidaire en fonction du nombre de patients traités (données fournies mensuellement par le laboratoire et par l'Ansm au Centre antipoison de Marseille) plus élevé avec la forme gélule. Pour mémoire, ce risque relatif était de 3.4 (p<0.001) pour la première année d'étude prospective (avril 2008 / avril 2009), puis de 2.2 (p=0.002) pour la seconde année (avril 2009 / avril 2010). Cette baisse est confirmée par la précédente étude rétrospective, avec depuis 2014 un risque relatif qui n'est plus significatif.

	2010		2011		2012		2013		2014	
	gélule	sirop	gélule	sirop	gélule	sirop	gélule	sirop	gélule	sirop
Intox suicidaire	21	18	35	28	48	38	35	24	21	15
Nb moyen de patients traités	11648	31834	14855	30590	18509	28254	21630	25954	24053	24583
Taux/1000	1,8	0,6	2,4	0,9	2,6	1,3	1,6	0,9	0,9	0,6
RR significativité	3,2[1,7 ; 6,1] P<0,01		2,6[1,6 ; 4,3] P<0,01		1,9[1,3 ; 3] P<0,01		1,7[1,1 ; 3] P=0,03		1,4[0,7 ; 2,8] P=0,3	

	2015		2016		2017	
	gélule	sirop	gélule	sirop	gélule	sirop
Intox suicidaire	45	25	50	29	37	16
Nb moyen de patients traités	29257	22931	33338	21957	37640	20893
Taux/1000	1,5	1,1	1,5	1,3	1	0,8
RR significativité	1,1[0,9; 1,4] P=0.08		1,1[0.9; 1,2] P=0.3		1,1[0,9; 1,3] P=0.2	

Intox Suicidaire = nombre annuel de cas colligés par les CAP de France.

Nb moyen de patients traités = données fournies au niveau national par le laboratoire et par l'Ansm au CAP Marseille.

On constate au niveau national une croissance progressive du nombre de patients traités par la forme gélule et une décroissance progressive du nombre de patients traités par la forme sirop.

IV – Données essentielles à retenir.

Au cours des 7 années d'étude rétrospective des données des centres antipoison de France, 1415 dossiers d'exposition à la méthadone ont été inclus et analysés, ce qui en fait une des plus importantes séries d'exposition à cette molécule.

Série entière :

- 31% de patients non traités par la méthadone, donc exposés hors prescription.
- 24% d'exposition à la méthadone seule, cas statistiquement moins graves.
- 9% de décès (126 dossiers, soit 7% des intoxications médicamenteuses mortelles colligées au cours de la même période par les CAP de France).
- Facteurs prédictifs de décès : circonstance addiction, forme méthadone sirop, présence de coma, de bradypnée ou de troubles cardiovasculaires, non utilisation de la naloxone.

Comparaison avant/après l'allongement de la durée de prescription de la forme gélule :

- 58% des dossiers colligés les 4 années avant et 42% des dossiers colligés les 3 années après l'allongement.
- Plus de gélule et moins de sirop en seconde période.
- Patients plus âgés, avec plus d'antécédents psychiatriques en seconde période.
- Plus de patients non traités par la méthadone et donc exposés hors prescription en seconde période ; plus d'addictions et moins de TS en seconde période ; pour les lieux d'exposition, plus de voie publique et de collectivités et moins de domicile en seconde période.
- Plus de méthadone seule et de cocaïne associée, moins de benzodiazépines associées en seconde période.
- Plus de somnolence et de troubles digestifs, moins de comas en seconde période.
- Une différence significative concernant le score PSS avec moins de niveaux 4 (décès) et plus de niveaux 3 (intoxications graves) en seconde période.

Comparaison addictions versus comportements suicidaires :

- 2 circonstances majeures : Addictions 47% et comportement suicidaires 41%.
- Plus d'hommes lors des contextes d'addiction et des femmes plus nombreuses lors des contextes suicidaires.

