COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAPTV Paris)
Dr Jacques MANEL (CAPTV Nancy)
Dr Jean-Christophe GALLART (CAPTV Toulouse), Dr Magali LABADIE (CAPTV Bordeaux), Dr Corine PULCE (CAPTV Lyon)

Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)

CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, MSA, Ansm, Anses, InVS, DGS

INTOXICATIONS PEDIATRIQUES PAR LA METHADONE AP-HP® GELULE ET SIROP

Rapport de l'étude prospective après 6 années de commercialisation de la forme gélule

Rapport fait à la demande de l'Ansm

Octobre 2014

Rapporteurs :

Luc de Haro, CAPTV de Marseille

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

Avec l'aide de Cyndie Picot, Ansm

Groupe de travail « Toxicovigilance des médicaments »

Coordination : Cyndie Picot (Ansm) / Florence Cardona (Ansm)
Experts : Patricia Boltz (CAPTV Nancy), Marie Bretaudeau Deguigne (CAPTV Angers), Nicolas Franchitto (CAPTV Toulouse), Valérie Gibaja (CEIP-A Nancy), Sixtine Ginisty (CRPV Paris), Luc de Haro (CAPTV Marseille), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Françoise Penouil (CAPTV Bordeaux), Corine Pulce (CAPTV Lyon), Christine Tournoud Goichot (CAPTV Strasbourg), Antoine Villa (CAPTV Paris).

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : Davide Boels, Robert Garnier, Magali Labadie, Laurence Lagarce, Jacques Manel, Emilie Monzon, Patrick Nisse, Sandra Sinno-Tellier, Christine Tournoud Goichot.
- validé par le GT médicament le : 19 juin 2014 ;
- validé par le CCTV le : 16 octobre 2014.

Diffusion

CAPTVs, Anses, Ansm, MSA, DGS.
Sites des CAPTVs.

SOMMAIRE

GLOSSAIRE 4

RESUME 5

1. CONTEXTE 6

2. MATERIEL ET METHODES 6

3. RESULTATS ET DISCUSSION 8

3.1 Circonstances des expositions pédiatriques 8

3.2 Gravité des expositions pédiatriques 9

3.3 Evolution temporelle 11

3.4 Facteurs de risque 12

3.5 Impact de la campagne de communication 14

3.6 Discussion générale 17

4. CONCLUSION 18

BIBLIOGRAPHIE 18

ANNEXE 1 : Détails des observations des expositions pédiatriques à la méthadone du 15/04/2008 au 15/04/2014. 19

ANNEXE 2 : Feuillets d'information sur les risques d'intoxication pédiatrique avec la méthadone fournis aux patients traités et produits par les laboratoires Bouchara-Recordati (délivrés aux patients à partir d'Octobre 2011). 23

GLOSSAIRE

Ansm	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-HP	: Assistance publique hôpitaux de paris
CAARUD	: Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usagers de drogues
CAPTV	: Centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV	: Comité de coordination de toxicovigilance
CEIP-A	: Centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et d'addictovigilance
CRPV	: Centre régional de pharmacovigilance
CSAPA	: Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CTV	: Centre de toxicovigilance
DSI	: Dose supposée ingérée
PGR	: Plan de gestion de risque
PSS	: Score de gravité (pour *Poisoning severity score*)
RR	: Risque relatif
SGT	: Score de gravité en toxicovigilance

RESUME

Une étude prospective a été réalisée à partir des cas d'ingestion pédiatrique impliquant l'une des 2 formes de méthadone, gélule ou sirop, disponible actuellement en France. Son objectif était, en comparant les conséquences des expositions aux 2 formes galéniques, de s'assurer de la sécurité d'utilisation de la forme gélule nouvellement commercialisée (15 avril 2008). Les données des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), des centres de toxicovigilance (CTV), des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), des centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et d'addictovigilance (CEIP-A) et de la firme qui commercialise les spécialités ont été mobilisées. La gravité des cas a été évaluée à l'aide du « Poisoning severity score » (PSS).

Au cours des 6 années (15 avril 2008 – 15 avril 2014), un total de 87 cas d'exposition pédiatrique a été colligé, 31 avec la forme gélule et 56 avec la forme sirop. Il n'existe pas de différence entre les deux formes de méthadone, concernant la gravité des intoxications et le lieu de leur prise en charge. Les résultats montrent que les intoxications pédiatriques avec de la méthadone sont graves et potentiellement mortelles quelle que soit la forme galénique du produit. La méthadone d'origine belge est à elle seule impliquée dans 5 cas d'intoxication modérée à mortelle, sur les 25 colligées au cours des 6 années de surveillance. Cette étude montre de plus que les blisters « child proof » n'ont jamais été pris en défaut, les ingestions survenant une fois les gélules hors blister. Inversement, le bouchon de sécurité des flacons de sirop a été mis en défaut dans 8 cas pour lesquels nous avons la certitude que l'enfant a pu ouvrir le conditionnement de méthadone. En début d'étude (voir les rapports intermédiaires à un et deux ans de suivi), les données semblaient montrer qu'il existait un risque plus important d'intoxication pédiatrique dans les familles des patients traités avec la forme gélule en comparaison de celles des patients traités avec la forme sirop. Ce sur risque a progressivement diminué et n'existait plus après 4 ans de suivi. Après 6 années de suivi, il n'existe pas de différence entre les 2 formes de méthadone concernant le risque de survenue d'accident pédiatrique.

