

2023-2024

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**Suivi de l'impact et de la  
diffusion des mesures  
additionnelles de minimisation  
du risque par l'exploitant**

Exemple d'une étude d'impact et d'utilisation des  
spécialités Chlorhydrate de Méthadone AP-HP®, sirop et  
Méthadone AP-HP®, gélule

**Fournier Clothilde**

Née le 21 Juin 1997 à Angers (49)

Sous la direction de Mme MAZENS Fanny

Membres du jury

Mme VENIER-JULIENNE Marie-Claire | Présidente

Mme MAZENS Fanny | Directrice

Mme SAVARY Camille | Co-Directrice

Mme GOHIER Bénédicte | Membre

Soutenue publiquement le :  
12 Juin 2024



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Clothilde FOURNIER  
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **01 / 05 / 2024**

**L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :**



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

**Consulter la licence creative commons complète en français :**  
**<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>**

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** :

Pr Sébastien Faure

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie

FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie

RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie- Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine

PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

#### AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
<b>ELHAJ MAHMOUD Dorra</b>	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
<b>PRCE</b>		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
<b>PAST</b>		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOThERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine



## Remerciements

A **Madame Marie-Claire VENIER**, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité pour cet événement ainsi que pour votre implication auprès des étudiants de la filière industrie d'Angers.

A **Fanny MAZENS**, ma directrice de thèse. Merci de m'avoir donné cette chance d'intégrer ton équipe pour une année, d'avoir accepté de partager ton expérience et de m'avoir soutenue et guidée dans ce travail.

A **Madame Camille SAVARY**, merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Vous faites partie des professionnels m'ayant donné goût à la pharmacologie et la toxicologie et je vous en remercie.

Au **professeur Bénédicte GOHIER**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre expertise dans le domaine me semblait incontournable à la discussion. Je vous remercie également pour l'implication dont vous faites preuve auprès des étudiants de la faculté d'Angers, nous vous devons beaucoup.

A **mes parents**, pour m'avoir donné l'envie de faire ma vie dans la santé, pour m'avoir fait plonger dedans depuis le plus jeune âge. A votre soutien sans faille et cette fierté à toute épreuve. Merci de m'avoir soutenu sans pour autant me mettre la pression, merci de m'avoir guidé tout au long de ce parcours. Et ne vous inquiétez pas, ce n'est pas encore fini ! Merci pour cet amour inconditionnel.

A **ma soeur Constance**, sans qui rien n'aurait la même saveur. A ces moments partagés, ces engueulades, ces rigolades, ces doutes, ces certitudes, ces joies, ces pleurs, ces coups durs, ces révisions intenses simultanées... et surtout, à ce soutien infaillible. Un peu plus et tu finissais tes études avant moi ! Enfin, une chose est sûre, je serai toujours là pour te soutenir, jusqu'à la fin et bien au-delà. A toi, la future meilleure médecin de ... (en attente des résultats...) !

A **ma cousine Aurore**, pour ton écoute, ta dévotion, ton aide (surtout pour les rédactions de devoirs de droit...), tes conseils, ta présence... Tellement de choses que je ne pourrais pas tout écrire ici. A toi, la future plus grande avocate de Paris.

A **l'ensemble de ma famille, grands-parents, oncles et tantes**, pour m'avoir supportée tout au long de ces années d'étude, pour m'avoir suivi dans mes choix de parcours quelques peu tordus, pour avoir cru en moi jusqu'au bout. Mention spéciale à **Arnaud et Laure** pour leur soutien et l'hébergement. Et surtout, merci pour tous ces pleins de fromage !

A **Olivier**, mon Olive. Merci d'y avoir cru, merci d'avoir répondu présent 3 ans plus tard. Il m'en aura fallu du temps et « tout ça pour ça »... ! Merci pour ton soutien, pour ton accompagnement dans mes choix et ce parcours atypique, pour ta présence et ton écoute (ça, ça se discute ceci-dit). Merci pour les coups de pieds aux fesses pour avancer cette thèse. Nous y voilà. Merci pour tout, tout bêtement.

Merci également à **François, Maëlys, Camille, Flo et Alice**, parce que c'est tout un package finalement.

A **Ondine**, pour cette amitié de plus 10 ans maintenant. Pour tous ces moments partagés à pied comme à cheval. Pour ta présence, sans condition, à mes côtés. Pour tous ces messages que tu as pu recevoir « Euh, Ondine, j'ai mal au ventre, tu crois que c'est grave ? » et pour tes réponses, plus ou moins intelligentes, mais systématiques. Là encore, il y aurait beaucoup trop de choses à dire et finalement, tu sais déjà tout. A toutes ces années à venir et vivement ta thèse!

A **Emma et Constance**, mes partners in crime, mes indispensables. A toutes ces discussions sur la vie, à tous ces apéros, à tous ces appels, à toutes ces réunions interminables en parlant de tout et de rien, à tous ces doutes partagés, à tous ces problèmes envolés rien qu'en se retrouvant, à toutes ces larmes de joie versées ensemble, à toutes ces expériences vécues, à toutes ces confessions, à ce non jugement, à votre soutien permanent, à toutes ces années passées et à toutes celles à venir. Moi je vous le dis, je ne compte pas vous lâcher tout de suite. A nous trois, toujours.

Et bien sûr, à **Noé**. Ta marraine est déjà fière de toi et ça ne risque pas de changer.

Aux **Dynamos (Margaux, Léa et Valentina)**, pour toutes ces années pharma à vos côtés et toutes celles à venir, pour toutes ces expériences vécues, qu'elles aient été réussies ou ratées, pour ce soutien sans faille dans les bons moments comme dans les dures épreuves de la vie. A Margaux, première pharmacienne de l'équipe. A Léa, la seule ayant réussi à dompter l'épreuve de l'internat. A Valentine-Anna, plus connue sous le nom de Valentina, dans les pattes l'une de l'autre depuis la P2 et ça, jusqu'à la soutenance de thèse à seulement une semaine d'intervalle. A nous quatre ! (Ok, on n'oublie pas Rubis et Reinou !).

Aux **VIP de pharma** (que je ne cite pas parce que ça serait beaucoup trop long), pour ces années inoubliables, pour ces Chevaleries mémorables, pour ces retrouvailles toujours plus étonnantes les unes que les autres, pour tous ces moments partagés qui me sont très chers. En espérant que tous ces liens créés persistent encore pendant de nombreuses années et que ces fameux week-ends retrouvailles nous occupent encore quelques temps. Merci pour ces six années (à deux ou trois près) d'études à vos côtés.

A **mes copains du lycée**, sans qui l'entrée en pharma n'aurait pas été possible. A toutes ces années lycée et ces souvenirs ancrés à jamais. A **David, Bastien, Alexis, Constance, Emma, Ondine, Louise, Paul, Corentin, Vianney, Victor, Gorba, Daniel, Elodie...** Sans oublier notre **Matteo** et tous ces anges partis trop tôt.

Une petite mention spéciale à la Team Oléron 2022, 2023, 2024 et plein d'autres années encore. Quoi qu'il arrive, je sais que l'on saura se retrouver et c'est tout ce que j'ai besoin de savoir.

A la **one and only Team de l'Adézière (Gégé, Pol, Cécile, Clara, Eloïse, Sarah, Margaux, Clémence, Tiffen, Morgane, Violette, Jérémie, Anaïs...)**, pour toutes ces journées interminables sous le soleil comme sous la pluie, pour tous ces éclats de rires et tous ces diners partagés, pour tous ces souvenirs gravés.

Une nouvelle mention spéciale à **Morgane, Tiffen, Jérémie** et **Anaïs** pour ces innombrables années d'amitié inébranlable.

Aux « **vieilles de l'Adézière** » (**Camille, Margaux, Louise, Chloé, Rose et Sophie**), vous qui avez largement contribué, du fait de longues heures passées en votre compagnie, à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui. **Rose**, la première à qui j'ai annoncé mon choix pour pharma après la P1, merci pour ton accompagnement au sein de cette filière.

Et pour finir, mention spéciale à **Fancy**, pour ton caractère de morue, pour avoir occupé mes journées pendant des années, pour ce titre de championne de France mais surtout, pour tout cet amour partagé pendant plus de 17 ans. A toi, le cheval de ma vie.

# Table des matières

<b>LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS .....</b>	<b>4</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>9</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>14</b>
<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>16</b>
<b>PARTIE I : LES OPIOÏDES ET LA PHARMACODEPENDANCE .....</b>	<b>22</b>
<b>1. Généralités sur les opioïdes.....</b>	<b>22</b>
1.1. Focus sur l'héroïne .....	23
1.2. Généralités sur l'addiction .....	23
1.2.1. Les 11 critères diagnostic du DSM V de l'American Psychiatric Association .....	25
1.2.2. Les 6 critères de la dépendance de la Classification Statistique Internationale des maladies de l'OMS (CIM 10) .....	25
<b>2. Mécanismes de dépendance aux opioïdes.....</b>	<b>26</b>
2.1. Circuit de la récompense.....	26
2.2. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opioïdes .....	30
<b>PARTIE II : LA METHADONE DANS LE TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIOÏDES .....</b>	<b>32</b>
<b>1. Historique .....</b>	<b>32</b>
<b>2. Les spécialités Chlorhydrate de Méthadone AP-HP®, sirop et Méthadone AP-HP®, gélule .....</b>	<b>33</b>
2.1. Généralités sur la méthadone .....	33
2.1.1. Chlorhydrate de Méthadone AP-HP®, sirop.....	33
2.1.2. Méthadone AP-HP®, gélule .....	33
2.1.3. Indications.....	34
<b>3. Propriétés pharmacologiques .....</b>	<b>35</b>
3.1. Pharmacologie.....	35
3.2. Mécanisme d'action et affinité des récepteurs .....	35
<b>4. Propriétés pharmacocinétiques .....</b>	<b>37</b>
4.1. Absorption .....	37
4.2. Distribution.....	37
4.3. Métabolisme .....	37
4.4. Élimination .....	38
<b>5. Profil de sécurité et outils de minimisation du risque .....</b>	<b>38</b>
5.1. Plan de gestion des risques .....	38
5.1.1. Risques importants identifiés.....	38
5.1.2. Mesures additionnelles de minimisation du risque.....	39
5.1.3. Résumé : Lien entre les risques importants identifiés et les MARRs mises en place .....	41
5.2. Zoom sur les enquêtes nationales d'addictovigilance, toxicovigilance et pharmacovigilance ....	42
5.3. Effets indésirables et syndrome de sevrage .....	45
5.3.1. Effets indésirables.....	45
5.3.2. Syndrome de sevrage.....	46
<b>PARTIE III : ETUDE D'IMPACT DE LA DIFFUSION DES OUTILS DE MESURES ADDITIONNELLES DE REDUCTION DES RISQUES (MARRS) ET D'UTILISATION DES SPECIALITES CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP®, SIROP ET METHADONE AP-HP®, GELULE.....</b>	<b>47</b>
<b>1. Contexte et objectifs de l'étude.....</b>	<b>47</b>
<b>2. Population de l'étude .....</b>	<b>48</b>
<b>3. Critères d'éligibilité des patients .....</b>	<b>49</b>
<b>4. Collecte des données : « questionnaire médecin » et « questionnaire patient ».....</b>	<b>49</b>
4.1. Données recueillies dans le questionnaire destiné aux professionnels de santé .....	50
4.2. Données recueillies dans le questionnaire destiné aux patients.....	50

<b>5.</b>	<b>Résultats et traitement de données de pharmacovigilance associées .....</b>	<b>51</b>
5.1.	Description de la population .....	51
5.1.1.	Caractéristiques des professionnels de santé ayant participé à l'étude .....	51
5.1.2.	Caractéristiques des patients inclus dans l'étude .....	55
5.2.	Impact de la mise en place des MARRs et autres outils associés à la prévention des risques liés à la méthadone sirop ou gélule .....	58
5.2.1.	Impact des MARRs chez les professionnels de santé participant à l'étude .....	58
5.2.2.	Impact des MARRs chez les patients inclus dans l'étude .....	67
5.3.	Utilisation de la Méthadone AP-HP® dans la pratique et données de pharmacovigilance associées .....	71
5.3.1.	Utilisation de la méthadone par les professionnels de santé participant à l'étude .....	72
5.3.2.	Utilisation de la méthadone par les patients inclus dans l'étude .....	82
<b>6.</b>	<b>Discussion et ouverture sur le suivi des MARRs .....</b>	<b>87</b>
6.1.	Population de l'étude .....	87
6.2.	Mesures Additionnelles de Réduction des Risques (MARRs) .....	88
6.3.	Utilisation de la méthadone et données de pharmacovigilance .....	90
6.3.1.	Utilisation de naloxone .....	91
6.3.2.	Suivi cardiaque .....	94
6.3.3.	Suivi pluridisciplinaire .....	95
6.4.	Généralités .....	97
<b>7.</b>	<b>Conclusion de l'étude .....</b>	<b>98</b>
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>100</b>
<b>TABLE DES TABLEUX .....</b>		<b>101</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>		<b>103</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>105</b>
<b>ANNEXE 1 : MESURES ADDITIONNELLES DE REDUCTION DES RISQUES (MARRS) EN VIGUEUR POUR LES PATIENTS TRAITES PAR LES SPECIALITES METHADONE AP-HP® SIROP OU GELULE – PAGE DE GARDE .....</b>		<b>111</b>
<b>ANNEXE 2 : AUTRE OUTIL POUR LES PATIENTS TRAITES PAR LES SPECIALITES METHADONE AP-HP® SIROP OU GELULE - VISUEL .....</b>		<b>115</b>
<b>ANNEXE 3 : DECES EN RELATION AVEC L'ABUS DE MEDICAMENTS ET DE SUBSTANCES. PRINCIPAUX RESULTATS DE L'ENQUETE DRAMES 2021. ....</b>		<b>116</b>
<b>ANNEXE 4 : LETTRE DE SOLlicitation A DESTINATION DE TOUT PROFESSIONNEL DE SANTE ELIGIBLE A L'ETUDE D'IMPACT METHADONE .....</b>		<b>118</b>
<b>ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE SUR L'UTILISATION DE LA METHADONE ET L'ETUDE DE L'IMPACT DES MESURES DE MINIMISATION DU RISQUE .....</b>		<b>119</b>
<b>ANNEXE 6 : QUESTIONNAIRE PATIENT SUR L'UTILISATION DE METHADONE ET L'ETUDE D'IMPACT DES MESURES DE MINIMISATION DU RISQUE .....</b>		<b>126</b>
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>		<b>130</b>
<b>FOURNIER CLOTHILDE .....</b>		<b>1</b>

## Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ATV	Aire tegmentale ventrale
BLPM	Bloc lettre d'une prescription de méthadone sirop ou gélule, pour les patients
BP	Brochure patient « Les points clés de votre traitement par méthadone »
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CSAPA	Centre d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CYP450	Cytochrome P450
DCI	Dénomination Commune Internationale
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agence Européenne du Médicament)
eRMR	<i>electronic Reaction Monitoring Report</i> (Rapports de surveillance électronique des effets indésirables)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Acide GammaAmino-Butyrique
GP	<i>General Practitioner</i> (médecin généraliste)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCP	<i>HealthCare Professional</i> (représentant ici les Professionnels de santé spécialistes)
HLGT	<i>High Level Group Term</i> (Groupe de terme de haut niveau)
HLT	<i>High Level Term</i> (Terme de haut niveau)
ICH	<i>International Conference of Harmonisation</i> (Conseil International d'harmonisation)
LAP	Lettre d'accompagnement des pour les prescripteurs
LBR	Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI
LLT	<i>Lowest Level term</i> (Terme de plus bas niveau)
LPPIP	Les Posters de prévention des intoxications pédiatriques
LPS	Lettre aux professionnels de santé « Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone – Rappel des règles de bon usage »
MARRs	Mesures Additionnelles de Réduction des Risques
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (Dictionnaires Médical pour les Activités Réglementées)
PGR	Plan de Gestion des Risques

PT	<i>Preferred Term</i> (terme préférentiel)
QMED	Base de données correspondant aux questionnaires médecin recueillis
QPAT	Base de données correspondant aux questionnaires patients recueillis
RCP	Résumé Caractéristiques du Produit
RCPG	Récepteur Couplé aux Protéines G
TSO	Traitement de Substitution aux Opioïdes
SOC	<i>System Organ Class</i> (Classification par discipline médicale)

## Glossaire

**Abus de médicament** : Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique <sup>(1)</sup>.

**Addictovigilance** : Surveillance, évaluation, prévention et gestion du risque des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non, de toute substance, plante ou produit ayant un effet psychoactif, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac <sup>(1)</sup>.

**Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)** : Établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, financé par une subvention de l'État, ayant un rôle d'évaluation, d'expertise, de contrôle, de décision et d'information dans le domaine de la régulation et de la sécurité sanitaire des produits de santé. Elle a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle s'est substituée le 1er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps), qui s'était substituée en 1999 à l'Agence de médicament créée en 1993 <sup>(1)</sup>.

**Autorisation de mise sur le marché (AMM)** : Autorisation administrative préalable à la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique, délivrée par une autorité compétente au vu des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité. En France, elle peut être délivrée soit par la Commission européenne (au terme de la procédure centralisée d'AMM), soit par le Directeur Générale de l'ANSM (au terme d'une procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée d'AMM). Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est constitué par toute personne physique ou morale, établie dans l'Union Européenne, dénommée « le demandeur », futur titulaire de cette AMM <sup>(1)</sup>.

**Cas d'effets indésirables / observation individuelle d'effets indésirables / rapport de sécurité de cas individuel** (*case report, individual case safety report : ICSR*) : Format et normal de transmission de l'ensemble des informations relatives à la survenue d'un ou plusieurs effets indésirables chez un seul patient à un moment donné <sup>(1)</sup>.



**Cas marquant** : Un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel et porté(s) à la connaissance de l'ANSM <sup>(1)</sup>.

**Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance**

**(CEIP-A)** : Structure régionale d'addictovigilance, membre des réseaux régionaux de vigilances et d'appuis et constitués dans leur zone de compétence territoriale. Une convention avec les parties prenantes fixe leurs modalités de fonctionnement <sup>(1)</sup>.

**Craving** : Le *craving* est un terme importé des Etats-Unis, venant du verbe « *to crave* » qui signifie « avoir terriblement besoin », « avoir très envie », « être avide de ». Le *craving* convoque donc le désir, la pulsion, le besoin, l'envie, toujours doublé d'un caractère irrépressible et irrésistible.

Contrairement au manque aigu survenant lors du sevrage, le *craving* peut persister des semaines voire des mois après l'arrêt de la substance. Ce symptôme fait partie des critères de la dépendance à une substance mais n'est pas pour autant obligatoire pour qualifier l'existence d'une addiction <sup>(2)</sup>.

**Effet indésirable (EI)** : Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle <sup>(1)</sup>.

**Effet indésirable grave (EIG)** : Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

Toute transmission d'un agent infectieux via un médicament est aussi considérée comme un effet indésirable grave <sup>(1)</sup>.

**Effet indésirable inattendu** : Effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques produit <sup>(1)</sup>.

**Enquête nationale de pharmacovigilance** : Travail d'évaluation ou de ré-évaluation, rétrospectif et/ou prospectif, réalisé par un expert d'un CRPV à la demande de l'ANSM, concernant le risque d'effet indésirable d'un médicament et entrepris à la suite de l'identification d'un signal potentiel ou avéré, ou pour une surveillance particulière du profil de sécurité d'emploi du médicament <sup>(1)</sup>.

**Évènement indésirable (*adverse event*)** : En pharmacovigilance : toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s) <sup>(1)</sup>.

**Exploitant / Entreprise ou organisme d'exploitant un médicament** : Entreprise ou organisme se livrant à l'exploitation de médicaments ou produits mentionnés à l'article R.5121-151 du CSP. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L.5121-8, de l'autorisation d'accès précoce mentionnée à l'article L.5121-12 ou de l'un des enregistrements mentionnées aux articles L.5121-13 et L.5121-14-1, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutive de l'exploitation du médicament ou produit <sup>(1)</sup>.

**Mesures de Réduction du Risque (*Risk minimisation measures*)** : Actions et outils destinés à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables associés à l'exposition d'un médicament, leur gravité et/ou l'impact sur le patient qui risque d'y être exposé.

On distingue :

- Les mesures de routines constituées par les annexes de l'AMM (RCP, notice patient, étiquetage), les conditions de prescription et de délivrance et le conditionnement.
- Les mesures additionnelles, qui sont mises en place lorsqu'un besoin est identifié dans le cadre du plan de gestion des risques : outils ou documents à destination des professionnels de santé et/ou des patients (dits « *educational materials* ») programme d'accès restreint, distribution contrôlée, programme de prévention des grossesses <sup>(1)</sup>.

**Mésusage** : Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, AAP, AAC, AIP), de l'enregistrement ou du cadre de prescription compassionnelle (CPC) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel, dans un but médical et inapproprié <sup>(1)</sup>.

**Notice** : Document d'information établi en conformité avec le résumé des caractéristiques produit, validé par les autorités accompagnant le médicament, destiné à l'utilisateur <sup>(1)</sup>.

**Pharmacodépendance** : Au sens du Code de la Santé Publique, la pharmacodépendance est « l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique ».

On désigne également par le terme pharmacodépendance la surveillance des cas d'abus, de dépendance et d'usages détournés liés à la consommation de toutes les substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi de tous les médicaments ou autres produits en contenant, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. Cette activité est maintenant également dénommée « Addictovigilance des substances psychoactives » <sup>(3)</sup>.

**Pharmacovigilance** : La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés aux articles L. 5121-1 et R. 5121-150 du CSP (voir ci-après le champ d'application de la pharmacovigilance),

Cette activité s'exerce notamment pour les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée soit par la Commission européenne pour les médicaments soumis à une procédure d'autorisation centralisée, soit par le Directeur général de l'ANSM au terme d'une procédure nationale, d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou d'une procédure décentralisée, d'un enregistrement, ainsi que les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce (AAP), d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) ou faisant l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Les objectifs sont :

- De prévenir le risque de survenue d'effet indésirable résultant de leur utilisation dans le cadre de leur autorisation/enregistrement ou hors de ce cadre ou bien lors d'une exposition professionnelle.

- De promouvoir la sécurité et l'efficacité d'emploi de ces produits, notamment en informant régulièrement les patients, les professionnels de santé et le public des données de sécurité <sup>(1)</sup>.

**Plan de gestion des risques (PGR)** : Description du système de gestion des risques.

**Plan de pharmacovigilance** : Le plan de pharmacovigilance a pour objet de présenter une vue d'ensemble et d'examiner comment le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché prévoit de caractériser davantage les problèmes de sécurité dans la spécification de sécurité. Il fournit un plan structuré pour

- L'examen de la confirmation ou de l'infirmité d'un risque potentiel en tant que risque identifié
- La caractérisation plus poussée des problèmes de sécurité, y compris la gravité, la fréquence et les facteurs de risque
- La manière dont les informations manquantes seront recherchées
- La mesure de l'efficacité des mesures de minimisation des risques <sup>(4)</sup>.

**Rapport périodique de sécurité (PSUR)** : Document d'évaluation de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité d'un médicament recueillies au niveau européen et international par le titulaire de l'AMM sur une période donnée et rédigée par celui-ci. Le nouveau format est appelé PBRER pour « *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* ». Il est défini au niveau européen <sup>(1)</sup>.

**Résumé des caractéristiques du produit (RCP)** : Document destiné aux professionnels de santé, validé par les autorités lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou lors de leur enregistrement contenant les informations nécessaires au bon usage du médicament et mis à jour si besoin. Disponible sur le site de l'ANSM et dans la base de données publique du médicament <sup>(1)</sup>.

**Surdosage (overdose)** : Administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP. En pratique, il s'agit d'une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées. Il peut s'agir d'une prise excessive (intentionnelle ou accidentelle) d'un médicament <sup>(1)</sup>.

**Système de gestion des risques** : Ensemble des activités ayant pour but d'identifier et de décrire le profil de sécurité du médicament et le programme d'action de surveillance spécifique mis en place afin de mieux prévenir ou réduire les risques par l'obtention des données complémentaires. Les mesures proposées peuvent être la mise en place d'études, d'outils de réduction de risque ou d'une pharmacovigilance renforcée <sup>(1)</sup>.

**Titulaire de l'AMM** : Personne physique ou morale qui détient une AMM d'un médicament. Ce titulaire peut assurer l'exploitation de ce médicament ou confier une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation (dont la pharmacovigilance) à une autre entreprise ou organisme (voir exploitant) <sup>(1)</sup>.

**Toxicomanie** : État psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments <sup>(5)</sup>.

**Usage détourné** : Consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou tout autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives <sup>(1)</sup>.

**Usage hors-AMM** : Usage non conforme à une autorisation (AMM, AAP, AAC, AIP), un cadre de prescription compassionnelle (CPC) ou un enregistrement, intentionnel et approprié au regard des données acquises de la science <sup>(1)</sup>.

# Partie I : Les opioïdes et la pharmacodépendance

## 1. Généralités sur les opioïdes

**Les opiacés** désignent les substances isolées du *Papaver somniferum* (opium), comme la morphine et leurs dérivés hémi-synthétiques (exemple : oxycodone). Le produit de référence de cette classe des opiacés est la Morphine, à partir de laquelle est obtenue l'héroïne (ou diacétylmorphine). **Les opioïdes** (tableau 1), eux, désignent les substances naturelles ou de synthèse ayant des effets analogues aux opiacés (exemples : méthadone, fentanyl, tramadol...). En France, on rencontre plusieurs types d'opioïdes dont le statut diffère en fonction des utilisations. Il existe les **opioïdes illégaux** produits et achetés de façon illégale comme l'héroïne, et les **médicaments opioïdes**, produits légalement fabriqués et distribués par les laboratoires pharmaceutiques à l'instar de la méthadone par exemple <sup>(6), (7)</sup>.

**Tableau 1 :** Les différentes catégories d'opioïdes pharmaceutiques (liste non exhaustive), d'après l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies, 2019 <sup>(6)</sup>

Opioïdes pharmaceutiques	
Antalgiques opioïdes faibles <sup>(#)</sup>	Codéine* Poudre d'Opium* Dihydrocodéine** Tramadol***
Antalgiques opioïdes forts <sup>(#)</sup>	Chlorhydrate de morphine* et sulfate de morphine* Nalbuphine** Hydromorphone** Buprénorphine faible dosage** Tapentadol (non commercialisé en France) Oxycodone*** Fentanyl*** Méthadone*** (indication dans les douleurs cancéreuses)
Médicaments de substitution aux opioïdes	Buprénorphine haut dosage** Méthadone***

<sup>(#)</sup> Selon la classification OMS ; (\*) opioïdes naturels ; (\*\*) opioïdes semi-synthétiques ; (\*\*\*) opioïdes synthétiques

### 1.1. Focus sur l'héroïne

L'héroïne est une substance hémi-synthétique, dérivée de la morphine, dont l'aspect de poudre blanche ou marron dépend de sa forme moléculaire. Elle est présente en France de façon illégale. Elle peut être, injectée (injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), sniffée ou fumée <sup>(7)</sup>. Quelle que soit la voie d'administration, l'héroïne est rapidement absorbée par le cerveau et entraîne des effets très rapides voire immédiats <sup>(8)</sup>.

Les propriétés pharmacologiques de l'héroïne sont semblables à celles de la morphine, bien que produisant des effets plus rapides, brefs et intenses. Ces effets recherchés par les consommateurs sont l'euphorie, l'apaisement, l'extase, le détachement de la douleur physique et émotionnelle, entraînant une sensation de bien-être. Une consommation régulière d'héroïne entraîne d'autres types d'effets tels que nausées, somnolence, constipation, perte de libido, risques infectieux (notamment liés à la consommation par injection) et surtout, l'apparition rapide d'une **tolérance et accoutumance** nécessitant, au fur et à mesure, l'augmentation des doses habituelles pour l'obtention des mêmes effets. Ces phénomènes de tolérance et d'accoutumance potentialisent les risques d'overdoses et de décès par dépression respiratoire, menant à l'arrêt cardio-respiratoire hypoxémique <sup>(7), (8)</sup>.

Une fois la dépendance à l'héroïne installée, il est extrêmement difficile de s'en sortir, bien que la drogue ne procure plus aucune sensation de plaisir au consommateur <sup>(8)</sup>. Les traitements de cette addiction disponibles en France sont les traitements de substitution aux opioïdes (TSO). Le principe est d'administrer au consommateur un médicament dont les propriétés pharmacologiques sont semblables au produit consommé. En France, les TSO disponibles sont la buprénorphine à haut dosage (Subutex® et ses génériques), la buprénorphine associée à la naloxone (Suboxone®) et la méthadone (Méthadone AP-HP®) <sup>(8), (9)</sup>.

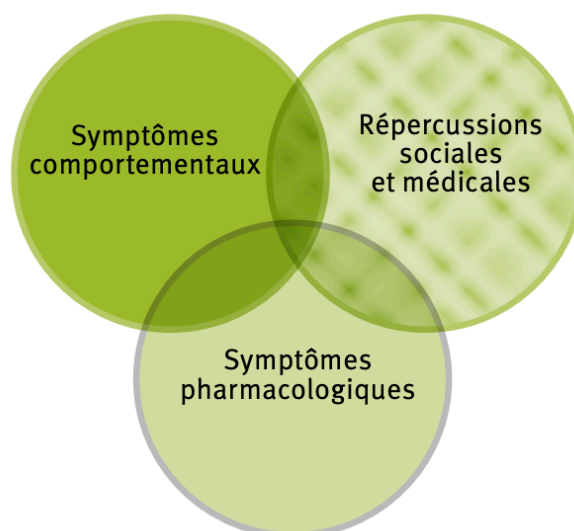
### 1.2. Généralités sur l'addiction

L'addiction est définie, depuis 1990, comme « *l'impossibilité répétée de contrôler un comportement et la poursuite de ce comportement malgré la connaissance des conséquences négatives* » <sup>(10), (11)</sup>. Il existe d'importantes variabilités inter-individuelles de la vulnérabilité d'un consommateur de drogues à devenir dépendant de la substance consommée <sup>(12)</sup>. Certains facteurs favorisants comme la **forme et les circonstances d'exposition** aux différentes drogues (exemple des soldats vétérans ayant pris part à la guerre du Vietnam et consommé beaucoup de substances opiacées lors de cette période qui arrêtent spontanément leur consommation une fois de retour aux États-Unis), la **réponse comportementale à la**

**nouveauté**, la **réactivité au stress**, des **facteurs de la personnalité** comme la recherche de sensations ou l'extraversion, la possible existence **d'autres pathologies psychiatriques** chez le consommateur ou encore des **facteurs génétiques et environnementaux** permettent d'estimer le risque de devenir dépendant <sup>(12), (13)</sup>.

Trois grands types de symptômes sont souvent observés dans les conduites addictives (figure 1) :

- Les **symptômes comportementaux** pouvant mener à l'envahissement progressif de la vie. Ces symptômes sont majoritairement la perte de contrôle progressive, l'impossibilité croissante d'arrêter les comportements addictifs et le « *craving* » (envie irrépressible de consommer un opiacé).
- Les **répercussions sociales et médicales** (isolement, marginalisation, perte d'emploi, problèmes financiers...) et médicales (spécifiques au type de trouble observés et majoritairement présentes lors de troubles liés à la consommation de substances psychoactives). Souvent, plus les symptômes comportementaux sont importants, plus les répercussions médico-sociales le sont également.
- Les **symptômes pharmacologiques**, encore une fois spécifiques aux troubles liés à la consommation de substances psychoactives, comprenant particulièrement les phénomènes de tolérance, d'accoutumances et de sevrage <sup>(11)</sup>.



**Figure 1 :** Ensembles de symptômes caractérisant les troubles liés à la consommation de substances psychoactives <sup>(11)</sup>.



En France, les comportements addictifs représentent un problème de santé publique majeur <sup>(10)</sup>. Les professionnels de santé sont en première ligne dans la lutte contre ces addictions. Pour établir le diagnostic d'addiction, ces derniers peuvent s'appuyer sur deux systèmes de classification : les 11 critères diagnostique du DSM V de *l'American Psychiatric Association* ou bien les 6 critères de la dépendance de la Classification Statistique Internationale des maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (CIM 10) <sup>(11)</sup>.

### **1.2.1. Les 11 critères diagnostique du DSM V de l'American Psychiatric Association**

Les 11 critères établis par *l'American Psychiatric Association* sont les suivants :

- Besoin impérieux et irréprensible de consommer la substance ou de jouer (*craving*).
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou de jeu.
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de substance ou au jeu.
- Augmentation de la tolérance au produit addictif.
- Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu.
- Incapacité de remplir des obligations importantes.
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique.
- Problèmes personnels ou sociaux.
- Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité.
- Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu.
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physique ou psychologiques.

Le nombre de critères présents chez le patient définit la sévérité de l'addiction. L'addiction est considérée comme faible lors de la présence de 2 à 3 critères, comme modérée lors de la présence de 4 à 5 critères et comme sévère lors de la présence de 6 critères ou plus <sup>(11)</sup>.