- Lors des contextes suicidaires, plus d'utilisation de la forme gélule, plus de patients en cours de traitement par la méthadone, plus d'association avec des benzodiazépines et/ou avec d'autres psychotropes, le plus souvent à domicile.
- Lors des contextes d'addiction, plus de patients non traités (obtention méthadone hors prescription), plus d'association avec le cannabis et/ou l'héroïne et/ou la cocaïne et/ou la buprénorphine, plus de coma et/ou d'apnées/bradypnée.
- La gravité évaluée selon plusieurs méthode est plus élevée lors des contextes d'addiction que lors des contextes suicidaires, avec quatre fois plus de décès lors d'addictions, et ce malgré une DSI statistiquement plus élevée pour les TS que pour les addictions.

Comparaison forme gélule versus forme sirop :

- 45% forme gélule, 35% forme sirop, reste non précisé.
- De nombreux items non significatifs confirmant les données des études précédentes (peu ou pas de différence significative entre les expositions aux deux formes de méthadone).
- Patients plus âgés pour la forme gélule.
- Plus d'addictions avec la forme sirop et plus de TS avec la forme gélule.
- Plus de méthadone seule avec la forme sirop, plus d'association avec des benzodiazépines ou avec d'autres psychotropes avec la forme gélule.
- Plus de comas et de bradypnées avec la forme sirop.
- Le risque relatif plus élevé de faire une tentative de suicide avec la forme gélule décrit dans les études précédentes n'est plus significatif depuis 2014.

V – Discussion.

Cette série d'exposition à la méthadone au niveau national est une des plus importantes colligées dans la Littérature internationale. Elle permet de préciser ou de confirmer quelques notions qui avaient déjà été soulignées lors des 2 publications précédentes concernant l'expérience des centres antipoison de France sur la méthadone (Glaizal et al, *Clin Toxicol* 2012. Torrents et al, *Clin Toxicol* 2015).

Tout d'abord, cela confirme que la méthadone n'est pas un médicament anodin : cette molécule est responsable d'accidents pédiatriques grave et parfois mortels (Torrents et al, *Clin Toxicol* 2015), et est tout aussi dangereuse chez les adultes. A elle seule, elle est impliquée dans 7% des intoxications médicamenteuses mortelles colligées au

niveau national par le réseau des CAP de France, ce qui est considérable et absolument incomparable à ce que l'on observe avec le reste de la pharmacopée française.

Pour répondre à la question posée par l'Ansm lors de sa saisine, on note quelques variations importantes à souligner depuis octobre 2014 (date de l'allongement de la durée de prescription de la forme gélule) : les patients sont plus âgés et il y a plus d'exposition à la forme gélule, ce qui est attendu vu l'évolution du profil de prescription de la méthadone en France (plus de 3 fois plus de patients traités par la forme gélule entre 2010 et 2017). De plus, nos données confirment qu'il y a plus d'expositions à la méthadone lors d'addictions hors prescription (donc une augmentation du trafic de méthadone) et que cette augmentation est accompagnée par les critères classiques liés aux addictions : plus d'expositions sur la voie publique ou en collectivités, plus d'association à la cocaïne (de façon générale, l'utilisation de la cocaïne est en augmentation en France), moins d'associations avec les benzodiazépines (usage qui inversement a tendance à chuter en France). Il paraît peu probable d'attribuer ces variations significatives à la modification de la durée de prescription : il est plus licite de lier ces variations à une évolution plus générale de la consommation de la méthadone en France.

Par ailleurs, les données obtenues par l'étude prospective de 2 ans qui a suivi la mise à disposition de la forme gélule dans notre pays sont confirmées : le profil des intoxications par la méthadone en fonction de la forme galénique est très similaire. Les intoxications par la méthadone sont donc aussi graves avec la forme solide qu'avec la forme liquide, ni plus ni moins.