Ces résultats ont été présentés à plusieurs commissions de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Les conclusions étaient similaires dans toutes les commissions : les résultats montrent la gravité potentielle des intoxications accidentelles par la méthadone chez l'enfant, ce qui justifie l'inquiétude qui avait en partie motivé la mise en place d'un plan de gestion de risque (PGR). Au cours de ce travail prospectif, des mesures d'information et de sensibilisation ont été mises en place par l'Ansm et le laboratoire afin de limiter le risque d'intoxication pédiatrique :

- alerte et information des autorités belges en raison de cas d'intoxication pédiatrique avec des gélules et sirop provenant de Belgique, avec des dosages supérieurs aux formes disponibles en France ;
- travail de formation des patients traités par la méthadone qui sont aussi des parents et/ou qui sont amenés à avoir des enfants à leur domicile.

Les données recueillies par les différents intervenants au cours des 6 années suivant la commercialisation de la forme gélule, y compris les données de cette étude prospective, tendent à montrer que ces mesures se sont avérées efficaces, essentiellement pour la forme gélule. Cependant, le risque zéro n'existe pas (ce dont tous les acteurs impliqués dans le PGR sont bien conscients), et la présence de méthadone aux domiciles où sont présents des enfants restera toujours un facteur de risque d'intoxication pédiatrique potentiellement mortelle. Par conséquent, il apparaît indispensable que ces mesures d'information et de communication soient réitérées, de façon régulière, afin de sensibiliser tout nouveau patient et d'insister à nouveau pour tout patient déjà traité. D'autre part, cette information pourra être par la suite envoyée aux pharmaciens d'officine susceptibles de délivrer de la méthadone.

1. CONTEXTE

Depuis la commercialisation de la forme gélule de méthadone le 15 avril 2008 (dosages disponibles en France 1mg, 5mg, 10mg, 20mg et 40 mg), un plan de gestion de risque (PGR) impliquant le comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) a été mis en place par l'Ansm. Trois rapports successifs, sur les cas d'intoxication collectés prospectivement par les CAPTV, les CTV et CEIP-A au cours de la première année, puis des deux premières années et enfin des quatre premières années suivant la date de commercialisation ont été produits. Ces rapports sont disponibles sur le site des CAPTV [1-3].

Les données présentées dans ces rapports permettaient de souligner que 2 types d'intoxication étaient retrouvés avec les deux formes galéniques, liquide et solide, de méthadone désormais disponibles en France : des intoxications volontaires dans un contexte de comportement suicidaire d'une part, et des intoxications accidentelles pédiatriques d'autre part.

En ce qui concerne les intoxications dans un contexte suicidaire, cette étude a montré que la symptomatologie, la gravité, la prise en charge et l'évolution des expositions à la formulation solide de méthadone n'étaient pas différentes de celles rapportées avec la forme liquide [4,5]. Ainsi, lors de la présentation de ces données à différents comités techniques et commissions au sein de l'Ansm, il a été décidé d'arrêter la surveillance des intoxications des adultes dans un contexte suicidaire, après 2 ans de suivi prospectif.

Concernant les intoxications pédiatriques, comme chez l'adulte, il y avait peu de différence entre les cas selon la forme galénique. Le nombre de dossiers colligés était cependant faible, ce qui limitait la puissance statistique des tests de comparaison dans ce schéma d'étude. Ainsi, suite à la présentation de ces données à différents comités techniques et commissions au sein de l'Ansm, il a été décidé de poursuivre l'étude des intoxications accidentelles pédiatriques par les 2 formes de méthadone sur une période totale de 6 ans [5].

Ce rapport final présente le bilan des cas d'expositions pédiatriques collectés dans les CAPTV, les CTV et CEIP-A (pas de cas pédiatriques issus des CRPV) de France au cours des 6 années qui ont suivi la mise à disposition de la forme gélule, soit du 15/04/2008 au 15/04/2014 inclus. Ainsi le présent rapport constitue une mise à jour des trois premiers rapports sur la partie pédiatrique du PGR.