### **1.2.2. Les 6 critères de la dépendance de la Classification Statistique Internationale des maladies de l'OMS (CIM 10)**

Afin d'établir un diagnostic de comportement addictif chez un patient, avec certitude, au moins 3 des critères suivants doivent avoir été présents en même temps et au cours de la dernière année :

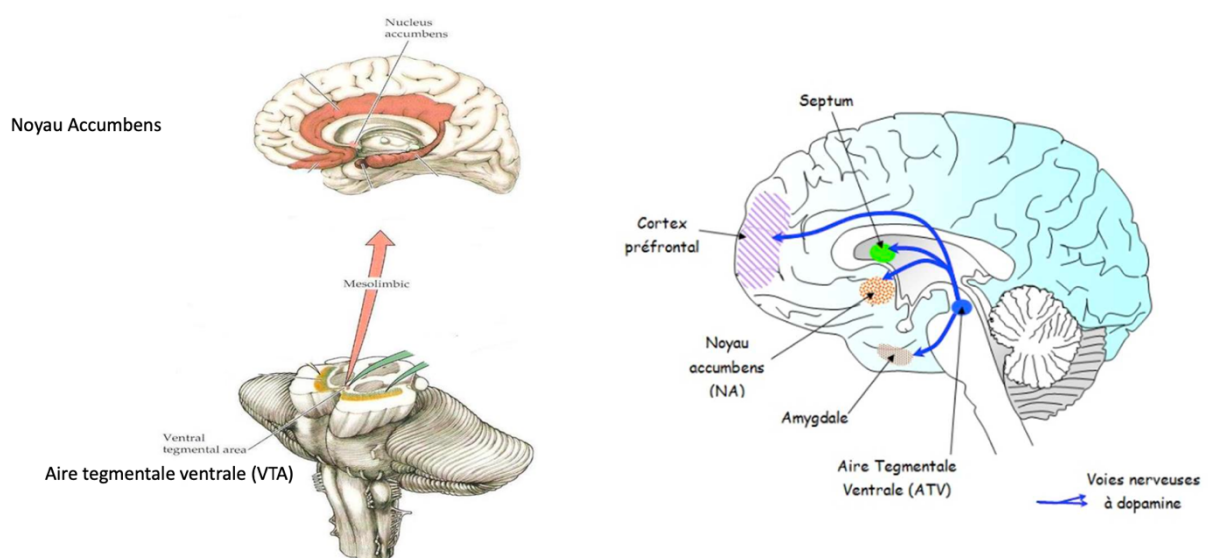
- Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.
- Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance.
- Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et l'augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
- Poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant ou s'il aurait dû être au courant de la nature et de la gravité des conséquences nocives <sup>(7), (11)</sup>.

## 2. Mécanismes de dépendance aux opioïdes

### 2.1. Circuit de la récompense

Le **circuit de la récompense** (*reward system*) ou **voie mésolimbique du désir** est principalement composé du **système dopaminergique mésolimbique**. Les corps cellulaires de ces neurones dopaminergiques se situent au sein de l'aire tegmentale ventrale (ATV), elle-même située dans le tronc cérébral, au sein du mésencéphale. Le circuit mésolimbique projette ses axones dans de nombreuses régions du cerveau : le cortex frontal, l'amygdale, le cortex cingulaire, les noyaux accumbens (+++) et l'hippocampe <sup>(13)</sup>, comme indiqué dans la figure 2. Lors de l'exposition prolongée aux drogues et notamment aux opioïdes, ces régions subissent d'importantes altérations entraînant une **plasticité cérébrale pathologique** (transformations du cerveau) <sup>(13)</sup> et menant progressivement à des modifications du comportement et à l'installation de l'addiction <sup>(14)</sup>.



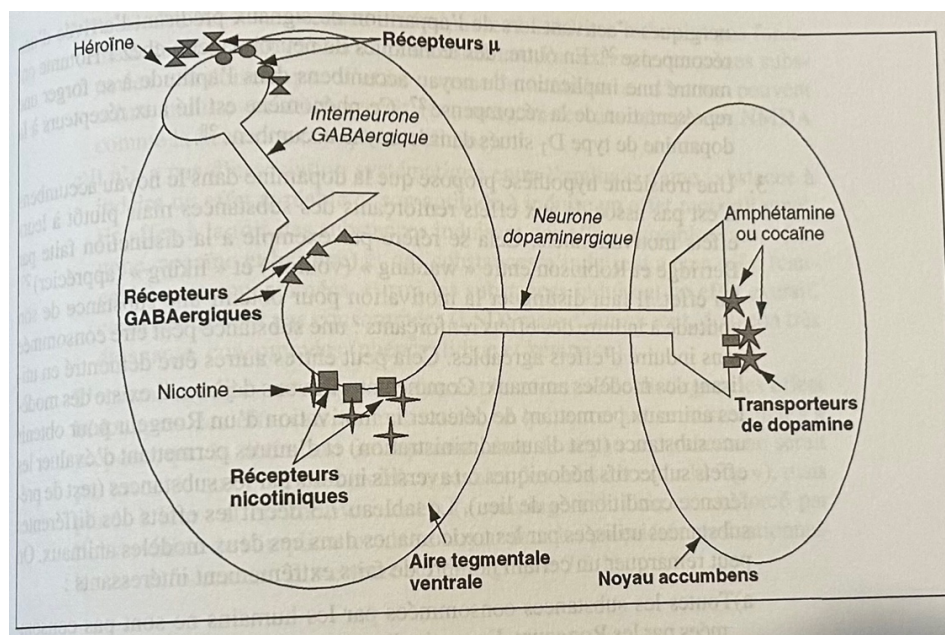
**Figure 2 :** Anatomie du circuit de la récompense <sup>(13), (15)</sup>.

Ce circuit de la récompense est activé par des récompenses naturelles ou physiologiques (telles que la réussite personnelle, le jeu, la valorisation, l'alimentation, etc) et est **hyperactivé** lors de la consommation de drogues addictives (Tableau 2). En effet, toutes les drogues addictives augmentent la libération de dopamine par les neurones de l'ATV, dans les noyaux accumbens <sup>(13), (15)</sup> et arrivent ainsi à rendre les consommateurs dépendants.

**Tableau 2 :** Différentes substances addictives stimulant le circuit de récompense cérébrale <sup>(12)</sup>.

<b>Substance addictive</b>	<b>Technique utilisée</b>	<b>Résultat</b>
Psychostimulants	Lésion dopaminergique du noyau accumbens	Suppression de l'auto administration
	Microdialyse intra-cérébrale	Augmentation du taux cérébral de dopamine dans le noyau accumbens
	Immunohistochimie	Activation c-fos du noyau accumbens après auto administration
<b>Héroïne (opiacés)</b>	<b>Injection dans l'ATV</b>	<b>Effet renforçant</b>
	<b>Canules permettant l'auto administration dans l'ATV</b>	<b>Auto administration d'agonistes opioïdes</b>
	<b>Microdialyse intra cérébrale</b>	<b>Augmentation du taux de dopamine dans le noyau accumbens</b>
	<b>Invalidation génétique des récepteurs D2 à la dopamine</b>	<b>Disparition de l'effet de la morphine</b>
Nicotine	Microdialyse intra cérébrale	Augmentation du taux de dopamine dans le noyau accumbens
	Lésion des noyaux accumbens	Suppression de l'auto administration
	Injection in situ dans l'ATV	Préférence conditionnée de lieu
$\Delta^9$ - THC	Microdialyse intra cérébrale	Augmentation du taux de dopamine dans le noyau accumbens
	Autostimulation	Diminution du seuil de stimulation du faisceau médian du télencéphale
	Enregistrement de l'activité électrique des neurones	Activation des neurones allant de l'ATV au noyau accumbens
Alcool	Dosage	Diminution du taux de glutamate dans le noyau accumbens
	Injection dans le pallidum ventral d'un antagoniste GABAergique	Suppression de l'effet renforçateur
	Microdialyse intra cérébrale	Augmentation du taux de dopamine dans le noyau accumbens
	Injection intra-accumbens d'antagonistes D2	Suppression de l'auto adiministration

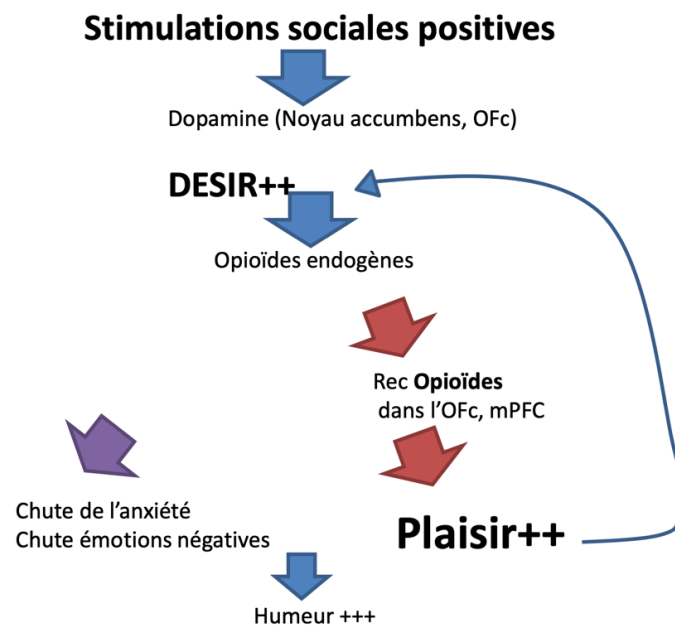
Cette augmentation du taux de dopamine dans le cerveau semble se faire selon trois mécanismes différents, via la fixation des opioïdes sur les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$ . Il faut d'ailleurs noter que la puissance des récepteurs  $\mu$  est cent fois supérieure à celle des récepteurs  $\delta$ . C'est pourquoi, les récepteurs  $\mu$  semblent être les principaux responsables du développement des phénomènes de tolérance et dépendance alors que les récepteurs  $\delta$  semblent jouer un rôle modulateur <sup>(14)</sup>. Le premier mécanisme d'activation du circuit de la récompense repose sur la dépolarisation directe des neurones dopaminergiques (exemple : nicotine). Le deuxième mécanisme est l'altération de la recapture de la dopamine (exemple : cocaïne et amphétamines). Enfin, le troisième mécanisme d'activation de la voie mésolimbique est un mécanisme de **désinhibition** à savoir, l'inhibition des neurones GABAergiques inhibiteurs <sup>(12), (13)</sup>. Ce dernier mécanisme est celui utilisé par les substances opioïdes comme la morphine et l'héroïne. En effet, l'inhibition de la libération d'Acide GammaAmino-Butyrique (GABA) entraîne une levée de l'inhibition de la libération de dopamine et donc, une augmentation du taux cérébral de dopamine (Figure 3).



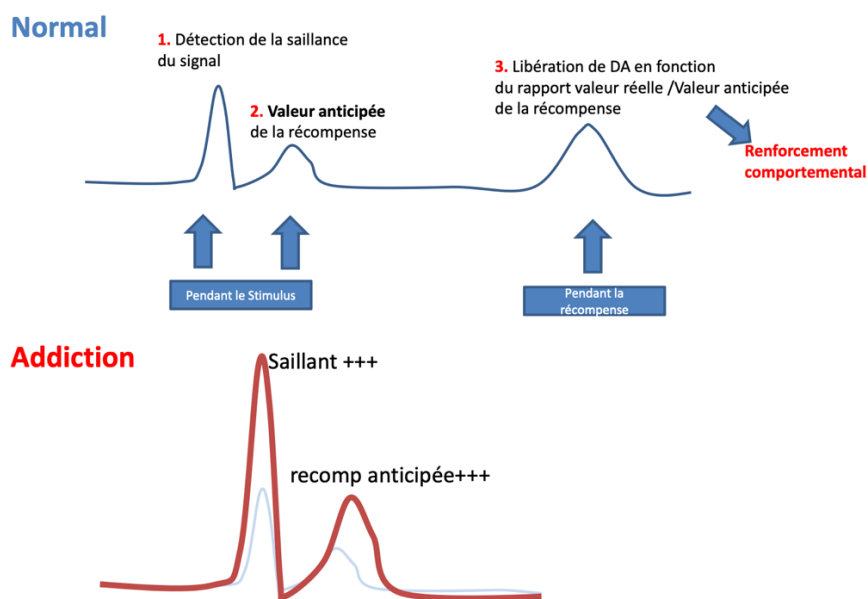
**Figure 3 :** Les différents mécanismes par lesquels les substances psychoactives induisent une libération de dopamine dans le noyau accumbens <sup>(12)</sup>.

L'hyperactivation du système dopaminergique entraîne ensuite l'activation d'un autre système neurochimique dont le rôle dans l'installation des processus addictif est non négligeable, le **système opioïde endogène** <sup>(13), (14)</sup>. L'augmentation du taux de dopamine dans le cerveau entraîne l'apparition d'un désir important responsable de l'activation des opioïdes endogènes ( $\beta$ -endorphine, met-enképhaline, leu-enképhaline, les dynorphines et néoendorphines). Les opioïdes sont alors reconnus au niveau de l'amygdale et du cortex générant la chute de l'anxiété ou

émotions négatives d'où un plaisir important (Figure 4), avec l'installation progressive d'un **renforcement comportemental positif** (Figure 5) et l'envie pour le consommateur de recommencer <sup>(13), (16)</sup>. En effet, la consommation de substances opioïdes, en particulier l'héroïne, déclenche une euphorie incomparable à celle des expériences quotidiennes. Cet état d'euphorie devient alors la principale motivation des toxicomanes à consommer l'héroïne <sup>(12)</sup>. Selon certaines théories, le plaisir procuré par la consommation de substances addictives est considéré comme un renforçateur primaire <sup>(12)</sup>. Cette notion de **renforcement positif** est un composant essentiel dans la survenue d'un comportement d'abus et de dépendance <sup>(16)</sup>.



**Figure 4 :** Schéma représentant l'interaction entre le système dopaminergique et le système opioïde endogène <sup>(13)</sup>.



**Figure 5 :** Schéma de comparaison du fonctionnement normal du système de récompense et du fonctionnement lors d'un comportement addictif <sup>(13)</sup>.

A l'inverse, lorsque la consommation de la substance opioïde devient chronique, un phénomène de tolérance pharmacologique s'installe et des manifestations de sevrage peuvent survenir lors de la diminution ou de l'arrêt de la consommation. Ces symptômes correspondent à l'activation du système de stress et sont à l'origine d'un **renforcement négatif** qui favorise également les comportements de recherche de substances <sup>(12), (17)</sup>.

## 2.2. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opioïdes

La tolérance, tout simplement décrite comme « *la diminution des effets d'une substance chimique ou xénobiotiques lors de son administration répétée* » <sup>(18)</sup>, est étroitement liée au phénomène de dépendance. En effet, les mécanismes moléculaires de la tolérance expliquent cette nécessité d'augmentation du nombre de prise et de la dose quotidienne de la substance addictive menant à l'addiction du consommateur <sup>(12), (18)</sup>. Ce phénomène de tolérance est dû à plusieurs facteurs comme l'évolution de la pathologie possiblement associée à la prise de substance, la modification du métabolisme du consommateur ou encore, à la modification du signal opioïdérique <sup>(18)</sup>.

Si l'on se concentre sur les mécanismes moléculaires, la dernière hypothèse concernant la modification du signal opioïdérique semble la plus probable. Deux mécanismes moléculaires distincts sont impliqués dans ces modifications. Le premier mécanisme observé pour expliquer l'apparition d'une tolérance aux opioïdes lors d'une administration prolongée de ce type de substance est la diminution du nombre de récepteurs opioïdes ( $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ ) au niveau des

membranes neuronales. Cette diminution peut être due soit à une internalisation des récepteurs par endocytose ou à une diminution de la synthèse de ces récepteurs. Le deuxième mécanisme observé est la désensibilisation des récepteurs aux opioïdes, décrite comme la baisse d'efficacité de la liaison des opiacés sur leur récepteur spécifique. Cette désensibilisation s'explique par la phosphorylation des récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$  qui sont des récepteurs couplés aux protéines Gi (RCPGi), entraînant le découplage avec leur effecteur intracellulaire (protéine Gi) <sup>(12)</sup>. Certaines études démontrent même que la protéine  $\beta$ -arrestine-2, impliquée dans la phosphorylation des RCPG et donc dans la désensibilisation de ces mêmes récepteurs, jouait un rôle important dans la tolérance à la morphine. En effet, l'inhibition in vivo de cette protéine entraîne une inhibition de la désensibilisation et de la tolérance <sup>(18)</sup>.

## Partie II : La méthadone dans le traitement de substitution aux opioïdes

### 1. Historique

En 1937, Max Eisleb et Gustav Schaumann, deux scientifiques allemands créent l'ancêtre chimique de la méthadone : la péthidine. Cette molécule servait alors à soulager rapidement, chez de nombreuses femmes, les douleurs associées à l'accouchement. **Höchst 8909** était le numéro de série de la péthidine. Cette dernière fut plus tard appelée Dolantin®. En 1938, Max Boehmühl et Gustav Ehrhart, deux chimistes allemands, continuent les recherches sur la base de la péthidine et réussissent à synthétiser le **Höchst 10820** qui fut plus tard baptisée Polamidon®. Leur découverte est brevetée en 1941 et remise aux militaires afin d'effectuer de plus vastes tests. En 1945, ce sont les États-Unis et le laboratoire Eli-Lilly qui récupèrent le Höchst 10820 et le rebaptisèrent Dolophine® puis Méthadone. A cette époque et du fait d'une utilisation à de trop fortes doses (jusqu'à 200 mg quatre fois par jour), cet antalgique est très mal toléré et les chercheurs américains observent alors un « *rapide développement d'une tolérance ainsi qu'une euphorie* ». Ces expériences amenèrent les chercheurs américains à mettre la population médicale sévèrement en garde contre **le potentiel addictif de la méthadone** : « *Nous pensons que si la fabrication et l'utilisation de la méthadone (déjà appelée ainsi) ne sont pas strictement contrôlées, la dépendance à ce produit deviendra un grave problème de santé publique.* ». Cependant, certains médecins continuèrent de trouver la méthadone comme une molécule d'intérêt et affirmèrent que « *des personnes dépendantes à la morphine répondent positivement à la méthadone* » <sup>(19)</sup>.

C'est en 1965, avec les médecins américains Vincent Dole et Marie Nyswander, que l'utilisation de la méthadone dans le traitement des dépendances à l'héroïne commence à voir le jour <sup>(19)</sup>. Leurs expériences vont rapidement montrer les effets de la méthadone et propulser cette dernière sur le devant de la scène comme traitement révolutionnaire dans la prise en charge des dépendances aux opioïdes et notamment, à l'héroïne. Dole et Nyswander ont montré que l'administration orale quotidienne de 80-120mg de méthadone semble permettre aux toxicomanes de réduire cette envie de consommation d'héroïne de façon durable et de se réinsérer socialement <sup>(20)</sup>.



Suite à ces découvertes, l'usage de la méthadone s'est fortement développé aux États-Unis et au Canada. En France, la mise sur le marché de la méthadone a été retardée du fait de son appartenance à la catégorie des **stupéfiants**. En effet, il faudra attendre 1995 avant de voir la méthadone sur le marché, ce qui fait de la France l'un des derniers pays européens ayant autorisé la commercialisation de cette molécule <sup>(21)</sup>.

## 2. Les spécialités Chlorhydrate de Méthadone AP-HP®, sirop et Méthadone AP-HP®, gélule

### 2.1. Généralités sur la méthadone

La méthadone, dans le TSO, est disponible sous deux formes galéniques : **sirop et gélule**. Les deux formes sont commercialisées en France uniquement. La forme sirop a reçu son AMM le 21 mars 1995 et a été commercialisée pour la première fois le 19 juin 1995. La forme gélule a elle reçu son AMM le 20 septembre 2007 et a été commercialisée pour la première fois le 21 avril 2008 <sup>(22)</sup>. Aujourd'hui, la méthadone est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

#### 2.1.1. Chlorhydrate de Méthadone AP-HP®, sirop

Le Chlorhydrate de méthadone AP-HP®, sirop est présent sur le marché français en tant que gamme chlorhydrate de méthadone. Cette gamme est composée de 5 spécialités, chacune avec un dosage différent : 5mg/3,75mL, 10mg/7,5mL, 20mg/15mL, 40mg/15mL et 60mg/15mL <sup>(6), (23)</sup>.

Le Chlorhydrate de méthadone AP-HP®, sirop est également disponible sous la forme d'un fût de 5L, au dosage de 1,33mg/mL. Cette forme, moins connue, est réservée à une utilisation dans le cadre d'une distribution automatisée c'est-à-dire, via un automate de distribution permettant de faire varier le volume distribué. En raison de risques d'ingestion accidentelle par une tierce personne, le fût doit être conservé dans un endroit sûr et la dose doit être absorbée, sur place, par le patient <sup>(6), (24), (25)</sup>.

#### 2.1.2. Méthadone AP-HP®, gélule

De la même manière que pour les formes sirop, la gamme Méthadone AP-HP® gélule se compose de 5 spécialités dont les dosages sont les suivants : 1mg, 5mg, 10mg, 20mg et 40mg <sup>(6), (23)</sup>.

Cette diversité de dosage permet une prise en charge optimisée des patients. En effet, comme développé dans la section II.2.1.3, un traitement par chlorhydrate de méthadone, sirop

ou gélule, se met en place et s'arrête progressivement via une augmentation ou diminution graduelle des doses. C'est pourquoi il est indispensable de disposer de divers dosages afin d'adapter au mieux le traitement à chaque patient.

### 2.1.3. Indications

Le Chlorhydrate de Méthadone AP-HP®, sirop est indiqué dans « *le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique* » <sup>(25)</sup>.

La Méthadone AP-HP®, gélule est indiquée dans le « *traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives* » <sup>(26)</sup>. Il est à noter qu'en cas d'usage illicite ou de tentative d'injection par le patient, le médecin se verra contraint de prescrire à nouveau la forme sirop au patient.

Dans les deux cas, le traitement est réservé aux adolescents et adultes de plus de 15 ans <sup>(26)</sup> et sa délivrance est fractionnée par période de 7 jours (sauf si mention contraire du prescripteur sur l'ordonnance), du fait de son appartenance à la classe des **stupéfiants** <sup>(27)</sup>.

De par son action semblable à celle de l'héroïne, son administration soulage les états de manque douloureux. Le traitement par méthadone permet donc de diminuer l'appétence et la compulsion à consommer des opiacés, voire, si possible, d'arrêter la consommation d'opioïdes illicites ainsi que les conduites à risques infectieux et d'obtenir une abstinence complète. Cette possibilité de sevrage aux opioïdes illicites (en particulier l'héroïne) est due à l'existence d'une tolérance croisée entre les produits opiacés. Ainsi, un patient prenant une dose efficace de méthadone ne ressent pas, ou peu, les effets de l'héroïne. Ceci, ajouté à la longue demi-vie de la méthadone, permet d'expliquer la disparition de la sensation de *craving* et l'arrêt complet de la consommation d'héroïne <sup>(28)</sup>. Il faut toutefois noter qu'un traitement d'entretien à la méthadone ne permet que très rarement la « guérison » de la toxicomanie. Il s'agit plutôt d'un traitement au cours duquel les personnes souffrant d'une pharmacodépendance aux opioïdes reçoivent l'aide médicale et sociale nécessaire pour stabiliser et améliorer leur existence <sup>(29)</sup>.

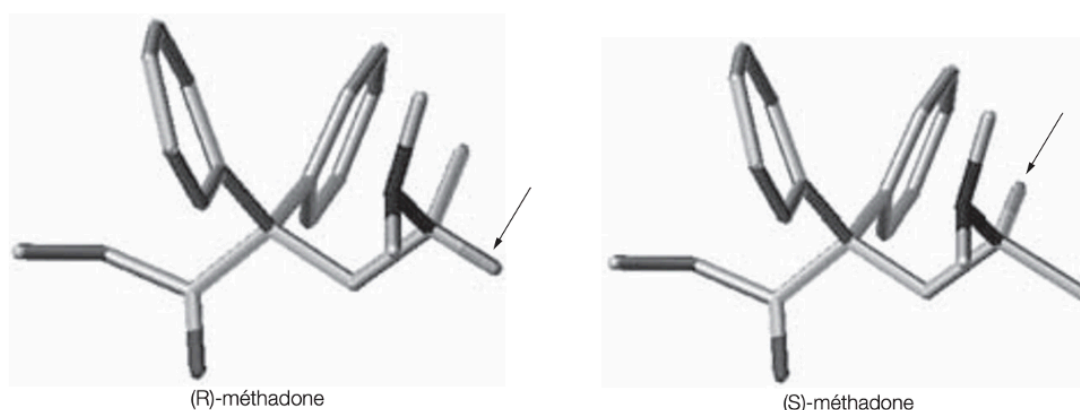
Toujours lié à son action particulière, la mise en place d'un traitement par méthadone doit se faire dans un milieu encadré et progressivement. En effet, le traitement est débuté avec la forme sirop à une dose quotidienne de 20 à 30 mg en fonction du niveau de dépendance. La dose d'entretien est ensuite atteinte par palier de 10mg toutes les 1 ou 2 semaines. Ce n'est qu'une fois le patient stabilisé et traité par la forme sirop depuis au moins 1 an que la forme

gélule prend le relai. Celle-ci est d'emblée administrée à la dose atteinte avec le sirop. De la même façon, les éventuelles modifications posologiques ultérieures sont adaptées au patient et tiennent compte d'une réévaluation clinique régulière ainsi que de la prise en charge pluridisciplinaire associée (psychiatrique, médicale générale et sociale) <sup>(25), (26), (27)</sup>.

### 3. Propriétés pharmacologiques

#### 3.1. Pharmacologie

La méthadone est une molécule liposoluble et basique, **agoniste opiacé de synthèse**. De façon plus précise, c'est un racémique du chlorhydrate de 6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanone composé de la forme (R)-méthadone et (S)-méthadone (figure 7). Il faut savoir que les propriétés de substitution de la méthadone sont majoritairement dues au composé (R), du fait d'une activité de déplacement de la naloxone 10 fois plus importante que pour le composé (S) ainsi que d'un pouvoir analgésique 50 fois plus puissant <sup>(28)</sup>.



**Figure 6 :** Structure tridimensionnelle de la méthadone <sup>(28)</sup>.

La méthadone agit principalement sur les récepteurs  $\mu$ . Comme tous les autres agonistes opiacés naturels ou de synthèse, elle possède de propriétés analgésiques, antitussives et déprimeur respiratoire et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique <sup>(26), (30)</sup>.

#### 3.2. Mécanisme d'action et affinité des récepteurs

Les récepteurs aux opiacés sont des **récepteurs couplés aux protéines Gi/o** (RCPGi/o) (tableau 3). Il en existe trois types différents : les récepteurs  $\mu$ , les récepteurs  $\delta$  et les récepteurs  $\kappa$ . Ces différents récepteurs sont présents aussi bien au niveau central qu'au niveau périphérique,

entraînant ainsi différents effets comme l'analgésie, la sédation, la dépression respiratoire ou encore, des phénomènes de tolérance et de dépendance.

Ces récepteurs peuvent être activés à la fois par des opioïdes endogènes comme les enképhalines ou par des substances opiacées externes comme la méthadone, mimant les opioïdes endogènes. La fixation d'un agoniste opioïde sur ces récepteurs entraîne un changement de conformation de ce dernier, lui permettant de rentrer en contact et d'activer son effecteur intracellulaire qu'est la protéine G associée, qui va ensuite agir sur différentes cibles <sup>(31)</sup>. La cascade de signalisation activée par la protéine G est responsable de la modulation de nombreuses cibles cellulaires entraînant ainsi l'activation des canaux K<sup>+</sup>, l'activation de la voie des kinases activées par les mitogènes (MAPK) ou encore l'inhibition de l'adénylate cyclase ainsi des canaux Ca<sup>2+</sup> intracellulaires. De par ces activations et inhibitions, les agonistes opioïdiques empêchent l'exocytose des vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs <sup>(18)</sup>.

**Tableau 3 :** Différents types de protéines G <sup>(31)</sup>.

Famille	Effecteur
Gs	Adénylate cyclase (+)
Gi	Adénylate cyclase (-)
	Canaux potassiques (-)
	Phospholipase C (-)
	Phospholipase A <sub>2</sub> (-)
Gq	Phospholipase C (+)
Go	Courant calcique (-)

La méthadone possède plusieurs propriétés à son actif. Elle est tout d'abord un **agoniste puissant des récepteurs  $\mu$** . Ce sont ces récepteurs qui sont responsables des phénomènes de tolérance et dépendance ainsi que des propriétés analgésiques et de la dépression respiratoire. La méthadone est aussi un **agoniste faible des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA)** et exerce également une **action inhibitrice de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine** <sup>(28)</sup>.

## 4. Propriétés pharmacocinétiques

### 4.1. Absorption

La méthadone est une molécule liposoluble, lui permettant une bonne absorption de l'ordre de 80% au niveau du tractus gastro-intestinal, après effet de premier passage hépatique. Elle peut donc être administrée par voie orale, avec une biodisponibilité entre 80 et 95% <sup>(26), (28), (32)</sup>. Il est à noter que l'absorption est plus lente chez les usagers chroniques de drogues du fait d'une diminution de la vidange gastrique et d'un ralentissement du péristaltisme intestinal induits par les substances opiacées elles-mêmes <sup>(28)</sup>.

### 4.2. Distribution

La méthadone se lie aux protéines plasmatiques à raison de 60 à 90%. Son grand volume distribution lui permet une bonne diffusion tissulaire, incluant le cerveau, le rein, les intestins, le foie, les muscles et les poumons. Sa concentration tissulaire est d'ailleurs supérieure à sa concentration plasmatique. La méthadone diffuse également dans le placenta et se retrouve dans le lait <sup>(26), (28), (32)</sup>.

Il existe d'importantes variations inter-individuelles de concentration plasmatiques, en particulier chez les sujets dépendants aux opioïdes. Pour une même dose administrée, la demi-vie d'élimination de la méthadone varie entre 13 et 47 heures avec une moyenne de 25 heures <sup>(26)</sup>.

### 4.3. Métabolisme

La méthadone est métabolisée au niveau hépatique par N-déméthylation et cyclisation sans conjugaison, c'est-à-dire que ces métabolites sont inactifs <sup>(26), (32)</sup>. Le métabolite principal de la méthadone est le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP). Il est inactif et est éliminé par voie urinaire <sup>(28)</sup>.

Le métabolisme hépatique de la méthadone dépend principalement des cytochromes CYP2B6 et CYP2C19 qui ont des effets stéréosélectifs sur ce métabolisme. En effet, le CYP2B6 semble préférentiellement métaboliser la S-méthadone alors que le CYP2C19 métabolise préférentiellement la R-méthadone <sup>(26)</sup>. Le cytochrome CYP3A4 semble avoir peu d'effets sur le métabolisme de la méthadone bien que celle-ci soit reconnue comme un substrat du CYP3A4 <sup>(26), (32)</sup>.

## 4.4. Élimination

La méthadone est éliminée par voie urinaire, biliaire et fécale (20 à 40%). La principale voie d'élimination reste la voie urinaire et l'excrétion urinaire est dose dépendante. Une partie de la méthadone est également filtrée par les glomérules et réabsorbée. La méthadone peut également être retrouvée dans la sueur et la salive <sup>(26), (28), (32)</sup>.

## 5. Profil de sécurité et outils de minimisation du risque

### 5.1. Plan de gestion des risques

#### 5.1.1. Risques importants identifiés

Le traitement par Méthadone AP-HP® sirop ou gélule, dans le cadre d'un TSO, est délicat et peut être suivi à vie par les patients. Il existe divers risques associés à ce traitement que cela soit pour les patients ou leur entourage, en particulier pour les enfants ou pour les personnes naïves (personne n'ayant jamais été exposé/n'ayant jamais consommé de produit opiacé). Ces différents risques possèdent plusieurs étiologies dont les deux principales sont la marge de sécurité très étroite de la méthadone ainsi que les risques intrinsèques liés à la forme gélule avec, notamment, le détournement de la voie d'administration. Ces deux éléments sont à l'origine de la création d'un **plan de gestion des risques (PGR)** établi dès la commercialisation de la forme gélule (avril 2008) et concernant les deux formes galéniques (pour rappel : sirop et gélule).

Au sein de ce PGR figurent, entre autres, les **risques importants identifiés** avec la méthadone ainsi que les **risques potentiels**. Ce PGR traitant des deux formes galéniques à la fois, les risques ont été catégorisés de la façon suivante <sup>(33)</sup> :

- Les risques associés au sirop et à la gélule.
- Les risques associés au sirop.
- Les risques associés à la gélule.

Ces risques, semblables à tout opioïde, sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 4:** Risques importants identifiés et potentiels des spécialités AP-HP à base de méthadone <sup>(33)</sup>.

Formulation	Risques importants identifiés	Risques importants potentiels
<b>Sirop et gélule</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intoxication accidentelle chez l'enfant*</li> <li>- Surdosage*</li> <li>- Mésusage (injection, snif) *</li> <li>- Usage détourné/trafic*</li> <li>- Abus/dépendance*</li> <li>- Torsades de pointes/allongement du QT</li> <li>- Effets sédatifs</li> <li>- Syndrome de sevrage</li> </ul>	Erreurs médicamenteuses
<b>Gélule</b>	Usage hors-AMM correspondant à un switch sirop/gélule avant un an de traitement par sirop	-
<b>Sirop</b>	-	Effets indésirables liés à la quantité importante de saccharose

\*Risques associés à des activités de pharmacovigilance additionnelles

C'est dans l'objectif de prévenir ces risques importants identifiés que les Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI ont mis en place des **mesures additionnelles de minimisation des risques (MARRs)**, à destination des patients et leur entourage mais également des professionnels de santé. La création et la diffusion de ces mesures font partie des obligations de pharmacovigilance qui incombent au laboratoire exploitant de la molécule (ici, LBR).

