

RAPPORT D'ADDICTOVIGILANCE SUR LES TENDANCES ACTUELLES DES SURDOSAGES EN LIEN AVEC LA CONSOMMATION DE METHADONE EN 2020 AU REGARD DES TENDANCES OBSERVEES EN 2019

Centre d'Addictovigilance de Marseille

Elisabeth Frauger (rapporteur) et Joelle Micallef (relecteur)

Responsable du suivi national d'addictovigilance de la Méthadone (rapporteur)
Service de Pharmacologie clinique, Hôpital de la Timone, CHU de Marseille, AP-HM
Institut de Neurosciences des Systèmes - Inserm UMR1106 - Aix-Marseille Université



Centre d'Addictovigilance de Grenoble

Nathalie Fouilhé (rapporteur) et Michel Mallaret (relecteur)

Co responsable du suivi national d'addictovigilance de la Méthadone (relecteur)
Coordonnateur National du dispositif DRAMES et DTA,
CHU de Grenoble-Alpes



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

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



Mardi 06 octobre 2020

Abréviations :

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CEIP-A : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance ou Centres d'Addictovigilance

CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DIVAS : DIVERs Autres Signaux

DRAMES : Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

M.S.O. : Médicaments de Substitution des Opioides

SIMAD : Signalements Marquants en ADdictovigilance

Synthèse

Depuis sa commercialisation, les modalités d'accès à la méthadone sont encadrées en raison de ses propriétés pharmacologiques, du risque de surdosage et de sa dangerosité. Depuis plusieurs années, les chiffres de vente de la méthadone sont en constante augmentation. La méthadone fait l'objet d'un suivi national d'addictovigilance depuis avril 2008. Le dernier rapport national d'addictovigilance sur les 11 ans de suivi (avril 2008 à avril 2019) a été présenté au Comité scientifique permanent « Psychotropes, stupéfiants et addictions » du 06 février 2020. Ce dernier rapport alertait sur une poursuite de l'augmentation d'indicateurs d'abus et détournement de la méthadone (obtention illégale, consommation par des sujets naïfs/occasionnels, consommations associées d'autres opiacés/alcool, injection...) et d'augmentation des complications sanitaires graves (prise en charge hospitalière, surdosage, décès) en particulier ces deux dernières années (avril 2017-avril 2019). Le 16/07/2020, l'ANSM a accompagné la publication sur son site de ce rapport et du compte-rendu du Comité par un point d'information rappelant les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone.

Suite au confinement lié à la crise sanitaire COVID, une surveillance renforcée a été mise en place en raison du risque d'augmentation des surdosages du fait : i) des changements d'organisation sanitaire au sein des CSAPA en raison des mesures de confinement; ii) de la mise en place de mesures dérogatoires permettant au pharmacien de renouveler l'ordonnance de méthadone pour les patients stabilisés lorsque la durée de validité est expirée et de dispenser jusqu'à 28 jours de méthadone sirop ; iii) du risque de surdosage en cas de reprise de méthadone après quelques jours d'arrêt ; iv) du risque de consommation plus importante de méthadone ou d'autres dépresseurs respiratoires en raison du contexte anxigène; v) de la limitation de déplacement du patient pour sa prise en charge ; vi) d'une diffusion limitée de la naloxone auprès des patients/usagers.

Les premières synthèses des cas SIMAD COVID (cf rapport national SIMAD COVID, CEIP-A Marseille et CEIP-A Grenoble) ont mis en évidence une proportion de cas majoritairement représentée par la méthadone. Dans ce contexte, il a été décidé d'analyser plus finement la temporalité de ces cas et notamment de comparer la survenue des surdosages avec la méthadone en 2020 par rapport à 2019.

L'ensemble des cas graves en lien avec la consommation de méthadone saisis dans la BNPV ont été analysés. Les cas avec des signes cliniques qui pourraient faire évoquer un surdosage ont été retenus. Plusieurs requêtes ont été effectuées durant cette surveillance renforcée. Cette synthèse présente les résultats de l'ensemble des cas graves de surdosage saisis durant le 1^{er} semestre 2019 et le 1^{er} semestre 2020. Cette analyse va tenir compte de la date de survenue du surdosage (en particulier depuis la semaine 12 correspondant à la date de début du confinement) et si le patient est décédé.

Parmi les 410 cas graves saisis dans la BNPV (sur la période 01/01/2019 au 30/06/2019 + 01/01/2020 au 30/06/2020), 280 sont en lien avec un surdosage dont 133 sont survenus durant les 1^{ers} semestres 2019 et 2020 (n=59 en 2019 (dont 20 décès) et n=74 en 2020 (dont 21 décès)). L'analyse de la totalité des cas de surdosage met en évidence davantage de cas

survenus en 2020 par rapport à 2019 (n=74 *versus* n=59). Parmi les cas survenus en 2019, on observe un important temps de décalage entre la date de survenue et la date de notification : 65% des décès survenus en 2019 ont été notifiés en 2020 et 33% des surdosages hors décès survenus en 2019 ont été notifiés en 2020. Si on tient compte uniquement des cas survenus ET notifiés la même année (exclusion pour 2019 des cas notifiés en 2020) on observe 2,2 fois plus de cas en 2020 par rapport à 2019 (n=74 *versus* n=33) et 3 fois plus de décès (21 *versus* 7). En 2020, le nombre de cas est plus important depuis le confinement (31 cas sont survenus avant la semaine 12 versus 37 cas entre les semaines 12 et 22) alors qu'il existe un temps de décalage entre la date de survenue et de déclaration. Les surdosages se caractérisent par : un usage dans le cadre d'un protocole ou hors prescription chez des sujets naïfs/consommateurs occasionnels ; une accessibilité via l'entourage direct ; des contextes de consommation variés (défonce, à visée anxiolytique ou sédatrice, geste impulsif suite à un conflit, antalgique, festif, autolyse...) ; des consommations associées à d'autres dépresseurs respiratoires et de la cocaïne ; la faible mention d'utilisation de «take home» naloxone.

Pour l'interprétation des données, il est nécessaire de tenir compte de la non exhaustivité des cas de surdosages et des décès en raison d'une importante sous notification observée en Addictovigilance (notification estimée < à 1% d'après Jouanjus et al 2012). Cette sous notification peut être exacerbée dans ce contexte sanitaire (certaines structures en effectif réduit, diminution des consultations pour la prescription/délivrance de méthadone, patients perdus de vue...) ; de ce fait le temps de décalage entre la date de survenue et la date de notification peut être plus important.

Si les modalités de recueil des cas ont dû s'adapter au contexte sanitaire lié à la crise du COVID-19, ces tendances laissent à penser que ces chiffres de 2020, déjà plus élevés qu'en 2019, le seront encore plus. Les éléments de contexte des cas survenus sur plusieurs régions depuis le confinement (contexte anxiogène, consommation à visée anxiolytique ou sédatrice, geste impulsif suite à un conflit, obtention via l'entourage, polyconsommation... ; cf rapport national SIMAD COVID, CEIP-A Marseille et CEIP-A Grenoble) laissent à penser que cette augmentation est liée à une réalité clinique (davantage de cas) plutôt qu'à une sur-notification.

L'ensemble de ces données met en avant : une augmentation des indicateurs de morbi-mortalité en parallèle à l'augmentation de l'accessibilité de la méthadone (tendance exacerbée durant le confinement) et une méconnaissance de la puissance pharmacologique de la méthadone et des risques par les sujets exposés (et l'entourage).

Devant l'ampleur des données, le réseau français d'addictovigilance a diffusé plusieurs informations à ses partenaires territoriaux (diffusion le 14 avril 2020 : communiqué « Méthadone et confinement lié au COVID-19 : assurer la continuité du traitement tout en maintenant la sécurité de son usage » et une plaquette « Intérêt d'une diffusion large de Naloxone » ; diffusion le 08 juin 2020 : plaquette destinée au patient « Soyons plus que jamais vigilants avec la Méthadone ») et a rédigé des FAQ sur le site public d'information sur les médicaments sur les MSO (FAQ # 040) et la naloxone (FAQ # 159). L'ANSM a diffusé un point d'information (diffusion le 16 juillet 2020 « L'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone »).

Les surdosages et les décès restent toujours une préoccupation même hors confinement en raison : i) de l'augmentation de l'accessibilité à la méthadone durant le confinement ayant permis d'éviter les interruptions de traitement mais peut être un facteur d'augmentation d'obtention illégale de méthadone (situation de don/partage de méthadone avec son entourage, alimentation d'un marché de rue...) et de surconsommation de méthadone dans un contexte anxiogène en cas de « stockage » ; ii) de la prolongation des mesures dérogatoires sur la dispensation de méthadone jusqu'au 10 juillet 2020 ; iii) du décalage entre la date de survenue et la date de notification qui peut être exacerbé dans le contexte sanitaire actuel (durant le confinement certaines structures étaient en effectif réduit, diminution des consultations, et suractivité des centres depuis le déconfinement avec reprise des consultations/dispensation de méthadone, patients perdus de vue...).

1 Contexte

1.1 Mise en place d'une surveillance renforcée par le réseau Français d'Addictovigilance

L'ANSM a souhaité une étroite collaboration avec le Réseau Français des Centres d'Addictovigilance sur les sujets relatifs à la pandémie COVID-19. Le plan d'action a été diffusé le vendredi 27 mars 2020.

Le confinement peut favoriser des conduites addictives dans la population non addict et peut être l'occasion de nouvelles addictions à de nouvelles substances non connues pour être addictogènes. L'épidémie a des conséquences médicales et sociales importantes ne serait-ce que sur la réglementation, l'accessibilité, l'usage des médicaments et substances, les comportements humains, les addictions (Lapeyre Mestre *et al*, 2020 ; Dubey *et al*, 2020). De ce fait, le confinement lié au COVID peut avoir des conséquences particulières en Addictovigilance. Dans ce contexte inédit, le Réseau Français d'Addictovigilance via ses 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)-Addictovigilance a poursuivi ses missions de vigilance sanitaire spécifique et s'est adapté afin d'assurer une continuité de service et de rester en interaction avec ses partenaires territoriaux (Lapeyre Mestre *et al*, 2020).

Ainsi de façon complémentaire aux dispositifs de pharmacosurveillance des CEIP-Addictovigilance déjà existants et qui perdurent (dont les SIMAD - Signalements Marquants en ADdictovigilance - « classiques »), deux outils de recueil spécifiquement créés pour la situation COVID ont été mis en place par le Réseau des CEIP-Addictovigilance à la demande de l'ANSM afin de répondre à ce plan de surveillance renforcée :

- les SIMAD COVID concernent tout cas clinique avéré d'overdose avec ou sans décès, d'augmentation de la consommation et de cas de mésusage ou addiction, lié ou pas à l'assouplissement des conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments dans le contexte COVID, qu'il y ait ou pas utilisation de médicament antiviral chez le patient, que le patient soit COVID+ ou non :
 - a) Lié à la consommation de Méthadone et notamment à une possible augmentation des cas d'intoxication à la méthadone, mortels ou non,
 - b) Lié à la consommation de Médicaments opioïdes forts utilisés dans la douleur (morphine, fentanyl transmuqueux, fentanyl transdermique et oxycodone) puis élargi par la suite à tout médicament opioïde pour prendre en compte les antitussifs,
 - c) Une surveillance accrue des cas d'overdoses liés aux substances illicites hors médicaments.