2. MATERIEL ET METHODES

Les cas d'exposition pédiatrique (âge < 18 ans) à l'une et à l'autre forme galénique de méthadone ont été colligés entre le 15 avril 2008 et le 15 avril 2014 auprès des CAPTV, des CTV, des CRPV (notifications), des CEIP-A et des laboratoires Bouchara-Recordati. L'analyse des expositions pédiatriques a été conduite selon la distribution géographique et temporelle des cas d'exposition, prenant en compte l'âge, le sexe, la dose supposée ingérée, la prise de produits associés, la distribution des symptômes et le lieu de prise en charge.

La gravité a été cotée selon le « Poisoning severity score » (PSS) [6], en 5 niveaux :

- intoxication nulle (pas d'intoxication) ;
- intoxication minime (signes généraux sans gravité tels myosis, somnolence, nausées….) ;
- intoxication modérée (présence de signes généraux modérés tels coma (score de Glasgow entre 7 et 14 inclus), crise convulsive isolée, troubles cardiaques modérés…) ;
- intoxication grave (présence de signes généraux pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels un arrêt respiratoire ou une torsade de pointe) ;
- intoxication mortelle.

En complément de la méthode de cotation de la gravité susmentionnée, la méthode de cotation des CAPTV français (« Score de gravité en toxicovigilance » (SGT)) a été utilisée. En effet, un des inconvénients de la méthode PSS validée au niveau international est de sous-estimer la gravité potentielle d'une intoxication en ne prenant pas en compte le risque potentiel. Pour exemple : un enfant ingère une dose inconnue de méthadone ; aux urgences, il présente lors de la surveillance médicale une baisse de la fréquence respiratoire et il est immédiatement traité par l'antidote, avec une évolution favorable. A aucun moment le pronostic vital de cet enfant, pris en charge de façon rapide et

adéquate, n'aura été mis en jeu. Sa cotation PSS, basée sur les faits cliniques, est alors de niveau 2 (intoxication minime). Cependant, le même enfant sans prise en charge médicale (conséquence directe de la réactivité des parents) aurait présenté un arrêt respiratoire au domicile avec rapide mise en jeu du pronostic vital. Pour pallier cette lacune, la méthode de cotation des CAPTV français inclut l'évaluation du risque potentiel. Les 5 niveaux de cotation sont les suivants :

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

Cette méthode plus fine pour évaluer des situations complexes, comme cela peut être le cas avec des intoxications pédiatriques avec de la méthadone, n'est cependant pas encore validée, elle ne peut donc pas servir de méthode de référence pour la présente étude.

Pour l'analyse statistique, ont été utilisés le test exact de Fisher pour comparer la distribution des variables qualitatives, et le test non paramétrique de Mann-Whitney pour comparer les variables quantitatives. Un ajustement a été réalisé en fonction du nombre de patients traités (donnée fournie par le laboratoire) sous la forme du calcul d'un taux d'incidence, les données de vente étant fournies par les laboratoires Bouchara-Recordati qui commercialisent ces spécialités. Le risque relatif de survenue d'intoxication par de la méthadone sous forme gélule comparativement à la forme de sirop a été calculé, ainsi que son intervalle de confiance à 95 %. Pour plus de détails sur les méthodes, se référer aux rapports à un et deux ans de commercialisation [1-2].

3. RESULTATS ET DISCUSSION

Au cours des 6 années d'étude, 87 observations d'exposition pédiatrique à la méthadone ont été colligées (tableau n°1). Les données obtenues montrent que les enfants impliqués dans les ingestions de méthadone AP-HP® sirop ou gélule ont le même âge. Il y a autant de filles que de garçons pour la forme gélule, et un tiers de plus de filles pour la forme sirop. Cette hétérogénéité de la distribution n'est pas statistiquement significative (p = 0,50).

Tableau n°1 : Principales caractéristiques des expositions pédiatriques par Méthadone AP-HP® du 15/04/2008 au 15/04/2014.

	Méthadone AP-HP® gélule (n = 31)	**Méthadone AP-HP® sirop (n = 56)**
Sex-ratio M/F	16/15	24/32
Age médian (minimum / maximum)	2 ans (1 an / 17 ans)	2 ans (7 jours / 17 ans)
Dose supposée ingérée médiane (minimum / maximum)	25 mg (1 mg / 180 mg)	20 mg (1 mg / 60 mg)
Gravité de l'intoxication		
Intoxication nulle ou minime	24	38
Intoxication modérée	5 (dont 2 gélules belges)	12 (dont 1 sirop belge)
Intoxication grave	1 (gélule belge)	2
Intoxication mortelle	1 (gélule belge)	4
Lieu de prise en charge		
Domicile	1	10
Urgences	17	25
Pédiatrie	8	13
Réanimation	5	8