Ces MARRs, détaillées plus bas en section II.5.1.2, sont accompagnées d'activités de pharmacovigilance additionnelles\* au niveau national. En effet, en parallèle du PGR, la **toxicité** du médicament, le **risque d'intoxication accidentelle chez l'enfant**, le **risque de surdosage** et le **risque de détournement** et de **mésusage** ont conduit les autorités de santé à mettre en place, pour les deux formes galéniques, un **suivi étroit et renforcé d'addictovigilance, de pharmacovigilance et de toxicovigilance**, assuré par les **réseaux des autorités de santé**.

### 5.1.2. Mesures additionnelles de minimisation du risque

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), des mesures dites de "routine" encadrent le bon usage du médicament : ce sont les informations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les professionnels et de la notice pour les

patients, le conditionnement du médicament ou l'instauration de conditions de prescription et de délivrance. Lorsque celles-ci semblent insuffisantes pour assurer un usage sûr et efficace, des mesures additionnelles de réduction du risque (MARRs) peuvent être mises en œuvre. Les MARRs sont destinées à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables, leur gravité et/ou l'impact sur le patient <sup>(34)</sup>.

Les MARRs mises en place par LBR sont les suivantes et sont illustrées en annexes <sup>(35)</sup> :

- La brochure patient « Les points clés de votre traitement par la méthadone » (27/10/2021).
- Méthadone AP-HP®, gélule – Poster à destination des professionnels de santé (27/10/2021).
- Méthadone AP-HP®, sirop – Poster à destination des professionnels de santé (27/10/2021).
- La lettre accompagnant une prescription de Méthadone AP-HP®, gélule, pour les patients (27/10/2021).
- La lettre accompagnant une prescription de Méthadone AP-HP®, sirop, pour les patients (27/10/2021).
- Lettre d'accompagnement des médecins prescripteurs (DHPC – Dear HealthCare Professional Communication) « Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone – Rappel des règles de bon usage » (12/2021).

Ces MARRs sont associées à un suivi de pharmacovigilance de routine au sein de LBR menant à la mise à jour régulière du RCP de Chlorhydrate de Méthadone AP-HP®, sirop et Méthadone AP-HP®, gélule, de la notice patient, du *Periodic Safety Update Report* (PSUR) et documents associés.

A noter qu'une brochure d'information « Comment prévenir les overdoses – Agir rapidement peut sauver une vie » destinée aux patients et datant d'Avril 2009 (annexe 2) est également disponible. Celle-ci n'est pas considéré comme étant une MARR à proprement parler mais, elle permet tout de même de sécuriser l'utilisation de la méthadone.



### 5.1.3. Résumé : Lien entre les risques importants identifiés et les MARRs mises en place

**Tableau 5** : Les MARR et leurs risques associés.

MARR	Dates	Risques prévenus
<b>Brochure patient</b>	Depuis 2008 Mise à jour en 2017 et 2021	Intoxication accidentelle chez l'enfant Surdosage Torsades de pointes/allongement du QT Effets sédatifs Syndrome de sevrage
<b>Poster Méthadone AP-HP®, gélule</b>	Depuis 2014 Mis à jour en 2021	Intoxication accidentelle chez l'enfant Surdosage
<b>Poster Méthadone AP-HP®, sirop</b>	Depuis 2013 Mis à jour en 2021	
<b>Lettre d'accompagnement patient Méthadone AP-HP®, gélule</b>	Depuis 2011 Mis à jour en 2021	Intoxication accidentelle chez l'enfant Surdosage Mésusage
<b>Lettre d'accompagnement patient Méthadone AP-HP®, sirop</b>		
<b>Lettre d'accompagnement des médecins prescripteurs (DHPC)</b>	Depuis 2021	L'ensemble des risques importants identifiés

Comme mentionné précédemment, la mise en place de ces MARR fait partie des obligations de pharmacovigilance incombant à l'exploitant. Ceci mène ensuite au suivi de l'impact de ces mesures additionnelles sur la minimisation de ces risques. C'est donc dans le cadre du suivi de l'efficacité des MARRs qu'une étude d'impact a été initiée par LBR, auprès des médecins prescripteurs, des médecins généralistes et des patients. L'objectif final de cette étude en vie réelle étant de discuter la nécessité de modifier, renforcer ou ajouter de nouvelles mesures le cas échéant.

## 5.2. Zoom sur les enquêtes nationales d'addictovigilance, toxicovigilance et pharmacovigilance

Le profil pharmacologique et toxicologique (risques d'intoxication pédiatrique accidentelle surdosage, détournement, mésusage) de la méthadone ainsi que l'augmentation du nombre de prescriptions de cette dernière ont conduit les autorités de santé à mettre en place, pour les deux formes galéniques, un **suivi étroit et renforcé d'addictovigilance, de pharmacovigilance et de toxicovigilance**. Ce suivi est assuré par les **réseaux des autorités de santé**, en étroite collaboration avec les laboratoires exploitants (Laboratoires Bouchara-Recordati (LBR)) depuis plus de 10 ans. D'après le dernier bilan, l'usage détourné de la méthadone continue d'augmenter et elle est la première substance impliquée dans les décès chez les usagers de drogues. En 2018, la méthadone représentait 35% des décès recensés dans le cadre du dispositif DRAMES <sup>(36)</sup>.

Ce suivi renforcé mène à la tenue régulière de réunions de comité scientifiques et d'expertise ainsi qu'à l'élaboration de compte-rendu permettant de visualiser l'évolution de ces études en cours.

D'après le dernier rapport de **toxicovigilance**, en date de mars 2023 et couvrant la période d'octobre 2017 à mai 2022, le comité scientifique permanent de toxicovigilance note une banalisation non négligeable de l'utilisation de la méthadone. En effet, différentes circonstances d'utilisation de la molécule telles que les intoxications volontaires, les comportements d'addiction et de mésusage, les erreurs thérapeutiques ou encore des cas d'automédication persistent. Sur la période couverte par ce rapport, des cas d'intoxications pédiatriques et non pédiatriques ont été recensés. 63,3% des cas d'intoxications pédiatriques ont nécessité une prise en charge hospitalière et 58,3% des cas d'intoxications non pédiatriques. Aux vues de ces résultats, le comité rappelle l'importance de la poursuite de ce suivi national de toxicovigilance de la méthadone ainsi que de la communication et de la diffusion des MARR auprès des professionnels de santé et des patients <sup>(37)</sup>.

Le suivi national **d'addictovigilance** a été mis en place à partir de 2008. Les dernières données de l'enquête, en date de Mai 2023 font état, à la fois de la situation après 14 années d'enquête ainsi que de la situation au cours de l'année cette 2021-2022.

En ce qui concerne les résultats sur les 14 années d'enquête, la constatation principale est une augmentation de l'ensemble des indicateurs d'abus de mésusage/usage détourné. En effet, les résultats démontrent une multiplication par 6 du nombre de notifications spontanées de cas de pharmacovigilance impliquant la méthadone, une multiplication par 12 du nombre de cas avec

nécessité d'une prise en charge hospitalière (indicateurs d'abus), une multiplication par 8 du nombre de cas avec prise de méthadone non quotidienne et enfin, une multiplication par 5 du nombre de cas avec obtention illégale de la méthadone (indicateurs de mésusage) <sup>(38)</sup>.

Pour ce qui est de l'année 2021-2022, l'enquête révèle un retour des indicateurs au même état « qu'avant la crise sanitaire », période au cours de laquelle une augmentation des indicateurs de morbi-mortalité et de mésusage avait été observée. L'analyse des 214 notifications reçues au cours de l'année 2021-2022 met en avant les tendances suivantes :

- Une augmentation des signalements chez les jeunes adultes (< 25 ans).
- Un maintien de l'usage de méthadone dans des contextes variés, en dehors du protocole de substitution (usage festif, recherche d'effets divers...).
- Une augmentation de la consommation à des doses importantes avec 21% des notifications concernant des cas de consommation supérieure à 120 mg/jour.
- L'augmentation des cas de polyconsommation avec, en 1ère position, l'association de la méthadone avec la cocaïne/crack (38% des notifications), autres opioïdes, alcool, benzodiazépines, prégabaline.
- L'augmentation de la diffusion de naloxone prête à l'emploi auprès des professionnels de santé et des consommateurs, même si celle-ci reste insuffisante.

Aux vues de l'ensemble de ces données, le comité d'experts scientifiques atteste de la nécessité de la poursuite et de la mise à jour annuelle de l'enquête d'addictovigilance ainsi que l'importance de réaliser un focus et une sensibilisation des professionnels de santé et des consommateurs quant aux risques liés à l'usage de l'association méthadone/cocaïne <sup>(38)</sup>.

Au sein même de ce suivi national d'addictovigilance, on retrouve le dispositif **DRAMES**, débuté en 2005 et qui a pour objectifs de recueillir les décès liés à l'usage abusif des substances psychotropes, d'identifier les substances impliquées dans ces décès ainsi que d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de décès. En recensant les décès liés à l'ensemble de ces substances, dont la méthadone, obtenue légalement ou non, ce dispositif permet donc un renforcement du suivi de cette molécule <sup>(38) (39)</sup>. D'après ses derniers résultats (cf plaquette résultats DRAMES 2021 en annexe 3), la méthadone est la substance la plus souvent impliquée dans les décès (7 fois plus de décès avec la méthadone qu'avec la buprénorphine) et l'augmentation du nombre de décès constatée durant la crise sanitaire de 2020 n'a pas été suivie d'une baisse en 2021 <sup>(38) (39)</sup>.

L'enquête nationale de **pharmacovigilance** avait été clôturée à la suite du dernier rapport, en date de 2012. Toutefois, les conclusions apportées par les derniers rapports d'addictovigilance (2019 et 2020), alertant sur la poursuite de l'augmentation du mésusage de la méthadone et du nombre de décès ainsi que sur la remontée de deux cas de décès pédiatriques faisant suite à une intoxication accidentelle, ont poussé les autorités à rouvrir une nouvelle enquête de pharmacovigilance <sup>(40)</sup>. D'après le dernier rapport du comité scientifique de surveillance et de pharmacovigilance, en date de mars 2023, le nombre de patients exposés à la méthadone en 2021 est estimé à 71 648 patients soit une augmentation de 31% depuis 2014. Les notifications d'effets indésirables les plus fréquents sont des cas d'intoxications pédiatriques accidentelles, d'overdose, de sevrage ou d'allongement de l'intervalle QT, malheureusement souvent accompagné du décès du consommateur. Il est à noter que la majorité de ces cas surviennent dans un contexte d'interactions médicamenteuses pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (cocaïne, gabapentinoïdes, naltrexone, nalméfène...) <sup>(40)</sup>.

En conclusion, le comité d'experts affirme la nécessité du maintien de cette enquête nationale de pharmacovigilance. Le comité insiste également sur la nécessité de la bonne connaissance clinique et pharmacologique de la molécule par les professionnels de santé, de façon à anticiper et éviter au mieux les cas d'interactions et d'erreurs médicamenteuses souvent fatals. Les experts rappellent également l'importance du suivi rapproché du patient lors de la période d'initiation du traitement, considérée comme période « charnière ».

Il est important de noter que la spécialité Zoryon® (chlorhydrate de méthadone gélule), indiquée dans la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuses, est incluse dans l'ensemble de ces enquêtes nationales. Cependant, peu de cas sont rapportés, dans ces conditions, avec cette spécialité.

C'est à la suite de l'ensemble de ces rapports et résultats que l'ANSM a demandé aux Laboratoires Bouchara-Recordati, exploitant ces spécialités à base de méthadone, de mettre en place une enquête mesurant l'impact de la diffusion des documents éducationnels sur la méthadone. Cette étude et ses résultats étant les objets principaux de ce travail seront développés en partie III.

## 5.3. Effets indésirables et syndrome de sevrage

### 5.3.1. Effets indésirables

La méthadone est aujourd'hui le traitement de choix des pharmacodépendances majeures aux opioïdes. Il est recommandé dans le Résumé des Caractéristiques Produits (RCP) de l'accompagner d'une prise en charge psychologique et sociale du patient. Cette prise en charge pluridisciplinaire permet d'améliorer l'observance du traitement. Cependant, comme tout traitement médicamenteux, la méthadone présente un certain nombre d'effets indésirables, plus ou moins graves et plus ou moins fréquents, qui peuvent avoir un impact négatif sur cette observance.

Lors de l'initiation d'un traitement par méthadone, les effets secondaires les plus fréquents sont euphorie, somnolence, vertiges, nausées/vomissement, constipation, sédation, hypersudation, dysurie et œdème <sup>(26)</sup>. Une fois la dose correctement équilibrée, une tolérance à la plupart de ces effets opioïdes-like s'installe et d'après les patients, le traitement par méthadone n'entrave plus leur lucidité ou leur capacité de réflexion. Les patients affirment pouvoir s'occuper de leur famille, étudier et même travailler. La méthadone permet la réinsertion sociale de certains patients <sup>(29)</sup>. Lors de la phase d'entretien du traitement par méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypersudation, les nausées et la constipation <sup>(26)</sup>.

En tant qu'agoniste pur et puissant des récepteurs opioïdes, la méthadone est aussi responsable d'un grand nombre de **surdosages**. Ils se traduisent généralement par des symptômes que l'on pourrait qualifier de « classiques » avec les substances opioïdes tels que des nausées/vomissements, hypoglycémie, somnolence et sédation sévère, hypotension artérielle, bradycardie, bradypnée sévère, œdème pulmonaire ou encore une somnolence sévère. Cette situation de surdosage, plus connue sous le nom « d'overdose » est souvent fatale pour le consommateur avec la survenue d'une dépression respiratoire, en lien avec une dépression du système nerveux central, entraînant un arrêt cardio-respiratoire et la mort <sup>(26)</sup>.

Le traitement de ces surdosages consiste en l'administration d'un antagoniste des récepteurs opioïdes, la **naloxone** (Prenoxad® et Nixoid®) <sup>(26)</sup>. D'où l'importance de la sensibilisation des professionnels de santé prescripteurs à la co-prescription de méthadone et de naloxone, disponible en kit prêt à l'emploi et facilement utilisable par les patients ou leur entourage <sup>(36)</sup>, comme cela sera démontré avec l'étude faisant l'objet de ce travail.

### 5.3.2. Syndrome de sevrage

Le **syndrome de sevrage**, comme vu précédemment dans les sections I.1.2.1 et I.1.2.2, est l'un des indicateurs de la dépendance. Il est défini comme « *l'ensemble des symptômes, de gravité variable, qui surviennent lors de l'interruption totale ou partielle d'une substance psychoactive consommée régulièrement* » <sup>(6)</sup>. Son apparition se fait généralement dans les 48 à 72h après la dernière prise/l'arrêt de la substance addictive et peut durer jusqu'à deux semaines <sup>(41)</sup>. Les symptômes métaboliques mineurs peuvent même persister plusieurs mois après la dernière prise et ce, jusqu'à 6 mois <sup>(42)</sup>. Les symptômes d'un syndrome de sevrage sont variables selon les patients. Les manifestations cliniques les plus fréquents sont les crampes musculaires, les douleurs articulaires ou abdominales, nausées et vomissements, sueurs et frissons, malaise, anxiété, léthargie, troubles du sommeil, diarrhées, tachycardie, mydriase ou encore hypertension artérielle <sup>(41), (42), (43)</sup>. Le syndrome de sevrage aux opiacés, bien que fort désagréable n'est souvent pas menaçant pour le pronostic vital. Cependant, la survenue de complications se manifestant par des confusions, des hallucinations, des convulsions et une hyperthermie peut entraîner la nécessité d'une prise en charge hospitalière <sup>(42), (43)</sup>.

La méthadone étant un agoniste opiacé, le risque de survenue d'un syndrome de sevrage lors de son arrêt est évident. En effet, si la méthadone est arrêtée brutalement, des symptômes tels que décrits précédemment peuvent apparaître entre 1 et 5 jours après la dernière prise puis, diminueront progressivement. Les plus persistants peuvent continuer jusqu'à plusieurs mois, comme pour tout autre opiacé <sup>(29)</sup>. Plus la dose journalière du consommateur était importante plus le syndrome de sevrage sera désagréable et de gravité importante. Ce risque de syndrome de sevrage et l'ensemble des propriétés pharmacologiques de la méthadone vues précédemment justifient la nécessité d'un suivi rapproché de l'ensemble des patients candidats à un TSO, en particulier lors de la phase d'initiation (afin d'éviter le risque d'*overdose*) et lors de la phase de décroissance progressive (afin d'éviter un syndrome de sevrage).

En effet, un traitement par méthadone ne doit pas être arrêté brutalement et sans avis médical. Le traitement doit être progressivement diminué, à raison de 1 à 5mg par semaine. Les 20-30 derniers mg sont les plus compliqués pour les patients dépendants <sup>(26), (44)</sup>. Un suivi médical rapproché est nécessaire de façon à identifier le plus précocement possible l'apparition de symptômes de sevrage, pour lesquels un retour immédiat au palier précédent devra être effectué, ainsi que de signes évoquant une éventuelle reprise des conduites addictives, qui exposeraient le patient à des risques d'*overdose* <sup>(26)</sup>.

# Partie III : Etude d'impact de la diffusion des Outils de Mesures Additionnelles de réduction des Risques (MARRs) et d'utilisation des spécialités Chlorhydrate de Méthadone AP-HP®, sirop et Méthadone AP-HP®, gélule.

## 1. Contexte et objectifs de l'étude

Les TSO sont des médicaments délivrés sur ordonnance ayant une action similaire à la substance opioïde de dépendance. Ce traitement d'accompagnement des personnes dépendantes permet d'arrêter la consommation d'héroïne ou d'autres opioïdes et de diminuer les risques associés à leur consommation et a pour but d'améliorer la qualité de vie des patients <sup>(45)</sup>.

Pour rappel, la méthadone est un **agoniste complet des récepteur opioïdes**  $\mu$ . Elle présente une longue durée d'action, associée à l'absence d'effet pic. De ce fait, elle supprime ou prévient les signes de manque. Ces caractéristiques en font une molécule utilisable dans les stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opioïdes. Toutefois, la méthadone peut présenter un risque léthal en cas notamment de prise accidentelle chez les enfants (comme vu dans les risques importants identifiés précédemment) mais aussi chez les adultes naïfs aux opioïdes avec une **dose létale (DL) de 1 mg/kg (marge thérapeutique très étroite)** <sup>(46)</sup>.

Les laboratoires ont l'obligation de communiquer aux professionnels de santé les informations de sécurité susceptibles de modifier le rapport bénéfices/risques ou les conditions d'utilisation d'un médicament qu'ils commercialisent. Pour ce faire, ils utilisent les lettres « Information Sécurité Patient » qui sont transmises sous l'autorité de l'ANSM et/ou de l'*European Medicines Agency* (EMA). Ces informations de sécurité ont pour but d'attirer l'attention des professionnels de santé sur des éléments, nouveaux ou non, liés à l'usage d'un médicament.

En décembre 2021, suite au décès d'un enfant après ingestion accidentelle de méthadone et dans un contexte d'augmentation des cas d'abus, de dépendance, de mésusage et d'overdose, l'AP-HP et LBR, en accord avec l'ANSM, ont diffusé une lettre aux professionnels de santé (DHPC mentionnée en section II.5.1.2, II.5.1.3 et visible en annexe 4). De plus, une mise à jour des MARRs avait déjà été publiée sur le site de l'ANSM en octobre 2021 <sup>(34), (35)</sup>.

Afin de décrire l'impact de la diffusion de la lettre aux professionnels de santé et de la mise à jour des MARRs relatives aux risques liés à l'utilisation de la méthadone et sur le bon usage du traitement, LBR ont décidé de mettre en place une étude, « Étude d'impact de la diffusion des Outils de Mesures Additionnelles de Réduction des Risques et d'utilisation des spécialités Chlorhydrate de Méthadone AP-HP, sirop et Méthadone AP-HP, gélule » auprès des

professionnels de santé impliqués dans le prise en charge de la dépendance aux opioïdes et de leurs patients.

Cette étude d'impact, présente **deux principaux objectifs** :

- Évaluer l'impact de la mise en place et de la diffusion des MARRs mises à disposition des professionnels de santé, des patients et de leur entourage.
- Recueillir des données d'utilisation des spécialités Chlorhydrate de Méthadone AP-HP®, sirop et Méthadone AP-HP®, gélule en pratique quotidienne.

C'est une étude **observationnelle, descriptive, prospective, multicentrique, française et nationale** impliquant uniquement des **questionnaires auto-administrés** (cf [annexes 5 et 6](#)) ou des **entretiens directs**. La collection des données est anonyme.

Planning de l'étude :

**Tableau 6** : Planning de l'étude d'impact méthadone.

Début de collecte des données	06 mars 2023
Rapport intermédiaire de l'étude	30 juin 2023
Fin de collecte des données	06 octobre 2023
Rapport final de l'étude	30 novembre 2023

Cette étude d'impact devait se terminer le 30 juin 2023. Or, au 30 juin, le nombre de professionnels de santé participants était de 307 et l'objectif des 400 professionnels n'était donc pas rempli. En accord avec l'ANSM et dans l'objectif d'obtenir un échantillon plus important et plus représentatif, l'étude a été prolongée jusqu'au 6 octobre (date de fin de collecte des données).

## 2. Population de l'étude

L'étude a été proposée à tout médecin en France métropolitaine travaillant dans des services hospitaliers d'addictologie, des centres d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), aux psychiatres et aux médecins généralistes destinataires de la DHPC de décembre 2021, prenant en charge dans leur pratique des patients adultes et adolescents de plus de 15 ans ayant une pharmacodépendance aux opioïdes et traités par Chlorhydrate de Méthadone AP-HP® sous forme sirop unidose ou gélule.

Les patients ont été recrutés aléatoirement par les médecins, sur la base du volontariat. Le médecin participant a proposé l'étude à tous les patients qu'il considérait éligibles jusqu'à



atteindre le nombre de patients qu'il comptait recruter. Chaque médecin participant a recruté, en moyenne, 1 à 5 patients.

À noter que, selon l'âge du patient, l'étude a été présentée soit directement au patient participant potentiel ou au représentant légal, lors de la prescription des traitements ou à l'occasion de visites de suivi.

Préalablement à l'inclusion dans l'étude, le patient et/ou son représentant légal a reçu une note d'information expliquant les objectifs de l'étude, le type de données collectées et ses droits quant à la protection des données.

Afin d'obtenir un échantillon représentatif, le nombre de professionnels de santé inclus dans l'étude est fixé à 400 minimum, sur une population cible de 6 500 médecins. Pour ce faire, LBR ont informé tout médecin éligible via un mail au sein duquel figurait une lettre de sollicitation leur expliquant le contexte, les objectifs et les modalités de cette étude (cf Annexe 4).

**Au 06 octobre 2023, le nombre de professionnels de santé inclut est de 433, pour 129 patients.**

### 3. Critères d'éligibilité des patients

Les critères d'inclusion des patients sont les suivants :

- Patients adultes ou adolescents (> 15 ans) ayant une pharmacodépendance aux opioïdes et traité par Chlorhydrate de Méthadone AP-HP® sous forme sirop unidose ou gélule.
- Patient et/ou représentant légal ayant été informé et ne s'étant pas opposé au recueil et au traitement des données prévus par le protocole (conformément aux lois sur la protection des données).

Les patients s'étant opposés au recueil et au traitement des données prévus par le protocole ne pourront pas être inclus.

### 4. Collecte des données : « questionnaire médecin » et « questionnaire patient »

La collecte des données a été réalisée via deux questionnaires (cf annexes 5 et 6) :

- Un questionnaire dit « questionnaire médecin » rempli en ligne par le professionnel de santé, sur une plateforme dédiée.

- Un questionnaire dit « questionnaire patient » ayant pour objectif de mesurer la compréhension des MARR, rempli par le patient en format papier ou en ligne par le médecin (aucun accès à la plateforme électronique n'a été donné aux patients participant).

Toutes les données, médecin ou patient, ont été collectées de façon anonyme et enregistrées dans une base de données générée spécialement pour l'étude. Un contrôle qualité des données a été réalisé avant le gel de ces dernières.

#### **4.1. Données recueillies dans le questionnaire destiné aux professionnels de santé**

Les données suivantes ont été collectées et enregistrées dans la base de données dédiée :

- Le mode d'exercice/spécialité/région d'exercice et taille de la patientèle.
- Données sur l'impact des outils MARRs et autres outils associés à la prévention des risques liés à la méthadone.
- Données sur l'utilisation de la méthadone par le médecin dans la pratique courante (prescription, respect des conditions d'utilisation de l'AMM, initiation de traitement, suivi des patients...).

#### **4.2. Données recueillies dans le questionnaire destiné aux patients**

Les données suivantes ont été collectées et enregistrées dans la base de données dédiée :

- Données démographiques (sexe, âge, catégorie professionnelle).
- La spécialité du médecin qui suit le patient (addictologue, psychiatre, médecin généraliste...).
- Données sur les documents mis à disposition du patient pour l'informer des risques liés au traitement avec les spécialités méthadone sirop ou gélule.
- Données sur l'utilisation de la méthadone par le patient (posologie journalière, durée de traitement...).

## 5. Résultats et traitement de données de pharmacovigilance associées

Les différents résultats sont illustrés par des variables, au sein de deux bases de données générales agrémentées par une société spécialiste des essais cliniques et partenaire des Laboratoires Bouchara-Recordati. Les variables sources utilisées pour générer chacun des tableaux seront décrites de la manière suivante : [NOM DE LA BASE DE DONNÉES. VARIABLE]. Par exemple, [QPAT. AGE] représente la variable ÂGE dans la base de données QPAT.

Les résultats présentés tout au long des sections ci-dessous sont issus des extractions « brutes » des différentes bases de données et mis en forme pour ce travail.

### 5.1. Description de la population

Pour rappel, l'état d'avancement final de l'étude d'impact était de **433 questionnaires médecins** recueillis et **129 questionnaires patients**.

#### 5.1.1. Caractéristiques des professionnels de santé ayant participé à l'étude

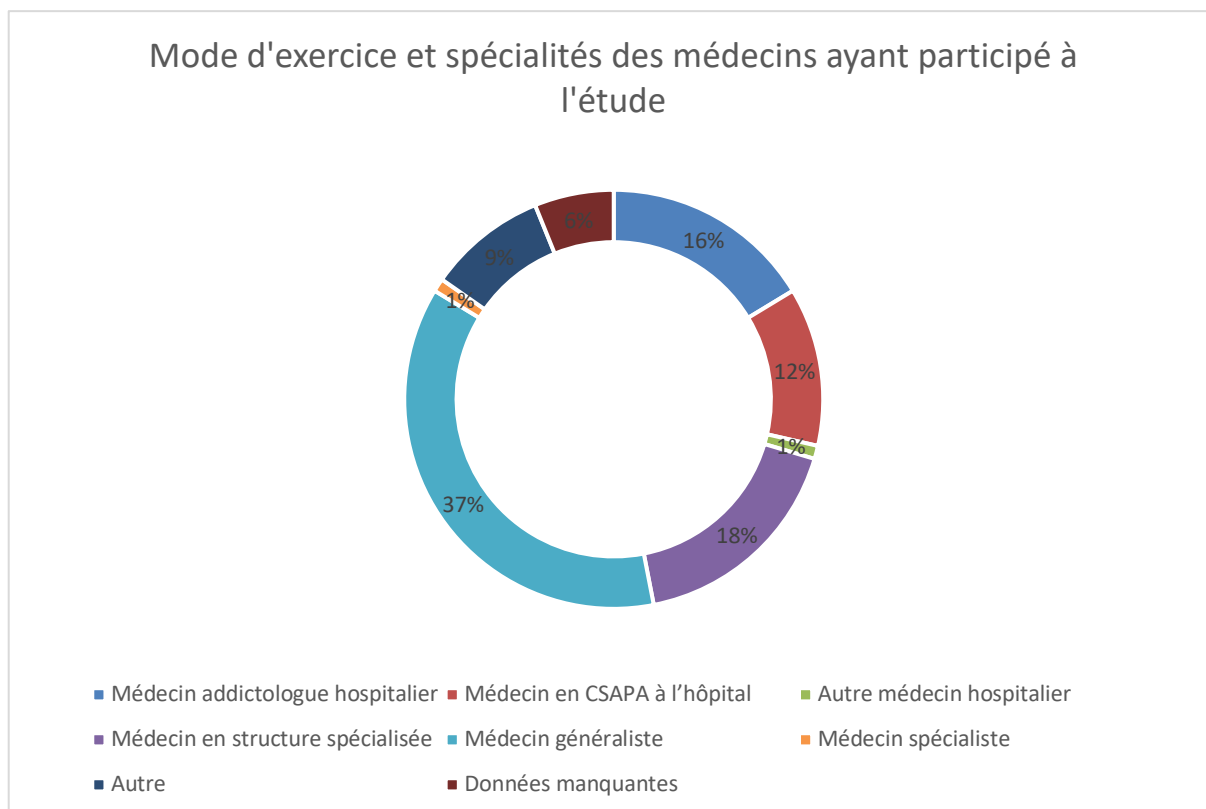
Cette section présente le mode d'exercice et la spécialité des médecins ayant participé à l'étude d'impact méthadone, ainsi que le nombre de patients pris en charge pour dépendance pharmacologique aux opioïdes dans leur patientèle.

Les résultats sont décrits à partir de la base de données QMED (= questionnaire médecin) créée et fournie par la société prestataire assurant la gestion des données cliniques de l'étude. Les variables utilisées pour la réalisation des tableaux de cette section sont :

- Les variables [QMED.MED], [QMED.MED3SP], [QMED.MED6SP] et [QMED.MED7SP] qui décrivent le mode d'exercice et la spécialité des professionnels de santé ayant participé à l'étude.
- La variable [QMED.NBPAT] qui décrit le nombre de patient pris en charge en TSO dans leur patientèle.

**Tableau 7 :** Mode d'exercice et spécialités des médecins ayant participé à l'étude.

Mode d'exercice et spécialité du professionnel de santé		Nombre de médecins
Effectif total		433
Médecin addictologue hospitalier		71 (16%)
Médecin en CSAPA à l'hôpital		52 (12%)
Autre médecin hospitalier	Total	3 (1%)
	Psychiatre	2 (0%)
	Inconnu	1 (0%)
Médecin en structure spécialisée		74 (17%)
Médecin généraliste		161 (37%)
Médecin spécialiste	Psychiatre	6 (1%)
Autre	Total	40 (9%)
	Infirmier	33 (8%)
	Infirmier addictologue	1 (0%)
	Infirmier psychiatrique	1 (0%)
	Interne addictologue	1 (0%)
	Infirmier CSAPA	3 (1%)
	Inconnu	1 (0%)
Données manquantes		26 (6%)



**Figure 7 :** Figure représentant le mode d'exercice et spécialités des médecins ayant participé à l'étude.

**Commentaire tableau 7 et figure 7 :**

On remarque une majorité de médecins généralistes. En effet, ils représentent 37% des médecins participant à l'étude. On retrouve ensuite les médecins exerçant dans les structures spécialisés (17%) et les médecins addictologues (16%).

**Tableau 8 :** Taille de la patientèle en TSO des médecins ayant participé à l'étude, en fonction de leur spécialité.

Taille de la patientèle	Médecin addictologue hospitalier	Médecin CSAPA à l'hôpital	Autre médecin hospitalier	Médecin en structure spécialisée	Médecin généraliste	Médecin spécialiste	Autre
Effectif total	71	52	3	74	161	6	40
[0 - 5]	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	42 (26%)	3 (50%)	0 (0%)
]5 - 10]	5 (7%)	5 (10%)	1 (33%)	4 (5%)	68 (42%)	0 (0%)	1 (3%)
]10 - 20]	17 (24%)	10 (19%)	1 (33%)	2 (3%)	30 (19%)	3 (50%)	10 (25%)
]20 - 50]	24 (34%)	11 (21%)	0 (0%)	21 (28%)	13 (8%)	0 (0%)	7 (18%)
Supérieur à 50	23 (32%)	25 (48%)	1 (33%)	43 (58%)	7 (4%)	0 (0%)	22 (55%)
Données manquantes	/	1 (2%)	/	3 (4%)	1 (1%)	0 (0%)	/

Taille de la patientèle	Données manquantes
Effectif total	26
[0 - 5]	1 (4%)
]5 - 10]	0 (0%)
]10 - 20]	1 (4%)
]20 - 50]	7 (27%)
Supérieur à 50	14 (54%)
Données manquantes	3 (12%)

**Tableau 9 :** Taille moyenne de la patientèle TSO, indépendamment du mode d'exercice du médecin.

Taille de la patientèle	Nombre de médecins
Effectif total	433
[0 - 5]	49 (11%)
]5 - 10]	84 (19%)
]10 - 20]	74 (17%)
]20 - 50]	57 (13%)
Supérieur à 50	135 (31%)
Données manquantes	7 (2%)

**Commentaire tableaux 8 et 9 :**

La majorité des médecins possèdent une patientèle de plus de 50 patients pris en charge par TSO. Cette constatation concerne principalement les médecins addictologues ou exerçant dans une structure spécialisée pour qui la prise en charge de ce type de patient est le quotidien. La taille réelle de leur patientèle traitée par méthadone est d'ailleurs probablement plus importante que 50 patients.