Cette phase rétrospective avec un nombre plus élevé de cas colligés permet de plus de souligner une donnée importante opposant contextes suicidaires et contextes d'addiction qui n'avait pas été évoquée lors des deux ans d'étude prospective. En effet, au cours de l'étude prospective, seules les observations de contexte suicidaire avaient été étudiées par le réseau de toxicovigilance (Glaizal et al, *Clin Toxicol* 2012). Dans la série actuelle, les contextes d'addiction ont aussi été étudiés, et leur comparaison avec les contextes suicidaires est riche en enseignements. Ainsi, nous avons pu retrouver de nombreuses différences significatives entre les 2 types d'exposition à la méthadone permettant de définir des profils de patients bien distincts : les patients suicidaires sont plus des femmes qui ingèrent à domicile la forme solide de méthadone qui est leur traitement habituel et qui est associé le plus souvent à des benzodiazépines. Inversement, dans les contextes d'addiction, il s'agit d'hommes qui ingèrent plus la forme sirop, souvent associée avec des stupéfiants et/ou avec de la buprénorphine, souvent sur la voie publique et avec une gravité de l'intoxication globalement plus marquée que lors des expositions suicidaires (4 fois plus d'évolution mortelle).

VI – Références.

Glaizal M., Gazin V., Aymard I., Messina-Gourlot C., Richard N., Mallaret M., Saviuc P., de Haro L. Suicidal poisoning with methadone in France: Results of a two year national survey by the Toxicovigilance Network. *Clin Toxicol (Phila)* 2012, 50: 841 – 6.

Torrents R., Picot C., Glaizal M., Courné MA., Schmitt C., Richard N., Simon N., Cardona F., de Haro L. Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008. *Clin Toxicol (Phila)* 2015, 53: 819 – 22.

5. Protocole Méthaville

Contexte

Aujourd'hui, les deux traitements de substitution disponibles sont la buprénorphine et la méthadone, cette dernière devant obligatoirement être initiée dans un Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes (CSST) du fait du risque important d'overdose lors des deux premières semaines de traitement. Malgré les succès obtenus sur la réduction de l'incidence du VIH, l'incidence du VHC reste élevée chez les usagers de drogues (UD) avec 9 nouveaux cas pour 100 personnes-années. Bien qu'ayant une indication de traitement par la méthadone, de nombreux UD ne peuvent pas être suivis en CSST soit par choix soit du fait de difficultés d'accès. Ils doivent donc se résoudre à prendre un traitement par la buprénorphine, que beaucoup s'injectent, ou à ne rien prendre du tout et continuer à recourir à l'injection. Ils contribuent de ce fait à la circulation du VHC. En réponse à une demande du Ministère de la Santé, le projet « Méthaville » se propose d'évaluer si, à l'image de ce qui se passe avec la primo prescription en CSST, l'initiation de la substitution par la méthadone en médecine de ville permettrait de réduire les pratiques à risque de transmission du VHC tout en assurant la sécurité et le maintien en traitement.

Objectif principal

Comparer, en terme d'équivalence, le recours à l'injection de drogues après un an de traitement, chez des patients dépendant aux opiacés ayant bénéficié de deux modes d'initiation distincts d'un traitement par la méthadone : médecine de ville versus Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes (CSST).

Objectifs secondaires

Comparer après un an de traitement, chez des patients dépendants aux opiacés ayant bénéficié de deux modes d'initiation distincts d'un traitement par la méthadone : médecine de ville versus Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes (CSST) :

1. la prévalence des autres pratiques à risque de transmission du VHC (partage du matériel d'injection ou de sniffing, autres pratiques à risque de contamination par voie cutanée, comportement sexuel...)
2. l'efficacité du traitement mesurée en termes d'observance au traitement, de prévalence des pratiques addictives, d'évolution du niveau d'insertion sociale, de qualité de vie, de prévalence des comorbidités psychiatriques, de criminalité, de satisfaction à l'égard du traitement et de coût efficacité.