3.1 Circonstances des expositions pédiatriques

La méthadone gélule est délivrée, en France, sous forme de blisters sécurisés « child proof » qui semblent être efficaces, puisqu'au cours des 6 années d'étude, aucun cas d'enfant ayant été capable de sortir une gélule de son blister n'a été recensé. En effet, sur les 31 observations d'exposition aux gélules, 28 sont la conséquence d'ingestion de gélules sorties de leur blister et laissées sur la table, à portée de l'enfant (tableau n°2). A noter le cas particulier d'un probable cas de maltraitance pour lequel l'imprégnation chronique a été prouvée par l'analyse des cheveux. Une adolescente de 17 ans a par ailleurs ingéré une gélule à 10mg à la place de paracétamol sans conséquence notable.

Tableau n°2 : Circonstances des intoxications pédiatriques par Méthadone AP-HP® colligées du 15/04/2008 au 15/04/2014.

	Méthadone AP-HP® gélule (n = 31)	**Méthadone AP-HP® sirop (n = 56)**	**Total (n = 87)**
Médicament accessible sur une table	28 gélules hors blister	33 flacons déjà ouverts 8 flacons ouverts par l'enfant	69
Autres circonstances chez l''enfant de moins de 6 ans	1 maltraitance 1 gélule dans un bus scolaire	1 cas de découverte des stocks du père dealer 1 cas dans un jardin public 1 erreur thérapeutique 1 contexte criminel	6
Adolescents	1 erreur thérapeutique	4 contextes de jeu 2 erreurs thérapeutiques 1 contexte psychiatrique 4 mauvaises blagues	12

Les flacons de méthadone sirop, correspondant chacun à une dose journalière, bénéficient aussi en France (comme en Belgique), d'un bouchon de sécurité prévu pour que les enfants ne puissent pas avoir accès au produit. Ce système de protection paraît être moins efficace puisque pour 8 enfants de moins de 3 ans de notre série, ce bouchon de sécurité a été mis en défaut par l'enfant ayant réussi à ouvrir un flacon laissé sur la table. Il convient de noter que depuis le dernier rapport à 4 ans de suivi, il n'y a plus eu de cas d'ouverture du flacon par un enfant [3].

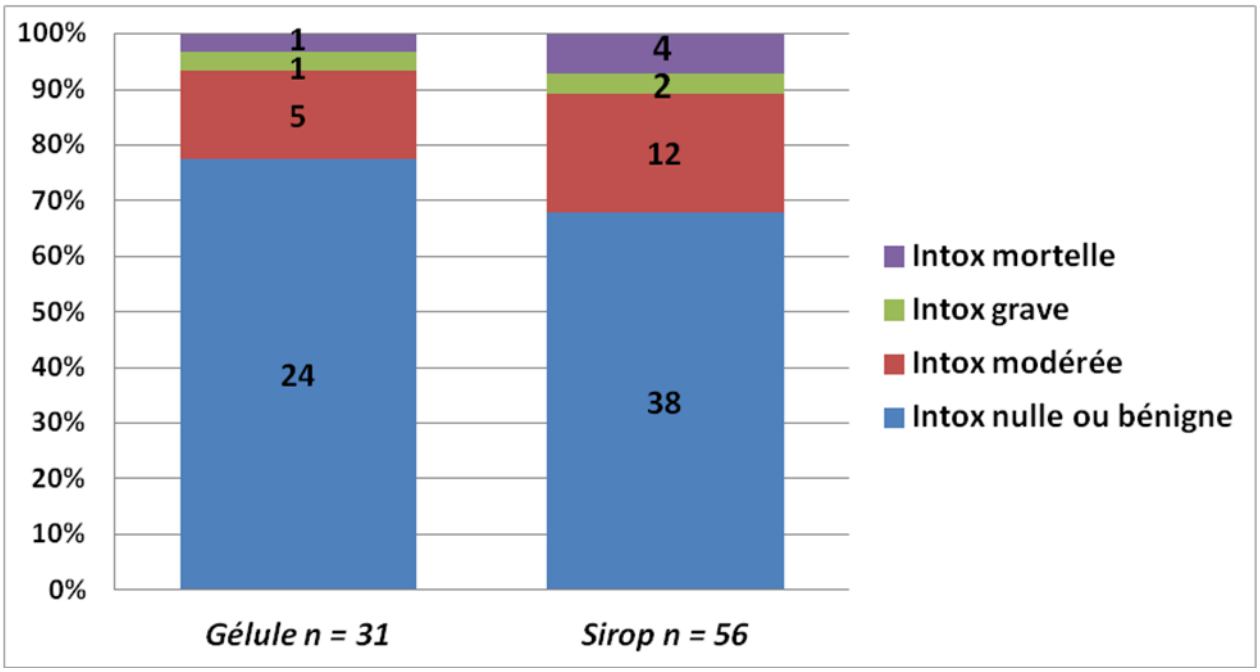
Deux dossiers de méthadone sirop concernent une erreur thérapeutique :