**5.1.2. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude**

Cette section présente les caractéristiques démographiques (âge, sexe, moyenne d'âge) des patients inclus dans l'étude ainsi que la proportion de patients inclus dans l'étude par les médecins, en fonction de la spécialité de ces derniers.

Les résultats sont décrits à partir de la base de données QPAT (= questionnaire patients) créée et fournit par la société prestataire assurant la gestion des données cliniques de l'étude. Les variables utilisées pour la réalisation des tableaux de cette section sont :

- Les variables [QPAT.SEXE] et [QPAT.AGE] qui décrivent le sexe et l'âge des patients inclus.
- La variable [QPAT.MED] qui décrit le nombre de patient inclus par mode d'exercice du médecin.

**Tableau 10 :** Sexe des patients inclus dans l'étude.

Sexe	Nombre de patients
Effectif total de patients	129
Homme	93 (72%)
Femme	35 (27%)
Données manquantes	1 (1%)

**Tableau 11 :** Âge des patients inclus dans l'étude.

Variables	Âge
Effectif total de patients	129
Moyenne (ET)	43 ans
Médiane	43 ans
1er quartile (Q1) – 2ème quartile (Q2)	35 ans – 51 ans
Min - Max	24 ans – 68 ans

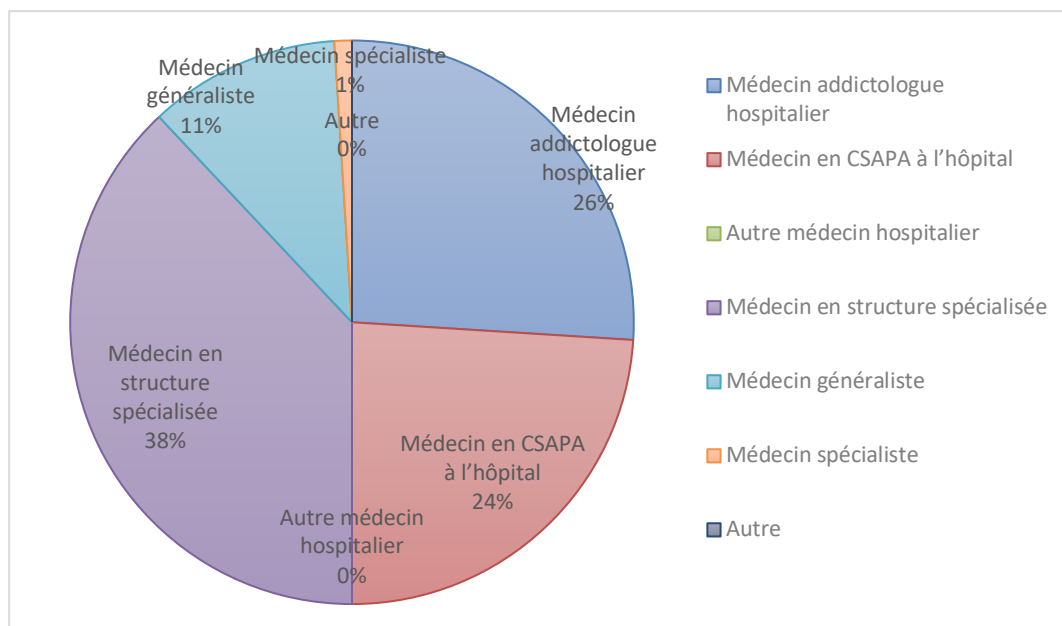
**Commentaire tableaux 10 et 11 :**

On constate une majorité d'hommes parmi les patients inclus dans l'étude. L'âge moyen de ces patients est de 43 ans, réparti de la façon suivante : 25% des patients ont entre 24 et 35 ans, 50% ont entre 24 et 43 ans, 75% ont entre 24 et 51 ans, 50% ont entre 43 et 68 ans et enfin, 25% ont entre 51 et 68 ans.

**Tableau 12 :** Nombre de patients inclus dans l'étude en fonction du mode d'exercice du professionnel de santé.

Mode d'exercice et spécialité du professionnel de santé	Nombre de patients inclus
Effectif total	129
Médecin addictologue hospitalier	33 (26%)
Médecin en CSAPA à l'hôpital	31 (24%)
Autre médecin hospitalier	0 (0%)
Médecin en structure spécialisée	49 (38%)
Médecin généraliste	13 (11%)
Médecin spécialiste	1 (1%)
Autre	0 (0%)





**Figure 8 :** Nombre de patients inclus en fonction du mode d'exercice du professionnel de santé.

**Commentaire tableau 12 et figure 8 :**

D'après ce tableau, il y a environ 1/3 de patients inclus par rapport au nombre de professionnels de santé participant. On constate seulement 10% de patients inclus dans l'étude par les médecins généralistes, ce qui semble peu aux vues du nombre de médecins généralistes participant. Cependant, cela est cohérent avec le tableau précédent montrant que les médecins généralistes ne sont pas ceux possédant la plus large patientèle de patient traités par TSO (seulement 4% d'entre eux possède plus de 50 patients de ce type). On retrouve ensuite les médecins exerçant en structures spécialisées, les médecins addictologues et les médecins exerçant en CSAPA à l'hôpital ayant respectivement inclus 38%, 26% et 24% des patients. Ce sont ces trois spécialités qui ont inclus le plus de patients, ce qui est toujours en cohérence avec les résultats précédents puisque ce sont également ces spécialités qui possèdent la plus large patientèle sous TSO et donc, concernée par l'étude.

## **5.2. Impact de la mise en place des MARRs et autres outils associés à la prévention des risques liés à la méthadone sirop ou gélule**

Dans cette section est évaluée la connaissance des outils destinés à prévenir les risques associés à la méthadone, par les professionnels de santé participants ainsi que par les patients inclus. Cette section permet également d'étudier l'utilité, dans la pratique, de ces documents et des informations qu'ils véhiculent.

### **5.2.1. Impact des MARRs chez les professionnels de santé participant à l'étude**

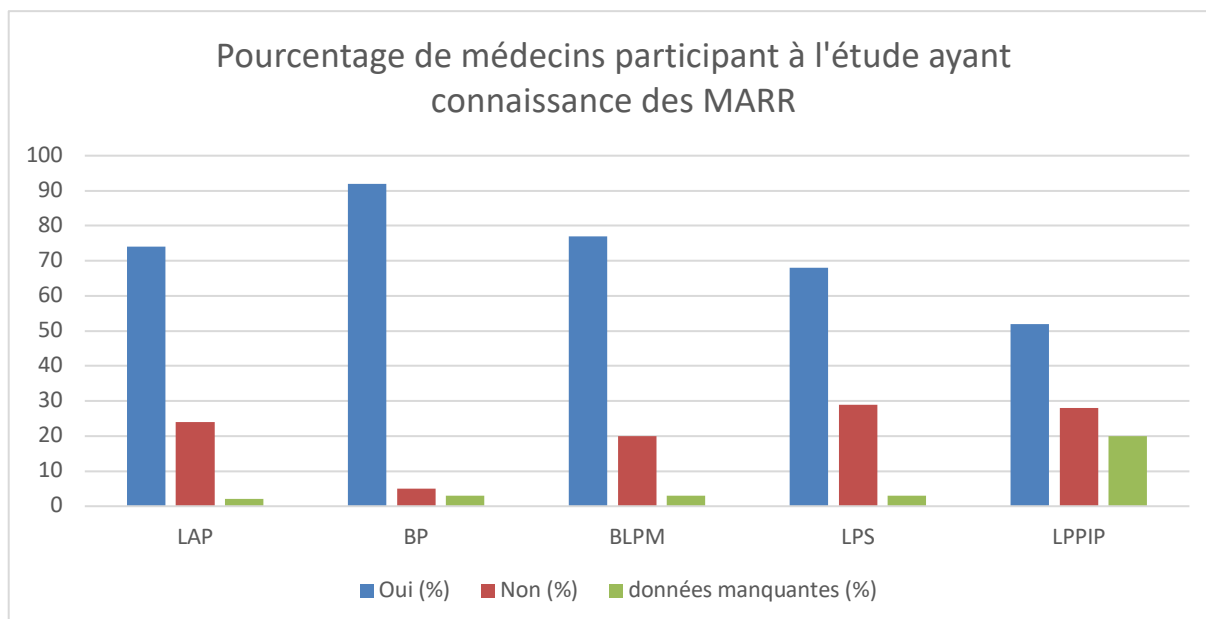
Cette section a pour but de décrire l'impact des mesures de minimisation des risques liés à la méthadone à travers l'évaluation de la connaissance de ces MARRs par les professionnels de santé ainsi que de leurs avis sur l'utilité de ces dernières.

Les résultats sont décrits à partir de la base de données QMED. Les variables utilisées pour la réalisation des tableaux de cette section sont :

- Les variables [QMED.LAP], [QMED.BP], [QMED.BLPM], [QMED.LPS] et [QMED.LPPIP] qui décrivent la connaissance des documents de MARRs par les professionnels de santé.
- Les variables [QMED.BPY] et [QMED.BLPMY] qui décrivent la transmission des documents aux patients, par les professionnels de santé.
- Les variables [QMED.DOC1], [QMED.DOC2], [QMED.DOC3], [QMED.DOC4] et [QMED.DOC5] qui traduisent l'évaluation des médecins quant à l'utilité des documents destinés à prévenir les risques associés à la méthadone.

**Tableau 13 :** Connaissance des outils MARR, par l'ensemble des professionnels de santé participants.

Connaissance des documents par les médecins	Nombre de médecins
Effectif total de médecin	433
Lettre d'accompagnement pour les prescripteurs (27/10/2021) (LAP)	
Oui	319 (74%)
Non	104 (24%)
Données manquantes	10 (2%)
Brochure patient « Les points clés de votre traitement par méthadone » (10/2021) (BP)	
Oui	398 (92%)
Non	22 (5%)
Données manquantes	13 (3%)
Bloc lettre d'une prescription de méthadone, sirop ou gélule, pour les patients (10/2021) (BLPM)	
Oui	334 (77%)
Non	88 (20%)
Données manquantes	11 (3%)
Lettre aux professionnels de santé « Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone – rappel des règles de bon usage » (12/2021) (LPS)	
Oui	293 (68%)
Non	127 (29%)
Données manquantes	13 (3%)
Les Posters de prévention des intoxications pédiatriques, pour les professionnels de santé (LPPIP)	
Oui	224 (52%)
Non	123 (28%)
Données manquantes	86 (20%)



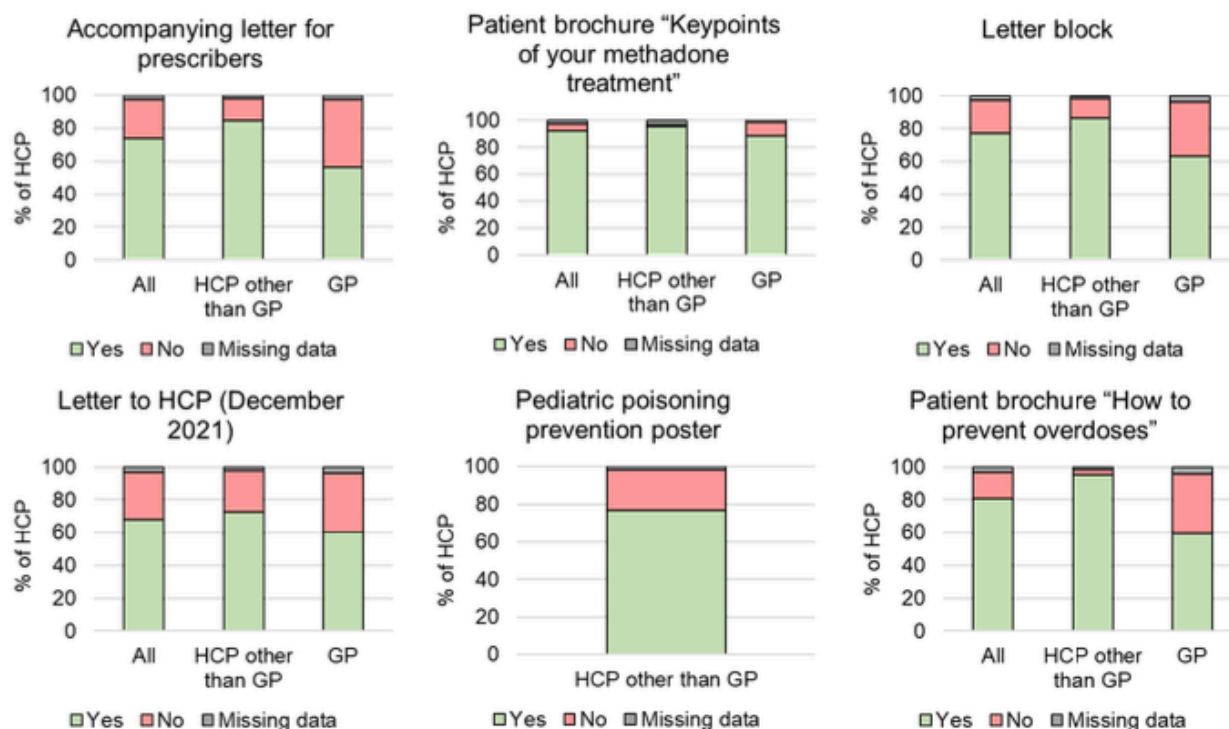
**Figure 9 :** Graphique représentant la connaissance des MARRs par l'ensemble des professionnels de santé participants.

**Commentaire tableau 13 et figure 9 :**

L'outil de mesure additionnelle de minimisation du risque le plus connu parmi les médecins participant à l'étude semble être la brochure patient « Les points clés de votre traitement par méthadone » avec 92% de médecins affirmant la connaître. La lettre d'accompagnement pour les prescripteurs et le bloc lettre d'une prescription de méthadone pour les patients, avec respectivement 74% et 77% des professionnels de santé affirmant les connaître, sont les deux autres outils les plus connus. Les deux dernières mesures, la lettre aux professionnels de santé « Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone – rappel des règles de bon usage » (68% de réponses positives) ainsi que les posters de prévention d'intoxications pédiatriques (52% de réponses positives) semblent moins connues.

**Tableau 14 :** Connaissance des outils MARR par les médecins spécialistes et par les médecins généralistes.

Connaissance des documents par les médecins	Médecins spécialistes	Médecins généralistes	Données manquantes	Total
Lettre d'accompagnement pour les prescripteurs (27/10/2021) (LAP)				
n	261	168	4	433
Oui	221 (85%)	95 (56%)	3 (75%)	319 (74%)
Non	35 (13%)	69 (41%)	-	104 (24%)
Données manquantes	5 (2%)	4 (2%)	1 (25%)	10 (2%)
Brochure patient « Les points clés de votre traitement par méthadone » (10/2021) (BP)				
n	261	168	4	433
Oui	248 (95%)	148 (88%)	3 (75%)	399 (92%)
Non	4 (2%)	17 (10%)	-	21 (5%)
Données manquantes	9 (3%)	3 (2%)	1 (25%)	13 (3%)
Bloc lettre d'une prescription de méthadone, sirop ou gélule, pour les patients (10/2021) (BLPM)				
n	261	168	4	433
Oui	225 (86%)	106 (63%)	3 (75%)	334 (77%)
Non	32 (12%)	56 (33%)	-	88 (20%)
Données manquantes	4 (2%)	6 (4%)	1 (25%)	11 (3%)
Lettre aux professionnels de santé « Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone – rappel des règles de bon usage » (12/2021) (LPS)				
n	261	168	4	433
Oui	189 (72%)	102 (61%)	2 (50%)	293 (68%)
Non	66 (25%)	60 (36%)	1 (25%)	127 (30%)
Données manquantes	6 (2%)	6 (4%)	1 (25%)	13 (3%)
Les Posters de prévention des intoxications pédiatriques, pour les professionnels de santé (LPPIP)				
n	261	-	-	-
Oui	248 (95%)	-	-	-
Non	9 (3%)	-	-	-
Données manquantes	4 (2%)	-	-	-



Source : ClinSearch et Recordati. Non-Interventional clinical study report (NI-CSR). V1. Dec-2023

**Figure 10 :** Connaissance des outils MARR par les médecins spécialistes et les médecins généralistes.

#### **Commentaire tableau 14 et figure 10 :**

Dans la continuité des résultats précédents, la brochure patient et le bloc lettre accompagnant la prescription de méthadone sont les outils MARR les plus connus des professionnels de santé. De façon générale, les médecins généralistes semblent moins au fait de ces différents documents que les professionnels spécialistes (par exemple, 88% des médecins généralistes connaissent la brochure patient vs. 95% pour les PS spécialistes et 63% vs. 86% pour le bloc lettre).

Les Posters de prévention des intoxications pédiatriques (LPPIP) n'étant à destination unique des PS spécialistes, cela explique que les médecins généralistes ne figurent pas dans les résultats pour ces derniers.

**Tableau 15 :** Transmission des documents de prévention aux patients, par les médecins.

Documents MARR	Nombre de médecins transmettant les documents
Effectif total de médecin	433
Brochure patient « Les points clés de votre traitement par méthadone » (10/2021) (BP)	
Oui	253 (58%)
Non	36 (8%)
Parfois	89 (21%)
Données manquantes	55 (13%)
Bloc lettre d'une prescription de méthadone, sirop ou gélule, pour les patients (10/2021) (BLPM)	
Oui, à tous les patients	198 (46%)
Oui, mais uniquement aux patients ayant des enfants	81 (19%)
Non	53 (12%)
Données manquantes	101 (23%)

**Commentaire tableau 15 :**

En cohérence avec les résultats du tableau précédent, on remarque que la brochure patient est le document le plus transmis aux patients par les médecins. En effet, 58% des médecins affirment donner ce document aux patients lors de la prescription d'un traitement par méthadone.

Remarque : La lettre d'accompagnement des prescripteurs (LAP), les Posters de prévention des intoxications pédiatriques (LPPIP) ainsi que la lettre aux professionnels de santé (LPS) diffusée en Décembre 2021 sont des outils de mesure de minimisation du risque destinés aux professionnels de santé. De ce fait, ils n'entrent pas en compte dans ce tableau 15 qui mesure la compliance de distribution des documents de prévention, par les médecins, destinés aux patients c'est-à-dire la brochure patient et le bloc lettre.

**Tableau 16 :** Transmission des documents de prévention aux patients, par les professionnels de santé spécialistes et par les médecins généralistes.

Transmission des documents MARR	Médecins spécialistes	Médecins généralistes	Données manquantes	Total
Brochure patient « Les points clés de votre traitement par méthadone » (10/2021) (BP)				
n	261	168	4	433
Oui	185 (71%)	66 (39%)	2 (50%)	253 (58%)
Non	15 (6%)	21 (16%)	-	36 (8%)
De temps en temps	50 (19%)	39 (23%)	-	89 (21%)
Données manquantes	11 (4%)	42 (25%)	2 (50%)	55 (13%)
Bloc lettre d'une prescription de méthadone, sirop ou gélule, pour les patients (10/2021) (BLPM)				
n	261	168	4	433
Oui, à tous les patients	152 (58%)	44 (26%)	2 (50%)	198 (46%)
Oui, mais seulement aux patients ayant des enfants	58 (22%)	23 (14%)	-	81 (19%)
Non	18 (7%)	24 (14%)	1 (25%)	43 (10%)
Données manquantes	33 (13%)	77 (46%)	1 (25%)	111 (26%)

**Commentaire tableau 16 :**

Parmi les 58% de médecins transmettant les documents MARR à leurs patients, on remarque que les PS spécialistes le font plus que les médecins généralistes. En effet, seulement 39% des médecins généralistes donnent systématiquement la brochure patient (vs 71% pour les PS spécialistes), 23% la donnent que de temps en temps (vs 19% pour les PS spécialistes) et 16% ne la donnent jamais (vs seulement 6% des PS spécialistes).

La situation est semblable avec le bloc lettre. 58% des PS spécialistes la donnent à tous les patients alors que seulement 26% des médecins généralistes le font. On note également que certains PS ne donnent ce bloc lettre qu'aux patients ayant des enfants. Cela s'explique, pour rappel, par le fait ce bloc lettre vise à prévenir les risques d'intoxications pédiatriques accidentelles. Du côté des PS spécialistes, 22% donnent ce bloc lettre seulement aux patients ayant des enfants (vs. 14% pour les médecins généralistes), 7% ne la donnent jamais (vs. 14% pour les médecins généralistes).

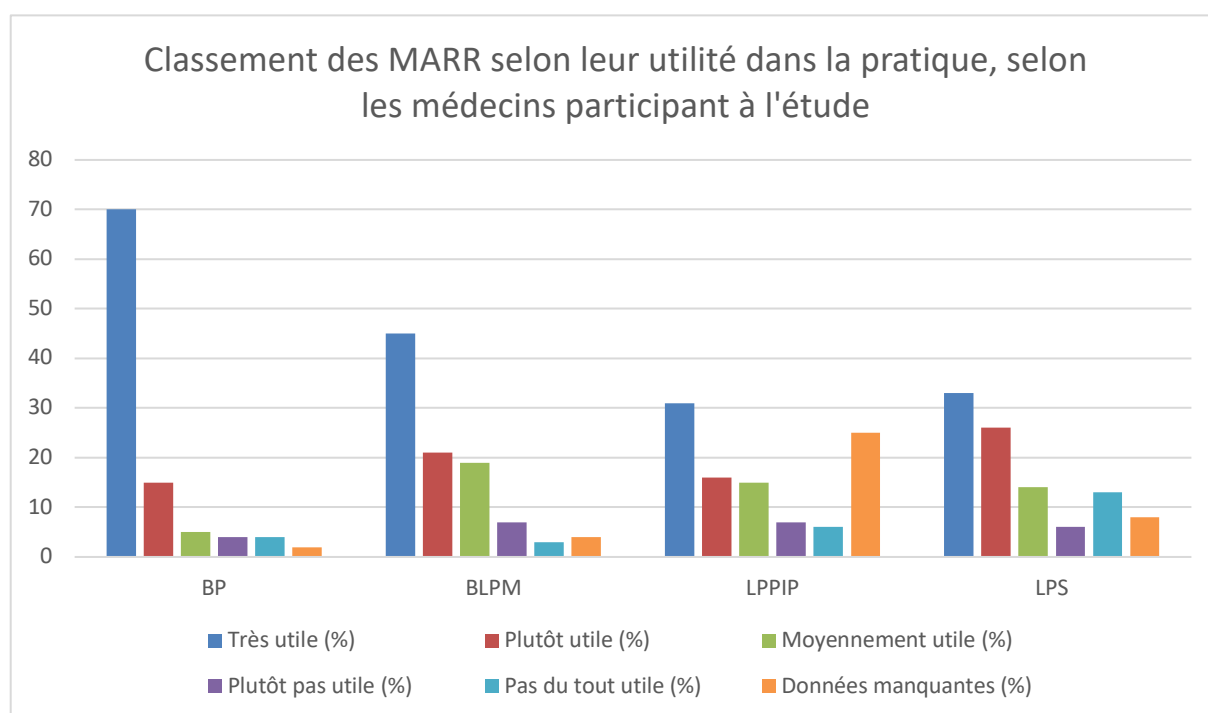


On note toutefois une part de « données manquantes » importante (46% notamment pour les médecins généralistes), demandant de relativiser les résultats retrouvés.

**Tableau 17 :** Classement des documents par les médecins, selon leur utilité dans la pratique.

Documents	Très utile	Plutôt utile	Moyennement utile	Plutôt pas utile	Pas du tout utile	Données manquantes
BP	303 (70%)	63 (15%)	22 (5%)	16 (4%)	19 (4%)	10 (2%)
BLPM	196 (45%)	90 (21%)	83 (19%)	32 (7%)	14 (3%)	18 (4%)
LPPIP	134 (31%)	69 (16%)	67 (15%)	31 (7%)	24 (6%)	108 (25%)
LPS	145 (33%)	111 (26%)	62 (14%)	24 (6%)	56 (13%)	35 (8%)

\*n = 433 professionnels de santé inclus dans l'étude



**Figure 11 :** Graphique représentant le classement des MARRs selon les médecins, en fonction de leur utilité en pratique.

#### **Commentaire tableau 17 et figure 11 :**

Là encore, la brochure patient semble être l'outil avec le plus de succès et est estimé comme étant le plus utile pour les médecins dans la pratique quotidienne. 70% des médecins la trouvent très utile contre seulement 4% la trouvant inutile. Le 2ème outil déclaré comme étant le plus utile, en cohérence avec les résultats constatés précédemment, est le bloc lettre prescription de méthadone pour les patients avec 45% des médecins le trouvant très utile contre

3% le trouvant inutile. Les posters de prévention des intoxications pédiatriques sont quant à eux déclarés comme étant les moins utiles (31% de médecins les trouvent très utiles contre 6% qui les trouvent inutiles).

**Tableau 18 :** Classement des documents par les professionnels de santé spécialistes, selon leur utilité.

Documents	Très utile	Plutôt utile	Moyennement utile	Plutôt pas utile	Pas du tout utile	Données manquantes
BP	191 (73%)	35 (13%)	10 (4%)	9 (4%)	15 (6%)	1 (0%)
BLPM	136 (52%)	40 (15%)	21 (20%)	22 (8%)	10 (4%)	2 (1%)
LPPIP	116 (44%)	59 (23%)	46 (18%)	17 (7%)	14 (5%)	9 (3%)
LPS	101 (39%)	60 (23%)	38 (15%)	18 (7%)	32 (12%)	12 (5%)

n = 261 PS spécialistes

**Tableau 19 :** Classement des documents par les médecins généralistes, selon leur utilité.

Documents	Très utile	Plutôt utile	Moyennement utile	Plutôt pas utile	Pas du tout utile	Données manquantes
BP	111 (66%)	27 (16%)	12 (7%)	7 (4%)	3 (2%)	8 (5%)
BLPM	58 (35%)	49 (29%)	32 (19%)	10 (6%)	4 (2%)	15 (9%)
LPS	25 (25%)	50 (30%)	23 (14%)	6 (4%)	24 (14%)	21 (16%)

n = 168 médecins généralistes

### **Commentaire tableau 18 et 19 :**

Ces résultats confirment le succès de la brochure patient et du bloc lettre accompagnant la prescription de méthadone comme les documents MARR estimés les plus utiles par les professionnels de santé. En effet, 73% des PS spécialistes considèrent la brochure patient très utile et seulement 6% l'estiment pas du tout utile. Pour ce qui est du bloc lettre 52% des spécialistes le trouvent utile et 4% ne le trouve pas utile. Les deux autres documents sont estimés moins utiles par les professionnels spécialistes avec seulement 44% des spécialistes jugeant les posters très utiles et 39% pour la lettre aux professionnels de santé.

La tendance est semblable chez les médecins généralistes avec 66% d'entre eux trouvant la brochure patient comme étant le document le plus utile et 35% pour le bloc lettre. On remarque toutefois que cette proportion est plus faible que chez les PS spécialistes.

Remarque : Les Posters de prévention des intoxications pédiatriques (LPPIP) étant à destination des PS spécialistes, ils ne figurent pas dans le tableau de résultats concernant les médecins généralistes.

### **5.2.2. Impact des MARRs chez les patients inclus dans l'étude**

Cette section a pour but de décrire l'impact des mesures de minimisation des risques liés à la méthadone à travers l'évaluation de la connaissance de ces MARR par les patients inclus dans l'étude ainsi que de leurs avis sur l'utilité de ces dernières.

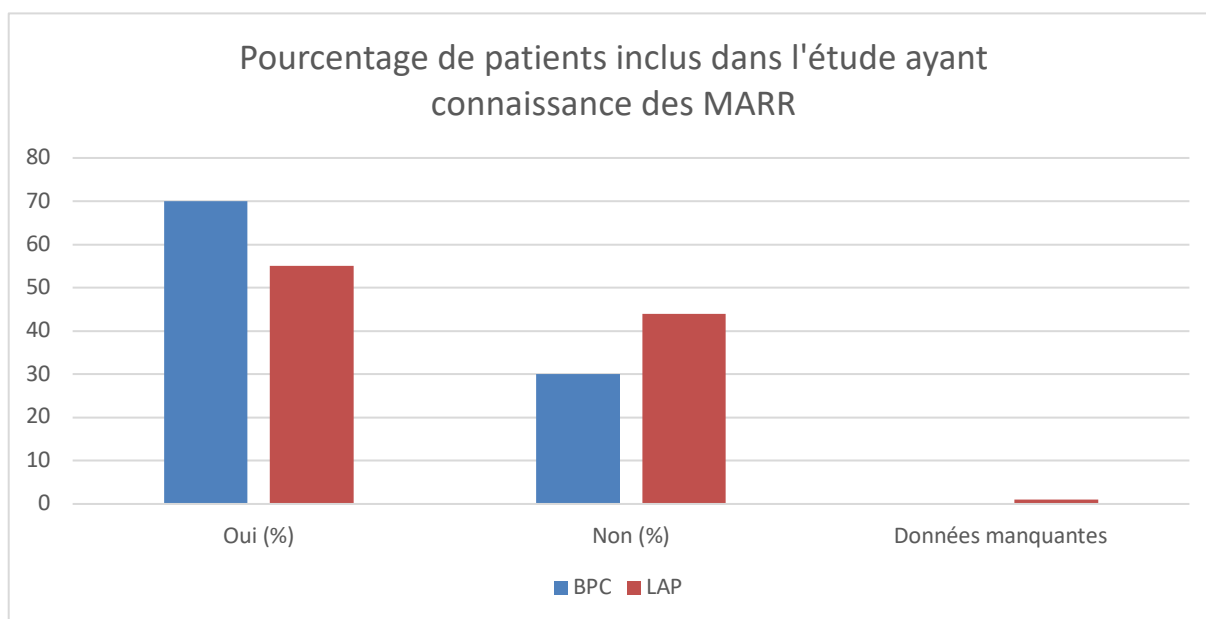
Les résultats sont décrits à partir de la base de données QPAT. Les variables utilisées pour la réalisation des tableaux de cette section sont :

- Les variables [QPAT.BPC] et [QPAT.LAP] qui décrivent la connaissance des documents de MARR (brochure patient et lettre d'accompagnement de la prescription de méthadone) par les patients.
- Les variables [QPAT.UTIL1], [QPAT.UTIL2], [QPAT.UTIL3] et [QPAT.UTILN] qui traduisent l'évaluation des patients quant à l'utilité des documents destinés à prévenir les risques associés à la méthadone.
- Les variables [QPAT.NALOX] et [QPAT.FORMATION] qui traduisent l'évaluation de la prescription de Naloxone et la connaissance des patients concernant les signes d'un surdosage en opioïdes.

Il est à noter que seules la brochure patient « Les points clés de votre traitement par la méthadone » et la lettre d'accompagnement la prescription de méthadone pour le patient sont prises en compte dans cette section. Les autres documents étant seulement à destination des professionnels de santé.

**Tableau 20 :** Connaissance des outils MARR, par les patients inclus dans l'étude.

Connaissance des documents par les patients	Nombre de patients
Effectif total de patients	129
Brochure patient « Les points clés de votre traitement par méthadone » (10/2021) (BPC)	
Oui	90 (70%)
Non	39 (30%)
Données manquantes	/ (NA)
Lettre d'accompagnement d'une prescription de méthadone, sirop ou gélule, pour les patients (10/2021) (LAP)	
Oui	71 (55%)
Non	57 (44%)
Données manquantes	1 (1%)



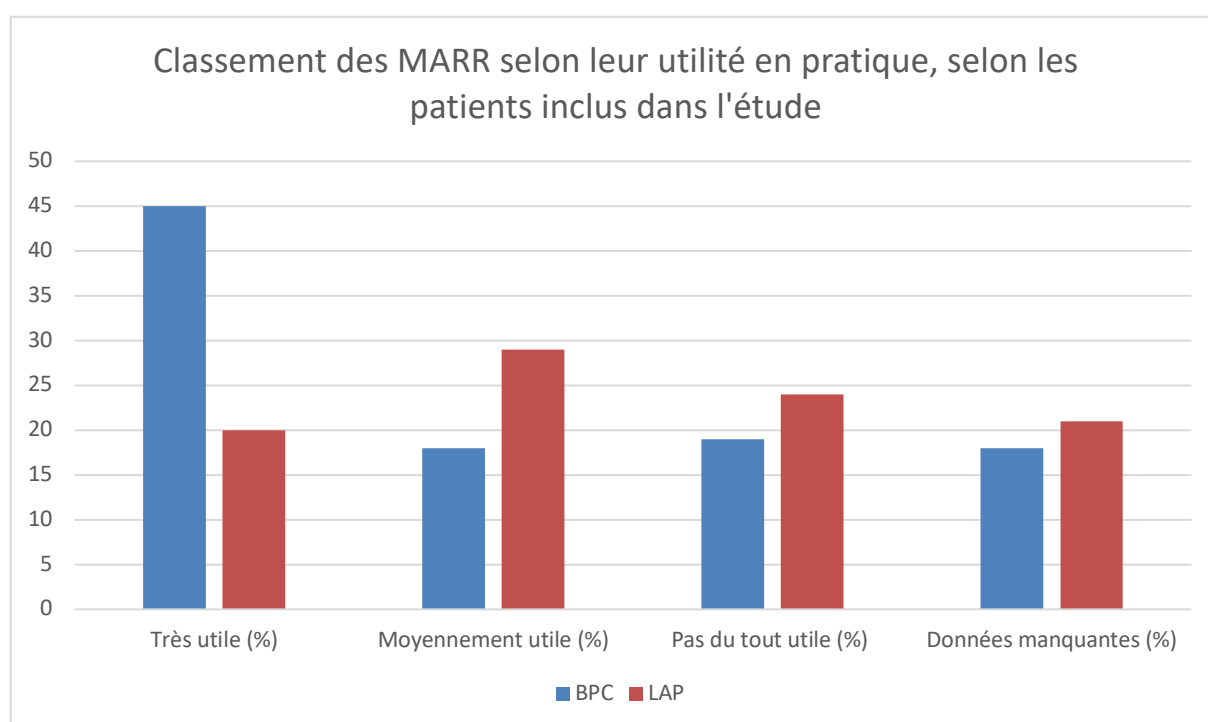
**Figure 12 :** Graphique représentant la connaissance des MARRs par les patients inclus dans l'étude.