- Les SIMAD CONFINEMENT incluent des cas cliniques ou toute autre information pertinente (identifiée comme DIVAS) pour lesquels le confinement a manifestement joué un rôle important dans l'histoire clinique.

Pour cela, les CEIP-A de Marseille et de Grenoble, en charge respectivement du suivi national méthadone et assurant la coordination nationale des dispositifs DRAMES et DTA, ont été désignés référents de cette surveillance renforcée impliquant les 13 CEIP-A (voir les deux rapports SIMAD COVID et SIMAD confinement).

1.2 Suivi renforcé de la méthadone dans le contexte COVID-19

1.2.1 Méthadone : un accès encadré

Depuis sa commercialisation, les modalités d'accès à la méthadone sont encadrées en raison de ses propriétés pharmacologiques, du risque de surdosage, et de sa dangerosité. Son effet agoniste complet des récepteurs opioïdes de type μ expose en cas de surdosage opioïde à un effet dépresseur respiratoire et sédatif majeur. La méthadone bloque les canaux potassiques HERG au niveau cardiaque, exposant à des allongements de l'intervalle QT. Cet effet dose-dépendant, peut conduire à des troubles graves du rythme cardiaque avec risque de torsades de pointe, souvent en raison d'une association médicamenteuse. De plus son métabolisme par de nombreux isoenzymes du cytochromes P450 explique la variabilité interindividuelle et le risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.

Dans ce contexte, la méthadone, médicament essentiel de l'OMS, nécessite une surveillance particulière et est encadrée par des conditions de prescription et de délivrance :

- stupéfiant
- prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou dans les services hospitaliers spécialisés dans la prise en charge des addictions
- La durée maximale de prescription limitée à 14 jours (pour le sirop) et 28 jours (pour la gélule)
- la délivrance est effectuée par une pharmacie de ville ou par un CSAPA. Le nom du pharmacien choisi par le patient doit être mentionné sur l'ordonnance
- la délivrance est fractionnée par périodes de 7 jours maximum (le prescripteur peut préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois » ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement)
- à l'instauration, posologie adaptée progressivement en fonction de la réponse clinique pour prévenir les signes de sevrage ou un possible surdosage
- relais : lors d'une prise en charge en CSAPA, un relais vers un médecin traitant peut être envisagé selon des critères de stabilisation du traitement en particulier : la capacité du patient à gérer de façon autonome son traitement, une posologie de méthadone stabilisée et des dosages urinaires négatifs aux opioïdes.

La mise en place du confinement dans le contexte de la crise COVID a pu impacter l'accès à la méthadone et le suivi du traitement du fait :

- des changements d'organisation sanitaire au sein des CSAPA en raison des mesures de confinement (fermeture, moins de consultation sur place, mise en place de téléconsultations, envoi des ordonnances par courrier/fax/mail, orientation du patient vers la pharmacie pour la délivrance au lieu de sur place au CSAPA...)

- de la mise en place de mesures dérogatoires par le gouvernement afin d'assurer la continuité des traitements (dont la méthadone) et éviter la survenue de sevrage (arrêté du 19 mars 2020). Ces mesures permettaient au pharmacien de renouveler l'ordonnance de méthadone sirop et gélule lorsque la durée de validité est expirée (l'ordonnance devait être datée de moins de 3 mois pour être renouvelée) et de dispenser jusqu'à 28 jours de méthadone sirop (au lieu de 14 jours). Cette mesure initialement prévue jusqu'au 31 mai, a été prolongée jusqu'à la fin de la période d'urgence sanitaire (10 juillet).
- de la limitation de déplacement du patient: i) il est possible qu'il aille moins souvent au CSAPA ; ii) que les durées de prescription et/ou les quantités dispensées aient été augmentées ; iii) qu'il y ait moins de suivi biologique.

1.2.2 Méthadone : augmentation des indicateurs d'abus et de détournement ces dernières années

La méthadone fait l'objet d'un suivi national d'addictovigilance depuis avril 2008. Le dernier rapport national d'addictovigilance sur les 11 ans de suivi (avril 2008 à avril 2019) a été présenté au Comité scientifique permanent « Psychotropes, stupéfiants et addictions » du 06 février 2020. Ce dernier rapport alertait sur une poursuite de l'augmentation d'indicateurs d'abus et détournement de la méthadone (obtention illégale, consommation par des sujets naïfs/occasionnels, consommations associées d'autres opiacés/alcool, injection...) et d'augmentation des complications sanitaires graves (prise en charge hospitalière, surdosage, décès) en particulier ces deux dernières années (avril 2017-avril 2019) (voir rapport d'addictovigilance Méthadone sur le site de l'ANSM). A noter que depuis sa commercialisation, les chiffres de vente de la méthadone sont en constante augmentation. D'après les derniers résultats de l'étude DRAMES 2018 (les données DRAMES 2019 sont en cours d'analyse) : i) le nombre de décès (confirmation analytique) impliquant la méthadone est croissant avec un total de 1 274 décès sur 11 ans ; ii) la méthadone est toujours la substance la plus impliquée dans les décès ; iii) en 2018, on observe le nombre le plus élevé de décès pour lesquels la méthadone est impliquée, et ce depuis 2008 (n=163 en 2018) (voir Annexe 1 la plaquette des résultats DRAMES 2018 et le bulletin de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance de juin 2020).

1.2.3 Méthadone : mise en place d'un suivi renforcé durant la crise COVID

Dans le contexte de la crise COVID, une surveillance renforcée de la méthadone a été mise en place en raison du risque d'augmentation des cas d'intoxication, mortelle ou non, du fait :

- des modifications du fonctionnement des structures
- de l'assouplissement des conditions de prescription et de délivrance avec possible augmentation des quantités dispensées et « stockage »
- du risque de surdosage en cas de reprise de méthadone après quelques jours d'arrêt
- du risque de consommation plus importante de méthadone ou d'autres dépresseurs respiratoires en raison du contexte anxiogène lié à la crise COVID
- du risque d'arythmie cardiaque en cas d'association avec d'autres substances allongeant le QT (comme les médicaments testés dans le COVID-19 (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir)
- des modifications d'accessibilité aux autres produits et aux outils de réduction des risques

- d'une diffusion limitée de la naloxone auprès des patients/usagers (non acceptation des kits de naloxone par des patients sous traitement de méthadone et diffusion limitée des kits par certaines structures)

Les premières synthèses des cas SIMAD COVID (cf rapport national SIMAD COVID, CEIP-A Marseille et CEIP-A Grenoble) ont mis en évidence une proportion de cas majoritairement représentée par la méthadone. Dans ce contexte, il a été décidé d'analyser plus finement la temporalité de ces cas et notamment de comparer la survenue des surdosages avec la méthadone en 2020 par rapport à 2019.

2 Objectifs

L'objectif de ce travail est de suivre les tendances actuelles de survenue de surdosages en lien avec la consommation de méthadone depuis janvier 2020 au regard des tendances observées en 2019 à partir des cas saisis dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) dans l'attente d'un module opérationnel d'Addictovigilance.

Cette analyse va tenir compte de la date de survenue du surdosage (en particulier depuis la semaine 12 (S12) correspondant à la date de début du confinement (16/03 pour l'année 2020 et 18/03 pour l'année 2019) et des circonstances de survenue.

3 Méthode

Cette analyse est effectuée par le centre d'Addictovigilance de Marseille et le centre d'Addictovigilance de Grenoble.

Une première requête dans la BNPV a été effectuée le 24 avril selon les critères suivants :

- Origine des cas : tous (pharmacovigilance et addictovigilance)
- Critère de date : 2 requêtes
 - date de notification entre le 01/01/2019 et le 30/04/2019
 - date de notification entre le 01/01/2020 et le 23/04/2020
- Critère de gravité : cas **GRAVES** uniquement
- Critères sur les médicaments : Substance : %METHADONE% ; Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Critères sur les effets : 2 requêtes en fonction de décès = OUI ou décès = NON

Tous les cas **GRAVES** en lien avec la Méthadone ont été évalués.

L'ensemble des cas avec des signes cliniques qui pourraient faire évoquer un **SURDOSAGE** (c'est-à-dire patient ayant eu au moins un signe parmi : troubles de la conscience et/ou troubles respiratoires et/ou myosis) et les cas de **DECES** ont été retenus.

Ces cas ont été analysés en fonction :

- de la date de survenue de l'évènement. La date de survenue est différente de la date de notification dans la BNPV (correspondant à la date de notification au centre d'Addictovigilance ou de Pharmacovigilance)
- des circonstances de survenue du surdosage: i) addictovigilance (surconsommation/Intoxication Médicamenteuse Volontaire hors suicide, consommation occasionnelle/sujet naïf, obtention illégale, voie différente de la voie orale, consommation

associée à un opioïde ou à une substance illicite...); ii) pharmacovigilance (en lien avec le contexte de prise en charge ou interaction pharmacodynamique avec un autre médicament hors contexte abus/usage détourné); iii) tentative de suicide; iv) Intoxication pédiatrique; v) soumission chimique

Un focus a été effectué sur les cas survenus durant la période cible correspondant au 1^{er} semestre (soit du 01 janvier au 30 juin) de l'année 2019 et de l'année 2020 en particulier depuis la Semaine 12 de chaque année.

Plusieurs requêtes ont été effectuées durant la période de surveillance renforcée à partir des dates de notification dans la BNPV (voir tableau 1). L'ensemble de ce suivi effectué périodiquement était envoyé à tout le réseau national des CEIP-Addictovigilance pour présentation, discussion et échanges collégiaux lors des téléconférences (TC) ANSM/CEIP-A mises en place pour cette surveillance renforcée d'Addictovigilance selon un calendrier initialement hebdomadaire puis ajusté au fil du temps afin d'avoir une vision partagée et au plus près de la situation.

Tableau 1 : Calendrier des périodes de suivi et des TC ANSM/CEIP-Addictovigilance durant le plan de surveillance renforcée COVID

Documents transmis : Voir synthèse périodique des principales tendances	Date de notification dans la BNPV	Date TC ANSM/CEIP- Addictovigilance
		Vendredi 10 avril 2020
		Vendredi 17 avril 2020
		Vendredi 24 avril 2020
Analyse intermédiaire du 29/04	entre le 01/01/2019 et le 30/04/2019 entre le 01/01/2020 et le 23/04/2020	Jeudi 30 avril 2020
Analyse intermédiaire du 07/05	entre le 01/01/2019 et le 30/04/2019 entre le 01/01/2020 et le 30/04/2020	Jeudi 7 mai 2020
Analyse intermédiaire du 10/05	entre le 01/01/2019 et le 31/05/2019 entre le 01/01/2020 et le 10/05/2020	Vendredi 15 mai 2020
Analyse intermédiaire du 24/05	entre le 01/01/2019 et le 31/05/2019 entre le 01/01/2020 et le 24/05/2020	Vendredi 29 mai 2020
Analyse intermédiaire du 7/06	entre le 01/01/2019 et le 30/06/2019 entre le 01/01/2020 et le 07/06/2020	Vendredi 12 juin 2020
Analyse intermédiaire du 30/06	entre le 01/01/2019 et le 30/06/2019 entre le 01/01/2020 et le 30/06/2020	Vendredi 3 juillet 2020

Afin d'avoir l'ensemble des cas notifiés sur la totalité du mois de juin 2020, une nouvelle requête a été réalisée le 05/08 (certains cas étaient en cours de saisie ou dans le workflow lors de la requête du 30/06). De plus, l'ensemble des cas codés Imputabilité OMS « concomitant » ont été rajoutés (n=21 au total).