- 1er cas : un papa ayant donné à son enfant un tel sirop à la place de son antibiotique. La fillette de 13 ans a été aussitôt hospitalisée et l'évolution a été favorable après utilisation adéquate de naloxone pour traiter un coma et des pauses respiratoires ;
- 2nd cas : une maman traitée par méthadone sirop, a affirmé avoir versé sa méthadone dans le biberon de son bébé d'une semaine, à la place du traitement de celui-ci ; le bébé a présenté un arrêt respiratoire. Malgré un traitement par naloxone en bolus, l'enfant présente d'importantes séquelles neurologiques.

3.2 Gravité des expositions pédiatriques

La présentation synthétique du tableau n°1 et de la figure n°1 montre qu'il ne semble pas exister de différence concernant la gravité des intoxications pédiatriques entre les deux formes de méthadone. Par ailleurs, il est important de noter que pour ces deux formes galéniques, une exposition pédiatrique à la méthadone peut rapidement mettre en jeu le pronostic vital. En effet, 5 cas mortels (un avec la forme gélule et 4 avec la forme sirop) et 3 cas à l'origine de séquelles neurologiques anoxiques définitives (1 cas avec la forme gélule et 2 cas avec la forme sirop) ont été observés.

Figure n°1 : Gravité des expositions pédiatriques colligées, selon le « Poisoning severity score ».



Par ailleurs, il faut insister sur le fait que les données brutes masquent une réalité. En effet, pour cinq cas d'ingestion de méthadone gélule et pour douze cas d'ingestion de méthadone sirop, l'intervention immédiate des parents, puis des secours, ont permis d'éviter l'apparition de complications potentiellement mortelles. Pour ces cas, l'intoxication a été gradée en intoxication modérée car les pauses respiratoires et phases d'apnée sont apparues alors que l'enfant était déjà pris en charge à l'hôpital ; ainsi la prise en charge immédiate et adaptée a permis de prévenir la survenue de complications. Pour ces 17 enfants, l'évolution a finalement été favorable, mais dans un contexte différent l'évolution aurait pu être bien plus grave, voire fatale.

D'autre part, afin de refléter le risque potentiel, la méthode de cotation des CAPTV français a également été utilisée pour les 87 observations colligées (tableau n°3 et figure n°2). On constate que les intoxications nulles ou minimes (et bien entendu de même pour les intoxications mortelles) sont réparties de la même façon selon les 2 méthodes. Par contre, le nombre d'intoxications cotées SGT3 (avec potentielle mise en jeu du pronostic vital) est plus élevé que le nombre de niveau 4 du PSS (avec mise en jeu patente du pronostic vital), et ce que ce soit avec la forme gélule ou avec la forme sirop. Ce résultat, bien que se basant sur une méthode non encore validée, est un argument de plus

démontrant que la méthadone est un médicament dont la toxicité chez l'enfant reste un problème majeur.

Figure n°2 : Gravité des expositions pédiatriques colligées selon la méthode « Score de Gravité en Toxicovigilance » (SGT) en cours de validation et utilisée par les centres antipoison de France.