**Commentaire tableau 20 et figure 12 :**

Du côté des patients, c'est également la brochure patient qui est la plus connue. 70% des patients inclus en ont connaissance et seulement 30% d'entre eux ne la connaissent pas. Les lettres d'accompagnement d'une prescription de méthadone semblent moins connues. En effet, la différence entre les patients les connaissant et ceux ne les connaissant pas est moins significative (55% vs. 44%).

**Tableau 21 :** Classement des documents par les patients, selon leur utilité dans la pratique.

Documents	Très utile	Moyennement utile	Pas du tout utile	Données manquantes	Total
BPC	58 (45%)	23 (18%)	25 (19%)	23 (18%)	129
LAP	34 (26%)	37 (29%)	31 (24%)	27 (21%)	129
Je n'ai pas connaissance de ces documents	NA	NA	NA	NA	18



**Figure 13 :** Graphique représentant le classement des MARRs selon les patients, en fonction de leur utilité en pratique.

**Commentaire tableau 21 et figure 13 :**

Une fois encore, la brochure patient semble plus utile, en pratique, que les lettres d'accompagnement de prescription avec 45% des patients la considérant comme très utile et 19% la considérant comme inutile. Ce résultat semble toutefois à relativiser. En effet, les lettres d'accompagnement de prescription portent sur les risques d'intoxication pédiatrique. Il faudrait donc connaître le nombre de patients avec enfants ou ayant des enfants dans leur entourage qui pourraient trouver cet outil utile et le nombre de patients sans enfants qui effectivement, peuvent le trouver inutile.

De plus, la proportion importante de patients n'ayant pas répondu à cette question ne permet pas d'avoir des résultats parfaitement fiables et représentatifs. Cela donne une raison supplémentaire pour rester critique des résultats observés pour cette question.

**Tableau 22 :** Proportion de patient pour laquelle la Naloxone a été prescrite et une formation sur les signes de surdosage aux opioïdes a été reçue.

Variables	Nombre de patients
Effectif total de patients	129
Naloxone prescrite	
Oui	51 (40%)
Non	76 (59%)
Données manquantes	2 (2%)
Formation reçue sur les signes de surdosage aux opioïdes et le mode d'administration de la Naloxone	
Oui	45 (35%)
Non	38 (29%)
Données manquantes	46 (36%)

**Commentaire tableau 22 :**

On remarque que seulement 40% des patients ont vu leur prescription de méthadone être accompagnée de la prescription d'une spécialité contenant de la Naloxone et 59% des patients n'ont pas bénéficié de cette prescription de Naloxone alors ce celle-ci est recommandé dans le RCP de la Méthadone AP-HP® <sup>(25), (26)</sup> en cas de surdosage. De plus, uniquement 35% des patients semblent avoir bénéficié de la formation sur les signes de surdosage aux opioïdes et quasiment autant (29%) ne l'ont pas reçue.

**Tableau 23 :** Proportion de patient pour laquelle la Naloxone a été prescrite et une formation sur les signes de surdosage aux opioïdes a été reçue en fonction des professionnels de santé par lesquels ils sont suivis.

Variables	Patient suivi par un spécialiste	Patient suivi par un médecin généraliste
Effectif total de patients	114	15
Naloxone prescrite		
Oui	49 (43%)	2 (13%)
Non	63 (55%)	13 (87%)
Données manquantes	2 (2%)	-
Formation reçue sur les signes de surdosage aux opioïdes et le mode d'administration de la Naloxone		
Oui	43 (38%)	2 (13%)
Non	10 (9%)	-
Données manquantes	61 (54%)	13 (87%)

**Commentaire tableau 23 :**

On note avec ce tableau que les patients suivis par un PS spécialiste bénéficient plus souvent d'une co-prescription de spécialité contenant de la naloxone (43%) par rapport aux patient suivis par un médecin généraliste (13%). De même pour la formation aux signes de surdosage, celle-ci semble plus dispensée aux patients suivis par un spécialiste (38%) qu'aux patients suivis par un médecin généraliste (13%). Dans les deux cas, cette co-prescription est insuffisante pour limiter les risques de surdosage et la formation à la reconnaissance des signes de surdosage est insuffisamment dispensée aux patients.

### 5.3. Utilisation de la Méthadone AP-HP® dans la pratique et données de pharmacovigilance associées

Cette section permet d'évaluer l'utilisation de la méthadone par les professionnels de santé concernés et par les patients pris en charge par TSO, dans la pratique quotidienne. Plusieurs variables seront prises en compte comme la posologie moyenne de méthadone prescrite, la durée du traitement des patients ou non, le respect du RCP de la Méthadone AP-HP®, sirop ou gélule quant aux examens de suivi du patient, etc.

A noter qu'à chaque non-respect des conditions d'utilisation de l'AMM, qu'il concerne l'initiation du traitement par méthadone ou le suivi des patients au cours du traitement, un cas

de pharmacovigilance de « off label use » ou de « non-conformité au bon usage » a été créé. Par exemple, la réalisation d'une analyse urinaire à l'initiation du traitement par méthadone est une mention recommandée figurant dans le RCP de la Méthadone AP-HP® <sup>(25), (26)</sup>. Lorsque le médecin répondait « parfois », « jamais » ou « autre », un cas de pharmacovigilance était créé. En revanche, lorsque le médecin répondait « toujours », aucun cas n'était créé.

### 5.3.1. Utilisation de la méthadone par les professionnels de santé participant à l'étude

Cette section présente les données relatives à l'utilisation quotidienne de la méthadone, par les médecins participant à l'étude. Par exemple, l'association ou non de la prescription de méthadone à une spécialité contenant de la Naloxone (Nyxoid® par voie nasale ou Prenoxad® par voie intramusculaire (IM)) ou encore, les données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients, selon les recommandations figurant dans le RCP du produit.

Les résultats sont décrits à partir de la base de données QMED. Les variables utilisées pour la réalisation des tableaux de cette section sont :

- Les variables [QMED.NALOX] et [QMED.NALOXSP] qui décrivent l'association ou non d'une spécialité contenant de la Naloxone à la prescription de méthadone.
- Les variables [QMED.CONSOREAL], [QMED.SUIVSOC], [QMED.SUIVPSY], [QMED.ECGAVTINIT], [QMED.ALLQTACT] et [QMED.ECGSUIV] qui décrivent les données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients.

**Tableau 24 :** Proportion de médecin associant une spécialité contenant de la Naloxone à la prescription de méthadone.

Co-prescription de Naloxone	Nombre de médecins
Effectif total	433
Toujours	167 (39%)
Jamais	130 (30%)
Parfois	122 (28%)
Données manquantes	14 (3%)



**Commentaire tableau 24 :**

Même si une bonne partie des médecins (39%) semble associé leurs prescription de méthadone à une spécialité contenant de la naloxone, on remarque qu'environ d'1/3 des médecins ne prescrivent jamais de naloxone (30%) et qu'1/3 ne la prescrivent que « parfois » (28%). Ces résultats rejoignent ceux du tableau précédent dans lequel on constate un nombre majoritaire de patients affirmant ne pas avoir eu de prescription de naloxone pour accompagner leur prescription de méthadone.

Pour les médecins ayant répondu qu'ils ne prescrivaient que « parfois » la naloxone, voici les principales situations de prescription rapportées : Patient fragile, sorties de prison, patient poly consommateur (co-consommation d'héroïne ++), prescription à la demande du patient seulement, présence d'enfants au domicile, initiation de traitement, initiation de traitement avec suspicion de poursuite des conduites à risques, naloxone systématiquement proposée mais pas toujours acceptée, proposition réitérée régulièrement, patient identifié à risques, etc.

**Tableau 25 :** Proportion de PS spécialiste et de médecins généralistes associant une spécialité contenant de la Naloxone à la prescription de méthadone.

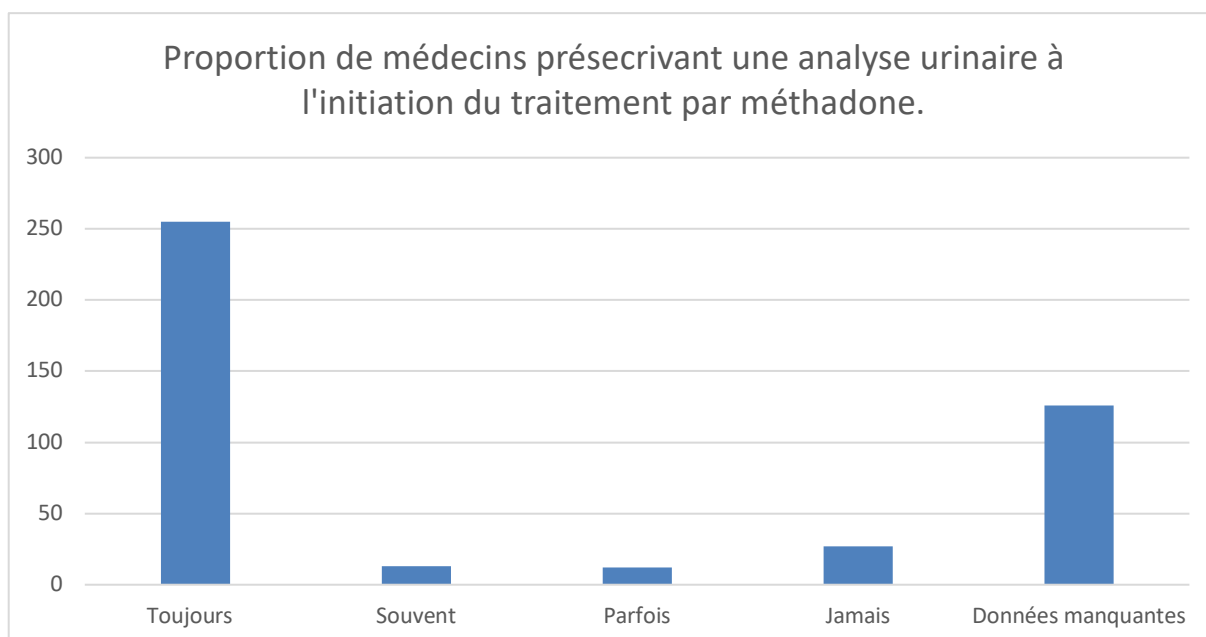
Co-prescription de Naloxone	PS spécialistes	Médecins généralistes	Données manquantes	Total
Effectif total	261	169	4	433
Toujours	156 (60%)	10 (6%)	1 (25%)	167 (39%)
Jamais	16 (6%)	112 (67%)	2 (50%)	130 (30%)
Parfois	82 (31%)	40 (24%)	-	122 (28%)

**Commentaire tableau 25 :**

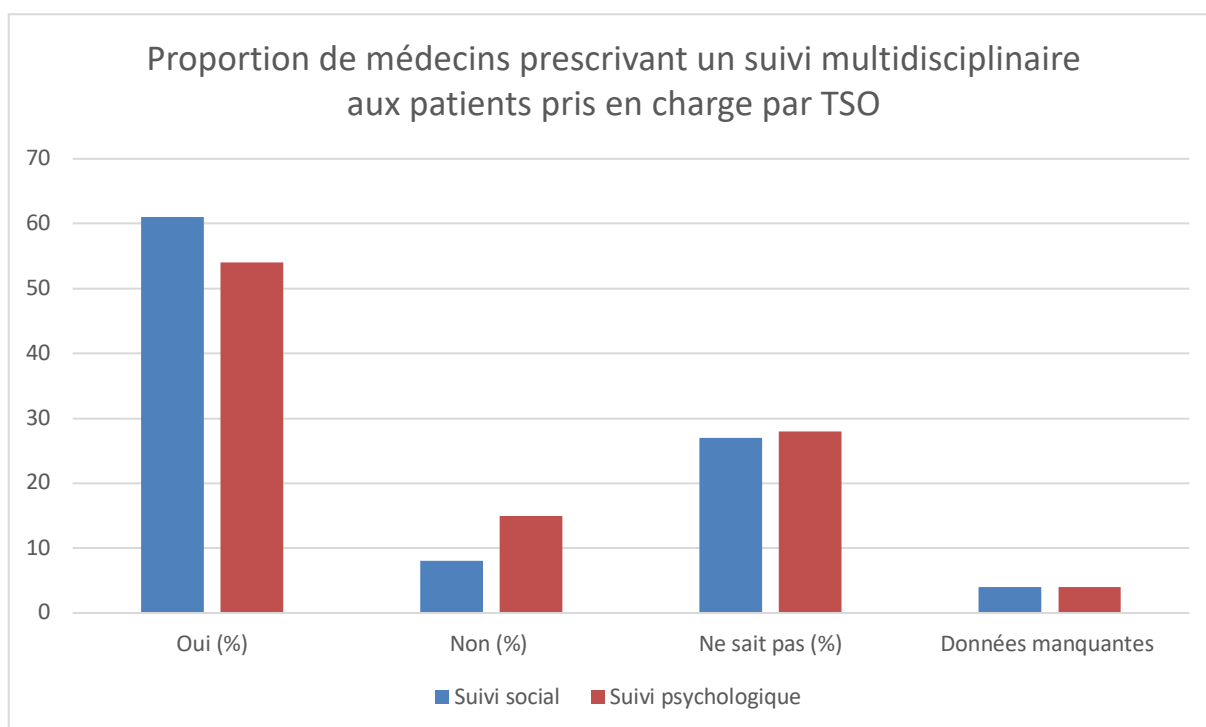
Au sein de l'ensemble des médecins (39%) accompagnant la prescription de méthadone par la co-prescription d'une spécialité contenant de la naloxone, on constate que les PS spécialistes sont majoritaires. En effets, 60% d'entre eux prescrivent systématiquement de la naloxone pour seulement 6% des médecins généralistes. On remarque d'ailleurs que 67% des médecins généralistes ne prescrivent jamais de spécialités contenant de la naloxone alors que seulement 6% des spécialistes sont dans cette situation.

**Tableau 26 :** Données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients dans la pratique des professionnels de santé.

Variables	Nombre de médecins
Effectif total de médecin	433
Réalisation d'une analyse urinaire à l'initiation du traitement afin de vérifier la réalité d'une consommation récente d'opioïdes et l'absence de prise de méthadone	
Toujours	255 (59%)
Souvent	13 (3%)
Parfois	12 (3%)
Jamais	27 (6%)
Données manquantes	126 (29%)
Suivi des patients au niveau social, comme prévu dans l'AMM	
Oui	266 (61%)
Non	34 (8%)
Le médecin ne sait pas	116 (27%)
Données manquantes	17 (4%)
Suivi des patients au niveau psychologique, comme prévu dans l'AMM	
Oui	233 (54%)
Non	64 (15%)
Le médecin ne sait pas	120 (28%)
Données manquantes	16 (4%)



**Figure 14 :** Graphique représentant la proportion de médecins prescrivant une analyse urinaire à l'initiation du traitement par méthadone afin de vérifier la réalité d'une consommation récente d'opioïdes.



**Figure 15 :** Graphique représentant la proportion de médecins prescrivant un suivi multidisciplinaire aux patients pris en charge par TSO, comme recommandé dans le RCP de la Méthadone AP-HP®.

### **Commentaire tableau 26 et figures 14 et 15 :**

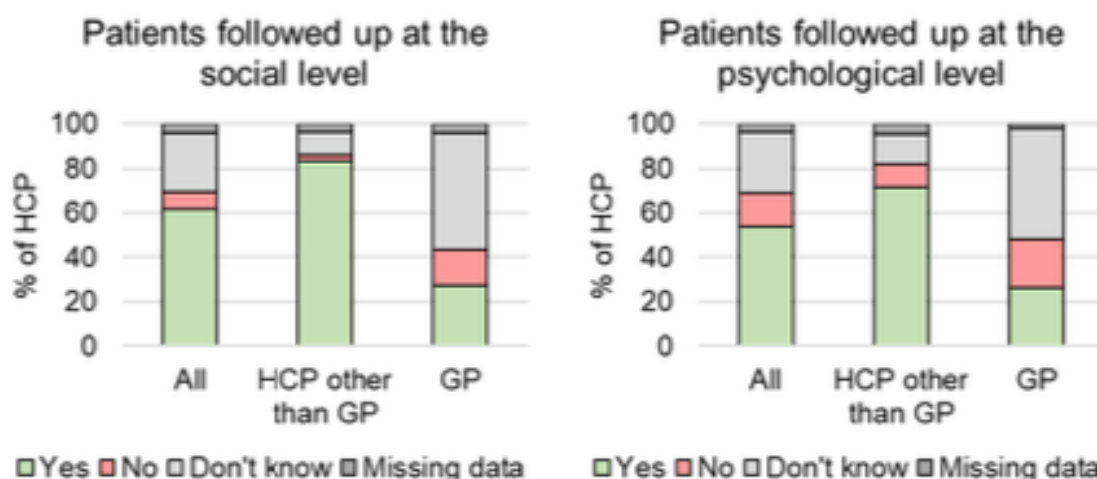
La réalisation d'une analyse urinaire à l'initiation du traitement ainsi que le suivi des patients au niveau social et psychologique sont des éléments de suivi recommandés, dans le RCP de la Méthadone AP-HP® <sup>(25)</sup>, <sup>(26)</sup>.

On remarque ici qu'une grande partie des médecins suivent ces recommandations avec 59% d'entre eux réalisant une analyse urinaire systématiquement lors de l'initiation du traitement par méthadone ainsi que, respectivement, 61% et 54% des médecins assurant un suivi pluridisciplinaire pour leurs patients. On note également le fait que le suivi social semble être plus assuré que le suivi psychologique. Cependant, une grande partie des médecins (27% et 28%) ne connaissent pas l'état du suivi de leurs patients.

Enfin, on note une proportion importante de médecins n'ayant pas répondu à cette question, en particulier concernant la réalisation ou non d'une analyse urinaire à l'initiation du traitement, entraînant un résultat possiblement moins significatif.

**Tableau 27 :** Données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients dans la pratique par les PS spécialistes et les médecins généralistes.

Variables	PS spécialistes	Médecins généralistes	Données manquantes	Nombre de médecins
Effectif total de médecin	261	168	4	433
Réalisation d'une analyse urinaire à l'initiation du traitement afin de vérifier la réalité d'une consommation récente d'opioïdes et l'absence de prise de méthadone				
Oui	236 (90%)	-	-	-
Souvent	10 (4%)			
De temps en temps	5 (2%)			
Jamais	-	-	-	-
Données manquantes	10 (4%)	-	-	-
Suivi des patients au niveau social, comme prévu dans l'AMM				
Oui	218 (84%)	46 (27%)	2 (50%)	266 (61%)
Non	6 (2%)	27 (16%)	1 (25%)	34 (8%)
Ne sait pas	28 (11%)	88 (52%)	-	116 (28%)
Données manquantes	9 (3%)	7 (4%)	1 (25%)	17 (4%)
Suivi des patients au niveau psychologique, comme prévu dans l'AMM				
Oui	187 (72%)	44 (26%)	2 (50%)	233 (54%)
Non	26 (10%)	37 (22%)	1 (25%)	64 (15%)
Ne sait pas	36 (14%)	84 (50%)	-	120 (28%)
Données manquantes	12 (5%)	3 (2%)	1 (27%)	16 (4%)



Source : ClinSearch et Recordati. Non-Interventional clinical study report (NI-CSR). V1. Dec-2023

**Figure 16 :** Suivi social et psychologique des patients selon les PS spécialistes et les médecins généralistes.

#### **Commentaire tableau 27 et figure 16 :**

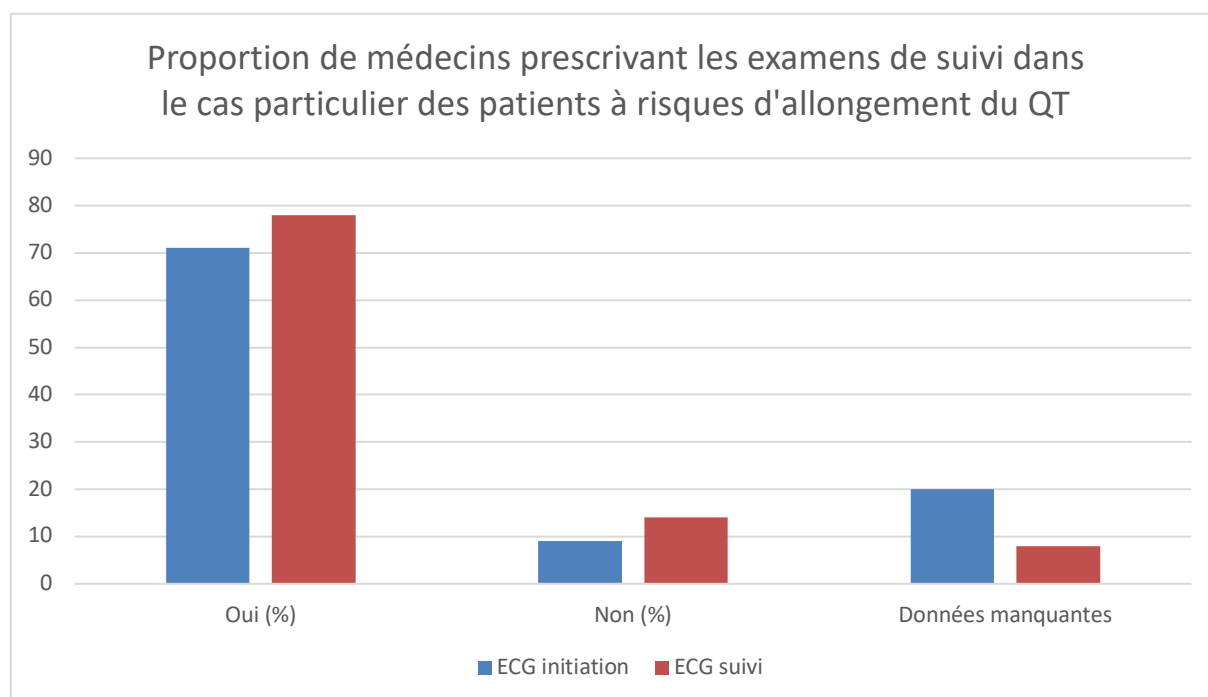
On note ici que le suivi pluridisciplinaire semble être plus assuré par les PS spécialistes que par les médecins généralistes. En effet, 84% des PS spécialistes assurent un suivi social à leurs patients vs. 28% des médecins généralistes. En ce qui concerne le suivi psychologique des patients, 72% des PS spécialistes l'assurent vs. 26% des médecins généralistes.

Pour les deux catégories de professionnels, le suivi social semble être le suivi le plus assuré auprès des patients.

Remarque : Les médecins généralistes ne pouvant pas initier un traitement par méthadone, il est normal que la question de la réalisation d'une analyse urinaire à l'initiation du traitement ne ne les concerne pas.

**Tableau 28 :** Données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients dans la pratique des professionnels de santé (cas particulier des patients à risques d'allongement de l'intervalle QT).

Variables	Nombre de médecins
Effectif total de médecin	433
Réalisation d'un ECG avant l'initiation d'un traitement par Méthadone	
Oui	306 (71%)
Non	40 (9%)
Données manquantes	87 (20%)
Réalisation d'un ECG de suivi (lors d'une augmentation de posologie > 120mg/j, lors d'une co-administration avec traitements allongeant le QT...)	
Oui	339 (78%)
Non	61 (14%)
Données manquantes	33 (8%)
Conduite à tenir en cas d'allongement du QT	
Arrêt de la méthadone	121 (28%)
Autres	270 (62%)
Données manquantes	42 (10%)



**Figure 17 :** Graphique représentant la proportion de médecins prescrivant les examens de suivi cardiaque pour les patients à risques d'allongement de l'intervalle QT.

**Commentaire tableau 28 et figure 17 :**

Le risque d'allongement du QT avec la méthadone est un risque connu, pouvant être létal. La réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) à l'initiation du traitement ainsi que lors des visites de suivi est normalement obligatoire.

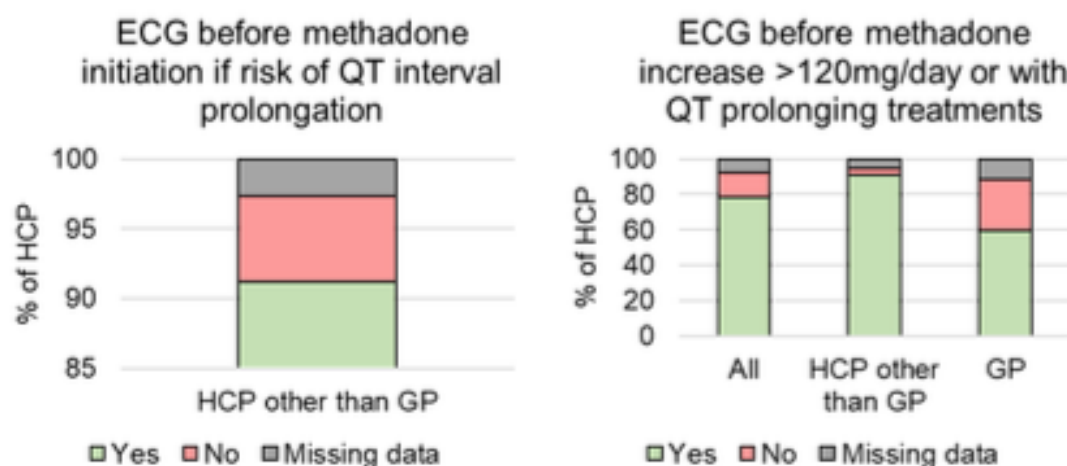
On remarque ici que ces ECG semblent globalement bien réalisés par les médecins, en particulier les ECG de suivi, réalisés par 78% des médecins participant vs. 71% pour l'ECG d'initiation de traitement.

En ce qui concerne la conduite à tenir en cas d'allongement du QT, seulement 28% des médecins participant déclarent arrêter totalement le traitement par méthadone. Pour les médecins ayant répondu « autre » (63%), voici les propositions de conduite les plus souvent rapportées : Avis cardiologique/avis spécialisé, réévaluation du traitement, adaptation posologique (fonction du rapport bénéfice/risque), surveillance active/rapprochée, évaluation des autres traitements et arrêt du/des moins bénéfique(s)).



**Tableau 29:** Données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients dans la pratique des professionnels de santé spécialistes ou généralistes (cas particulier des patients à risques d'allongement de l'intervalle QT).

Variables	PS spécialistes	Médecins généralistes	Données manquantes	Nombre de médecins
Effectif total de médecin	261	168	4	433
Réalisation d'un ECG avant l'initiation d'un traitement par Méthadone				
Oui	238 (91%)	-	-	-
Non	16% (6%)	-	-	-
Données manquantes	7 (3%)	-	-	-
Réalisation d'un ECG de suivi (lors d'une augmentation de posologie > 120mg/j, lors d'une co-administration avec traitements allongeant le QT...)				
Oui	237 (91%)	100 (60%)	2 (50%)	339 (78%)
Non	11 (4%)	49 (29%)	1 (25%)	61 (14%)
Données manquantes	13 (5%)	19 (11%)	1 (25%)	33 (8%)
Conduite à tenir en cas d'allongement du QT				
Arrêt de la méthadone	66 (25%)	55 (33%)	-	121 (28%)
Autres	180 (69%)	46 (53%)	1 (25%)	270 (62%)
Données manquantes	15 (16%)	24 (15%)	3 (75%)	42 (10%)



Source : ClinSearch et Recordati. Non-Interventional clinical study report (NI-CSR). V1. Dec-2023

**Figure 18 :** Données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients dans la pratique des professionnels de santé spécialistes ou généralistes (cas particulier des patients à risques d'allongement de l'intervalle QT).

#### **Commentaire tableau 29 et figure 18 :**

Les données générales montraient un suivi cardiaque plutôt bien réalisé. Ceci est confirmé avec les résultats détaillés. On note cependant que les ECG de suivi sont principalement réalisés par les PS spécialistes avec 91% d'entre eux le réalisant pour seulement 60% des médecins généralistes. 29% des médecins généralistes ne réalisent pas d'ECG de suivi.

Les PS semblent en accord sur la conduite à tenir face à un allongement de l'intervalle QT avec des proportions similaires pour les différentes options. L'arrêt de la méthadone est effectué par 25% des spécialistes et 33% des généralistes. 66% des spécialistes et 53% des médecins généralistes ont sélectionné « autres » : Avis cardiologique/avis spécialisé, réévaluation du traitement, adaptation posologique (fonction du rapport bénéfice/risque), surveillance active/rapprochée, évaluation des autres traitements et arrêt du/des moins bénéfique(s)).

Remarque : Les médecins généralistes ne pouvant pas initier un traitement par méthadone, il est normal que les ECG d'initiation de traitement ne soient réalisés que par les PS spécialistes.

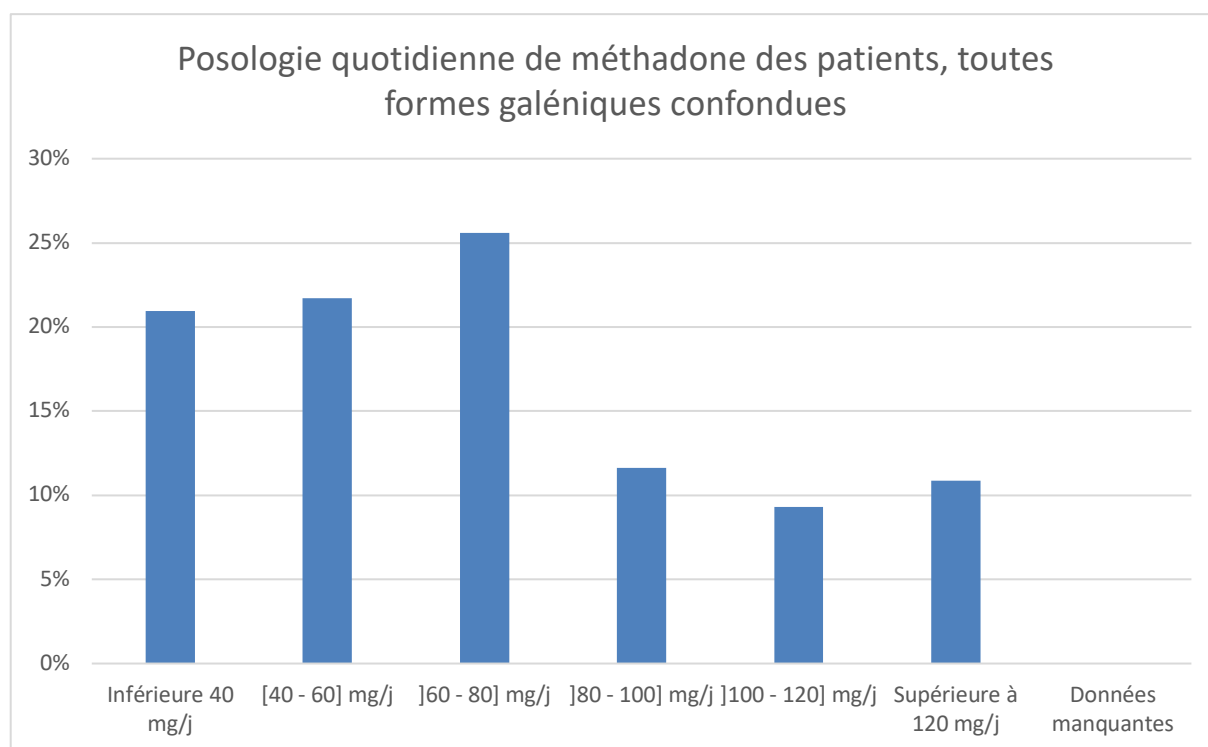
#### **5.3.2. Utilisation de la méthadone par les patients inclus dans l'étude**

Cette section présente les données relatives à l'utilisation quotidienne de la méthadone, par les patients participant à l'étude. Par exemple, la posologie quotidienne de méthadone prise par les patients, l'objectif initial du traitement et la durée de ce dernier ainsi que les données relatives au suivi du traitement (suivi social et psychologique pour les patients).