Méthode

Le projet Méthaville consiste en une recherche biomédicale sous la forme d'une étude randomisée à deux bras, multicentrique et sans insu comparant deux stratégies de prise en charge par la méthadone. Les patients seront randomisés selon le lieu de prescription initiale de la méthadone : en centre de soins spécialisés pour la toxicomanie (CSST) ou en médecine de ville. La méthadone pourra être dispensée par des pharmacies internes (CSST) ou des pharmacies de ville. L'évaluation de la sécurité sera assurée par une procédure spécifique de surveillance des Evénements Indésirables Graves, tout particulièrement des overdoses fatales et non fatales.

Critères d'inclusion

- Les hommes ou femmes d'âge ≥ 18 ans et ≤ 70 ans ;
- Les usagers de drogues dépendants aux opiacés (le diagnostic sera établi selon les critères de l'ICD 10 et du DSM-IV) ;
- Les personnes ayant bénéficié d'un examen médical de pré-inclusion ;
- Les usagers (pour les femmes en âge de procréer) ayant eu un résultat négatif au test urinaire de grossesse ;
- Les patients ayant une indication pour le traitement par la méthadone : être naïf de traitement par méthadone depuis au moins 1 mois ou en échec de traitement par la buprénorphine ;
- Les patients ayant signé le formulaire de consentement éclairé.

Critères de non-inclusion

- Les usagers présentant une hypersensibilité à la méthadone ;
- Les usagers ayant une insuffisance respiratoire grave ;
- Les usagers traités par un antagoniste ou agoniste partiel (naltrexone, pentazocine, nalbuphine...) ;
- Les usagers traités par sultopride ;
- Les usagers ne disposant pas de titre de séjour (situation irrégulière) ;
- Les usagers ne disposant pas de couverture sociale (sécurité sociale) ou de CMU ;
- Les usagers présentant une « co-dépendance » aux benzodiazépines et à l'alcool (MINI) ;
- Les usagers non joignables par téléphone ;
- Les usagers privés de liberté par une décision judiciaire ou administrative ;
- Les usagers sous tutelle ou curatelle ;
- Les femmes enceintes ou allaitantes.

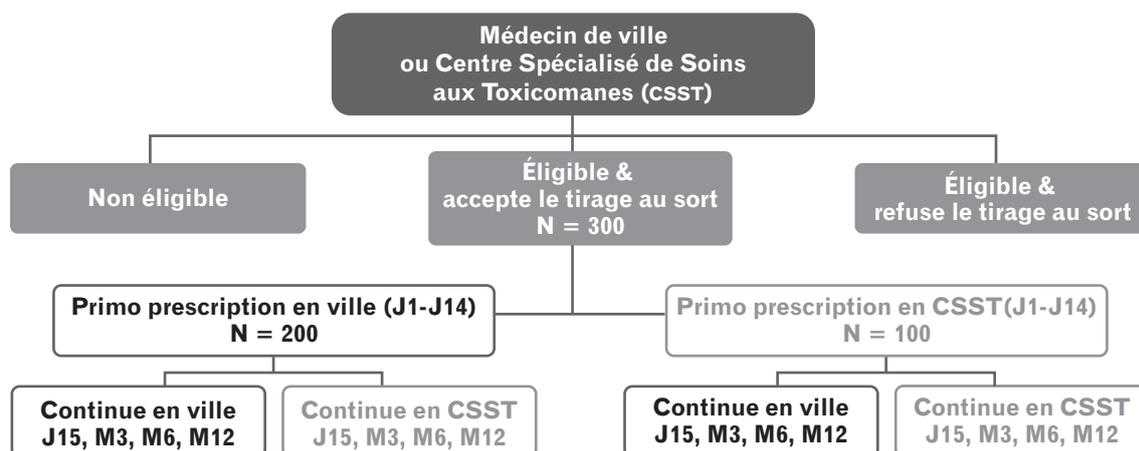
Stratégies de l'étude

Les patients éligibles et inclus dans l'étude seront répartis de manière aléatoire en deux groupes :

1. GROUPE 1 : patients initiant un traitement par la méthadone en médecine de ville
2. GROUPE 2 : patients initiant un traitement par la méthadone en CSST

Après une stabilisation du dosage prescrit (phase d'initiation), les patients auront la possibilité de choisir le lieu de prise en charge parmi les centres et les investigateurs inclus dans l'étude. Les pharmacies assurant la dispensation de la méthadone seront des pharmacies internes et des pharmacies de ville.