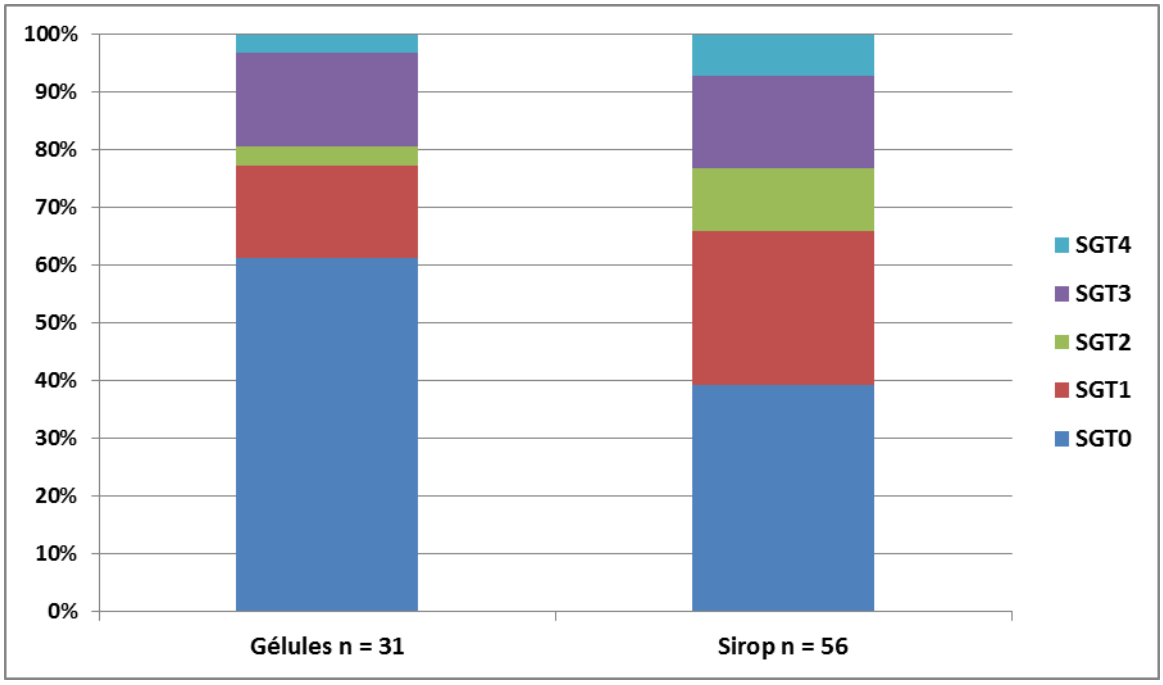
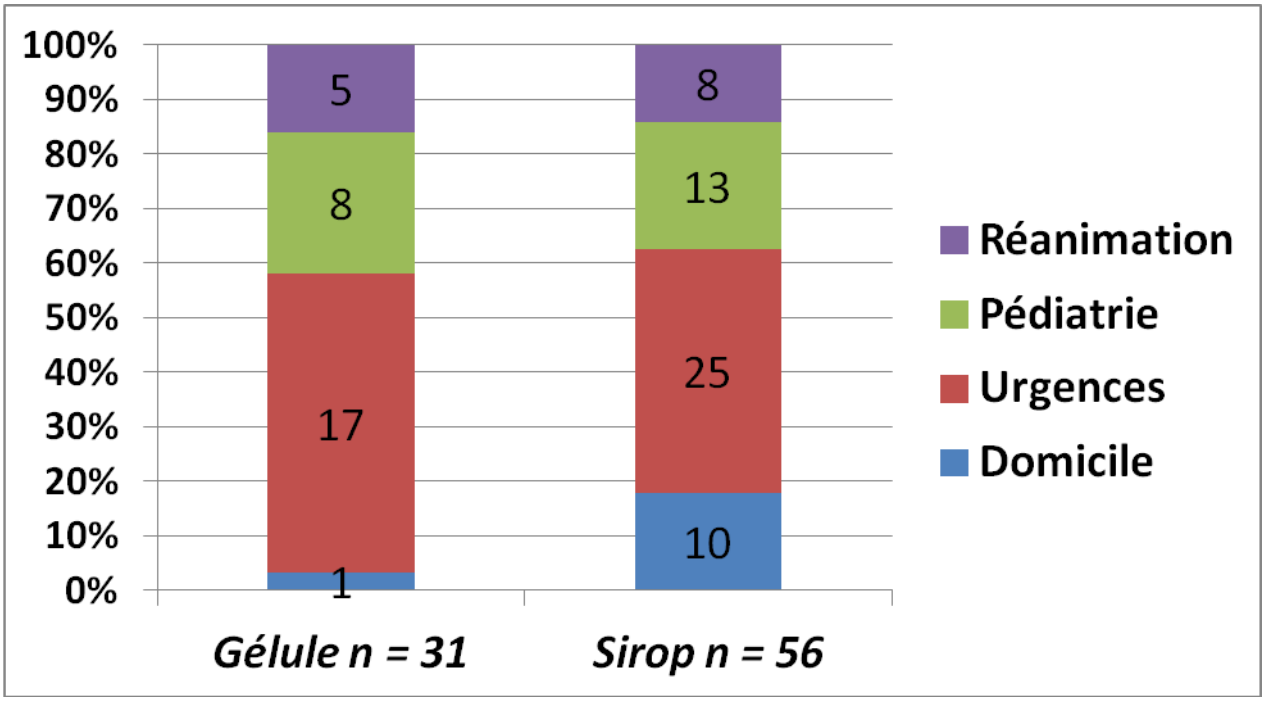


Tableau n°3 : Comparaison des scores de gravité des expositions pédiatriques colligées, selon le « Poisoning Severity Score » (PSS) (méthode retenue pour cette étude) et selon la méthode « Score de Gravité en Toxicovigilance » (SGT) en cours de validation et utilisée par les centres antipoison de France.