Les résultats sont décrits à partir de la base de données QPAT. Les variables utilisées pour la réalisation des tableaux de cette section sont les variables [QPAT.METHAFORM], [QPAT.PRESC], [QPAT.POSO], [QPAT.RAISON], [QPAT.SUIVSOC] et [QPAT.SUIVPSY].

**Tableau 30 :** Posologie quotidienne de méthadone des patients inclus dans l'étude, en fonction de la forme galénique.

Posologie quotidienne de méthadone	Sirop	Gélule
Effectif total de patient	28 (29%)	91 (71%)
Inférieure 40 mg/j	4 (3%)	23 (18%)
[40 - 60] mg/j	8 (6%)	20 (16%)
]60 - 80] mg/j	15 (12%)	18 (14%)
]80 - 100] mg/j	4 (3%)	11 (9%)
]100 - 120] mg/j	6 (5%)	6 (5%)
Supérieure à 120 mg/j	1 (1%)	13 (10%)
Données manquantes	/	/



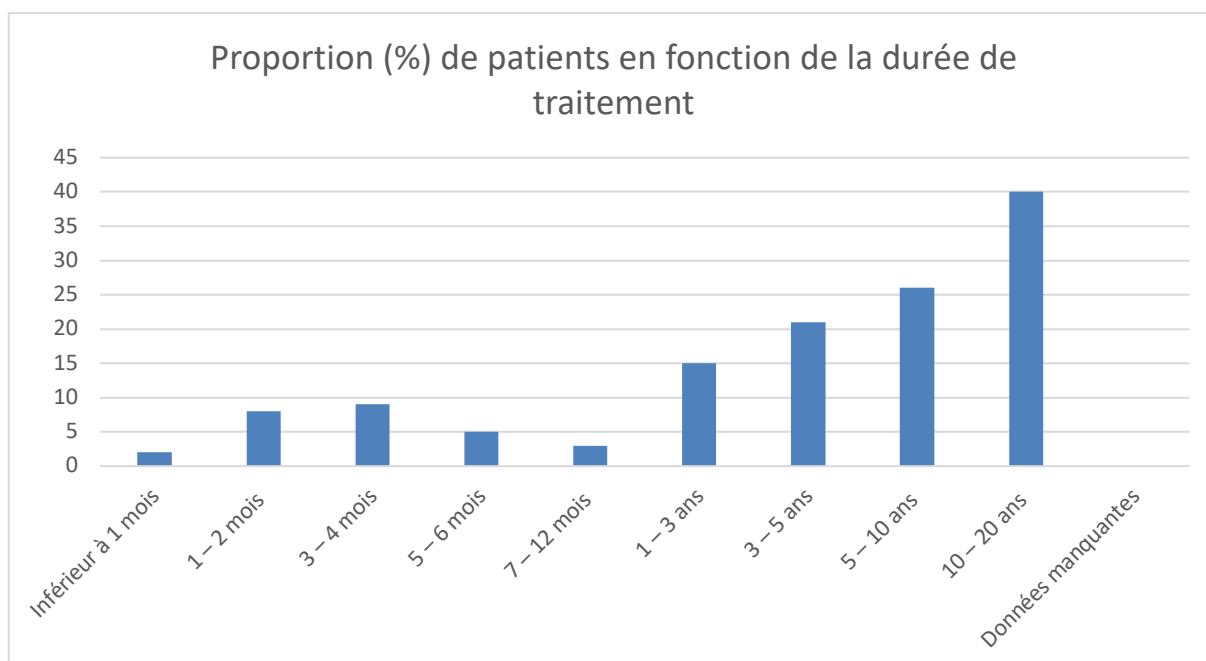
**Figure 19 :** Graphique représentant la proportion de patients en fonction des posologies quotidiennes de méthadone, indépendamment de la forme galénique.

**Commentaire tableau 30 et figure 19 :**

La gélule semble être la forme galénique la plus utilisée (71% vs. 29% pour le sirop), notamment pour les dosages jusqu'à 60mg/jour et pour les dosages > 120mg/jour. On note également que la posologie moyenne la plus prescrite est comprise entre 60 et 80 mg/jour, avec une faible différence entre la gélule (14%) et le sirop (12%).

**Tableau 31 :** Utilisation quotidienne de la méthadone toutes formes galéniques confondues par les patients inclus dans l'étude.

Variables	Nombre de patients
Effectif total de patients	129
But de la prescription de méthadone	
Traitement de substitution sans cadre d'un projet d'abstinence complète	46 (36%)
Traitement de substitution avec cadre d'un projet d'abstinence complète	75 (58%)
Ne sait pas	7 (5%)
Données manquantes	1 (1%)
Durée du traitement par méthadone	
Inférieur à 1 mois	2 (2%)
1 – 2 mois	8 (6%)
3 – 4 mois	9 (7%)
5 – 6 mois	5 (4%)
7 – 12 mois	3 (2%)
1 – 3 ans	15 (12%)
3 – 5 ans	21 (16%)
5 – 10 ans	26 (20%)
10 – 20 ans	40 (31%)
Données manquantes	/



**Figure 20 :** Graphique représentant la proportion de patients en fonction de la durée de traitement (de l'initiation à la participation à l'enquête).

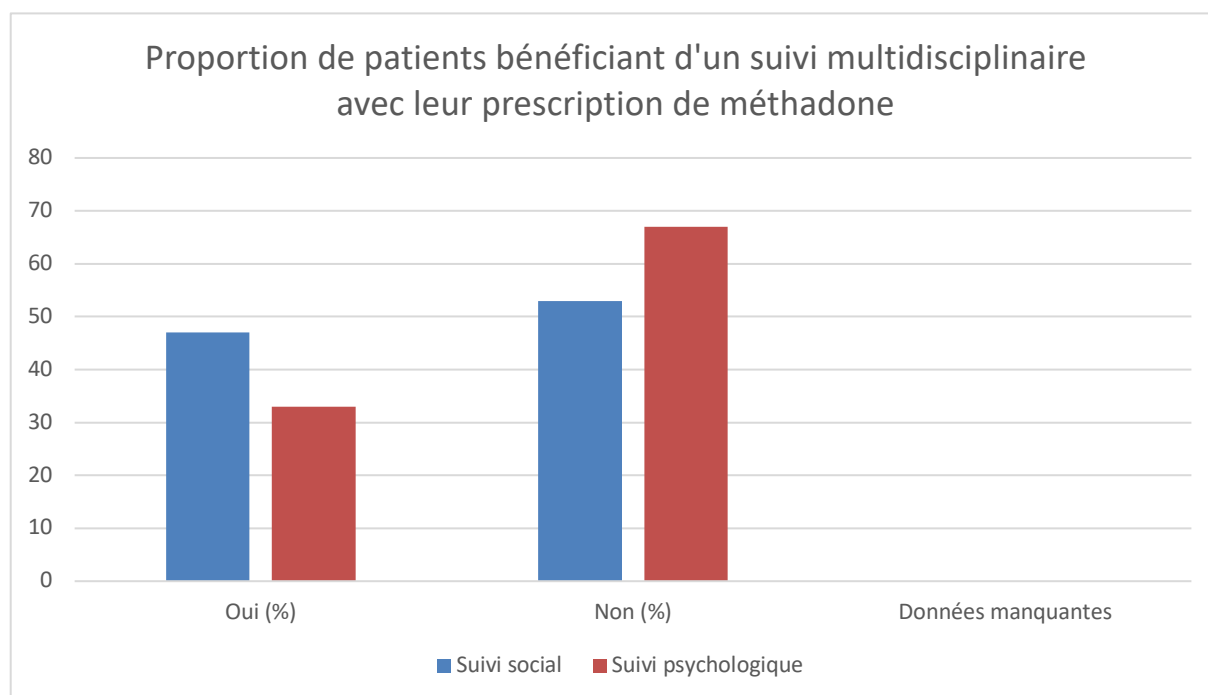
**Commentaire tableau 31 et figure 20 :**

Les résultats semblent clairs, la majorité des patients (31%) sont traités par méthadone depuis au moins 10 ans déjà (traitement chronique des patients sous TSO). On remarque effectivement que les plus grosses proportions de patients sont traitées depuis au moins 1 ans pour 12% d'entre eux, au moins 3 ans pour 15% et au moins 5 ans pour 20%. Ces constatations confortent et permettent d'expliquer les résultats précédents (cf tableau 23) montrant la gélule comme forme galénique majoritairement utilisée.

Enfin, conformément à l'AMM de la méthadone, 58% des patients sont traités dans le cadre d'un traitement de substitution avec projet d'abstinence complète. Toutefois, on note encore 36% de patients traités par méthadone en dehors d'un cadre d'un projet d'abstinence complète.

**Tableau 32 :** Données relatives au suivi des patients pris en charge par TSO inclus dans l'étude.

Variables	Nombre de patients
Effectif total de patients	129
Patients bénéficiant d'un suivi social, comme recommandé dans l'AMM	
Oui	61 (47%)
Non	68 (53%)
Données manquantes	0 (0%)
Patients bénéficiant d'un suivi psychologique, comme recommandé dans l'AMM	
Oui	42 (33%)
Non	87 (67%)
Données manquantes	0 (0%)



**Figure 21 :** Graphique représentant la proportion de patients bénéficiant d'un suivi multidisciplinaire, comme recommandé dans le RCP de la Méthadone AP-HP®.

**Commentaire tableau 32 et figure 21 :**

On note ici que les patients, en majorité, ne bénéficient pas du suivi pluridisciplinaire recommandé dans l'AMM de la Méthadone AP-HP® <sup>(25), (26)</sup> avec 53% d'entre eux n'ayant pas de suivi social et 67% n'ayant pas de suivi psychologique.

## 6. Discussion et ouverture sur le suivi des MARRs

### 6.1. Population de l'étude

Un total de 6500 professionnels de santé (PS), prenant en charge des patients de 15 ans et plus dépendants aux opioïdes et traités par Méthadone AP-HP®, sirop ou Méthadone AP-HP®, gélule, ont été destinataires de la lettre DHPC (Dear HealthCare professionals) diffusée en Décembre 2021 par LBR afin de les sensibiliser davantage sur les risques d'intoxications pédiatriques accidentelles avec la méthadone. Ce sont ces 6500 professionnels qui ont été invités, par mail, à participer à cette « Étude d'impact de la diffusion des Outils de Mesures Additionnelles de Réduction des Risques et d'utilisation des spécialités Chlorhydrate de Méthadone AP-HP, sirop et Méthadone AP-HP, gélule ». Les objectifs de cette étude étaient, dans un premier temps, de mesurer l'impact de la DHPC et de la mise à jour des MARRs autour de la méthadone auprès des professionnels de santé et des patients concernés et, dans un second temps, de recueillir des données sur l'utilisation d'un traitement par méthadone en vie réelle.

Pour rappel, un total de **433 PS et 129 patients** ont participé à l'étude. Cela correspond à 6,7% de l'ensemble des PS contactés et à 13,5% des médecins spécialistes hospitaliers ou exerçant dans une structure spécialisée contactés et enfin, à 3,7% des médecins généralistes contactés.

Il est important de noter que les médecins généralistes représentent la part la plus importante des PS participant à l'étude (37%). Cependant, les médecins spécialisés hospitaliers ou exerçant dans une structure spécialisée restent les PS avec un nombre de patients sous TSO le plus important. En effet, 72,8% d'entre eux ont une patientèle suivie pour TSO supérieure ou égale à 20 patients alors que 65,5% des médecins généralistes participant ont une patientèle sous TSO inférieure ou égale à 10 patients. Cette différence de patientèle s'explique par deux facteurs en particulier. Premièrement, par le fait que la prescription initiale de méthadone doit se faire obligatoirement par un médecin spécialiste. Les médecins généralistes ne peuvent que renouveler une prescription. Pour toute initiation ou modification du traitement, le patient doit être adressé à un spécialiste. Deuxièmement, par le fait qu'un traitement par méthadone est un traitement complexe et difficile à stabiliser, rendant la possibilité de relai par les médecins généralistes très difficile voire impossible pour certains patients.

La majorité des 129 patients inclus dans l'étude étaient suivis et donc inclus par des médecins exerçant dans ces structures spécialisées (38%), des médecins addictologues hospitaliers (26%) ou des médecins en CSAPA à l'hôpital (24%). Seulement 11% d'entre eux ont été inclus par des médecins généralistes. Les patients étaient majoritairement des hommes

(72%) avec un âge moyen de 43 ans. Cette constatation est en cohérence avec le rapport annuel 2023 de l'Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT) sur les TSO en France (méthadone, buprénorphine et association buprénorphine/naloxone) qui, parmi les bénéficiaires de TSO, montre une part majoritaire d'hommes (77%) avec un âge moyen de 42,9 ans. Ce rapport relève aussi une augmentation de la part des 45 ans et plus qui représentent aujourd'hui la part la plus importante des bénéficiaires de TSO en France <sup>(47)</sup>.

## **6.2. Mesures Additionnelles de Réduction des Risques (MARRs)**

L'impact des Mesures Additionnelles de Réduction des Risques a été mesuré grâce aux questions posées analysées en partie III.5.2 Les questions principales portaient sur la connaissance des documents de prévention par les professionnels de santé et les patients ainsi que le classement de chacun de ces documents en fonction de leur utilité dans la pratique quotidienne.

A l'issue de cette analyse, on constate dans un premier temps, que les MARRs sont largement diffusées et connues des PS prescripteurs ainsi que des patients concernés, ce qui est l'objectif premier dans un contexte de prévention des risques. On note 92% de l'ensemble des PS déclarant connaître la brochure patient et 77% le bloc lettre vs. 5% et 20%, respectivement, déclarant ne pas connaître ces documents. Cependant, dans tous les cas et de façon plus précise, les médecins généralistes semblent moins au fait de ces différents documents que les professionnels spécialistes (88% des médecins généralistes connaissent la brochure patient vs. 95% pour les PS spécialistes et 63% vs. 86% pour le bloc lettre). Cette constatation est cohérente avec le fait que la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes et traités par méthadone représente l'activité quotidienne des PS spécialistes alors qu'elle ne représente qu'une petite partie de l'activité des médecins généralistes. Dans la continuité de cette première constatation, l'étude révèle que les médecins généralistes donnent moins souvent les documents de prévention aux patients que les autres médecins spécialistes. En effet, 39% de ces médecins généralistes donnent la brochure patient aux patients vs. 71% pour les autres PS spécialistes. De même, seulement 29% des médecins généralistes donnent le bloc lettre aux patients vs. 58% pour les médecins spécialistes.

Dans un second temps, on constate que la brochure patient est le document de prévention des risques et d'accompagnement d'un traitement par méthadone le plus apprécié et utilisé par ces mêmes professionnels de santé (70% la trouvant « très utile » contre 4% la trouvant « pas du tout utile »). Au sein de l'ensemble des PS, 66,1% des médecins généralistes trouvent cette brochure patient utile vs. 73,2% pour les PS spécialistes. Le deuxième document le plus utilisé



est le bloc lettre accompagnant une prescription de méthadone pour les patients, notamment du point de vue des médecins prescripteurs. En effet, 45% des PS (34,5% des médecins généralistes vs. 52,1% des PS spécialistes) le trouve très utile vs. 7% le trouvant inutile. Les documents de prévention à destination directe des professionnels de santé comme les posters de prévention des intoxications pédiatriques accidentelles et DHPC (tableau 15) sont considérés comme moins utiles. En effet, seulement 26% des professionnels interrogés les trouvent utiles.

Ceci montre que la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé n'est pas la solution la plus impactante pour diffuser des informations d'éducation thérapeutique puisque les documents de prévention les plus connus sont les documents destinés directement aux patients. De plus, cette question portant sur la connaissance et l'utilité des posters par les professionnels de santé révèle un nombre important de « données manquantes » (22% des professionnels de santé participant). Il est donc important de relativiser les résultats sur la perception de ces posters par les PS. Il serait également intéressant d'approfondir la recherche sur ce sujet afin de savoir si cette absence de réponse est due à la non connaissance du document (en cohérence avec la figure 8 démontrant qu'il est le moins connu des professionnels de santé), à une réponse du type « sans avis » ou encore, à un problème de lecture des questionnaires.

Cette constatation de moindre utilité des documents à destination directe des professionnels de santé est importante à prendre en compte en vue d'un éventuel renforcement ou d'une éventuelle création de MARR, pour lesquels une diffusion via des documents orientés sur les points les plus utiles pour les PS et les patients sera plus efficace. Il serait important d'insister auprès des PS sur l'utilité des MARRs et d'inclure le patient comme **acteur de son traitement**. Ceci passe par la **responsabilisation du patient** en lui adressant directement les documents de prévention ainsi que par la sensibilisation des professionnels de santé à distribuer ces documents à leurs patients et s'assurer de leur bonne compréhension. Ceci passe également par la sensibilisation des PS à distribuer les documents aux patients et d'assurer de leur bonne compréhension, en particulier les généralistes, moins alertes sur ce sujet.

Du côté des patients, 70% et 55% déclarent connaître respectivement la brochure patient et la lettre d'accompagnement de la prescription de méthadone contre 30% et 44% déclarant ne pas les connaître. La brochure patient est donc, comme pour les PS, le document le plus connu. Il est également le document considéré comme le plus utile avec 45% des patients la trouvant très utile et 19% la considérant inutile. On note ensuite la 2ème place de la lettre accompagnant la prescription de méthadone. Celle-ci est attendue. En effet, cette lettre vise à prévenir les risques d'intoxications pédiatriques accidentelles. Les patients ayant des enfants chez eux ou dans leur entourage sont effectivement susceptibles de trouver cette mesure utile alors que les

patients pour qui ce n'est pas le cas peuvent, logiquement, la trouver inutile. Il serait donc intéressant de connaître la proportion de patients en contact plus ou moins étroit avec des enfants ayant répondu à cette question vs. la proportion de patients sans enfants. La deuxième, probablement plus importante que la première, peut expliquer ce résultat montrant les LAP comme moins utiles que la brochure patient, plus généraliste. Cette étude montre également que les patients suivis par des médecins généralistes sont moins au fait de l'ensemble des MARR que les patients suivis par les PS spécialistes (53,3% vs. 71,9%) (Source : ClinSearch et Recordati. *Non-Interventional clinical study report (NI-CSR)*. V1. Dec-2023). Ceci est cohérent avec le fait que les médecins spécialistes ont eux-mêmes une meilleure connaissance de ces documents. De plus, les patients suivis par les spécialistes retiennent plus les informations apportées par les MARR et en connaissaient déjà une bonne partie puisque seulement 11% de ces patients déclarent y avoir vu des informations qu'ils ne connaissaient pas déjà. Ce chiffre démontre la qualité du suivi des patients dans les structures spécialisées.

À l'issue de l'analyse de cette première partie de l'étude d'impact menée par LBR, on constate que le document de minimisation des risques le plus connu et le plus présent, à la fois dans la pratique des professionnels de santé et dans la vie des patients, est la brochure patient. Cela mène à réfléchir sur un éventuel remaniement de ces documents MARRs. En effet, beaucoup de documents sont à disposition des utilisateurs de méthadone et seul la brochure patient semble réellement se dégager. Il pourrait alors être envisagé de renforcer cette brochure en y faisant figurer toutes les informations pertinentes nécessaires dans l'objectif de ne garder que ce document, en deux versions différentes : une à destination du patient et une à destination du professionnel de santé.

### **6.3. Utilisation de la méthadone et données de pharmacovigilance**

Ces données ont été analysées dans la partie III.5.3. Les questions principales utilisées pour analyser l'utilisation de la méthadone en vie réelle portaient sur la prescription de Naloxone par les médecins, l'application des recommandations figurant dans l'AMM quant à l'initiation du traitement ainsi qu'au suivi des patients. Les questions concernant le suivi médical du traitement (réalisation d'une analyse urinaire et réalisation d'ECG à l'initiation du traitement et lors du suivi) ont été posées uniquement aux professionnels de santé. Les questions concernant la prise en charge globale et pluridisciplinaire des patients (présence d'un suivi social et psychologique du patient) ont été posée à la fois aux professionnels de santé et aux patients.

D'après les réponses recueillies par les PS prescripteurs ainsi que par les patients, on note que la gélule semble être la forme galénique la plus utilisée (71% vs. 29% pour le sirop) et que le dosage quotidien moyen de méthadone est compris entre 60 et 80mg/j avec plus de 25% des patients (les deux formes galéniques confondues), ce qui est en cohérence avec le RCP des produits à base de méthadone qui recommande une dose d'entretien journalière entre 60 et 100mg/j <sup>(26)</sup>. La plus large proportion de patients sous gélule semble normale puisque cette dernière arrive en relai de la forme sirop et est parfois prise par les patients depuis une dizaine d'années alors que le sirop est souvent pris au moins un an, après l'initiation du traitement.

La majorité patients (58%) participants à cette étude ont une prescription de méthadone dans le cadre d'un traitement de substitution aux opioïdes avec objectif d'abstinence complète. Cet objectif est en accord avec l'AMM du Chlorhydrate de méthadone AP-HP®, sirop et de la Méthadone AP-HP®, gélule <sup>(26)</sup>. Cependant, l'étude d'impact présentée au cours de ce travail nous permet de constater qu'un certain nombre de patients restent traités par méthadone sur le long terme (31% des patients prennent de la méthadone depuis déjà 10 à 20 ans au moment de leur participation à l'étude). Il serait pertinent de savoir si ces patients sont complètement abstinents d'opioïdes illégaux en parallèle de leur consommation de méthadone. Si c'est le cas, on peut se demander si l'abstinence complète, à la fois aux opioïdes illégaux et à la méthadone est possible puisque les patients ne semblent pas lâcher le traitement par méthadone. Enfin, il est important de souligner qu'il existe encore une large part (36%) de patients traités par méthadone sans cadre, sans objectif d'abstinence complète, contrairement aux recommandations du RCP du Chlorhydrate de méthadone AP-HP®, sirop et de la Méthadone AP-HP®, gélule <sup>(26)</sup>.

### **6.3.1. Utilisation de naloxone**

A l'issue de cette étude d'impact, on remarque plusieurs éléments. Tout d'abord, la co-prescription systématique de la naloxone avec la méthadone est insuffisante. En effet, 60% des PS spécialisés co-prescrivent « toujours » la naloxone alors que 67% des médecins généralistes ne le font « jamais ». Cette tendance semble confirmée avec les réponses des patients puisque ces dernières font ressortir une co-prescription de naloxone par seulement 13% des médecins généralistes et 43% des PS spécialistes. Or, la co-prescription de naloxone est un élément recommandé dans le RCP Méthadone AP-HP® <sup>(25), (26)</sup>, qui permettrait de mieux prendre en charge un surdosage et de limiter les conséquences graves qui peuvent suivre, quelle que soit la forme galénique utilisée. Les justifications expliquant l'absence de cette co-prescription sont diverses comme « proposition systématique au patient mais pas toujours acceptée », « seulement en cas d'initiation de traitement », « patient fragile ou poly-consommateur », etc. Toutefois, la majorité

des patients affirmant ne pas avoir reçu de co-prescription de naloxone semble être les patients dont le dosage quotidien de méthadone est inférieur à 40mg.

Cette insuffisance de co-prescription par les médecins généralistes peut s'expliquer, entre autres, par le fait que ces derniers sont des médecins relais dans la prise en charge de ces patients et l'on peut supposer que la co-prescription de naloxone a déjà été assurée par le professionnel spécialistes ayant initialement pris le patient en charge. Cependant, que cela soit par les PS spécialistes ou par les médecins généralistes, la proportion de co-prescription de naloxone reste lacunaire et contraire au RCP des produits <sup>(26)</sup>. De plus, à l'heure actuelle et pour palier à ce manque de co-prescription de naloxone, l'ANSM a mis un certain nombre de documents expliquant la nécessité et l'utilisation de la naloxone à disposition des professionnels de santé ainsi que des patients <sup>(36), (48), (49)</sup>. Ces documents devraient encourager la co-prescription de naloxone avec la méthadone.

On remarque également que seulement un patient sur deux (50%) connaît que réellement les signes d'un surdosage aux opioïdes et les modalités d'utilisation de la naloxone qui en est l'antidote. Il faut d'ailleurs noter que les patients suivis par les médecins généralistes sont moins au fait, moins formés sur les signes de surdosage que les patients suivis par des PS spécialistes (13% vs 37%). Une fois encore, cela reste insuffisant, même pour les professionnels de santé spécialistes, pour assurer un réel impact sur la survenue de surdosage accidentel. Ceci continue de mettre en lumière la nécessité de renforcement de la sensibilisation des médecins et des patients quant à la prévention des risques liés au surdosage en opioïdes en sachant identifier les signes et en utilisant de la naloxone comme antidote. D'autant plus, qu'une fois encore, l'ANSM met de plus en plus de documents à disposition des patients et professionnels de santé afin de sensibiliser l'ensemble des usagers de méthadone sur les risques de surdosages, leur prévention et l'utilisation de la naloxone <sup>(36), (48), (49), (50), (51)</sup>.

Devant ces constatations, les autorités de santé ont commencé à renforcer les mesures visant à promouvoir l'importance d'associer la prescription de méthadone à une spécialité contenant de la naloxone et à une éducation du patient afin que ce dernier soit capable d'identifier les signes de surdosage, pour lui comme pour son entourage.

Depuis 2015, l'ANSM ne cesse de se mobiliser afin de permettre un large accès à la naloxone pour les usagers de drogues et leur entourage. En 2016 notamment, la naloxone par voie nasale est arrivée en France par le biais, dans un premier temps, d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte. Cette ATU a permis une mise à disposition précoce de la naloxone à environ 2000 patients entre 2016 et 2018 dont 30 en situation d'overdose et aucun décès n'a

été rapportés pour ces patients <sup>(49)</sup>. Cependant, aujourd'hui encore, en France, près de 80% des décès par overdose sont dus aux opioïdes. Autrement dit, avec une administration précoce de naloxone, 4 décès par overdose sur 5 pourraient être évités <sup>(52), (53)</sup>. Aux vues de cette affirmation, l'ANSM a établi, en 2022, un point sur l'offre de naloxone en France. Ce dernier est régulièrement mis à jour comme très récemment avec l'arrivée de la spécialité Ventilzove® sur le marché français. Aujourd'hui, il existe 3 spécialités à base de naloxone commercialisées en France : Prenoxad® sous forme injectable en intra-musculaire, Nyxoid® sous forme nasale <sup>(49), (52), (53)</sup> et enfin, depuis début 2024, Ventilzove® sous forme nasale également <sup>(54), (55), (56)</sup>.

Il est à noter que, grâce à ces différents outils de prévention pour l'utilisation de naloxone et la qualité de l'offre de naloxone sur le territoire français, les prescriptions commencent à augmenter. Les 45 000 kits commandés entre 2016 et 2020 par les centres hospitaliers spécialisés et par les officines <sup>(47)</sup> ainsi que, plus récemment, la rupture de stock de Prenoxad® démontrent cette augmentation du nombre de prescription <sup>(57)</sup>.

Afin de continuer à renforcer l'augmentation des prescriptions de naloxone, la sensibilisation des médecins sur la nécessité d'une co-prescription de naloxone et de l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage à l'utilisation de cet antidote, les autorités ont estimé qu'il était nécessaire de continuer d'agir. Pour cela, une proposition de mise à jour du RCP français des spécialités à base de méthadone est en cours, se basant sur le RCP des États-Unis <sup>(58)</sup>. Dans cette proposition de mise à jour, la nécessité de prescription de la Naloxone est développée dans la section 4.1 « Indications thérapeutiques » <sup>(26)</sup>, dans la section 4.2 « Posologie et mode d'administration » ainsi que dans la section 4.4 « Mises en garde et précaution d'emploi ». Dans cette dernière section, la mise à disposition de la Naloxone et d'une éducation thérapeutique adaptée du patient deviennent fortement recommandé : « *Il est **fortement recommandé de mettre à la disposition des patients et de leur entourage** (en particulier s'il y a des jeunes enfants) **un kit de naloxone « prêt à l'emploi »** disponible avec ou sans ordonnance pouvant être administré chez l'adulte et l'enfant à partir de 14 ans, lors de l'instauration ou un renouvellement du traitement par méthadone, car ces patients peuvent être exposés à un risque de surdosage en opioïdes lors de l'instauration ou de la titration de la méthadone, ou en cas de reprise d'un opioïde suite à son arrêt (en raison de la perte de tolérance pharmacodynamique. La prescription doit être complétée par une éducation appropriée du patient et/ou de la famille à la fois sur les risques de surdosage aux opioïdes, sur les signes/symptômes de surdosage, l'utilisation appropriée de la naloxone pour la réanimation en cas de surdosage accidentel et sur les instructions pour l'orientation vers les soins d'urgence* » <sup>(6)</sup>. Enfin, une mention renforcée de l'utilisation de Naloxone est présente en section 4.9 « surdosage »

expliquant la conduite à tenir et le traitement de ses surdosages. Par exemple : « *Après avoir contacté immédiatement un service d'urgence, l'utilisation rapide de Naloxone « prête à l'emploi » est recommandée en cas d'ingestion ou de suspicion d'ingestion, chez l'adulte ou l'enfant à partir de 14 ans (voir rubrique 4.4). [...]. Si la personne en surdosage ne répond pas à la première dose de Naloxone dans les 2 à 3 minutes, en administrer une seconde.* » <sup>(6)</sup>.

### 6.3.2. Suivi cardiaque

L'un des principaux effets indésirables cardiaque de la méthadone est le risque d'allongement du QT pouvant mener à des torsades de pointes puis au décès du patient par arrêt cardiaque. Du fait de ce risque important, le RCP des produits à base de méthadone recommande la réalisation d'électrocardiogrammes (ECG) régulièrement pendant le parcours de soin du patient et de son suivi <sup>(26)</sup>. A l'issue de cette étude, on note, qu'en accord avec l'AMM, 71% des PS prescripteurs réalisent un ECG à l'initiation du traitement (exclusion des médecins généralistes pour cette question puisqu'ils ne peuvent être médecins initiateurs du traitement) et 78% réalisent un ECG lors des consultations de suivi, notamment lors de l'augmentation de dosage ou lors de l'introduction d'une co-médication à risque d'allongement du QT. En revanche, les ECG de suivi ne sont réalisés que par 40% des médecins généralistes vs. 91% des PS spécialistes. Ceci peut s'expliquer par le fait que les médecins généralistes sont des médecins relais et l'on peut imaginer que leurs patients sont stables et/ou ont déjà eu un ECG avec le professionnel spécialiste.

Ce risque d'allongement du QT semble donc compris et les professionnels de santé semblent bien sensibilisés à ce dernier. Toutefois, dans le cadre de la mise à jour des MARR et du RCP des produits à base de méthadone, un renforcement de cette notion de nécessité de suivi cardiaque rapproché est prévu. Une proposition de mise à jour de la section 4.4 « Mises en garde et précaution d'emploi » en renforçant l'importance de la réalisation des électrocardiogrammes a été soumise à l'ANSM par LBR : « *Pour les patients présentant des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT, il est recommandé de faire un ECG à l'instauration du traitement par méthadone et dans les 30 jours qui suivent. Des ECG supplémentaires doivent être effectués chaque année ou chaque fois que la dose de méthadone dépasse 120mg/jour. Pour les patients sous méthadone présentant un allongement marqué de l'intervalle QT (> 500 millisecondes) ou un autre trouble de la conduction, demander l'avis d'un cardiologue. Il convient d'envisager la mise en place d'une stratégie de minimisation des risques (telle que la réduction de la dose de méthadone, l'élimination des autres facteurs de risques, le passage à une autre TSO ou l'arrêt de la méthadone).* » <sup>(58),(59)</sup>.

Les derniers résultats de l'enquête DRAMES 2021 démontrent une continuité de l'augmentation des décès annuels liés à la consommation de drogues licites ou illicites <sup>(60)</sup>. Parmi les décès impliquant une seule drogue, la méthadone est la cause de décès majoritaire avec 44,5% des décès, devant l'héroïne <sup>(60)</sup>. Parmi les décès liés à une poly-consommation de drogues, 85,9% étaient liés à au moins un opioïde, et en premier lieu la méthadone. Cependant, la tendance majoritaire et dramatique est l'augmentation des **associations entre méthadone et cocaïne** qui représentaient 31% des cas en 2011 vs. 58% des cas en 2021 <sup>(59), (60)</sup>. Cette association potentialise le risque cardiaque déjà très important de la méthadone pour lequel la naloxone n'a pas d'action. Il apparaît prioritaire de renforcer la prévention autour de cette association dangereuse auprès des professionnels de santé et des patients. L'ANSM en fait déjà la mention dans certains documents grand public : « *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* » <sup>(36)</sup>. A la demande de l'ANSM, LBR a, là encore, fait une proposition de mise à jour de la section 4.4 « Mises en garde et précaution d'emploi » du RCP des produits à base de méthadone en renforçant son message quant au risque associé à cette association. En effet, une consommation connue de cocaïne est un élément comptant parmi les antécédents faisant d'un patient une personne à risque d'allongement du QT et la cocaïne est maintenant clairement citée dans la rubrique des associations déconseillées avec la méthadone présentant un risque accru de troubles du rythme cardiaque et plus particulièrement de torsades de pointe pouvant provoquer une mort subite <sup>(51)</sup>.

### 6.3.3. Suivi pluridisciplinaire

Selon leur AMM, le Chlorhydrate de Méthadone AP-HP®, sirop et la Méthadone AP-HP®, gélule sont des TSO qui rentrent dans le cadre et qui doivent être accompagnés d'une prise en charge pluridisciplinaire du patient : « *Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique [...]* » <sup>(26)</sup>.