4 Synthèse

Après vérification des 6 synthèses périodiques et analyse de la dernière requête (nouveaux cas, compléments d'information obtenus...) un total de **410 cas GRAVES** en lien avec la méthadone ont été saisis dans la BNPV sur la période cible (n=193 cas avec date de notification entre le 01 janvier et le 30 juin 2019 + n=217 avec date de notification entre le 01 janvier et le 30 juin 2020).

Après analyse de l'intégralité de ces cas, **280 cas GRAVES sont en lien avec un surdosage**. Parmi eux, **133 cas SURVENUS durant la période cible ont été retenus** (n=59 cas sont survenus durant le 1^{er} semestre 2019 et n=74 durant le 1^{er} semestre 2020) (voir tableau 2).

Tableau 2 : Récapitulatif des cas GRAVES méthadone saisis dans la BNPV en fonction de la date de notification, du contexte surdosage et de la date de survenue de l'événement

Date de notification dans la BNPV (quelque soit le contexte et quelque soit la date de survenue)	Entre le 01/01 et le 30/06/2019		Entre le 01/01 et le 30/06/2020	
	Décès = OUI	Décès = NON	Décès = OUI	Décès = NON
Nb total de cas GRAVES méthadone saisis dans la BNPV :				
-Quelque soit le contexte et quelque soit la date de survenue	71 1 cas de fausse couche + 1 autre contexte	122 1 doublon + 70 hors contexte surdosage	81 1 chez nouveau-né + 1 contexte infectieux	136 2 doublons + 53 hors contexte surdosage
-En lien avec un SURDOSAGE (quelque soit la date de survenue)	69 45 survenus en 2017 et 17 en 2018	51 25 survenus en 2018	79 11 survenus en 2017, 22 en 2018, 12 en 2019 (5 dates non précisées, 7 à partir de juillet)	81 15 survenus en 2019 (1 date non précisée, 14 à partir de juillet)
-En lien avec un SURDOSAGE ET SURVENU entre le 01/01 et le 30/06 de l'année cible (% de cas survenus durant l'année N)	7 (10%)	26 (51%)	21 (27%) survenus entre le 01/01 et le 30/06/2020 + 13 survenus entre le 01/01 et le 30/06/2019	53 (65%) survenus entre le 01/01 et le 30/06/2020 + 13 survenus entre le 01/01 et le 30/06/2019

Ce tableau met en évidence un temps de décalage important entre la date de notification et la date de survenue de l'événement : 51% des cas de surdosage (hors décès) ont été notifiés ET sont survenus durant le 1^{er} semestre 2019 alors que 49% des cas notifiés sur cette période sont survenus en 2018.

Ce temps de décalage est beaucoup plus important dans les cas de décès en raison du contexte médico-légal (90% des cas ayant conduit à un décès notifiés au 1^{er} semestre 2019 sont survenus en 2018 ou 2017). Les décès saisis dans la BNPV viennent de plusieurs sources : soit via le circuit de notification habituel (par exemple un CSAPA ou CAARUD ayant appris le décès d'un patient suivi dans la structure) soit via le dispositif DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) du réseau Français d'Addictovigilance. Ce dispositif a pour but de recueillir des cas de décès liés à l'usage de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de décès. Des experts toxicologues analystes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français, réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires puis notifient chaque année au Pôle stupéfiants et psychotropes de l'ANSM et au Centre d'Addictovigilance de Grenoble (responsable de la

coordination de l'étude et de l'analyse de ces données) l'ensemble des décès survenus l'année N-1.

Dans ce contexte, il est impératif dans le comparatif des cas entre 2019 et 2020 de tenir compte de plusieurs paramètres :

- ✓ **du décalage entre la date de survenue et la date de notification :**
 - il faut tenir compte de la date de survenue et non de la date de notification
 - Il faut tenir compte si le cas a été notifié la même année que la date de survenue ou bien notifié l'année n+1 (**44% des cas survenus en 2019 ont été notifiés en 2020** alors que les cas survenus en 2020 ne prennent pas encore en compte les cas qui seront notifiés en 2021).
 - **Ce décalage peut être exacerbé dans le contexte sanitaire actuel** (durant le confinement certaines structures étaient en effectif réduit, diminution des consultations, patients perdus de vue et suractivité des centres depuis le déconfinement...)
- ✓ **La non exhaustivité des cas de surdosages et des décès en raison d'une importante sous notification observée en Addictovigilance (notification estimée < à 1% d'après Jouanjus et al 2012)**

4.1 Principales tendances observées en fonction de la date de survenue

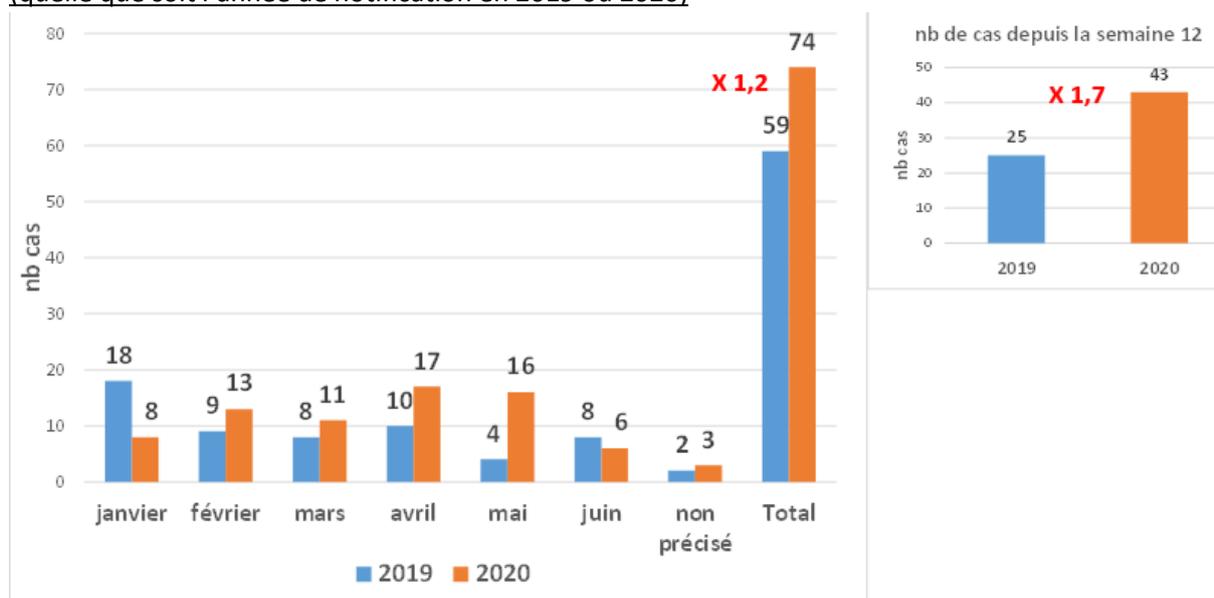
Tableau 3 : Récapitulatif du nombre total de cas graves de surdosage (décès=non + décès=oui) notifiés ET survenus au 1^{er} semestre

	Cas graves de surdosage notifiés ET survenus entre					
	1 ^{er} semestre 2019			1 ^{er} semestre 2020		
	Décès=non	Décès=oui	Nb total	Décès=non	Décès=oui	Nb total
Nb total de cas Année de notification : 2019/2020	39 26 en 2019/13 en 2020 (33%)	20 7 en 2019/13 en 2020 (65%)	59 33 en 2019/26 en 2020 (44%)	53 53 en 2020	21 21 en 2020	74 74 en 2020
Nb cas depuis la semaine 12 Année de notification : 2019/2020	14 9 en 2019/5 en 2020	11 4 en 2019/7 en 2020	25 13 en 2019/12 en 2020	33 33 en 2020	10 10 en 2020	43 43 en 2020
Janvier	15	3	18	4	4	8
Février	5	4	9	10	3	13
Mars (dont à partir de la semaine 12)	7 (3)	1	8 (3)	9 (4)	2	11 (4)
avril	9	1	10	13	4	17
mai	0	4	4	10	6	16
juin	2	6 (cas DRAMES notifié en 2020)	8	6		6
Entre janvier et juin sans date précise	1	1	2¹	1	2	3²

¹dont 1 entre janvier et février

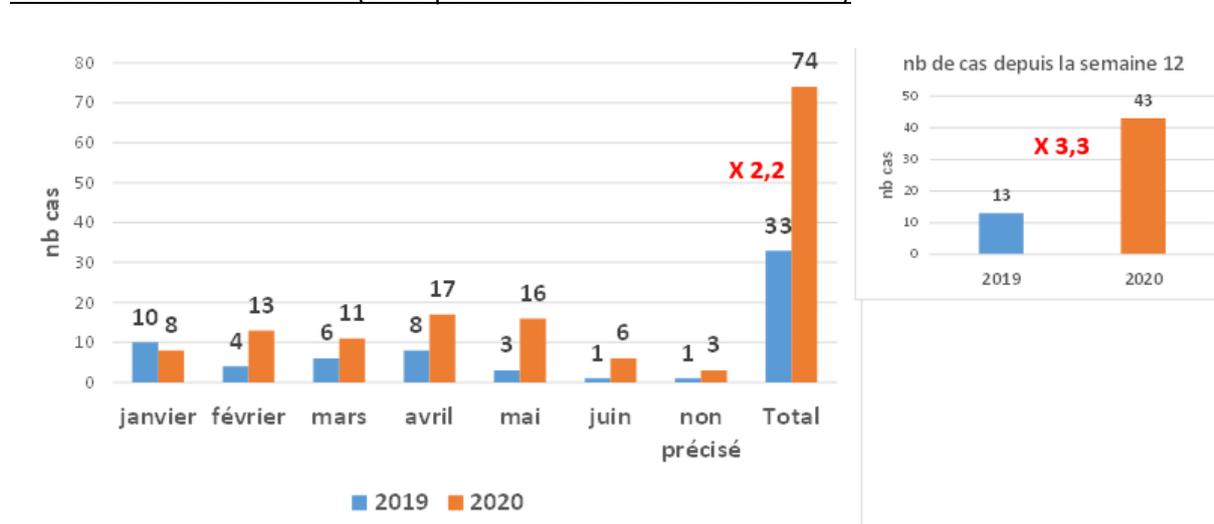
²dont 2 entre janvier et février et 1 entre janvier et le 10 mars

Graphique 1 : Répartition des cas de surdosage (décès=non + décès=oui) survenus au 1^{er} semestre (quelle que soit l'année de notification en 2019 ou 2020)



Ce graphique met en évidence qu'il y a déjà plus de cas en 2020 qu'en 2019 alors qu'en 2019 on prend en compte plusieurs cas notifiés l'année N+1 (ce qui n'est pas le cas pour les cas de 2020). Cela laisse à penser que le nombre de cas en 2020 sera encore plus important et que la différence entre 2019 et 2020 sera plus importante (si prise en compte des cas qui seront notifiés en décalés en 2021).