Schéma de l'étude



Critère de jugement principal

Prévalence des injecteurs quotidiens après un an de traitement par la méthadone.

Critères de jugement secondaires

1. Prévalence des autres pratiques à risque de transmission du VHC (partage du matériel d'injection ou de sniffing, autres pratiques à risque de contamination par voie cutanée, comportement sexuel...)

2. Efficacité du traitement :

- Proportion de patients observants au traitement
- Prévalence des pratiques addictives
- Niveau d'insertion sociale
- L'amélioration de la qualité de vie

- La diminution des comorbidités psychiatriques
- La diminution des actes de délinquance
- Niveau de satisfaction des patients
- Coût-efficacité du traitement

Taille prévue de l'étude :

300 patients, soit 200 patients dans le groupe 1 (prescription initiale en médecine de ville) et 100 patients dans le groupe 2 (prescription initiale en CSST)

Durée de l'étude et échéancier

- Période d'inclusion : 12 mois (2008-2009)
- Durée de participation par patient : 12 mois
- Durée totale de l'étude : 2 ans (2008-2010)

Tableau récapitulatif du suivi

	Pré-inclusion		Inclusion	Initiation	Maintenance		
	J -7 à J -1	#	M0	Quotidien J1 à J14	M3	M6	M12
Suivi des patients							
Fiche de pré-inclusion (FPI)*	--	X	--	--	--	--	--
Consentement éclairé (CE)	--	X	--	--	--	--	--
Dépistage urinaire (DU)			X	X	X	X	X
Fiche médicale d'inclusion (FMI)*	--	--	--	--	--	--	--
Fiche médicale de suivi (FMS)*	--	--		X	X	X	X
Fiche pharmaceutique de suivi (FPS)*	--	--		X	--	--	--
Questionnaire d'inclusion (QI)**	--	--	X	--	--	--	--
Questionnaire de suivi (QS)**	--	--	--	--	X	X	X
« Autoquestionnaire » (SAQ)***	--	--	X	--	X	X	X
Questionnaires médecins / pharmaciens							
Questionnaire d'inclusion des médecins (QM)*	X	--	--	--	--	--	--
Questionnaire d'inclusion des pharmaciens (QP)*	--	--	X	--	--	--	--

dans la semaine qui précède l'inclusion

* Administré en face-à-face (PAPI+CAPI), ** Administré par téléphone (CATI), *** Administré par auto-questionnaire (SAQ)

6. Opiate treatment index

The Opiate Treatment Index

(OTI)

(Drug use, criminality and health status components)

Adapted from:

Darke, S., Ward, J., Hall, W., Heather, N. & Wodak, A. (1991). The Opiate Treatment Index (OTI) Researcher's Manual. National Drug and Alcohol Research Centre Technical Report Number 11. Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre

Cannabis

These questions are about your use of marijuana (cannabis, dope, grass, hash, pot, etc.).

11. How many days ago did you last use marijuana? ___/___
12. How many joints, bongos, etc. did you have on that day? ___/___
13. How many days before that did you use marijuana? ___/___
14. And how many joints, bongos, etc. did you have on that day? ___/___
15. And when was the day before that? ___/___

(q1= ,q2= ,t1= ,t2=) Q: _____

Amphetamines

These questions are about your use of amphetamines (speed).

16. How many days ago did you last use amphetamines? ___/___
17. How many tablets, snorts, hits, etc. did you have on that day? ___/___
18. How many days before that did you use amphetamines? ___/___
19. And how many tablets, snorts, hits, etc. did you have on that day? ___/___
20. And when was the day before that? ___/___

(q1= ,q2= ,t1= ,t2=) Q: _____

Cocaine

These questions are about your use of cocaine (coke, snow, crack, etc.).