	Méthadone AP-HP® gélule (n=31)	**Méthadone AP-HP® sirop (n=56)**
Gravité de l'intoxication selon PSS		
Niveau 1 ou 2	24	38
Niveau 3	5	12
Niveau 4	1	2
Niveau 5	1	4
Gravité de l'intoxication selon le SGT		
SGT0	19	22
SGT1	5	15
SGT2	1	6
SGT3	5	9
SGT4	1	4

En outre, comme ce qui a été observé avec certains cas de contexte suicidaire de patients adultes (cf. rapport à deux ans), pour trois cas d'intoxication pédiatrique, le décès de l'enfant a été constaté au domicile avant toute possibilité d'intervention médicale. En dehors de ces 3 cas, le lieu de prise en charge médicale des enfants intoxiqués par la méthadone (figure n°3) permet d'estimer en partie la gravité des intoxications par ce médicament dont l'ingestion accidentelle par les enfants génère une proportion élevée d'hospitalisation en service spécialisé (respectivement 26 % et 23 % des cas avec la gélule et sirop) et en réanimation (respectivement 16 % et 14 % des cas avec la gélule et sirop).

Figure n°3 : Lieux de prise en charge des enfants exposés.



3.3 Evolution temporelle

Dans les conclusions du rapport intermédiaire après deux ans de suivi, il avait été souligné que le risque d'ingestion accidentelle était significativement plus élevé avec la forme gélule qu'avec la forme sirop malgré les faibles effectifs (p = 0,02) [1-2]. Dès le rapport intermédiaire après 4 années de surveillance, les données colligées ne conduisaient plus à une telle conclusion [3]. A la fin des 6 années d'étude, cette inversion de tendance se confirme comme le démontrent les données présentées dans le tableau n°4 et la figure n°4. Le risque relatif d'accident pédiatrique avec la forme gélule était effectivement plus élevé en début d'étude. Cependant, au cours des années qui ont suivi, ce risque relatif n'a cessé de décroitre et le sur risque constaté en début d'étude n'existe plus en fin de travail. Ce constat peut s'expliquer à la fois par une diminution du nombre de cas « gélule » (avec potentiellement, en début d'étude, un effet nouveauté à l'origine de plus de consultation auprès des centres antipoison), mais également par une augmentation des cas « sirop » déclarés au cours des dernières années de suivi.

Figure n°4 : Evolution annuelle du nombre de cas et du taux pour 1000 patients traités d'accident pédiatrique selon la forme galénique de méthadone (cas impliquant une méthadone belge ou luxembourgeoise exclus), France 2008-2014.

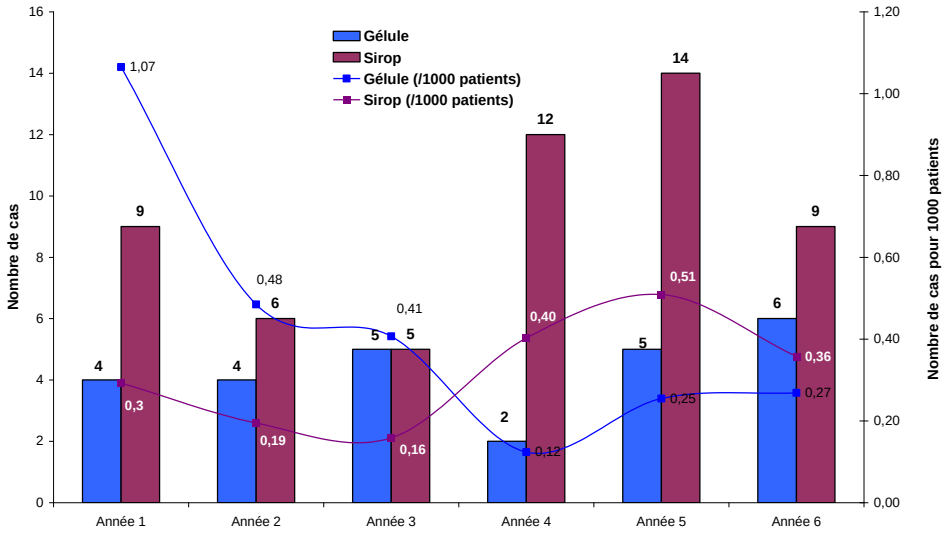


Tableau n°4 : Evolution annuelle du taux d'accident pédiatrique selon la forme galénique de méthadone pour 1000 patients traités, France 2008-2014.