Graphique 2 : Répartition des cas de surdosage (décès=non + décès=oui) **survenus ET notifiés** au 1^{er} semestre de la même année (exclu pour 2019 les cas notifiés en 2020)



Ce tableau et ces graphiques mettent en évidence :

- **Davantage de cas de surdosage (décès=non + décès=oui) survenus au 1^{er} semestre 2020 par rapport à la même période en 2019 :**
 - 74 cas survenus le 1^{er} semestre 2020 versus 59 cas entre le 1^{er} semestre 2019 ; soit multiplié d'un **facteur de 1,25**
 - 74 cas survenus ET notifiés le 1^{er} semestre 2020 versus 33 cas survenus ET notifiés le 1^{er} semestre 2019 ; soit multiplié d'un **facteur de 2,2**

- Focus sur les décès :
 - Autant de décès survenus depuis janvier 2020 par rapport à la même période en 2019 (n=21 *versus* n=20) mais les décès sur 2019 incluent également les décès notifiés en décalage entre janvier et juin 2020.
 - **Davantage de décès en 2020 par rapport à 2019** (n=21 *versus* n=7, **soit multiplié d'un facteur 3** si on prend en compte les décès notifiés et survenus uniquement durant l'année étudiée (ne prend pas en compte les décès notifiés l'année n+1)

- **Depuis la semaine 12 correspondant au début du confinement :**
 - **Davantage de cas de surdosage depuis la semaine 12 en 2020 par rapport à la même période en 2019 :**
 - 43 cas de surdosage (décès=non + décès=oui) sont survenus entre le 16/03 et le 30/06/2020 *versus* 25 cas entre le 18/03 et le 30/06/2019 ; cas 2020 **multipliés d'un facteur 1,7**
 - 43 cas survenus ET notifiés entre le 01 janvier et le 30 juin 2020 *versus* 13 cas survenus ET notifiés entre le 01 janvier et le 30 juin 2019 ; cas 2020 **multipliés d'un facteur de 3,3**

 - **Sur l'année 2020, on observe davantage de cas survenus depuis le début du confinement :**
 - Si on compare avec la même période d'observation (soit 11 semaines avant et 11 semaines après le début du confinement) : 31 cas sont survenus avant la semaine 12 (soit entre le 01/01 et le 15/03 ; soit 2,8 cas par semaine) *versus* 37 cas entre la semaine 12 et la semaine 22 (soit entre le 16/03 et le 31/05 ; **soit 3,4 cas par semaine**)
 - Si on compare les périodes durant le confinement (entre les semaines 12 et 19) et après le confinement (à partir de la semaine 20 correspondant au 11 mai) :
 - 27 cas sont survenus durant le confinement (entre la semaine 12 et la semaine 19, donc sur une durée de 8 semaines ; **soit 3,4 cas en moyenne par semaine**)
 - 15 cas depuis le déconfinement (depuis la semaine 20, donc sur une durée de 7 semaines : soit 2,1 cas en moyenne par semaine)
 - 1 en mai sans précision de la date

4.2 Caractérisation des surdosages

4.2.1 Focus sur les surdosages n'ayant pas conduit à un décès

Tableau 4 : Caractérisation des surdosages HORS décès survenus au 1^{er} semestre

Date de survenue	1 ^{er} semestre 2019	1 ^{er} semestre 2020
Nb de cas graves de surdosage HORS décès	39	53
Dont depuis la semaine 12	14 (dont 5 notifié en 2020)	33 (100% notifié en 2020)
Année de notification : 1 ^{er} semestre 2019/1 ^{er} semestre 2020	26 en 2019/13 en 2020 (soit 33% notifié en 2020)	0 en 2019 /53 en 2020 (soit 100% notifié en 2020)
Contexte de survenue de surdosage :		
Addictovigilance (<i>entre parenthèses : cas survenus depuis la semaine 12</i>)	31 (13)	39 (23)
Dont ≤ 25 ans dont mineurs	3 dont 1 mineur (3)	6 (2)
Dont sous protocole/hors protocole	6/11 (1/5)	13/20 (12/9)
Dont mode d'obtention :		
Prescription	6 (1)	13 (12)
Deal	3	1
entourage	4 (3)	9 (5)
Stock		1 (1)
Illégal SAI	1 (1)	8 (3)
vol	1 (1)	
Dont consommation associée :		
Héroïne/morphine	5/5 (2/4)	2/1 (1/1)
Cocaïne	6 (2)	14 (8)
Alcool	12 (6)	13 (6)
Benzodiazépine	14 (6)	24 (14)
Dont contexte surconsommation, IMV, défonce, angoisse, sédatif	7 (2)	21 (14)
Dont contexte festif, avec des amis	0	5 (1)
Dont administration de naloxone	10 (3)	21 (13)
Tentative de suicide	1	4 (4)
Pharmacovigilance (données issues via pharmacovigilance)	5 (1)	5 (4)
Intoxication pédiatrique	2	2 (1)
Soumission chimique		1
Peu d'information		1 (1)

Ce tableau met en évidence :

- dans la majorité des cas, les surdosages sont survenus dans un contexte d'Addictovigilance. En 2020, des surdosages sont également survenus dans un contexte de Pharmacovigilance (1 erreur médicamenteuse, 1 durant l'instauration de traitement, 3 interactions pharmacodynamiques avec des benzodiazépines), d'autolyse (n=4, tous depuis la semaine 12), d'intoxication pédiatrique (n=2) et de soumission chimique (n=1).

- La survenue de surdosage chez des mineurs (contexte abus ou intoxication pédiatrique) et chez des jeunes adultes
- Le plus souvent le sujet n'était pas sous protocole (consommation occasionnelle, sujet naïf...) néanmoins certains surdosages sont survenus chez des sujets sous protocole (surconsommation, association avec d'autres opioïdes et/ou substances illicites)
- Deux fois plus d'obtention par l'entourage en 2020 et 1 cas d'obtention via un ancien stock durant le confinement
- Une consommation toujours importante d'autres déprimeurs respiratoires (alcool, benzodiazépines)
- Une augmentation de la part de cocaïne en 2020 et même à partir de la semaine 12
- Des contextes variés de consommation/surconsommation de méthadone : défonce, à visée anxiolytique ou sédatrice, geste impulsif suite à un conflit, antalgique et consommation dans un contexte festif (apparition du contexte festif en 2020). **On note une augmentation de ces cas consommation/surconsommation depuis le confinement**
- Des complications sanitaires graves avec nécessité d'une prise en charge hospitalière et d'administrer de la naloxone (le plus souvent dans un contexte de prise en charge hospitalière avec la forme injectable) et des passages en réanimation

4.2.2 Focus sur les décès

Tableau 5 : Caractérisation des décès survenus au 1^{er} semestre

Date de survenue	1 ^{er} semestre 2019	2 ^{ème} semestre 2020
Nb de décès	20	21
Dont depuis la Semaine 12	Dont 11 depuis S12 (dont 7 cas notifiés en 2020)	Dont 10 depuis S12
Année de notification : 1 ^{er} semestre 2019/1 ^{er} semestre 2020	7 en 2019/13 en 2020 (soit 65% notifié en 2020)	0/21 (soit 100% notifiés en 2020)
Origine de la notification du décès :		
via dispositif DRAMES	13	9
Hors DRAMES	6	10
Non précisé	1	2
Contexte de survenue du décès (entre parenthèses : cas survenus depuis la semaine 12) :	20 (11)	21 (10)
Dont ≤ 25 ans dont mineurs	3 (dont 1 mineur)	3 (dont 2 mineurs)
Dont sous protocole ¹	4 (1)	7 (3)
Dont consommation associée :		
Héroïne/morphine	0/6 (0/3)	0
Cocaïne	8 (7)	6 (4)
BZD	12 (5)	10 (3)
alcool	8 (4)	9 (2)

¹Donnée non renseignée ou hors protocole dans les autres cas

Ce tableau met en évidence :

- Une augmentation des cas de décès notifiés en dehors du dispositif DRAMES (notification directement par des CSAPA ou CAARUD de décès parmi des patients suivis)
- Une augmentation des notifications de décès survenus récemment (21 cas notifiés et survenus au 1^{er} semestre 2020 versus 7 notifiés et survenus au 1^{er} semestre 2019)
- La survenue de décès parmi des sujets sous protocole
- La présence de la cocaïne parmi les autres substances consommées

Au vu des données annuelles DRAMES (environ 160 décès par an soit 80 décès par semestre), ces données sont parcellaires et ne prennent pas en compte la totalité des cas notifiés par les experts toxicologues en raison du délai médico-légal (les décès survenus l'année N peuvent être notifiés par les experts toxicologues jusqu'au mois de juin de l'année N+1 et l'ensemble des données DRAMES est présenté en début d'année N+2).

5 Faits marquants et conclusion

Les données issues de cette analyse incitent à mettre en place des actions d'informations fortes pour différentes raisons :

- ✓ **On observe davantage de cas de surdosage avec la méthadone en 2020 par rapport à 2019**
 - 2,2 fois plus de cas (décès=non + décès=oui) notifiés et survenus au 1^{er} semestre 2020 par rapport au 1^{er} semestre 2019 (n=74 *versus* n=33)
 - **3 fois plus de décès notifiés et survenus** au 1^{er} semestre 2020 par rapport aux décès notifiés et survenus au 1^{er} semestre 2019 (n=21 *versus* n=7) avec une part importante de décès signalés directement par les CSAPA/CAARUD (donc hors circuit DRAMES, ces décès seront peut-être a posteriori signalés par un toxicologue dans le cadre du dispositif DRAMES)
- ✓ **On observe davantage de cas pendant le confinement (31 cas sont survenus avant la semaine 12 *versus* 37 cas entre la semaine 12 et la semaine 22) alors qu'il existe un temps de décalage entre la date de survenue de l'évènement et la date déclaration**
- ✓ **Il s'agit d'une population fragile et vulnérable dont des sujets jeunes voire mineurs**
- ✓ **un usage qui se caractérise par :**
 - un usage hors AMM (hors prescription médicale)
 - une consommation chez des sujets naïfs ou consommateurs occasionnels
 - des contextes de consommation variés
 - l'accessibilité de la méthadone via l'entourage direct
 - des consommations associées à d'autres dépresseurs respiratoires et une augmentation de la consommation associée de cocaïne
 - des complications sanitaires graves nécessitant une prise en charge hospitalière et l'administration de naloxone
 - la faible mention d'utilisation de « take home » naloxone

✓ **la non exhaustivité des cas en raison :**

- d'une importante sous notification observée en Addictovigilance (sous notification estimée < à 1% d'après Jouanjus et al 2012)
- cette sous notification peut être exacerbée dans ce contexte sanitaire (certaines structures en effectif réduit, diminution des consultations pour la prescription/délivrance de méthadone, patients perdus de vue...) ; de ce fait le temps de décalage entre la date de survenue et la date de notification peut être plus important
- la non prise en compte d'autres cas survenus durant cette période : i) signalés par le réseau d'addictovigilance et saisis dans la BNPV à partir de juillet (à titre d'exemple 7 décès supplémentaires survenus durant le 1^{er} semestre 2020 (dont 6 après la semaine 12 et 1 date non précisée) ont été saisis en juillet); ii) les cas directement signalés au laboratoire Bouchara-Recordati

Si les modalités de recueil des cas ont dû s'adapter au contexte sanitaire lié à la crise du COVID-19, ces tendances laissent à penser que ces chiffres de 2020, déjà plus élevés qu'en 2019, le seront encore plus. Les éléments de contexte des cas survenus sur plusieurs régions depuis le confinement (contexte anxigène, consommation à visée anxiolytique ou sédatrice, geste impulsif suite à un conflit, obtention via l'entourage, polyconsommation... ; cf rapport national SIMAD COVID, CEIP-A Marseille et CEIP-A Grenoble) laissent à penser que cette augmentation est liée à une réalité clinique (davantage de cas) plutôt qu'à une sur-notification.