Les résultats de l'étude réalisée, à la question d'un suivi pluridisciplinaire, révèlent un paradoxe entre les réponses des professionnels de santé et les réponses des patients. En effet, selon ces résultats, 61% et 54% des PS tout confondus affirment faire bénéficier leurs patients, respectivement, d'un suivi social et d'un suivi psychologique alors que seulement 47% et 33%

des patients affirment bénéficier, respectivement, d'un suivi social et d'un suivi psychologique (soit 53% et 67% affirmant ne pas en bénéficier). Aux vues de ces différences de réponses entre les professionnels de santé et les patients, il serait intéressant de se demander si l'intitulé de la question était vraiment clair pour le patient, si les patients osent dire qu'ils sont suivi ou non, etc. Il serait également pertinent de comparer les réponses PS/patients et voir si les patients bénéficiant de ce suivi sont bien les patients des mêmes PS affirmant le donner.

On note également que le suivi social semble être plus assuré que le suivi psychologique. Là encore, approfondir l'interrogation à ce sujet afin de comprendre pourquoi serait intéressant. Cette forme de suivi est-elle plus connue ou paraît-elle plus évidente pour les professionnels de santé, ce suivi social est-il plus plébiscité par les patients eux-mêmes, etc.

Avec ces résultats, on remarque également que le suivi pluridisciplinaire recommandé dans le RCP des produits à base de méthadone semble plus réalisé par les PS spécialistes que par les médecins généralistes. Seulement 27% et 26% des médecins généralistes assurent, respectivement, un suivi social et psychologique pour leurs patients alors que 83% et 71% des PS spécialistes assurent ce suivi social et psychologique. Cette différence est probablement liée au fait que l'encadrement pluridisciplinaire fait partie intégrante de la prise en charge du patient au sein des structures spécialisées alors que ce n'est pas le cas pour les médecins généralistes qui sont les médecins relais. De plus, aux vues de la situation actuelle, on peut également penser que les médecins généralistes, pour qui la prise en charge de ces patients n'est pas la spécialité, ont moins de temps à accorder à ce suivi que les professionnels spécialistes.

A l'issue de l'analyse de ces résultats, on constate donc que les professionnels de santé spécialistes semblent assurer un bon suivi pluridisciplinaire pour leurs patients. Ceci témoigne en quelques sortes de la qualité de la prise en charge des patients addictes aux opioïdes au sein des centres spécialisés. En revanche, aux vues de la différence de réponses PS/patients, il reste encore des progrès à faire sur cette prise en charge. En dépit de cette constatation, une proposition de renforcement auprès des professionnels de santé (dans le RCP, en section 4.1 « Indications thérapeutiques ») d'une prise en charge pluridisciplinaire des patients serait nécessaire. Cette mise à jour pourrait être accompagnée d'une mention demandant aux médecins de renforcer cette nécessité de prise en charge « globalisée » auprès des patients, de façon à ce que ces derniers puissent en faire la démarche ou au moins, la demande <sup>(61)</sup>.



## 6.4. Généralités

De façon plus générale, ressort de cette étude, le fait que les Mesures Additionnelles de Réduction des Risques liés à la méthadone mises en place par LBR sont bien diffusées et connues des professionnels de santé participant à l'étude ainsi que des patients inclus. Cependant, celles-ci peuvent encore être renforcée comme avec les propositions de mise à jour du RCP de façon à prévenir encore plus tous ces risques. Aujourd'hui et grâce aux mesures déjà en place, le risque d'intoxications pédiatriques accidentelles semble être le risque le mieux maîtrisé. Toutefois, certains cas d'intoxications pédiatriques persistent et pourraient être évité.

Il faut également noter les différentes limites de cette étude, obligeant à garder un regard critique sur l'ensemble des résultats. Premièrement, pour la réalisation de l'étude d'impact, LBR sont dépendants de la volonté de participation des médecins (étude non rémunérée) et donc du nombre de questionnaires recueillis, de l'évolution de l'enquête en elle-même ainsi que des décisions de l'ANSM, etc. Ces aléas représentent la tenue d'une étude en vie réelle. Plusieurs relances des différents professionnels de santé cibles ont été nécessaires et pourtant le nombre cible initial de participants n'a pas été atteint en temps voulu, obligeant LBR à prolonger l'étude, sous demande de l'ANSM. En parallèle, les enquêtes de pharmacovigilance, d'addictovigilance et de toxicovigilances autour des spécialités à base de méthadone sont maintenues par les réseaux des autorités de santé. Les résultats finaux de cette étude se mêleront aux résultats des différentes enquêtes de façon à ajuster au mieux les propositions aux besoins réels identifiés des médecins et des patients.

De plus, on remarque une grande majorité de médecins généralistes participant à cette étude. Or, les médecins généralistes ne sont pas les professionnels de santé prenant en charge le plus grand nombre de patients sous TSO. Ce biais de sélection oblige donc à garder un regard critique quant aux résultats obtenus pour certaines questions puisque ces derniers ne pouvant pas être initiateurs de ces TSO, ils ne sont par exemple pas réellement concernés par les questions de réalisation d'analyses urinaires ou d'ECG lors de l'initiation du traitement par méthadone.

Enfin, il faut savoir que cette étude d'impact autour des MARR et de l'utilisation de la méthadone est la première avec cette méthodologie. LBR ne dispose que d'une seule référence datant de 2012 sur la mesure de l'impact du bloc lettre patient pour prévenir les risques d'intoxications accidentelles pédiatriques chez les patients traités avec enfants. L'effectif de cette étude était trop faible et ne permet pas de comparaison avec l'étude de 2023. Ceci peut expliquer certains biais comme le biais de sélection mentionné précédemment ou encore une mauvaise

formulation de question entraînant parfois des réponses inattendues de la part des participants, etc. Autant de d'éléments qui pourraient être pris en compte pour les futures études.

## 7. Conclusion de l'étude

En conclusion, l'ensemble de l'étude semble démontrer plusieurs tendances en lien avec la connaissance des mesures additionnelles de réduction du risque associé méthadone et sur son utilisation en vie réelle.

Tout d'abord, on note une bonne connaissance globale des différents documents de prévention des risques, en particulier de la brochure patient étant de loin la plus connue et reconnue, avec des professionnels de santé spécialistes qui les distribuent et les expliquent de façon régulière à leurs patients. En revanche, les médecins généralistes semblent moins les distribuer et pourraient améliorer ce point.

On remarque également, qu'encore un patient sur deux ne retient pas les informations présentes dans ces documents (signes de surdosage, importance de la naloxone, traitements concomitants, etc) même si la majorité des patients déclare avoir reçu les documents nécessaires à la prévention des risques d'un traitement par méthadone. Il est donc important de renforcer l'éducation thérapeutique des patients quant à l'ensemble de ces éléments de façon à pallier ce manque de connaissance ou d'attention en ciblant à la fois les professionnels de santé leur remettant les documents et les patients eux-mêmes.

Enfin, on note encore trop peu de co-prescription de naloxone dans le cadre de la prévention des surdosages associés à la méthadone. Cette co-prescription devrait d'ailleurs être accompagnée d'une formation du patient et de son entourage à connaître et détecter les signes de surdosage, formation elle-même encore trop peu dispensée par les professionnels. Ces points sont probablement le principal axe d'amélioration quant à l'encadrement d'un TSO par méthadone. Il est aujourd'hui indispensable de continuer à multiplier les efforts pour une meilleure diffusion et utilisation de la naloxone en tant qu'antidote aux surdosages aux opioïdes. C'est donc dans cette optique que les autorités de santé, ANSM principalement en association avec LBR, évaluent des propositions de mise à jour des RCP et notices des médicaments en s'inspirant d'autres recommandations comme le RCP américain <sup>(58)</sup> qui insiste déjà beaucoup sur la nécessité de posséder de la naloxone prête à l'emploi et son utilisation. En parallèle de ces propositions de mises à jour, les enquêtes nationales renforcées de pharmacovigilance, addictovigilance et toxicovigilance <sup>(37), (38), (40)</sup> sont maintenues, à la demande de l'ANSM. Pour les raisons discutées précédemment, un focus particulier sur l'évolution des consommations associées de méthadone et de cocaïne est également demandé par l'ANSM.

Enfin, à l'issue de cette étude et de l'analyse de ses résultats, LBR proposent deux principaux axes d'amélioration des MARR dans le but de renforcer leur impact auprès des patients pris en charge par méthadone et des professionnels de santé les accompagnant. Le premier axe d'amélioration serait tout d'abord de simplifier ces documents, de les raccourcir et les rendre plus impactant avec par exemple, davantage de pictogrammes illustrant les différents propos énoncés. Le second serait de combiner les différents documents afin d'éviter la multiplicité des supports, notamment aux vues du fait que certains d'entre eux sont méconnus et/ou jugés inutiles par les PS ou par les patients. Ceci permettrait probablement de recentrer et rationaliser l'attention patient et d'améliorer le taux de connaissance et de diffusion.

## Conclusion

Le chlorhydrate de méthadone AP-HP® et la Méthadone AP-HP® sont les médicaments à base de méthadone, commercialisés par les Laboratoires Bouchara-Recordati (le détenteur d'AMM est l'AP-HP) et indiqués dans le traitement de substitution aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire. Le nombre croissant de prescription de méthadone témoigne d'une meilleure prise en charge des usagers de drogues. En effet, le taux de couverture des usagers de drogues par TSO est estimé à 87% en 2023. Bien que la buprénorphine reste encore la molécule la plus prescrite dans ce cadre de substitution aux opioïdes, la part de la méthadone ne cesse d'augmenter et atteint les 43% de prescription en 2022 <sup>(47)</sup>. Cependant, du fait d'un profil pharmacologique puissant et des risques connus et mortels de surdosage et de mésusage, la méthadone est impliquée dans 41% des décès par abus de substance <sup>(36, 47)</sup>. Plusieurs facteurs comme l'augmentation de l'usage ou de l'obtention détournée de méthadone, la méconnaissance du profil pharmacologique, des nombreuses interactions de la méthadone avec d'autres traitements ou encore le recours insuffisant à la naloxone, expliquent l'augmentation de la survenue de cas de surdosages à la méthadone <sup>(48)</sup>. Ces risques sont la raison de la mise en place de conditions de prescription et de délivrance particulières, de documents d'information destinés à réduire ces risques ainsi qu'un suivi renforcé par l'ANSM et son réseau depuis plus de 10 ans <sup>(48)</sup>. Les documents de prévention destinés à réduire les risques associés à la méthadone sont régulièrement réévalués et mis à jour. L'étude présentée tout au long de ce travail avait pour objectif, entre autres, d'identifier les besoins des professionnels de santé prescripteurs ainsi que des patients en termes de prévention des risques, afin d'adapter les mises à jour des documents de prévention existants de manière à ce qu'ils correspondent aux mieux aux usages, en vie réelle.

L'efficacité de la mise à jour des mentions légales et des MARRs pourra être évaluée via le suivi de l'évolution des risques associés à l'usage de méthadone au travers des enquêtes en cours et des rapports périodiques d'évaluation du bénéfice-risque.

## Table des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Les différentes catégories d'opioïdes pharmaceutiques (liste non exhaustive), d'après l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies, 2019 <sup>(6)</sup> .....	22
<b>Tableau 2 :</b> Différentes substances addictives stimulant le circuit de récompense cérébrale <sup>(12)</sup> . ....	27
<b>Tableau 3 :</b> Différents types de protéines G <sup>(31)</sup> . ....	36
<b>Tableau 4:</b> Risques importants identifiés et potentiels des spécialités AP-HP à base de méthadone <sup>(33)</sup> .....	39
<b>Tableau 5 :</b> Les MARR et leurs risques associés. ....	41
<b>Tableau 6 :</b> Planning de l'étude d'impact méthadone.....	48
<b>Tableau 7 :</b> Mode d'exercice et spécialités des médecins ayant participé à l'étude. ....	52
<b>Tableau 8 :</b> Taille de la patientèle en TSO des médecins ayant participé à l'étude, en fonction de leur spécialité.....	54
<b>Tableau 9 :</b> Taille moyenne de la patientèle TSO, indépendamment du mode d'exercice du médecin....	55
<b>Tableau 10 :</b> Sexe des patients inclus dans l'étude. ....	55
<b>Tableau 11 :</b> Âge des patients inclus dans l'étude. ....	56
<b>Tableau 12 :</b> Nombre de patients inclus dans l'étude en fonction du mode d'exercice du professionnel de santé. ....	56
<b>Tableau 13 :</b> Connaissance des outils MARR, par l'ensemble des professionnels de santé participants.....	59
<b>Tableau 14 :</b> Connaissance des outils MARR par les médecins spécialistes et par les médecins généralistes. ....	61
<b>Tableau 15 :</b> Transmission des documents de prévention aux patients, par les médecins. ....	63
<b>Tableau 16 :</b> Transmission des documents de prévention aux patients, par les professionnels de santé spécialistes et par les médecins généralistes. ....	64
<b>Tableau 17 :</b> Classement des documents par les médecins, selon leur utilité dans la pratique. ....	65
<b>Tableau 18 :</b> Classement des documents par les professionnels de santé spécialistes, selon leur utilité.....	66
<b>Tableau 19 :</b> Classement des documents par les médecins généralistes, selon leur utilité.....	66
<b>Tableau 20 :</b> Connaissance des outils MARR, par les patients inclus dans l'étude.....	68
<b>Tableau 21 :</b> Classement des documents par les patients, selon leur utilité dans la pratique. ....	69
<b>Tableau 22 :</b> Proportion de patient pour laquelle la Naloxone a été prescrite et une formation sur les signes de surdosage aux opioïdes a été reçue. ....	70
<b>Tableau 23 :</b> Proportion de patient pour laquelle la Naloxone a été prescrite et une formation sur les signes de surdosage aux opioïdes a été reçue en fonction des professionnels de santé par lesquels ils sont suivis. ....	71
<b>Tableau 24 :</b> Proportion de médecin associant une spécialité contenant de la Naloxone à la prescription de méthadone.....	72

<b>Tableau 25 :</b> Proportion de PS spécialiste et de médecins généralistes associant une spécialité contenant de la Naloxone à la prescription de méthadone. ....	73
<b>Tableau 26 :</b> Données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients dans la pratique des professionnels de santé. ....	74
<b>Tableau 27 :</b> Données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients dans la pratique par les PS spécialistes et les médecins généralistes. ....	77
<b>Tableau 28 :</b> Données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients dans la pratique des professionnels de santé (cas particulier des patients à risques d'allongement de l'intervalle QT). ....	79
<b>Tableau 29:</b> Données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients dans la pratique des professionnels de santé spécialistes ou généralistes (cas particulier des patients à risques d'allongement de l'intervalle QT). ....	81
<b>Tableau 30 :</b> Posologie quotidienne de méthadone des patients inclus dans l'étude, en fonction de la forme galénique. ....	83
<b>Tableau 31 :</b> Utilisation quotidienne de la méthadone toutes formes galéniques confondues par les patients inclus dans l'étude. ....	84
<b>Tableau 32 :</b> Données relatives au suivi des patients pris en charge par TSO inclus dans l'étude. ....	86

# Table des illustrations

<b>Figure 1 :</b> Ensembles de symptômes caractérisant les troubles liés à la consommation de substances psychoactives <sup>(11)</sup> .	24
<b>Figure 2 :</b> Anatomie du circuit de la récompense <sup>(13), (15)</sup> .	26
<b>Figure 3 :</b> Les différents mécanismes par lesquels les substances psychoactives induisent une libération de dopamine dans le noyau accumbens <sup>(12)</sup> .	28
<b>Figure 4 :</b> Schéma représentant l'interaction entre le système dopaminergique et le système opioïde endogène <sup>(13)</sup> .	29
<b>Figure 5 :</b> Schéma de comparaison du fonctionnement normal du système de récompense et du fonctionnement lors d'un comportement addictif <sup>(13)</sup> .	30
<b>Figure 6 :</b> Structure tridimensionnelle de la méthadone <sup>(28)</sup> .	35
<b>Figure 7 :</b> Figure représentant le mode d'exercice et spécialités des médecins ayant participé à l'étude.	53
<b>Figure 8 :</b> Nombre de patients inclus en fonction du mode d'exercice du professionnel de santé.	57
<b>Figure 9 :</b> Graphique représentant la connaissance des MARRs par l'ensemble des professionnels de santé participants.	60
<b>Figure 10 :</b> Connaissance des outils MARR par les médecins spécialistes et les médecins généralistes.	62
<b>Figure 11 :</b> Graphique représentant le classement des MARRs selon les médecins, en fonction de leur utilité en pratique.	65
<b>Figure 12 :</b> Graphique représentant la connaissance des MARRs par les patients inclus dans l'étude.	68
<b>Figure 13 :</b> Graphique représentant le classement des MARRs selon les patients, en fonction de leur utilité en pratique.	69
<b>Figure 14 :</b> Graphique représentant la proportion de médecins prescrivant une analyse urinaire à l'initiation du traitement par méthadone afin de vérifier la réalité d'une consommation récente d'opioïdes.	75
<b>Figure 15 :</b> Graphique représentant la proportion de médecins prescrivant un suivi multidisciplinaire aux patients pris en charge par TSO, comme recommandé dans le RCP de la Méthadone AP-HP®.	75
<b>Figure 16 :</b> Suivi social et psychologique des patients selon les PS spécialistes et les médecins généralistes.	78
<b>Figure 17 :</b> Graphique représentant la proportion de médecins prescrivant les examens de suivi cardiaque pour les patients à risques d'allongement de l'intervalle QT.	79
<b>Figure 18 :</b> Données relatives à l'initiation du traitement et au suivi des patients dans la pratique des professionnels de santé spécialistes ou généralistes (cas particulier des patients à risques d'allongement de l'intervalle QT).	82
<b>Figure 19 :</b> Graphique représentant la proportion de patients en fonction des posologies quotidiennes de méthadone, indépendamment de la forme galénique.	83

<b>Figure 20</b> : Graphique représentant la proportion de patients en fonction de la durée de traitement (de l'initiation à la participation à l'enquête). .....	85
<b>Figure 21</b> : Graphique représentant la proportion de patients bénéficiant d'un suivi multidisciplinaire, comme recommandé dans le RCP de la Méthadone AP-HP®. ....	86



## Bibliographie

- 1) ANSM. *Bonnes pratiques de pharmacovigilance*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>.
- 2) Addict'AIDE – Le village des addictions. *Le craving, symptôme de l'addiction*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://www.addictaide.fr/presse/le-craving-symptome-de-laddiction/>.
- 3) Ministère de la santé et de la prévention. *Pharmacodépendance*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/pharmacodependance#:~:text=Au%20sens%20du%20Code%20de,caract%C3%A9ristiques%20essentiell%20sont%20le%20d%C3%A9sir>.
- 4) EMA. *Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP)*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf).
- 5) Universalis. *Pharmacodépendance*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/pharmacodependance/>.
- 6) HAS. *Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses*. [En ligne]. Consulté en août 2023. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/argu\\_opioides.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/argu_opioides.pdf).
- 7) Université Paris Saclay, Réseau de prévention des addictions. Formation TSO – Délivrance des TSO à l'officine & Outils de réduction des Risques – *Généralités*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://www.officinetso.org/generalites/>.
- 8) CAMH. *L'héroïne*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/l%E2%80%99h%C3%A9ro%C3%AFne>.
- 9) Gouvernement – MILDECA. *Le sevrage et la substitution*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : [https://www.drogues.gouv.fr/le-sevrage-et-la-substitution#:~:text=Les%20trois%20produits%20de%20substitution,patch%2C%20gommes%20etc.\)](https://www.drogues.gouv.fr/le-sevrage-et-la-substitution#:~:text=Les%20trois%20produits%20de%20substitution,patch%2C%20gommes%20etc.)).
- 10) Ministère de la santé et de la prévention. *Addictions*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/>.

- 11) Collège National des Universitaires en Psychiatrie, Association pour l'Enseignement de la Sémiologie Psychiatrique. Référentiel de Psychiatrie et Addictologie. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-psy-addicto-AESP.pdf>. Pages 388 - 389.
- 12) Belzung C. Neurosciences et cognition – *Biologie des émotions*. De Boeck. 2007. Pages 317-382.
- 13) Pr Benquet P. *Neurosciences de l'addiction*. Université de Rennes. 2023.
- 14) Maldonado R. *Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues - [The endogenous opioid system and drug addiction]*. Ann Pharm Fr. 2010.
- 15) Ollivier A. *Méthadone et dysfonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans le cadre du traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes : analyse des données de pharmacovigilance revue de la littérature*. Thèse. Université de Rennes. 2021.
- 16) Scuvée-Moreau J. *Neurobiologie de l'addiction*. Revue Médicale de Liège. 2013. Pages 211-217.
- 17) Dervaux A. *Neurobiologie des addictions*. Pratiques cliniques en addictologie. 2017. Pages 8-15.
- 18) N. Marie. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opioïdes et aux cannabinoïdes - *[Molecular mechanisms of tolerance to opioids and cannabinoids]*. Elsevier Masson. 2009.
- 19) Preston A. *Histoire de la Méthadone*. Juice Magazine. 1996.
- 20) Courtwright D. T. *The prepared mind : Marie Nyswander, methadone maintenance and the metabolic theory of addiction*. Addiction. 1997. Pages 257-265
- 21) Revue pharmaceutique – Santé, médicaments, industrie. *Vingt ans de méthadone – Le pari réussi de la substitution*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://ageps.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/64/files/2017/12/Revue-Pharmaceutique-fevrier-2016-les-vingt-ans-de-la-Methadone-colloque-du-7-decembre-2015.pdf>.
- 22) Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI. *Periodic safety update report Méthadone AP-HP*. France (FR) : Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI. Rapport No. : 12. 2022.
- 23) VIDAL®. *Gamme de médicament Méthadone AP-HP*. [En ligne]. Consulté en Mai 2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/methadone-ap-hp-19255.html>.
- 24) VIDAL®. *Méthadone AP-HP 1,33mg/mL sirop*. [En ligne]. Consulté en Mai 2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/methadone-ap-hp-1-33-mg-ml-sirop-10831.html>.

- 25) Ministère des solidarités et de la santé - ANSM. Base de données publique des médicament - *Méthadone AP-HP 1,33mg/mL, sirop – Résumé des caractéristiques produit*. [En ligne]. Consulté en Mai 2023. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67255773&typedoc=R>.
- 26) Ministère des solidarités et de la santé - ANSM. Base de données publique des médicament - *Méthadone AP-HP 40mg, gélule – Résumé des caractéristiques produit*. [En ligne]. Consulté en Mai 2023. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>.
- 27) Collège National des Universitaires en Psychiatrie, Association pour l'Enseignement de la Sémiologie Psychiatrique. Référentiel de Psychiatrie et Addictologie. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-psy-addicto-AESP.pdf>. Pages 455 - 456.
- 28) Vazquez V, Gury C, Laqueille X. *Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique*. L'Encéphale. 2006; 32(4, Part 1):478-86.
- 29) CAMH. *La méthadone*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://www.camh.ca/-/media/files/guides-and-publications-french/dyk-methadone-fr.pdf>.
- 30) VIDAL®. *Substance active méthadone*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methadone-6305.html#:~:text=La%20m%C3%A9thadone%20est%20un%20agoniste,ses%20propri%C3%A9t%C3%A9s%20euphorisantes%20sont%20faibles>.
- 31) Collège National de Pharmacologie Médicale. *Pharmacologie médicale : vue d'ensemble – Récepteurs couplés aux protéines G*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medicale-vue-d-ensemble/32-differents-types-de-structure-sur-lesquelles-agissent-les-medicaments/58-recepteurs-couples-aux-proteines-g#:~:text=Apr%C3%A8s%20activation%20du%20r%C3%A9cepteur%20par,lentement%20le%20GTP%20en%20GDP>.
- 32) Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz – *Guide pratique des médicaments*. 40<sup>ème</sup> édition. Maloine : 2021, 1965 pages.
- 33) Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI. Méthadone AP-HP – *Plan de gestion des risques*. France (FR) : Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI. Rapport No. : 1. 2017.
- 34) ANSM. *Mesures Additionnelles de réduction du risque (MARR)*. [En ligne]. Consulté en juin 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/mesures->

[additionnelles-de-reduction-du-risque-](#)

[marr#:~:text=Lorsqu'elles%20semblent%20insuffisantes%20pour,l'impact%20sur%20le%20patient.](#)

- 35) ANSM. *Méthadone*. [En ligne]. Consulté en juin 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/methadone>.
- 36) ANSM. *L'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-les-risques-de-la-methadone-et-limportance-de-disposer-de-la-naloxone>.
- 37) ANSM. *Comité interface avec le réseau de toxicovigilance*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-interface-avec-le-reseau-de-toxicovigilance-8>.
- 38) ANSM. *Comité scientifique permanent « psychotropes, stupéfiants et addictions » - Partie II – Expertise*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-psychotropes-stupefiants-et-addictions-16>.
- 39) CEIP-A. *Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances – Principaux résultats enquêtes DRAMES 2021*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>.
- 40) ANSM. *Comité scientifique permanent de surveillance et de pharmacovigilance – Formation restreinte expertise*. [En ligne]. Consulté en octobre 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-surveillance-et-pharmacovigilance-formation-restreinte-expertise-25>.
- 41) Drogues Info Service. *Arrêt brutal méthadone*. [En ligne]. Consulté en novembre 2023. Disponible sur : <https://www.drogues-info-service.fr/Vos-Questions-Nos-Reponses/arret-brutal-methadone>.
- 42) Le manuel MSD. *Intoxication et sevrage des opiacés*. [En ligne]. Consulté en novembre 2023. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/drogues-illicites-et-substances-intoxicantes/intoxication-et-sevrage-des-opiac%C3%A9s#:~:text=Le%20syndrome%20de%20sevrage%20se,le%20ressentir%20comme%20plus%20d%C3%A9sagr%C3%A9able..>
- 43) HAS. *Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant*. [En ligne]. Consulté en novembre 2023. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272073/fr/objectifs-indications-et-modalites-du-sevrage-du-patient-alcoolodependant](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272073/fr/objectifs-indications-et-modalites-du-sevrage-du-patient-alcoolodependant).

- 44) Service d'addictologie, département de santé mentale et psychiatrie. *Pharmacothérapies des addictions*. Hôpitaux Universitaires de Genève. 2012.
- 45) HAS. *Stratégie thérapeutique pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution*. [En ligne]. Consulté en juillet 2023. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiacés-place-des-traitements-de-substitution](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiacés-place-des-traitements-de-substitution).
- 46) VIDAL®. *Surdosage en Méthadone : l'ANSM encourage la détention de Naloxone*. [En ligne]. Consulté en juillet 2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/25350-surdosage-en-methadone-l-an-sm-encourage-la-detention-de-naloxone.html>.
- 47) OFDT. *Traitements de substitution aux opioïdes en France – Bilan 2023*. Mars 2023. [En ligne]. Consulté en janvier 2024. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/bilans/traitements-de-substitution-aux-opioides-note-2023/>.
- 48) ANSM. *Méthadone : Les précautions à prendre pour éviter le surdosage*. [En ligne]. Consulté en janvier 2024. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/methadone-les-precautions-a-prendre-pour-eviter-le-surdosage>.
- 49) ANSM. *Surdosage et overdose d'opioïdes : point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France*. [En ligne]. Consulté en janvier 2024. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/surdosage-et-overdose-dopioides-point-sur-loffre-therapeutique-de-la-naloxone-en-france>.
- 50) ANSM. *Naloxone*. [En ligne]. Consulté en janvier 2024. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/naloxone-3>.
- 51) Centre d'addictovigilance de Marseille. *Bulletin de l'Association des centre d'addictovigilance – Méthadone : Pourquoi sécuriser son usage ?*. [En ligne]. Consulté en Avril 2024. Disponible sur : <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/02/Bulletin-dAddictovigilance-n%C2%B022-fevrier-2024-sur-la-Methadone.pdf>.
- 52) Ministère des solidarités et de la santé. *Fiche mémo à l'intention des professionnels. Naloxone : antidote des surdoses aux opioïdes – Une forme prête à l'emploi utilisable par tous peut sauver la vie*. [En ligne]. Consulté en janvier 2024. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/naloxone-fichememo-pros-maj-janv2022.pdf>.
- 53) Ministère des solidarités et de la santé. *Fiche mémo à l'intention du public. Naloxone : antidote des surdoses aux opioïdes – Une forme prête à l'emploi utilisable par tous peut*

- sauver la vie. [En ligne]. Consulté en janvier 2024. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/naloxone-fichememo-usagers-maj\\_janv\\_2022.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/naloxone-fichememo-usagers-maj_janv_2022.pdf).
- 54) ANSM. *Carte d'information pour le patient – Comment utiliser Ventizolve® en cas de surdosage aux opioïdes*. [En ligne]. Consulté en janvier 2024. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/naloxone-3>.
- 55) ANSM. *Guide destiné aux professionnels de santé – Support pédagogique pour la formation et le bon usage de Ventizolve® (naloxone)*. [En ligne]. Consulté en janvier 2024. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/naloxone-3>.
- 56) ANSM. *Comment administrer Ventizolve® - Guide d'initiation rapide*. [En ligne]. Consulté en janvier 2024. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/naloxone-3>.
- 57) ANSM. *Prenoxad 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie – [naloxone (chlorhydrate de) dihydraté]*. [En ligne]. Consulté en janvier 2024. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/prenoxad-0-91-mg-ml-solution-injectable-en-seringue-preremplie-naloxone-chlorhydrate-de-dihydrate>.
- 58) Food and Drug Administration. Methadone Hydrochloride. METHADONE HYDROCHLORIDE 10mg/mL - Summary of product characteristics. 1-25 pages.
- 59) Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Medications for opioid use disorder – For healthcare and addiction professionals, policymakers, patients and families. [En ligne]. Consulté en Août 2023. Disponible sur : [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535268/pdf/Bookshelf\\_NBK535268.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535268/pdf/Bookshelf_NBK535268.pdf).
- 60) Revol B, Willeman T, [...], Eysseric-Guérin H. *Trends in fatal poisoning among drug users in France from 2011 to 2021 – An analysis of the DRAMES register*. [En ligne]. Consulté en Février 2024. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10469283/?report=printable>.
- 61) Fédération addiction. *Pratiques professionnelles autour des traitements de substitution aux opiacés en CSAPA*. En ligne]. Consulté en Avril 2024. Disponible sur : [https://www.federationaddiction.fr/wp-content/uploads/2022/08/tso\\_guide\\_tso\\_final1.pdf](https://www.federationaddiction.fr/wp-content/uploads/2022/08/tso_guide_tso_final1.pdf).

# Annexe 1 : Mesures Additionnelles de Réduction des Risques (MARRs) en vigueur pour les patients traités par les spécialités Méthadone AP-HP® sirop ou gélule – page de garde

1. La brochure patient « Les points clés de votre traitement par la méthadone » (27/10/2021)



2. La lettre accompagnant une prescription de méthadone gélule, pour les patients (27/10/2021)

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 seul.

**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 IMMÉDIATEMENT un service d'urgence : 15 (SAMU), 18 (POMPIERS) ou 112 (TOUTES URGENCES médicales, incendie, sécurité). Essayez 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 au moment de la prise et pas d'avance.

The illustration depicts a young child lying on the floor, reaching for a blister pack of methadone tablets. A speech bubble from the child says, 'Sortir les gélules du blister au moment de la prise et pas d'avance.' In the background, a parent is running towards the child, looking concerned. The scene is set in a room with toys scattered on the floor, emphasizing the danger of leaving medication accessible to children.



3. La lettre accompagnant une prescription de méthadone sirop, pour les patients (27/10/2021)

Votre médecin vous a prescrit de la méthadone sous forme de sirop. Ce médicament vous est destiné, et à vous seullement.

**Attention aux enfants :** Le risque de décès est très important en cas d'ingestion accidentelle.

Depuis la mise à disposition de la méthadone, plusieurs cas d'intoxication ont été rapportés chez des enfants laissés sans surveillance.

**Ainsi, pour éviter tout risque d'accident :**

- tenez toujours votre traitement hors de portée et de vue des enfants,
- n'ouvrez jamais le flacon de sirop à l'avance,
- 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 de la 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.  
Le risque de décès est important en cas d'ingestion accidentelle de méthadone par un enfant.

**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. Méthadone AP-HP®, gélule – Poster à destination des professionnels de santé (27/10/2021)

**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.



Y20208 - Octobre 2021

Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM



5. Méthadone AP-HP®, sirop – Poster à destination des professionnels de santé (27/10/2021)



6. Lettre d'accompagnement des médecins prescripteurs (DHPC – Dear HealthCare Professional Communication) « Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone – Rappel des règles de bon usage » (12/2021)



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

13 Décembre 2021

**Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone – Rappels des règles de bon usage**

*Information destinée aux médecins généralistes, aux oncologues, aux médecins exerçant dans des centres de prise en charge de la douleur, aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés en addictologie, aux psychiatres, aux médecins d'unités sanitaires en milieu pénitentiaire (UCSA, SMPR, USHI, USHA) et aux pharmaciens d'officine et hospitaliers.*

Madame, Monsieur,

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et les Laboratoires Bouchara-Recordati, en accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), rappellent qu'il est impératif d'alerter les patients sur la grande précaution à avoir lors de l'utilisation des spécialités CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP, METHADONE AP-HP et ZORYON, en sirop récipient unidose ou en gélules, en particulier pour éviter le risque de prise accidentelle par des enfants pour lesquels une intoxication à la méthadone peut être mortelle.