21. How many days ago did you last use cocaine? ___/___
22. How many snorts, hits, smokes, etc. did you have on that day? ___/___
23. How many days before that did you use cocaine? ___/___
24. And how many snorts, hits, smokes, etc. did you have on that day? ___/___
25. And when was the day before that? ___/___

(q1= ,q2= ,t1= ,t2=) Q: _____

Benzodiazepines

These questions are about your use of tranquillisers (e.g. "benzos", Serepax, Rohypnol, Mogadon, Valium).

26. How many days ago did you last use tranquillisers? ___/___
27. How many pills did you have on that day? ___/___
28. How many days before that did you use tranquillisers? ___/___
29. And how many pills did you have on that day? ___/___
30. And when was the day before that? ___/___

(q1= ,q2= ,t1= ,t2=) Q: _____

Barbiturates

These questions are about your use of barbiturates (e.g. Nembutal, Seconal, etc.).

31. How many days ago did you last use barbiturates? ___/___
32. How many pills did you have on that day? ___/___
33. How many days before that did you use barbiturates? ___/___
34. And how many pills did you have on that day? ___/___
35. And when was the day before that? ___/___

(q1= ,q2= ,t1= ,t2=) Q: _____

Hallucinogens

These questions are about your use of hallucinogens (e.g. LSD/acid, ecstasy, magic mushrooms).

36. How many days ago did you last use hallucinogens? ___/___
37. How many tabs, pills, etc. did you have on that day? ___/___
38. How many days before that did you use hallucinogens? ___/___
39. And how many tabs, pills, etc. did you have on that day? ___/___
40. And when was the day before that? ___/___

(q1= ,q2= ,t1= ,t2=) Q: _____

Inhalants

These questions are about your use of inhalants (e.g. amyl nitrite/rush, glue, laughing gas, aerosols, petrol).

41. How many days ago did you last use inhalants?
(do not include asthma sprays) ___/___
42. How many sniffs did you have on that day? ___/___
43. How many days before that did you use inhalants? ___/___
44. And how many sniffs did you have on that day? ___/___
45. And when was the day before that? ___/___

(q1= ,q2= ,t1= ,t2=) Q: _____

Tobacco

Finally, these questions are about your use of cigarettes.

46. How many days ago did you last use tobacco? ___/___
47. How many cigarettes did you have on that day? ___/___
48. How many days before that did you use tobacco? ___/___
49. And how many cigarettes did you have on that day? ___/___
50. And when was the day before that? ___/___

(q1= ,q2= ,t1= ,t2=) Q: _____

General Comments On Drug Use

3.1.51 DRUG USE SUMMARY: Q SCORES

a. Heroin		f. Benzodiazepines	
b. Other Opiates		g. Barbiturates	
c. Cannabis		h. Hallucinogens	
d. Amphetamines		i. Inhalants	
e. Cocaine		j. Tobacco	

Part 2: CRIME

In this section I am interested in any crimes that you may have committed. Any information that you give here is completely confidential. *[Give Response Card to participant]*

Property Crime

First, I am going to ask you some questions on property crime. By property crime I mean things such as break and enter, robbery without violence, shoplifting, stealing a prescription pad, stealing a car, or receiving stolen goods. I am interested in the number of times that you committed a property crime, not the number of times you've been caught.

1. How often, on average, during the last month have you committed a property crime?

- 0 – No property crime
- 1 – Less than once a week
- 2 – Once a week
- 3 – More than once a week (but less than daily)
- 4 – Daily

Dealing

Now I am going to ask you some questions about dealing. By dealing I mean selling drugs to someone. I am interested in the number of times that you've dealt drugs, not the number of times you've been caught.