Cette synthèse globale de 3 mois de suivi de surveillance renforcée de la méthadone vient donc confirmer et amplifier les premiers éléments de synthèse sur le suivi de la méthadone transmis dès le 6 mai 2020.

Elle vient compléter :

- les données issues du suivi SIMAD COVID effectué durant la période de suivi de 3 mois mettant en évidence que la méthadone est la substance la plus impliquée dans les overdoses (37,3% des overdoses) et la plus impliquée dans les décès (14 cas sur 27 soit 51,8%) (voir rapport SIMAD COVID)
- les données de ventes (source ANSM OpenHeath) montrant une augmentation de 9% pendant le confinement (semaine 12 à semaine 18) ; sachant que les ventes de méthadone ne cessent d'augmenter et que par conséquent, celles de 2020 restent supérieures à celles de 2019.
- les retours des structures sur les modalités de fonctionnement durant le confinement mettant en avant que 30% des CSAPA n'ont pas maintenu la filière TSO en présentiel et parmi les événements graves signalés on peut noter « *Stockage et aggravation du mésusage / Overdoses* », « *non dispensation de TSO et ses conséquences* », « *tentative de sevrage non médicalisé* »...(voir les résultats de l'enquête sur les modalités d'adaptation des acteurs de terrain pendant la crise disponible sur le site de Fédération Addiction)

- les données du dernier rapport d'addictovigilance sur 11 ans de suivi (avril 2008-avril 2019) alertant déjà sur l'augmentation des indicateurs d'abus et de détournement et des complications sanitaires associées (dont les décès à partir des données DRAMES 2018) (rapport publié sur le site de l'ANSM).

L'ensemble de ces données mettent en avant :

- **une augmentation des indicateurs de morbi-mortalité en parallèle à l'augmentation de l'accessibilité de la méthadone ; tendance exacerbée durant le confinement**

Bien que 30% des CSAPA n'ont pu maintenir la filière TSO en présentiel durant le confinement, on observe une augmentation des ventes de méthadone. De plus, les mesures dérogatoires sur la dispensation de méthadone ont été prolongée jusqu'au 10 juillet 2020.

Cette augmentation peut témoigner d'une quantité dispensée plus importante (par exemple délivrance en 1 fois de 28 jours de traitement au lieu d'un fractionnement de 7 jours ou 14 jours), d'une anticipation des demandes des patients pour ne pas avoir d'interruption de traitement avec création de « stock », d'une instauration d'un traitement par méthadone... Cette augmentation d'accessibilité a permis d'éviter les interruptions de traitement mais peut être un facteur d'augmentation d'obtention illégale de méthadone (situation de don/partage de méthadone avec son entourage, alimentation d'un marché de rue...) et de surconsommation de méthadone dans un contexte anxiogène.

- **une méconnaissance de la puissance pharmacologique et des risques de la méthadone par les patients/usagers exposés (et leur entourage)**

- consommation/surconsommation dans des contextes variés (défonce, à visée anxiolytique ou sédatrice, geste impulsif suite à un conflit, antalgique et festif) ; phénomène exacerbé dans le contexte du confinement
- obtention via l'entourage (traitement d'un ami, conjoint, autre patient...) par des sujets naïfs ou par des enfants (intoxications pédiatriques) pouvant conduire à des complications sanitaires graves voire des décès
- non acceptation de kits de naloxone par les patients sous traitement par méthadone
- consommations associées d'autres dépresseurs respiratoires (autres opioïdes, benzodiazépines, alcool...) et d'autres substances pouvant allonger le QT (comme la cocaïne)

- **l'intérêt d'encadrer les modalités de prescription et de délivrance pour limiter les risques liés à sa consommation**

Devant l'ampleur des données observées au 1^{er} semestre 2020 au regard de 2019 et comme déjà souligné dans le rapport d'addictovigilance de novembre 2019, il a été rappelé à la communauté médicale, les CSAPA, les CAARUD et également les associations d'usagers et les patients les risques liés à la méthadone et la nécessité d'augmenter la diffusion de naloxone afin d'optimiser la mise en place d'actions et de minimiser les risques.

En effet, plusieurs messages d'information ont été diffusés :

- le réseau français d'addictovigilance a :
 - diffusé à l'ensemble de ses partenaires territoriaux (voir annexes 2 à 4) :
 - un communiqué « Méthadone et confinement lié au COVID-19 : assurer la continuité du traitement tout en maintenant la sécurité de son usage » (diffusion le 14 avril 2020)
 - une plaquette « Intérêt d'une diffusion large de Naloxone » (diffusion le 14 avril 2020)
 - une plaquette destinée au patient « Soyons plus que jamais vigilants avec la Méthadone » (diffusion le 08 juin 2020)
 - rédigé des FAQ spécifiques sur les MSO (FAQ # 040) et la naloxone (FAQ # 159) sur le site d'information public sur les médicaments (<https://sfpt.fr.org/covid19-foire-aux-questions>)

Tous ces documents sont consultables et téléchargeables sur le site internet de l'association française des centres d'Addictovigilance : <http://www.addictovigilance.fr/Methadone-et-confinement-lie-au>

- L'ANSM a diffusé le 16 juillet 2020 (voir annexe 5) :
 - Un point d'information : « L'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone »
 - Le rapport d'expertise : Suivi national d'addictovigilance de la méthadone
 - Le compte-rendu du Comité permanent des stupéfiants, psychotropes et des addictions du 6 février 2020
 - la plaquette DRAMES 2018 (voir annexe 1)

Tous ces documents sont consultables et téléchargeables sur le site internet de de l'ANSM : <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-les-risques-de-la-methadone-et-l-importance-de-disposer-de-la-naloxone-Point-d-information>

Les surdosages et les décès restent toujours une préoccupation même hors confinement. Dans ce contexte, il est nécessaire de continuer de surveiller de façon rapprochée les complications sanitaires liées à l'usage de méthadone.

6 Références

ANSM. Point d'information : L'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone - Point d'information (diffusé le 16 juillet 2020)

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-les-risques-de-la-methadone-et-l-importance-de-disposer-de-la-naloxone-Point-d-information>

Association des Centres d'Addictovigilance. Bulletin de juin 2020 « Décès liés aux substances psychoactives en France, résultats de l'enquête DRAMES »

http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance_drames_juin_2020_final.pdf

Association des Centres d'Addictovigilance. Communiqué « Méthadone et confinement lié au COVID-19 : assurer la continuité du traitement tout en maintenant la sécurité de son usage » (diffusion le 14 avril 2020)

<http://www.addictovigilance.fr/Methadone-et-confinement-lie-au>

Association des Centres d'Addictovigilance. Plaquette « Intérêt d'une diffusion large de Naloxone » (diffusion le 14 avril 2020)

<http://www.addictovigilance.fr/Methadone-et-confinement-lie-au>

Association des Centres d'Addictovigilance. e plaquette destinée au patient « Soyons plus que jamais vigilants avec la Méthadone » (diffusion le 08 juin 2020)

<http://www.addictovigilance.fr/Methadone-et-confinement-lie-au>

CEIP de Grenoble - Rapport DRAMES et plaquettes DRAMES

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

CEIP de Marseille – suivi national d'Addictovigilance de la Méthadone- Rapport d'expertise de novembre 2019

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-les-risques-de-la-methadone-et-l-importance-de-disposer-de-la-naloxone-Point-d-information>

Dubey MJ, Ghosh R, Chatterjee S, Biswas P, Chatterjee S, Dubey S. COVID-19 and addiction. Diabetes Metab Syndr. 2020 Jun 9;14(5):817-823. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.008

Fédération Addiction et le Collège Universitaire National des Enseignants d'Addictologie. Résultats de l'enquête sur les modalités d'adaptation des acteurs de terrain pendant la crise

https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2020/06/Resultats_enquete.pdf

Jouanjus E, Pourcel L, Saivin S, Molinier L, Lapeyre-Mestre M. Use of multiple sources and capture-recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Jul;21(7):733-741.

Lapeyre-Mestre M, Boucher A, Daveluy A, Gibaja V, Jouanjus E, Mallaret M, Peyrière H, Micallef J; French Addictovigilance Network. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France. *Therapie.* 2020 Jul-Aug;75(4):343-354.

Ministre des solidarités et de la santé. Arrêté du 19 mars 2020 complétant l'arrêté du 14 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus covid-19 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041737443&dateTexte&categorieLien=id>

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Site d'information public sur les médicaments. FAQ #040 « Je suis traité(e) par un médicament de substitution pour un sevrage de toxicomanie/pharmacodépendance (buprénorphine/Subutex/Methadone/Orobupré). Dois-je arrêter ce médicament pendant l'épidémie de COVID-19 ? »

<https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1108-je-suis-traite-e-par-un-medicament-de-substitution-pour-un-sevrage-de-toxicomanie-pharmacodependance-buprenorphine-subutex-methadone-orobupre-dois-je-arreter-ce-medicament-pendant-l-epidemie-de-covid-19>)

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Site d'information public sur les médicaments. FAQ #159 J'ai entendu parler de la naloxone pour les usagers à risques de surdoses d'opioïdes et leur entourage pendant la période d'épidémie COVID-19. Quel est l'intérêt des kits de naloxone prêts à l'emploi ? Comment puis-je m'en procurer ?

<https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1294-159-j-ai-entendu-parler-de-la-naloxone-pour-les-usagers-a-risques-de-surdoses-d-opioides-et-leur-entourage-pendant-la-periode-d-epidemie-covid-19-quel-est-l-interet-des-kits-de-naloxone-prêts-a-l-emploi-comment-puis-je-m-en-procurer>

7 ANNEXES

7.1 ANNEXE 1 : Résultats de l'enquête DRAMES 2018



DÉCÈS LIÉS AUX SUBSTANCES PSYCHOACTIVES EN FRANCE

RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE DRAMES*

*Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

Messages clés

DRAMES est le seul outil d'évaluation en France des décès par substances psychoactives avec analyses toxicologiques

Il permet un suivi évolutif au cours des ans permettant de dégager des tendances et de repérer des substances émergentes

Les opioïdes médicamenteux (méthadone, buprénorphine, morphine, tramadol...) sont les plus importants pourvoyeurs de décès en France

Chaque année, entre 2013 et 2018, 105 à 163 décès sont imputables à la méthadone

L'héroïne et la cocaïne sont les principales substances illicites mortelles

Le nombre de décès méthadone/1.000 usagers est supérieur au nombre de décès héroïne/1.000 usagers

Le cannabis est responsable de décès par mécanisme cardiovasculaire (infarctus myocardique ...)

Les décès de cause indéterminée chez des sujets avec une ou plusieurs addictions connues ou suspectées (hors contexte de traitement de la douleur) sont insuffisamment documentés en France. Les certificats de décès sont souvent incomplets car il est impossible d'avoir les données cliniques précédant la mort, lors de la découverte d'un corps et les registres des services répressifs ne sont pas étayés par une analyse toxicologique. Les expertises médico-légales, certes non systématiques, présentent l'avantage de combiner des données autopsiques, anatomo-pathologiques et toxicologiques. Le Réseau Français d'Addictovigilance a permis de mettre en place l'enquête nationale DRAMES qui décrit de façon précise l'implication des substances faisant l'objet d'abus dans les décès toxiques en France.