**Résumé**

- Depuis mai 2021, deux nouveaux cas de décès chez des enfants ont été notifiés à la suite d'une ingestion accidentelle de méthadone prescrite à leurs parents.
- **Chez l'enfant l'ingestion accidentelle de méthadone peut entraîner son décès.**
- **Les professionnels de santé doivent à chaque consultation et à chaque dispensation :**
  - o **rappeler à leurs patients et leur entourage** qu'il est impératif, pour la sécurité des enfants et des adolescents :
    - **de toujours tenir ces médicaments hors de la vue et de la portée des enfants**, en les conservant dans un endroit fermé, si possible en hauteur et à clef,
    - **de ne pas ouvrir à l'avance** le flacon ou les blisters de méthadone,
    - **de ne pas prendre ces médicaments devant eux**,
    - **de contacter immédiatement un service d'urgence (15, 18 ou 112) en cas d'ingestion ou de suspicion d'ingestion**. La naloxone en solution pour pulvérisation nasale, qui dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché chez les plus de 14 ans, peut être administrée.
  - o **remettre à leurs patients les brochures de bon usage de la méthadone** disponibles sur le site Internet de l'ANSM ou sur demande auprès du laboratoire.

## **Annexe 2 : Autre outil pour les patients traités par les spécialités Méthadone AP-HP® sirop ou gélule - VISUEL**



# Annexe 3 : Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances. Principaux résultats de l'enquête DRAMES 2021.



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

**Principaux résultats enquête DRAMES 2021**

- 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 à l'**ANSM** et au **CEIP-A de Grenoble**, chargé de l'enquête.

**Sont inclus :**

les décès répondant à la définition de l'EMCDDA (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) 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, défénéstration,...),
- *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 : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionnel-de-sante/declarer-un-cas-drames-dta-ou-soumission-chimique-vous-etes-experts-toxicologues-analystes>
- Les éléments obtenus** (caractéristiques socio-démographiques et antécédents du sujet, circonstances de découverte du corps et constatations sur le lieu du décès, mois 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 ou autres matrices si pas de sang disponible, 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 (ou à défaut dans d'autres matrices) 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 co-dominantes)** ou **1.3 (au moins 3 substances co-dominantes)**.

**Résultats 2021**

**723 notifications** ont été envoyées par 44 experts issus de 24 structures couvrant 78% des départements français.

**672 décès ont été inclus** et 51 dossiers ont été exclus.

**Age** : la moyenne d'âge des sujets reste basse à 39,2 ans, la médiane est à 39 ans avec comme valeurs extrêmes : 15-83 ans. **Sexe** : les décès concernent majoritairement des hommes dans 81% des cas.

**Lieu de décès** : renseigné dans 94% des cas avec 67,9% à domicile, 4,2% dans un domicile temporaire, 11,6% sur la voie publique, 4,9% à l'hôpital, 1,2% en prison, 1% en milieu festif et 9,2% dans un « autre lieu » ou inconnu. Les **antécédents médicaux** sont renseignés dans 63% des cas avec 69% d'antécédents d'abus ou de dépendance, 40% de pathologies associées et 33% d'éthylisme. Le **stade de l'abus** est renseigné dans 43,6% des cas : chez 71% persiste un abus intermittent ou permanent, 35% des sujets étaient en cours de traitement de substitution, 11 sujets en cours de sevrage et 8 sont décrits comme naïfs. Une autopsie a été pratiquée pour 86% des cas inclus.

La grande majorité des cas concerne des décès directement liés aux produits avec **627 décès** (567 en 2020), les 45 autres cas étant indirectement liés aux produits (52 en 2020).

**Décès Indirects (N = 45)**

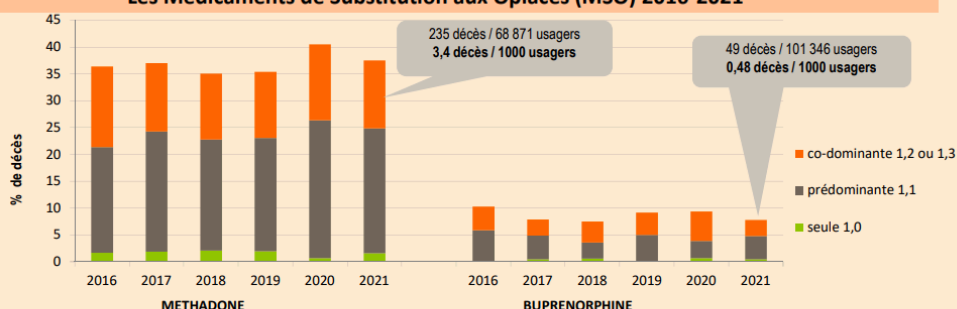
**Cause de décès**

- 15 chutes d'un lieu élevé
- 11 immersions
- 9 traumatismes
- 7 incendies
- 2 asphyxies
- 1 électrocution

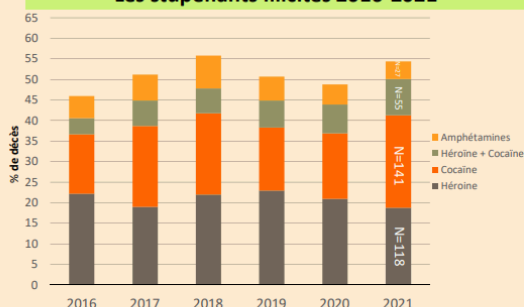
Substances impliquées (n)		Substances impliquées (n)	
Cannabis	23	Amphétamine	1
Cocaïne	12	Chlorphénamine	1
Méthadone	8	Cyamémazine	1
MDMA	7	Diazépam	1
Buprénorphine	2	Ethcathinone	1
Héroïne	2	Kétamine	1
Hydroxyzine	2	Morphine	1
LSD	2	Nordiazépam	1
MDMB-4en-PINACA	1	Oxazépam	1
3-MMC	1	Prégabaline	1
Alimémazine	1	Sertraline	1
Amfépramone	1	Venlafaxine	1

## Résultats 2021 – Décès directs (N = 627)

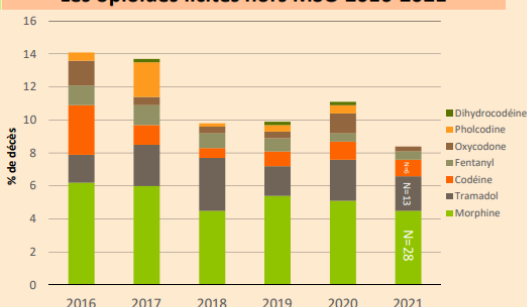
### Les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO) 2016-2021



### Les stupéfiants illicites 2016-2021



### Les opioïdes licites hors MSO 2016-2021



### Le cannabis en 2021 : 6,5% des décès

Le cannabis est impliqué dans 42 décès :

- cannabis seul : 23 décès
- cannabis prédominant : 9 décès
- cannabis co-dominant : 10 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 :

- 20 cardiopathies ischémiques (coronaropathies dont 2 associées à une cardiomyopathie)
- 15 cas avec mention d'une pathologie cardiaque autre
- 5 cardiomyopathies (4 dilatées, 1 hypertrophique)
- 1 accident vasculaire cérébral
- 1 épilepsie

### Autres stupéfiants et substances psychoactives

Impliqués dans 18 décès, dont 12 avec cathinones :

- seuls : 1 décès  
3-MMC
- de façon prédominante : 10 décès  
3-MMC (3)  
GHB (4)  
4-CMC (4-chlorométhylcathinone) (1)  
MDPHP (3,4-Methylenedioxy-α-pyrrolidinohexiophenone) (1)  
méphédron (1)
- de façon co-dominante : 7 décès  
3-MMC/GHB  
3-MMC/GHB/méthamphétamine  
3-MMC/méthamphétamine  
3-MMC/fentanyl/4FMA (4-fluorométhamphétamine)  
3-MMC/poppers  
GHB/cocaine  
GHB/méthamphétamine

### Conclusion

Pour l'année 2021, les faits marquants sont :

- stabilisation du nombre de décès liés à la méthadone (en valeur absolue) et légère baisse de ceux impliquant la buprénorphine (en valeur absolue et relative) avec une incidence des décès pour 1000 usagers qui reste en revanche constante pour la méthadone et 7 fois plus élevée qu'avec la buprénorphine
- augmentation très importante des décès liés à la cocaïne ainsi qu'une augmentation moins marquée des décès liés à l'héroïne
- stabilité relative des décès liés au cannabis
- stabilité des décès liés aux amphétamines avec toujours une forte prédominance de MDMA, 3 cas impliquant la méthamphétamine et une implication pour la première fois la 4-fluorométhamphétamine (4FMA)
- stabilisation des décès NPS, toujours majoritairement représentés par la 3-MMC et 4 molécules impliquées pour la première fois en 2021 : 4-chlorométhylcathinone (4-CMC), la 3,4-Methylenedioxy-α-pyrrolidinohexiophenone (MDPHP) dans les décès directs et le MDMB-4en-PINACA et la ethcathinone dans les décès indirects
- stabilisation des décès liés au GHB/GBL et à la kétamine
- diminution des décès par opioïdes licites (hors MSO) dont en particulier une baisse de l'implication de l'oxycodone
- diminution des décès liés à la prégabaline mais avec une association toujours prépondérante avec des opioïdes

### Remerciements

Experts Toxicologues Analystes, Direction de la Surveillance de l'ANSM, Membres des CEIP-Addictovigilance, Médecins Légistes, Anatomopathologistes

# Annexe 4 : Lettre de sollicitation à destination de tout professionnel de santé éligible à l'étude d'impact méthadone



## Etude d'impact et d'utilisation des spécialités METHADONE AP-HP

Le 15/02/2023

**IMPORTANT :** votre participation à cette étude d'impact et d'utilisation des spécialités METHADONE AP-HP, réalisée à la demande de l'ANSM, est **FONDAMENTALE** pour pouvoir adapter si besoin les outils de réduction des risques existants. **MERCI** de VOTRE PARTICIPATION.

Chère Consoeur, Cher Confrère,

Dans le cadre des mesures de réduction des risques mises en place pour **sécuriser l'utilisation des spécialités METHADONE AP-HP**, les **règles de bon usage** vous ont été rappelées en **décembre 2021**, en accord avec l'ANSM par courrier intitulé « **Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone - Rappel des règles de bon usage** »<sup>1</sup>.

Dans ce courrier, il était rappelé l'importance d'alerter les patients et leur entourage sur les précautions à prendre lors d'un traitement par METHADONE AP-HP, notamment à cause du **risque d'ingestion accidentelle par des enfants** ou des sujets naïfs, pour lesquels une intoxication à la méthadone peut être mortelle. En parallèle, une **mise à jour des documents relatifs aux Mesures Additionnelles de Réduction des Risques pour les spécialités METHADONE AP-HP** était publiée sur le site de l'ANSM en octobre 2021<sup>2</sup>.

Aujourd'hui, à la demande de l'ANSM, les Laboratoires Bouchard-Recordati et l'AP-HP mettent en place une **étude observationnelle** auprès des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes, à laquelle nous vous proposons de participer ainsi que vos patients. Cette étude a pour objectifs d'évaluer l'impact des outils de réduction des risques de la Méthadone AP-HP dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes, et de recueillir des données sur l'utilisation de la méthadone. Cette étude est très simple et ne comporte que 2 questionnaires à compléter, un pour vous et un pour vos patients.

Afin d'obtenir des résultats représentatifs et de pouvoir faire un état des lieux le plus pertinent possible, **il est attendu une participation de 400 médecins minimum**, qui pourront proposer à leurs patients qu'ils considèrent comme éligibles, de compléter le questionnaire.

Aussi nous nous permettons d'insister sur l'importance de participer à cette étude d'impact et d'utilisation, demandée par les autorités, afin de pouvoir adapter le mieux possible les outils de réduction des risques déjà à votre disposition et celle de vos patients.

<sup>1</sup> <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/deces-denfants-suite-a-lingestion-accidentelle-de-methadone-rappels-des-regles-de-bon-usage>

<sup>2</sup> <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/methadone>



Nous espérons une forte mobilisation qui témoignerait de la vigilance des professionnels sur ces questions et permettrait de donner un signal important.

### En pratique, si vous acceptez de participer à cette étude, il vous sera demandé :

- De compléter, sur un site internet dédié, un **questionnaire médecin simple** de 10 min maximum,
- D'inviter **vos patients (entre 1 et 5) de plus de 15 ans** traités par Méthadone AP-HP (sirop ou gélule) à **compléter un questionnaire patient, simple** (il/elle le remplira sous format papier et le renverra à l'aide d'une enveloppe prépayée qui vous aura été préalablement fournie, ou vous lui poserez directement les questions puis complèterez les réponses sur le site dédié à partir de votre ordinateur).
- Cette étude repose sur l'utilisation d'un site internet dédié ; il est donc nécessaire que votre Centre, Service ou Cabinet de consultation soit équipé d'un **ordinateur** et d'un **accès à Internet**.
- Toutes les données collectées le seront de façon totalement anonyme.
- **Aucune rémunération n'est prévue pour cette étude.**

Pour participer, merci de bien vouloir vous rendre sur le lien suivant pour avoir accès au site internet et aux questionnaires de l'étude : [www.etude-impact-methadone.fr](http://www.etude-impact-methadone.fr) ou de flasher le QR code ci-dessous.



En vous remerciant par avance pour l'intérêt que vous porterez à ce projet, veuillez recevoir, Chère Consoeur, Cher Confrère, l'assurance de nos confraternelles salutations.

## Annexe 5 : Questionnaire pour les professionnels de santé sur l'utilisation de la méthadone et l'étude de l'impact des mesures de minimisation du risque

Etude d'impact de la diffusion des Mesures Additionnelles de Reduction des Risques (MARRs) et d'utilisation des spécialités  
CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP, sirop  
et METHADONE AP-HP, gélule (Méthadone-LBR-NI-0599)

Questionnaire destiné au Médecin

2023

En tant que prescripteur de méthadone en addictologie, vous êtes :

- ☐ Médecin addictologue hospitalier
- ☐ Médecin en CSAPA à l'hôpital
- ☐ Autre médecin hospitalier (à préciser)  
:.....
- ☐ Médecin en structure spécialisée (CSAPA, CAARUD, ...)
- ☐ Médecin généraliste
- ☐ Médecin spécialiste (à préciser) : .....
- ☐ Autre (à préciser) : .....

**Nombre total de patients pris en charge en TSO dans votre patientèle :**

- ☐ [0-5]
- ☐ ]5-10]
- ☐ ]10-20]
- ☐ 20-50
- ☐ >50

**Localisation géographique de l'activité professionnelle :**

- ☐ Paris- Région parisienne
- ☐ Nord
- ☐ Nord-Est
- ☐ Centre-Est
- ☐ Sud-Est
- ☐ Sud-Ouest
- ☐ Centre
- ☐ Ouest

**Environnement professionnel :**

- ☐ Rural
- ☐ Semi-rural
- ☐ Urbain
- ☐ Paris- Région parisienne



**Partie 1 - Impact des Mesures Additionnelles de Réduction des Risques (MARRs) et autres outils associés à la prévention des risques de la méthadone sirop ou gélule**

**1. Avez-vous connaissance des documents/outils suivants destinés à prévenir les risques associés à la méthadone :**

**1.1 La lettre d'accompagnement pour les prescripteurs (version datée du 27 octobre 2021)**

- ☐ Oui
- ☐ Non

**1.2 La brochure patient « Les points clés de votre traitement par la méthadone » (version d'octobre 2021)**

- ☐ Oui
- ☐ Non

**1.2.1 Si oui, la remettez-vous à vos patients lors de l'initiation du traitement ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Parfois

**L'expliquez-vous à vos patients ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Parfois

**1.3. Le bloc lettre d'une prescription de méthadone (sirop ou gélules) pour les patients afin de prévenir les risques d'intoxications accidentelles pédiatriques (version d'octobre 2021)**

- ☐ Oui
- ☐ Non

**1.3.1 Si oui, la remettez-vous à vos patients lors de l'initiation du traitement ?**

- ☐ Oui à tous mes patients
- ☐ Oui mais uniquement à mes patients qui ont des enfants
- ☐ Non

**L'expliquez-vous à vos patients ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Parfois

**1.4 La lettre aux professionnels de santé « Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone- Rappel des règles de bon usage » diffusée en Décembre 2021**

- ☐ Oui
- ☐ Non



**1.5 Les Posters de prévention des intoxications pédiatriques (pour les professionnels de santé : CSAPA et établissements de santé uniquement) (si applicable)**

- ☐ Oui  
☐ Non

**1.6 La brochure « Comment prévenir les Overdoses » pour les patients**

- ☐ Oui  
☐ Non

**1.6.1. Si oui, la remettez-vous à vos patients lors de l'initiation du traitement**

- ☐ Oui  
☐ Non

**L'expliquez-vous à vos patients ?**

- ☐ Oui  
☐ Non  
☐ Parfois

**2. Ces documents/outils\* vous informent-ils sur les risques de la méthadone et les moyens de les prévenir (risque mortel en cas d'ingestion pédiatrique accidentelle ou chez des sujets naïfs, signes d'intoxication, services d'urgences à appeler, etc....)**

*\*Les documents/outils :*

- La brochure patient « Les points clés de votre traitement par la méthadone » (version d'octobre 2021)
- Le bloc lettre d'une prescription de méthadone (sirop ou gélules) pour les patients afin de prévenir les risques d'intoxications accidentelles pédiatrique (version d'octobre 2021)
- Les Posters de prévention des intoxications pédiatriques (pour les professionnels de santé : CSAPA et établissements de santé uniquement) (si applicable)
- La lettre aux professionnels de santé « Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone- Rappel des règles de bon usage » diffusée en Décembre 2021
- La brochure « Prévenir les Overdoses » pour les patients

- ☐ Oui  
☐ Non  
☐ Ne sais pas

Si Non, qu'est-ce qui serait utile pour vous et/ou vos patients (à compléter) :

.....  
.....  
.....

**3. Parmi les documents suivants, le ou lesquels vous sont les plus utiles dans votre pratique pour sensibiliser vos patients aux risques liés à la Méthadone AP-HP sur une échelle de 1 à 5, 1 correspondant au plus utile :**

- La brochure patient « Les points clés de votre traitement par la méthadone »  
1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐

- Le bloc lettre d'une prescription de méthadone (sirop ou gélules) pour les patients afin de prévenir les risques d'intoxications accidentelles pédiatriques  
1 ☐      2 ☐      3 ☐      4 ☐      5 ☐
- Les Posters de prévention des intoxications pédiatriques (pour les professionnels de santé : CSAPA et établissements de santé) (si applicable)  
1 ☐      2 ☐      3 ☐      4 ☐      5 ☐
- La brochure « Prévenir les Overdoses » pour les patients  
1 ☐      2 ☐      3 ☐      4 ☐      5 ☐
- La lettre aux professionnels de santé « Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone- Rappel des règles de bon usage » diffusée en Décembre 2021  
1 ☐      2 ☐      3 ☐      4 ☐      5 ☐

**4. Globalement, la lettre aux professionnels de santé « Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone- Rappel des règles de bon usage » diffusée en Décembre 2021, vous a-t-elle permis de mieux connaître et mieux informer vos patients sur les risques liés à méthadone ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Ne sais pas

<b>Partie 2 – Utilisation de Méthadone sirop ou gélule</b>
--

**5. En moyenne, à quelle posologie quotidienne sont traités vos patients :**

**Avec le sirop :**

- ☐ <40 mg/j
- ☐ [40-60] mg/j
- ☐ ]60-80] mg/j
- ☐ ]80-100] mg/j
- ☐ ]100-120] mg/j
- ☐ > 120 mg/j
- ☐ La posologie est trop variable pour indiquer une moyenne

**Avec la gélule :**

- ☐ <40 mg/j
- ☐ [40-60] mg/j
- ☐ ]60-80] mg/j
- ☐ ]80-100] mg/j
- ☐ ]100-120] mg/j
- ☐ > 120 mg/j
- ☐ La posologie est trop variable pour indiquer une moyenne

6. Lors de l'initiation d'un traitement par méthadone, faites-vous réaliser à vos patients une analyse urinaire permettant de vérifier la réalité d'une consommation récente d'opioïdes et l'absence de prise de méthadone ?
- ☐ Toujours
  - ☐ Souvent
  - ☐ Parfois
  - ☐ Jamais
7. Lors du suivi de vos patients, faites-vous réaliser des analyses urinaires de contrôle permettant de contrôler l'absence de co-consommation (telles que celles d'opioïdes naturels et/ou de synthèse, cocaïne, amphétamine, cannabis, LSD, alcool) ?
- ☐ Toujours
  - ☐ Souvent
  - ☐ Parfois
  - ☐ Jamais
8. Lors de l'initiation et/ou du suivi de vos patients, vérifiez-vous que les traitements suivants contre-indiqués ne sont pas pris en association avec la méthadone :
- agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine, nalbuphine)
    - ☐ Oui
    - ☐ Non
  - antagoniste morphinique partiel (naltrexone, nalméfène)
    - ☐ Oui
    - ☐ Non
  - citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine, millepertuis, oxybate de sodium ou la pipéraquline.
    - ☐ Oui
    - ☐ Non
9. Lors de l'initiation et/ou du suivi de vos patients, vérifiez-vous que les traitements suivants déconseillés ne sont pas pris en association avec la méthadone : substances susceptibles de donner des torsades de pointe, médicament sédatifs, médicaments sérotoninergiques, apalutamide, cotrimoxazole et alcool ?
- ☐ Oui
  - ☐ Non
10. Pour des patients à risque d'allongement de l'intervalle QT, faites-vous réaliser un ECG avant l'initiation d'un traitement par méthadone ?
- ☐ Oui
  - ☐ Non

**11. En cas d'un allongement du QT, quelle est la conduite à tenir ?**

- ☐ Arrêt de la méthadone
- ☐ Autre : à préciser .....

**12. Lors du suivi du traitement par méthadone, faites-vous un ECG pour le suivi de vos patients à risque d'allongement du QT (lors d'augmentation de posologie supérieure à 120 mg/j ou de co-administration avec des traitements allongeant le QT) ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non

**13. Dans votre pratique, associez-vous à votre prescription de méthadone, une spécialité contenant de la naloxone (ex : Nyxoid® par voie nasale, Prenoxad® par voie intramusculaire) pour prévenir la prise en charge des surdosages ou ingestions accidentelles ?**

- ☐ Toujours
- ☐ Jamais
- ☐ Parfois : Critères à préciser (ex : initiation d'un traitement ...)

**14. De manière générale vos patients bénéficient-ils d'un suivi au niveau social comme prévu dans l'AMM ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais pas

**15. De manière générale vos patients bénéficient-ils d'un suivi au niveau psychologique comme prévu dans l'AMM ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais pas

**16. Lorsque vous initiez un traitement par la méthadone plutôt que par la buprénorphine, il s'agit généralement d'une décision basée sur la/les donnée(s) suivantes :**

- ☐ La buprénorphine a déjà été prescrite mais sans succès
- ☐ Le patient souhaiterait un traitement par méthadone
- ☐ La méthadone est un agoniste complet des récepteurs opioïdes de type  $\mu$
- ☐ Le patient présente une insuffisance hépatique sévère
- ☐ La forme sirop peut difficilement être injectée
- ☐ Le patient présente une intoxication alcoolique aigüe
- ☐ Autre : Précisez .....

**17. Si vous êtes :**

**17.1 Un médecin hospitalier ou de structure type CSAPA :**

- Si le patient n'est pas stabilisé, que faites-vous :
  - ☐ Vous adaptez la posologie
  - ☐ Vous envisagez d'arrêter la méthadone et de prescrire un autre traitement substitutif

☐ Autre : .....

**17.2 Un médecin traitant/relais :**

- Si le patient n'est pas stabilisé, que faites-vous :
  - ☐ Vous adaptez la posologie
  - ☐ Vous le redirigez vers un l'établissement spécialisé ou CSAPA
  - ☐ Autre : .....

## Annexe 6 : Questionnaire patient sur l'utilisation de méthadone et l'étude d'impact des mesures de minimisation du risque

Etude d'impact de la diffusion des Mesures Additionnelles de Reduction des Risques (MARRs)  
et d'utilisation des spécialités CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP, sirop  
et METHADONE AP-HP, gélule (Méthadone-LBR-NI-0599)

Questionnaire destiné au Patient

2023

### Patient :

- ☐ Homme
- ☐ Femme

Age : .....ans

### Profession actuelle :

- ☐ Agriculteur exploitant
- ☐ Cadre et profession intellectuelle supérieure
- ☐ Employé
- ☐ Père-Mère/Parent au foyer
- ☐ Ouvrier(ère)
- ☐ Retraité(e)
- ☐ Artisan, Commerçant, Chef d'entreprise
- ☐ Profession intermédiaire/Fonctionnaire
- ☐ Sans emploi
- ☐ Etudiant
- ☐ Autres (à compléter) :

.....

### Quel médecin suit actuellement la prise en charge de votre traitement par méthadone :

- ☐ Médecin addictologue hospitalier
- ☐ Médecin en CSAPA hospitalier
- ☐ Autre médecin hospitalier
- ☐ Médecin en structure spécialisée (CSAPA, CAARUD, ...)
- ☐ Médecin généraliste
- ☐ Médecin spécialiste
- ☐ Autres

**2 La brochure « Les points clés de votre traitement par la méthadone » vous a-t-elle été remise par votre médecin en dehors de cette période d'enquête ?**

- ☐ Oui  
☐ Non

**3 La lettre accompagnant votre prescription de méthadone (sirop ou gélules) afin de prévenir les risques d'intoxications accidentelles pédiatriques vous a-t-elle été remise par votre médecin en dehors de cette période d'enquête ?**

- ☐ Oui  
☐ Non

**4 La brochure patient « Comment prévenir les Overdoses » vous a-t-elle été remise par votre médecin ?**

- ☐ Oui  
☐ Non

**5 Classez ces 3 documents dans l'ordre du plus utile (1) au moins utile (3) :**

- La brochure « Les points clés de votre traitement par la méthadone »

1 ☐ 2 ☐ 3 ☐

- La lettre accompagnant votre prescription de méthadone (sirop ou gélules) afin de prévenir les risques d'intoxications accidentelles pédiatriques :

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐

- La brochure « Comment prévenir les Overdoses » :

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐

☐ Je n'ai pas connaissance de ces documents

**6 En général, ces documents vous informent-ils sur des risques de la méthadone ?**

- ☐ Que vous ne connaissiez pas  
☐ Que vous connaissiez que partiellement  
☐ Que vous connaissiez déjà  
☐ Ne sais pas

Si Non, qu'est-ce qui serait utile pour vous et/ou votre entourage (à compléter) :

.....

**7 Quelles informations avez-vous retenues de la lecture des documents de réduction du risque ?**

- ☐ La méthadone peut être mortelle pour un enfant même en petite quantité.  
☐ Il ne faut pas sortir à l'avance les gélules de la plaquette ou ouvrir à l'avance le flacon de sirop.  
☐ Il faut mettre les boîtes de méthadone dans un placard fermé et en hauteur.  
☐ Il faut éviter de prendre son traitement de méthadone devant un enfant.  
☐ En cas de doute si un enfant a avalé de la méthadone, il faut tout de suite appeler les Urgences.  
☐ Donner sa méthadone à une autre personne peut mettre la vie de cette dernière en danger.

- ☐ Les signes d'overdose (forte somnolence, pâleur, absence de réactions, respiration irrégulière...) peuvent apparaître 2 à 5 heures après la prise.
- ☐ Certains médicaments peuvent déséquilibrer mon traitement.
- ☐ La cocaïne, le crack et les drogues de synthèse peuvent déséquilibrer mon traitement et masquer des risques de surdosage
- ☐ En cas de risque de surdose l'utilisation de naloxone est recommandée.

**8 La brochure « Les points clés de votre traitement par la méthadone » indique que la naloxone est recommandée en cas de risque vital et que vous devrez avoir reçu une formation sur les signes d'un surdosage aux opioïdes et le mode d'administration du médicament.**

**Est-ce que la naloxone vous a été prescrite ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non

***Si oui, avez-vous reçu une formation sur les signes d'un surdosage aux opioïdes et le mode d'administration du médicament ?***

- ☐ Oui
- ☐ Non

<b>Partie 2 – Utilisation de Méthadone sirop ou gélule</b>
--

**1. Quelle forme de méthadone prenez-vous ?**

- ☐ Sirop
- ☐ Gélule

**2. Depuis combien de temps prenez-vous de la méthadone prescrite par votre médecin pour votre dépendance aux opioïdes ?**

- ☐ < 1 mois
- ☐ 1-2 mois
- ☐ 3-4 mois
- ☐ 5-6 mois
- ☐ 7-12 mois
- ☐ 1-3 ans
- ☐ 3-5 ans
- ☐ 5-10 ans
- ☐ 10-20 ans

**3. Quelle est votre posologie quotidienne de méthadone ?**

- ☐ <40 mg/j
- ☐ [40-60] mg/j
- ☐ ]60-80] mg/j
- ☐ ]80-100] mg/j
- ☐ ]100-120] mg/j
- ☐ > 120 mg/j

**4. Selon vous, diriez-vous que la méthadone a globalement amélioré vos relations avec votre famille, vos amis, au travail ?**



- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Ne sais pas

**5. Est-ce que votre médecin vous prescrit de la méthadone pour :**

- ☐ Un traitement de substitution sans cadre d'un projet d'abstinence complète
- ☐ Un traitement de substitution transitoire dans le cadre d'un projet d'abstinence complète
- ☐ Ne sais pas

**6. Bénéficiez-vous d'un suivi au niveau social ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non

**7. Bénéficiez-vous d'un suivi au niveau psychologique ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non

## Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

# FOURNIER Clothilde

## Suivi de l'impact et de la diffusion des mesures additionnelles de minimisation du risque par l'exploitant : Exemple d'une étude d'impact et d'utilisation pour le Chlorhydrate de Méthadone AP-HP sirop et Méthadone AP-HP gélule

### RÉSUMÉ

La méthadone, opioïde agoniste puissant des récepteurs  $\mu$ , voit son utilisation en tant que traitement de substitution aux opioïdes qui ne cesse d'augmenter et a atteint des 43% de prescriptions en 2022. Cependant, son profil pharmacologie puissant et sa marge thérapeutique étroite demandent des conditions de prescription et de délivrance particulières ainsi que la mise en place de nombreuses mesures sécurisant son utilisation appelée mesures additionnelles de minimisation du risque (MARR). Le suivi de ces MARR est une obligation incombant à l'exploitant de la molécule. De ce fait, les Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI ont mis en place une étude d'impact mesurant la diffusion et l'impact de ces mesures auprès des patients pris en charge par méthadone et des professionnels les accompagnant ainsi que l'utilisation de méthadone en vie réelle. Les MARR suivies dans cette étude portent sur les principaux risques importants identifiés autour de la méthadone, à savoir les risques de surdosages accidentels, d'intoxications pédiatriques accidentelles et ainsi que les risques cardiaques (allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).

Cette étude d'impact permet de révéler une bonne diffusion des documents de prévention mais des patients qui ne retiennent pas suffisamment les informations clés, une insuffisance de co-prescription de naloxone (antidote permettant d'éviter un surdosage) ou encore, un suivi de traitement, notamment au niveau suivi social et psychologique, qui pourrait être plus globalisé de la part des professionnels de santé. De ces différentes conclusions découleront des propositions de mise à jour des mesures additionnelles de réduction du risque de façon à répondre au mieux aux besoins, en vie réelle, des patients et professionnels de santé.

**Mots-clés :** Opioïdes, méthadone, héroïne, étude d'impact, risques, mesures additionnelles de minimisation du risque, naloxone, prévention, pharmacovigilance.

## A real-life observational study assessing the impact of additional risk reduction measures ARRM and the use of the specialties Methadone Chlorhydrate AP-HP®, syrup and Methadone AP-HP®, capsule

### ABSTRACT

Methadone, a potent  $\mu$  receptors agonist, witnesses an increasing use as an opioid substitution treatment that is constantly rising and reached a level of 43% in 2022. However, its safety profile and narrow therapeutic window require monitored use and the creation of additional risk reduction measures (ARRM). The impact assessment of those measures is the responsibility of Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI (LBR). Therefore, LBR set up a study to understand the outreach and the impact of ARRM among patients treated with methadone and healthcare professionals (HCP) involved in the management of opioid dependence in real life. ARRM assessed in this study mainly focuses on identified risks of methadone which are accidental overdoses, accidental pediatric exposures/overdoses and cardiac risks such as torsades de pointe and QT prolongation.

The impact study reveals that there is a good distribution of the different safety documents even though too much patients fail to retain key information. Moreover, this study highlights that not enough HCP are co-prescribing naloxone (an antidote to prevent overdose) alongside methadone and that treatment monitoring, especially regarding social and psychological support, could be improved by HCP. From these conclusions, proposals will arise to update ARRM in order to best address the real-life needs of patients and HCP.

**Keywords :** Opioids, methadone, heroin, impact study, risks, additional risk reduction measures, naloxone, prevention, pharmacovigilance.