2. How often, on average, during the last month have you sold drugs to someone?

- 0 – No drug dealing
- 1 – Less than once a week
- 2 – Once a week
- 3 – More than once a week (but less than daily)
- 4 – Daily

Fraud

Now I am going to ask you some questions about fraud scams. By fraud I mean things such as forging cheques, forging prescriptions, social security scams, or using someone else's credit card. I am interested in the number of times that you've committed fraud, not the number of times that you've been caught.

3. How often, on average, during the last month have you committed a fraud?

- 0 – No fraud
- 1 – Less than once a week
- 2 – Once a week
- 3 – More than once a week (but less than daily)
- 4 – Daily

Crimes Involving Violence

Finally, I am going to ask you some questions about crimes involving violence. By crimes involving violence I mean things such as using violence in a robbery, armed robbery, assault, rape, etc. I am interested in the number of times that you've committed a crime involving violence, not the number of times that you've been caught.

4. How often, on average, during the last month have you committed a crime involving violence?

- 0 – No violent crime
- 1 – Less than once a week
- 2 – Once a week
- 3 – More than once a week (but less than daily)
- 4 – Daily

3.2.5 CRIME TOTAL: _____

Part 3: HEALTH

These questions are about your health. I am going to read out a list of health problems. Please answer “Yes” if you have had any of these problems over the last month.

[Note: Circle “Yes” or “No” responses as indicated by participant, and count the number of “Yes” responses in each group of symptoms to give a sub-total]

1. General

a. fatigue/energy loss	Yes	No
b. poor appetite	Yes	No
c. weight loss/underweight	Yes	No
d. trouble sleeping	Yes	No
e. fever	Yes	No
f. night sweats	Yes	No
g. swollen glands	Yes	No
h. jaundice	Yes	No
i. bleeding easily	Yes	No
j. teeth problems	Yes	No
k. eye/vision problems	Yes	No
l. ear/hearing problems	Yes	No
m. cuts needing stitches	Yes	No

N. SUB-TOTAL

2. Injection Related Problems

a. overdose	Yes	No
b. abscesses/infections from injecting	Yes	No
c. dirty hit (made feel sick)	Yes	No
d. prominent scarring/bruising	Yes	No
e. difficulty injecting	Yes	No

F. SUB-TOTAL

3. Cardio/Respiratory

a. persistent cough	Yes	No
b. coughing up phlegm	Yes	No
c. coughing up blood	Yes	No
d. wheezing	Yes	No
e. sore throat	Yes	No
f. shortness of breath	Yes	No
g. chest pains	Yes	No
h. heart flutters/racing	Yes	No
i. swollen ankles	Yes	No

J. SUB-TOTAL

4. Genito-urinary

a. painful urination	Yes	No
b. loss of sex urge	Yes	No
c. discharge from genitals	Yes	No
d. rash on/around genitals	Yes	No

E. SUB-TOTAL

5. Gynaecological
(WOMEN ONLY) (in the last few months)

a. irregular period	Yes	No
b. miscarriage	Yes	No

C. SUB-TOTAL

6. Musculo-skeletal

a. Joint pains/stiffness	Yes	No
b. Broken bones	Yes	No
c. Muscle pain	Yes	No
D. SUB-TOTAL	<input type="text"/>	

7. Neurological

a. headaches	Yes	No
b. blackouts	Yes	No
c. tremors (shakes)	Yes	No
d. numbness/tingling	Yes	No
e. dizziness	Yes	No
f. fits/seizures	Yes	No
g. difficulty walking	Yes	No
h. head injury	Yes	No
i. forgetting things	Yes	No
J. SUB-TOTAL	<input type="text"/>	

8. Gastro-intestinal

a. nausea	Yes	No
b. vomiting	Yes	No
c. stomach pains	Yes	No
d. constipation	Yes	No
e. diarrhoea	Yes	No
F. SUB-TOTAL	<input type="text"/>	

HEALTH TOTAL: _____

Response Card

OTI

(Part 2: Questions 1 –4)

None

Less than once a week

Once a week

More than once a week (but less than daily)

Daily