L'enquête DRAMES en pratique

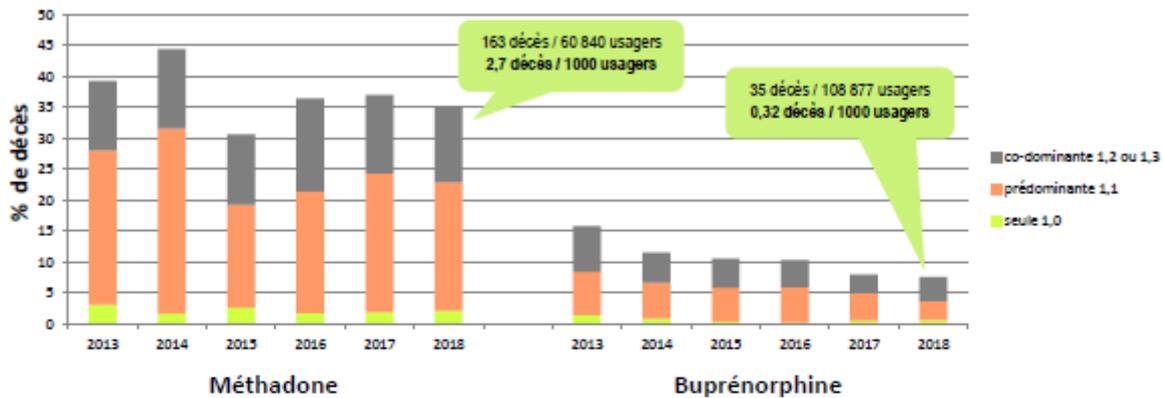
Depuis 2002, l'enquête DRAMES recense les cas de décès notifiés par des toxicologues analystes experts judiciaires (convention ANSM/CNBAE), des médecins légistes, complétés par les cas recueillis directement par les centres d'Addictovigilance. Cette collecte d'informations concerne l'ensemble du territoire français, même si le recueil n'est pas exhaustif car basé sur le volontariat des experts. Cette synthèse d'informations permet d'identifier les substances impliquées, et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès et des substances impliquées au cours du temps. Cette source de données est intégrée avec les autres dispositifs de surveillance (OPPIDUM, OSIAP...) dans l'approche multi-sources du Réseau Français d'Addictovigilance. Les données présentées concernent les décès directs pour lesquels une ou plusieurs substances ont directement entraîné le décès, en raison du niveau d'exposition évalué par l'analyse toxicologique au regard des constatations de l'autopsie. Ainsi, les résultats de DRAMES 2018 présentés dans ce bulletin ne concernent ni les décès indirects (les substances identifiées ont pu contribuer au décès par troubles du comportement ayant entraîné chute, noyade...) ni les décès liés à un suicide, un accident de la voie publique ou à l'alcool éthylique.

Un score d'imputabilité est attribué à chaque substance en se basant sur la concentration sanguine (ou dans d'autres matrices) permettant ainsi de hiérarchiser les molécules entre elles parmi celles impliquées (qui ont joué un rôle dans la survenue du décès) et celles seulement identifiées. Comme plusieurs substances peuvent donc être impliquées dans un même décès, ce score est décliné en 1,0 (1 seule substance), 1,1 (1 substance prédominante), 1,2 (2 substances co-dominantes) ou 1,3 (au moins 3 substances co-dominantes).

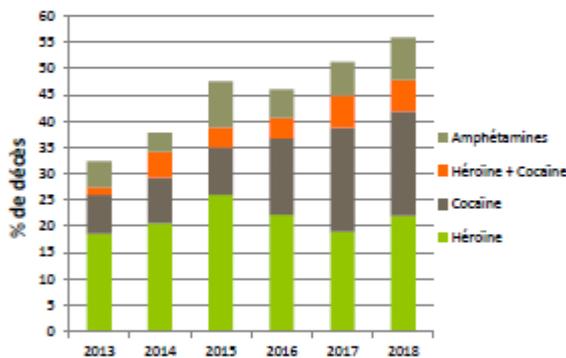
Principaux résultats 2018

En 2018, 464 décès directs ont été rapportés et imputés directement à une ou plusieurs substances. Les sujets ont en moyenne 37,5 ans, sont majoritairement des hommes (84%), décèdent principalement à domicile (63%) et pour 32% d'entre eux il est connu qu'ils sont sous médicament de substitution aux opiacés. La répartition géographique de l'origine des décès couvre 80% du territoire.

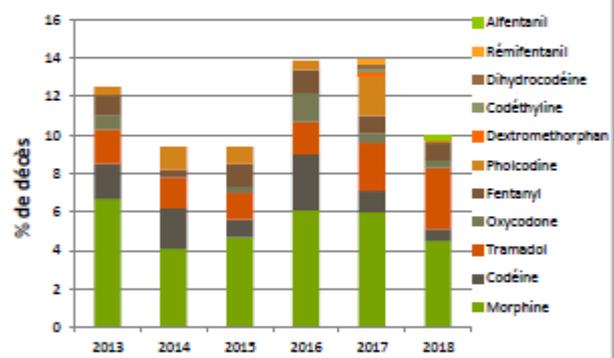
Les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO) 2013-2018



Les stupéfiants illicites 2013-2018



Les opioïdes licites hors MSO 2013-2018



Le cannabis en 2018 : 4,3% des décès

En 2018, 20 décès sont directement liés au cannabis, dont 13 fois où il est le seul produit identifié responsable. Dans 18 cas, l'autopsie a retrouvé une pathologie cardiovasculaire connue ou l'a révélée. Depuis 2013, chaque année, 19 à 36 décès sont imputés au cannabis.

Autres substances psychoactives en 2018

En 2018, les autres stupéfiants et autres substances psychoactives ont été impliqués dans 18 décès. Parmi ces substances figurent le plus fréquemment les cathinones (4-MEC, 3-MMC) impliquées dans 8 décès et le GBL ou GHB (8 décès), puis d'autres NPS (5-APB, 5-MeO-DALT, ocfentanyl, éthylphénidate) impliqués dans 4 décès et enfin des substances plus anciennes (éther éthylique, poppers, mitragynine) impliquées dans 3 décès.

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



addictovigilance.fr
le site de l'association française des centres d'addictovigilance

Bulletin rédigé par le Réseau Français d'Addictovigilance

Retrouvez votre centre d'addictovigilance sur notre site Internet à la rubrique : www.addictovigilance.fr/centres

- Mise en place en 2002, l'enquête DRAMES a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier ces substances impliquées (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues illicites), d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.
- Ces décès sont notifiés par des toxicologues analystes volontaires et experts judiciaires, des médecins légistes ainsi que par les CEIP-A, répartis sur le territoire français au Pôle Stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants de l'ANSM et au CEIP-A de Grenoble, chargé de l'enquête.

Sont inclus :

les décès répondant à la définition de l'OEDT des « décès liés à la drogue » :

- *psychose due à la drogue* (décès pour lesquels la drogue est une cause indirecte mais où la relation avec l'usage de drogue est clairement établie : chutes d'un lieu élevé, noyades, déféstration,...),
- *pharmacodépendance*,
- *abus de drogue chez une personne non dépendante*,
- *empoisonnement accidentel causé par la prise d'opioïdes dont les médicaments de substitution, de cocaïne, d'amphétamines et dérivés, de cannabis, d'hallucinogènes, de nouvelles drogues de synthèse.*

Sont exclus :

- les décès dus à :
 - un *suicide* (annoncé par écrits, pendaison...),
 - un *tiers* (homicide),
 - une *intoxication accidentelle chez l'enfant*,
 - une *intoxication médicamenteuse sans antécédent documenté d'abus* aux médicaments impliqués (ex : décès par antidépresseurs),
 - un *accident de la voie publique (AVP)* de conducteur ou passager.
- les décès insuffisamment documentés (pas de cause de décès),
- les décès sans dosage sanguin (ou sans interprétation toxicologique de matrices alternatives telles que bile, muscle...).

- Le recueil des données est effectué sur un formulaire disponible sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodépendance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-évaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5#paragraph_54409](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodépendance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-évaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5#paragraph_54409)

Les éléments obtenus (caractéristiques socio-démographiques et antécédents du sujet, circonstances de découverte du corps et constatations sur le lieu du décès, stade de l'abus au moment du décès, résultats de l'autopsie et des analyses anatomopathologiques, identification des substances retrouvées dans les prélèvements biologiques et quantification dans le sang, cause probable du décès) permettent de classer chaque cas en décès direct (cause toxique seule ou avec pathologie associée) ou en décès indirect (cause indirectement liée aux substances).

- Un score d'imputabilité de niveau 1 (fort) à niveau 4 (faible) est attribué à chaque substance vis-à-vis de la survenue du décès se basant sur la concentration sanguine et permettant également de hiérarchiser les molécules entre elles parmi celles impliquées et celles seulement identifiées.
- Pour le niveau 1, selon le nombre de molécules impliquées, le score est décliné en 1.0 (1 seule substance), 1.1 (1 substance prédominante), 1.2 (2 substances codominantes) ou 1.3 (au moins 3 substances codominantes).

Résultats 2018

582 notifications ont été envoyées par 45 experts issus de 27 structures couvrant 80 % du territoire français.

506 décès ont été inclus et 76 dossiers ont été exclus.

Age : la moyenne d'âge des sujets reste basse à 37,5 ans, la médiane est à 38 ans avec comme valeurs extrêmes : 14-72 ans. Sexe : les décès concernent majoritairement des hommes dans 84 % des cas. Lieu de décès : renseigné dans 90 % des cas avec 63 % à domicile, 2,5 % dans un domicile temporaire, 10 % sur la voie publique, 8 % à l'hôpital, 2 % en prison, 1,5 % en milieu festif et 13 % dans un « autre lieu » ou inconnu. Les antécédents médicaux sont renseignés dans 63 % des cas avec 65 % d'antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, 41 % de pathologies associées et 39 % d'éthylisme. Le stade de l'abus est renseigné dans 44 % des cas : chez 60 % persiste un abus intermittent ou permanent, 34 % des sujets étaient en cours de traitement de substitution, 6 sujets en cours de sevrage et 12 sont décrits comme naïfs. Une autopsie a été pratiquée pour 89 % des cas inclus.

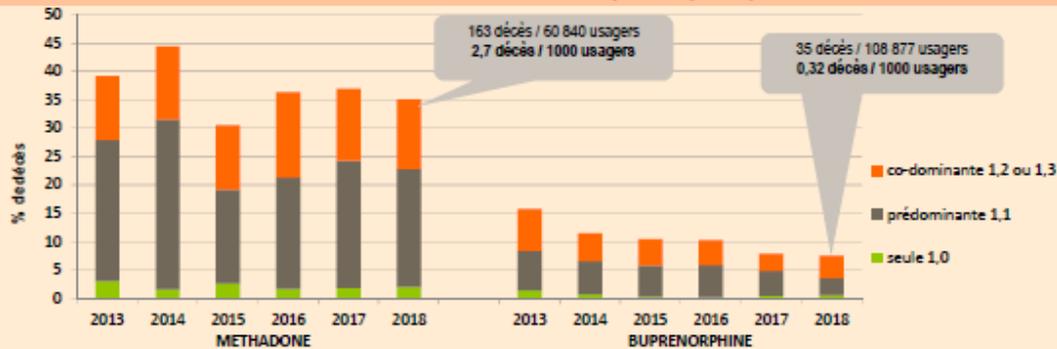
La grande majorité des cas concerne des décès directement liés aux produits avec 464 décès (432 en 2017), les 42 autres cas étant indirectement liés aux produits (40 en 2017).

Décès Indirects (N = 42)

Cause de décès	Substances	Impliquées (n)
<ul style="list-style-type: none"> • 18 chutes d'un lieu élevé • 11 immersions • 9 traumatismes • 1 incendie • 1 hypothermie • 1 électrocution • 1 asphyxie 	Cannabis	24
	Cocaïne	14
	MDMA	7
	Méthadone	7
	Buprénorphine	4
	Héroïne	3
	Amphétamine	2
	Cyamémazine	1
	Lorazépam	1
	LSD	1
	Méphédronne	1
	Morphine	1
	Nordiazépam	1
	Oxazépam	1
Rispéridone	1	
Tropatépine	1	

Résultats 2018 – Décès directs (N = 464)

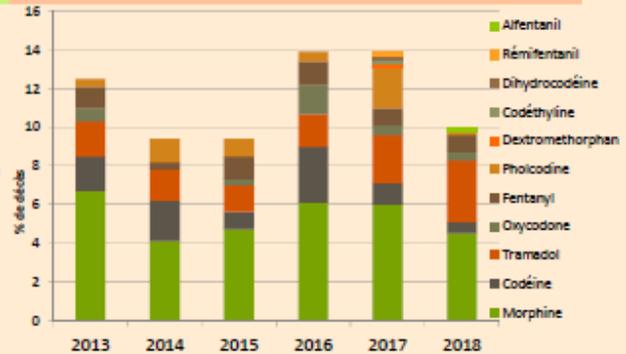
Les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO) 2013-2018



Les stupéfiants illicites 2013-2018



Les opioïdes licites hors MSO 2013-2018



Le cannabis en 2018 : 4,3 % des décès

Le cannabis est impliqué dans 20 décès :

- cannabis seul : 13 décès
- cannabis prédominant : 4 décès
- cannabis co-dominant : 3 décès

Ne sont retenus que les décès où une pathologie cardiovasculaire est connue ou révélée à l'autopsie ou survenus au cours d'une crise convulsive. On compte :

- 8 cardiopathies ischémiques (2 IDM, 6 coronaropathies dont 2 associées à une cardiomyopathie)
- 3 cas avec mention d'antécédents cardiaques
- 3 cas survenus au cours d'une crise convulsive
- 2 cardiomyopathies (1 dilatée, 1 hypertrophique)
- 2 cas avec mention d'une pathologie cardiaque sans précision
- 1 décompensation cardiovasculaire
- 1 infiltration adipeuse du ventricule droit
- 1 myocarde

Autres stupéfiants et substances psychoactives

Impliqués dans 18 décès, dont 8 avec cathinones et 8 avec GHB :

- seuls : 3 décès
 - 4-MEC (1), 3-MMC (1), GHB (1)
- de façon prédominante : 2 décès
 - 3-MMC (1), GHB (1)
- de façon co-dominante : 13 décès
 - GHB/MDMA (2)
 - 4-MEC/3-MMC/GHB
 - 4-MEC/5-APB/amphétamine
 - 4-MEC/GHB
 - 3-MMC/5-MeO-DALT
 - 3-MMC/GHB/MDMA/cocaïne
 - GHB/amphétamine/cocaïne
 - ocfentanil/cocaïne
 - éthylphénidate/modafinil
 - éther éthylique
 - poppers
 - mitragynine/méthadone/cocaïne/héroïne/oxazépam

Conclusion

Pour l'année 2018, les faits marquants sont :

- stabilisation du nombre de décès liés à la méthadone ou à la buprénorphine avec une incidence des décès toujours 8 fois plus élevée avec la méthadone qu'avec la buprénorphine
- stabilisation des décès liés à la cocaïne
- réaugmentation des décès liés à l'héroïne
- diminution des décès liés au cannabis
- augmentation des décès liés aux amphétamines avec une forte prédominance de MDMA
- forte augmentation des décès liés au GHB
- diminution des décès par opioïdes licites (hors MSO) mais avec augmentation des décès liés au tramadol et diminution des décès liés à la morphine et à la pholcodine
- stabilisation des décès NPS dans lesquels 1 molécule est impliquée pour la première fois en 2018 : 5-MeO-DALT (5-méthoxy-diallyltryptamine)
- premier décès lié à la mitragynine
- augmentation des décès liés à la prégabaline

Remerciements

Experts Toxicologues Analystes, Département NEURHO de l'ANSM, Membres des CEIP-A, Médecins Légistes, Anatomopathologistes

CEIP-A Grenoble – CHU de Grenoble – CS 10217 – 38043 Grenoble Cedex 9 – addictovigilance@chu-grenoble.fr – 04 76 76 51 46

Document réalisé avec le soutien de l'ANSM

7.2 ANNEXE 2 : Communiqué de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance du 14 avril 2020 « Méthadone et confinement lié au COVID-19 : assurer la continuité du traitement tout en maintenant la sécurité de son usage »



Communiqué de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance

14 avril 2020 www.addictovigilance.fr

METHADONE ET CONFINEMENT LIE AU COVID-19 : ASSURER LA CONTINUITE DU TRAITEMENT TOUT EN MAINTENANT LA SECURITE DE SON USAGE

Dans le contexte actuel, le Réseau Français d'Addictovigilance appelle à la vigilance de tous sur la nécessité de faciliter l'accès à la méthadone, médicament essentiel, tout en maintenant la sécurité de son usage pour éviter la survenue de surdosages, d'arythmies cardiaques, et de décès.

Le confinement a conduit à modifier le fonctionnement des structures et les habitudes des usagers. L'isolement, les modifications de prises en charge et d'accessibilité aux produits et aux outils de réduction des risques peuvent être particulièrement anxiogènes pour les patients/usagers et préjudiciables pour leur santé. Des mesures dérogatoires ont été mises en place pour assurer la continuité des traitements y compris la méthadone et éviter la survenue de sevrage (arrêté du 23 mars 2020)¹. Depuis sa commercialisation, les modalités d'accès à la méthadone sont encadrées en raison de ses propriétés pharmacologiques, du risque de surdosage, et de sa dangerosité. Son effet agoniste complet des récepteurs opioïdes de type μ expose en cas de surdosage opioïde à un effet déprimeur respiratoire et sédatif majeur. La méthadone bloque les canaux potassiques HERG au niveau cardiaque, exposant à des allongements de l'intervalle QT. Cet effet est dose-dépendant, peut conduire à des troubles graves du rythme cardiaque avec risque de torsades de pointes, souvent en raison d'une association médicamenteuse. De plus son métabolisme par de nombreux cytochromes P450 explique la variabilité interindividuelle et le risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (notamment avec le ritonavir, testé actuellement dans le COVID-19).

Le dernier rapport national d'addictovigilance a souligné l'augmentation constante des décès et des surdosages impliquant la méthadone, de son mésusage et de son obtention illégale^{2,3}. De 2008 à 2017, la méthadone a été la cause directe d'au moins 1 111 décès (cause confirmée par autopsie et analyse toxicologique d'après le dispositif DRAMES⁴), avec un maximum de 160 décès en 2017, et reste la première substance numériquement impliquée lors de ces décès en France devant l'héroïne, la cocaïne et la buprénorphine³. Ces décès surviennent dans différents contextes (sujets naïfs ou consommateurs occasionnels, à l'instauration trop rapide du traitement, surconsommation, association avec des déprimeurs respiratoires, injection intraveineuse...).

Ces risques d'overdose, d'arythmies cardiaques, de décès peuvent être augmentés lors du confinement :

- Du fait du risque de quantités dispensées plus importantes, de « stockage » de méthadone, de consommation de quantités plus importantes de méthadone ou d'autres déprimeurs respiratoires (alcool, benzodiazépines, autres opioïdes...), de recours à une obtention illégale, de surdosage en cas de reprise de méthadone après quelques jours d'arrêt et d'intoxication grave chez l'enfant

- Le risque d'allongement du QT avec la méthadone est majoré en cas d'augmentation des doses et en cas d'association avec d'autres médicaments ou substances qui allongent également le QT : la cocaïne, la dompéridone, des antibiotiques (macrolides : érythromycine, clarithromycine...), des antidépresseurs (citalopram, escitalopram...), des antihistaminiques (hydroxyzine...), des antipsychotiques (halopéridol, quétiapine...), des antiparasitaires (chloroquine,...) de même que des médicaments actuellement testés dans le COVID-19 en milieu hospitalier (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir)

Pour diminuer ces risques, il est important de mettre en garde contre l'achat de ces médicaments en dehors du circuit pharmaceutique (internet,...) et de documenter une exposition éventuelle à l'usage de méthadone lors de toute prise en charge notamment pour le COVID-19. Enfin toute personne sous méthadone devrait avoir à sa disposition de la naloxone, de manière générale et encore plus dans ce contexte particulier⁵.

La mise en place médicalisée et la poursuite d'un traitement par méthadone sont un facteur protecteur du risque de surdosage chez des sujets dépendants aux opioïdes dans le cadre de prise en charge personnalisée globale. Il doit le rester dans le contexte actuel du confinement avec l'aide, l'implication et la vigilance de tous.

¹ Arrêté du 23 mars 2020 en cliquant [ici](#)

² Bulletin national d'Addictovigilance. Soyons plus que jamais vigilants avec la Méthadone. Mai 2018 (accessible via www.addictovigilance.fr en cliquant [ici](#))

³ Comité Scientifique Permanents Psychotropes, Stupéfiants et Addictions du 06 février 2020

⁴ DRAMES « Décès en Relation Avec les Médicaments Et les Substances » (résultats accessibles via www.addictovigilance.fr en cliquant [ici](#))

⁵ Liste complète des interactions sur la base de données publique des médicaments en cliquant [ici](#)

⁶ Documents de formation sur naloxone sur les sites des laboratoires (en cliquant sur [Naloxone®](#) ou [Prenoxad®](#)) et formation en ligne « Apprendre en une heure à sauver une vie » de l'association SAFE en cliquant [ici](#)

7.3 ANNEXE 3 : Plaquette de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance du 14 avril 2020 « Intérêt d'une diffusion large de naloxone »



**INFORMATION DU RESEAU FRANCAIS
D'ADDICTOVIGILANCE**
14 AVRIL 2020
Intérêt d'une diffusion large de Naloxone

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) récence environ 70 000 décès par surdosage d'opioïdes dans le monde chaque année. Ces décès se déroulent dans 70 % des cas en présence d'un témoin. Dans ce contexte, l'OMS a encouragé les autorités de santé à mettre à disposition des personnes à risque d'overdose un antidote la naloxone. En France, la feuille de route 2019-2022 Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes en souligne d'ailleurs l'importance. Cette mise à disposition s'accompagne d'un plan d'information et de formation sur les overdoses. Les décès par overdose sont évitables, la prévention repose sur une meilleure connaissance des risques et une meilleure prise en charge. A partir de juillet 2016, une forme nasale (Nalscue®) a été mise à disposition dans les services spécialisés (CAARUD, CSAPA ou service hospitalier). Depuis juin 2019, une nouvelle forme intramusculaire de naloxone (Prenoxad®) est disponible dans les services spécialisés et également en officine.

Ce qu'il faut savoir sur le Prenoxad®

- ❑ Prenoxad® est indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.
- ❑ **Comment l'obtenir en officine et dans les structures?** Toute commande s'effectue exclusivement auprès du dépositaire « Centre Spécialités Pharmaceutiques » (CSP) par e-mail (commande_adv@csp-epl.com) ou fax (04 73 69 89 43 ou 44) en y joignant un bon de commande (modèle non fourni, selon votre convenance). Pour toute demande de renseignement sur les commandes, contactez CSP (téléphone : 04 73 69 97 57). Les commandes de 2 kits ou plus sont exonérées de frais de ports.
- ❑ Le prix d'achat est de 19,00 euros HT (23,16 euros TTC), remboursé à 65 % en cas de prescription.
- ❑ Pour recevoir le matériel éducationnel (vidéo, brochures, check-list) contacter le laboratoire : au 06 74 67 10 40 ; mail : prenoxad@ethypharm.com ; Internet : <https://www.prenoxad.fr>
- ❑ Avec chaque kit sera transmis une brochure et la carte patient
- ❑ **Contenance du kit :** Un kit → Un patient → Un seul épisode de surdosage
 - ✓ Seringue pré-remplie avec 5 doses de 0,4mg , Injection IM
 - ✓ A chaque utilisation, administrer une dose (correspond à une graduation)



- ❑ **Modalités de délivrance**
 - ✓ 1/ Prescription médicale facultative mais remboursée si prescription
 - ✓ 2/ Nécessité de former l'usager/tiers à son utilisation, informer des signes de surdosage et de l'importance de contacter les secours
 - ✓ 3/ Remettre au patient la brochure patient et Carte patient

❑ **Que faire en cas d'overdose?**





Ce qu'il faut savoir sur les opioïdes

❑ En France, d'après le dispositif DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), la majorité des décès liés à l'abus, implique un opioïde. La 1^{ère} substance impliquée est la méthadone (taux de décès 8 fois plus élevé avec méthadone qu'avec buprénorphine). Les décès liés à l'abus impliquent également des antalgiques opioïdes (y compris le tramadol).

Les facteurs pouvant augmenter le risque de surdosage

Quels sont les signes de surdosage ?

- CONSCIENCE**
Troubles de la conscience ou forte somnolence
Absence de réaction
- RESPIRATION**
Respiration faible ou irrégulière <10 respirations par minute
Lèvres bleues
- PUPILLES**
Myosis

Consommations associées à d'autres sédatifs et déprimeurs respiratoires

- ✓ alcool, benzodiazépines, autres opioïdes, gabapentinoïdes (prégabaline, gabapentine) ...

Modalités de consommation

- ✓ Puissance pharmacologique de l'opioïde consommé,
- ✓ Voie intraveineuse, dosage important, prise occasionnelle

FACTEURS

Individuels

- ✓ Personnes dépendantes ayant une tolérance réduite (après un sevrage, sortant de prison, interruption du traitement, à l'arrêt d'un médicament de substitution aux opioïdes)
- ✓ Personnes ayant des comorbidités associées (hépatique, pulmonaire, VIH, dépression...)

Accès au produit

- ✓ Proche en possession d'opioïdes

Comment sécuriser la prescription, la délivrance des opioïdes au bénéfice du patient ?

- ❑ La mise en place d'un médicament de substitution aux opioïdes est un facteur protecteur du risque de décès. Mais, il existe deux périodes à risque de surdosage : en début de traitement et le mois qui suit l'arrêt.
- ❑ Ne pas banaliser la prescription des médicaments opioïdes et évaluer les modalités d'utilisation par le patient :
 - ✓ Dose, voie d'administration réellement utilisées
 - ✓ Bénéfices attendus et réels
 - ✓ Effets liés à la prise : effets ressentis et effets indésirables
 - ✓ Repérer l'existence d'une tolérance, d'un mésusage (à l'aide de l'échelle POMI), d'une addiction, de facteurs de risque de surdose, de complications sanitaires, de signes de surdosage

Rôle du pharmacien dans la diffusion de la naloxone

- ❑ Jouant un rôle considérable en santé publique, les pharmaciens sont fortement impliqués dans la veille sanitaire et dans la promotion du bon usage des médicaments opioïdes. Ils participent : 1) à sensibiliser les patients/usagers aux risques de surdosage, 2) à promouvoir l'intérêt d'une diffusion large de naloxone auprès des usagers/patients ou tiers et 3) à informer sur les modalités d'usage de naloxone.
- ❑ Des documents de formations sont disponibles sur Internet et auprès des laboratoires (en cliquant sur [Nalscuc®](#), [Prenoxad®](#) et la formation en ligne « Apprendre en une heure à sauver une vie » de l'association SAFE en cliquant [ICI](#))

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

7.4 Annexe 4 : Plaquette destinée aux patients de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance « soyons plus que jamais vigilants avec la méthadone »

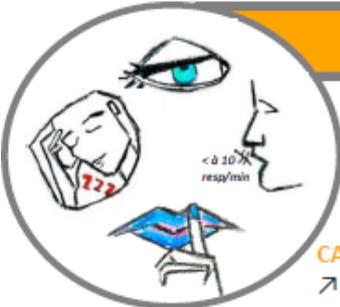


Soyons plus que jamais vigilants avec la Méthadone



C'est quoi la méthadone ?

- Médicament prescrit par un médecin pour la prise en charge de la substitution aux opioïdes (héroïne...)
 - ↳ protège du risque de surdosage (consommation d'héroïne, méthadone de rue...) et du risque de contamination (VIH, VHC)
- Pourquoi un suivi rapproché?
 - ↳ en raison de ses propriétés pharmacologiques (effet opioïde et cardiaque, interactions avec des substances, reste plusieurs jours dans l'organisme...), son utilisation expose à des risques



Quels risques et quels signes ?

RISQUES DE SURDOSAGE ou **OVERDOSE** pouvant conduire à un décès

SIGNES ? Troubles de la conscience, forte somnolence et/ou respiration faible ou irrégulière (<10 respirations par minute), lèvres ou extrémités pâles ou bleues et/ou myosis (pupille très « serrée »)

CAUSES ? 1^{ère} ou ancienne consommation, consommation occasionnelle, ↗ rapide des doses, injections, associations (alcool, benzodiazépines, opioïdes, gabapentinoïdes (Lyrica®, Neurontin®)...)

RISQUES CARDIAQUES (troubles du rythme cardiaque)

SIGNES ? malaises, palpitations pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation

CAUSES ? Doses importantes de méthadone et associations (cocaïne, certains antibiotiques, antidépresseurs, antipsychotiques, médicaments du COVID19...)



Comment réduire les risques ?

- Ne pas arrêter brutalement la méthadone car risque d'avoir des symptômes de sevrage (sueurs, tremblements, douleurs abdominales, diarrhée, manifestations anxieuses...)
- Si arrêt pendant quelques jours (sevrage), ne reprendre qu'une faible dose pour éviter un surdosage
- Attention aux mélanges avec d'autres médicaments et/ou substances, en parler à mon médecin en raison du risque d'interactions
- Ne pas donner et ne pas partager sa méthadone avec quelqu'un car cette personne peut faire un surdosage ; « faire des stocks » de méthadone est dangereux !
- Ne pas laisser les gélules ou sirops à portée de main des enfants
- J'ai toujours sur moi de la **naloxone** (médicament d'urgence des surdosages aux opioïdes; elle est disponible dans les CSAPA, CAARUD et en pharmacie) et j'en informe mes proches
- En cas de surdosage, appeler les secours au **112** et administrer la **naloxone**

112 + Naloxone

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



Bulletin rédigé par le Réseau Français d'Addictovigilance
Retrouvez votre centre d'addictovigilance sur notre site Internet à la rubrique
www.addictovigilance.fr/centres

7.5 Annexe 5 : Point d'information de l'ANSM « l'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone »

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Cliquez ici pour effectuer une recherche...

L'ANSM | **S'informer** | Décisions | Activités | Dossiers | Publications | Services | Déclarer un effet indésirable | Produits de santé

Accueil > S'informer > Points d'inform... > L'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone - Point d'information

S'informer

- > Actualité
- ▼ **Points d'information**
- > Points d'information
- ▼ Informations de sécurité
- ▼ Communiqués
- ▼ Travaux de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

← précédent

L'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone - Point d'information

16/07/2020

SP

L'utilisation de la méthadone ne doit pas être banalisée en raison de sa toxicité propre, induisant un risque important de dépression respiratoire pouvant conduire au décès. Nous rappelons également l'intérêt pour les patients et leur entourage de disposer sur soi d'un kit de naloxone prête à l'emploi, antidote des overdoses aux opioïdes.

La méthadone, traitement de la dépendance aux opioïdes, est de plus en plus prescrite, témoignant d'une amélioration de la prise en charge des usagers de drogues. Elle fait l'objet d'une surveillance renforcée par l'ANSM et son réseau d'addictovigilance (CEIP-A)^[1] depuis plus de 10 ans. Le dernier bilan^[2] montre que :

- la méthadone est depuis plusieurs années, la première substance impliquée dans les décès chez les usagers de drogues. En 2018, elle est directement impliquée dans 35 % des décès rapportés dans l'étude DRAMES^[3] (163 décès sur un total de 464).
- son usage détourné augmente : son injection, son obtention illégale (don ou deal), sa consommation en milieu festif, de manière occasionnelle, par des sujets naïfs aux opioïdes, et parfois par des sujets mineurs ; avec des conséquences graves.

Information pour les professionnels de santé

Nous rappelons aux professionnels de santé et aux structures médico-sociales prenant en charge les usagers de drogues de s'assurer que les patients, les usagers et leur entourage, connaissent les risques d'overdose et de décès liés à la méthadone. Ce risque est plus important chez un sujet ne consommant pas ou peu d'opioïdes (dose létale 1 mg/kg), à l'initiation du traitement, après un arrêt même court ou une diminution des doses (sortie de prison, sortie de sevrage).

La naloxone, antidote aux overdoses aux opioïdes est disponible sous forme de kit prêt à l'emploi facilement utilisable par les usagers ou leur entourage en l'absence d'un professionnel de santé. Tout médecin peut en prescrire et toute pharmacie peut en délivrer, même sans ordonnance.

Information pour les patients, usagers de drogues et leur entourage

Nous demandons aux patients et aux usagers de drogues de ne jamais donner la méthadone à une autre personne, de ne pas la consommer en dehors de toute prescription ou pour un autre motif, de ne pas la consommer avec d'autres substances telles que l'alcool, l'héroïne, d'autres opioïdes, la cocaïne, des anxiolytiques ou la prégabaline, de la conserver dans un endroit hors de portée et de vue des enfants.

Nous vous invitons à avoir en permanence sur vous un kit de naloxone prête à l'emploi, disponible avec ou sans ordonnance en pharmacie ou en centres de soins spécialisés (CSAPA, CAARUD).

> Répertoire des médicaments

> Autorisation et déclaration des activités relatives aux MPUP

> Base de données des établissements pharmaceutiques

> Déclaration des établissements de fabrication ou de conditionnement de produits cosmétiques

> Déclaration de ventes annuelles

> Déclaration des codes LPP

> Dépôt de demande d'enregistrement, d'autorisation de mise sur le marché ou de publicité

> E-Saturne : faire une demande d'ATU nominative

> E-FIT

> Obtenir un numéro d'enregistrement pour une RIPH

> Offres d'emploi

> Opérations réalisées par