* les cas impliquant une méthadone belge ou luxembourgeoise ont été ôtés		Expositions pédiatriques	Nombre moyen de patients traités	Taux pour 1000 patients traités	Risque gélule *vs* sirop : RR
Année 1	**Gélule***	**4**	**3 755**	**1,07**	**3,6**
	Sirop	**9**	**30 774**	**0,29**	**[1,1 – 11,8]**
Année 2	**Gélule**	**4**	**8 252**	**0,48**	**2,5**
	Sirop	**6**	**30 832**	**0,19**	**[0,7 - 8,8]**
Année 3	**Gélule***	**5**	**12 295**	**0,41**	**2,6**
	Sirop	**5**	**31 575**	**0,16**	**[0,7 - 8,9]**
Année 4	**Gélule***	**2**	**16 173**	**0,12**	**0,3**
	Sirop*	**12**	**29 823**	**0,40**	**[0,07 - 1,4]**
Année 5	**Gélule**	**5**	**19 645**	**0,25**	**0,5**
	Sirop	**14**	**27 510**	**0,51**	**[0,2 - 1,4]**
Année 6	**Gélule**	**6**	**22 359**	**0,27**	**0,8**
	Sirop	**9**	**25 178**	**0,36**	**[0,3 - 2,1]**

3.4 Facteurs de risque

- Provenance de la méthadone

Une particularité de cette étude sur les intoxications pédiatriques par la méthadone avait été soulignée dans le rapport à deux et quatre ans : le rôle non négligeable de la méthadone aussi bien gélule que sirop provenant du Benelux, et notamment de Belgique. D'après le tableau n°4 il est possible de constater que la méthadone obtenue en Belgique est impliquée dans 5 cas d'intoxication pédiatrique modérée à mortelle sur les 25 cas recensés (soit 20 %) avec cette molécule, au cours des 6 années d'étude. Il est à noter que pour l'ensemble de ces cas, la méthadone en cause était à un membre de la famille traité avec de la méthadone provenant de Belgique, et non d'un trafic depuis la Belgique.

Au cours des 2 dernières années d'étude, aucun nouveau cas d'intoxication induit par une méthadone provenant du Benelux n'a été observé. Les observations sont donc les mêmes que celles présentées dans le rapport intermédiaire à 4 an, et en conséquence, la proportion de cas graves après ingestion de méthadone belge diminue en fin d'étude par rapport aux données du rapport précédent.

Le fait que la méthadone d'origine belge ait été à l'origine d'intoxications en France peut en partie s'expliquer par le fait que les modalités de prescription et de délivrance de la méthadone dans ce pays voisin (régies par consensus depuis 1994[1] puis par des Arrêtés royaux d'exécution de la loi de 2002 en 2004 et 2006[2]) sont différentes et moins contraignantes que celles imposées en France. Parmi les différences les plus marquées et à titre d'exemple :

- en France la primo-prescription se fait uniquement dans les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou les services hospitaliers spécialisés tandis qu'en Belgique, la primo-prescription comme le suivi du traitement par méthadone peuvent être faits par un médecin généraliste, un centre d'accueil ou un centre spécialisé ;
- en France, la délivrance de méthadone nécessite la réalisation d'analyse urinaire à l'instauration du traitement puis est recommandée au cas par cas au cours du traitement, ce qui n'est pas le cas en Belgique ;
- en France, les spécialités à base de méthadone font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché pour des formes, dosages et conditionnements donnés. Ainsi un flacon de sirop de méthadone contient au maximum 60 mg de méthadone et une gélule contient au maximum 40 mg (les dosages plus élevés ne sont pas autorisés). En Belgique, la méthadone aussi bien en gélule qu'en flacon, est prescrite et délivrée sous forme de préparation magistrale sans limitation de quantité de méthadone. Lors de la délivrance, le pharmacien doit conditionner le sirop ou les gélules de méthadone en vrac dans un flacon muni d'un bouchon de sécurité.

[1] Conférence de consensus du 8 octobre 1994 "Traitement de substitution à la méthadone".
[2] AR du 19/03/04 réglementant le traitement de substitution (MB du 30/04/04), modifié par l'AR du 06/10/06 (MB du 21/11/06)

- en France la durée de prescription est limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée par périodes de 7 jours sauf si le prescripteur mentionne sur l'ordonnance « délivrance en une seule fois », tandis qu'elle peut être plus longue en Belgique. Ainsi les patients se procurant de la méthadone en Belgique n'ont pas l'obligation de revenir au moins toutes les 2 semaines, à la fois vers le prescripteur, mais aussi vers le pharmacien.

Ainsi, en Belgique, l'obtention de méthadone est soumise à moins de contrainte qu'en France et les gélules obtenues sont susceptibles de contenir des quantités supérieures de substance active par unité (cf. gélules belges à 130 mg de méthadone à l'origine du cas avec séquelles neurologiques définitives survenu en juillet 2008, voir annexe 1 et référence [7]). Cette étude souligne donc le problème induit par le fait que des patients français vont se fournir en méthadone dans les pays limitrophes, dont le Luxembourg et la Belgique. Ainsi, la situation apparaît peu satisfaisante puisque les précautions strictes, prises sur le territoire national dans le but de limiter les risques d'intoxication, sont mises à mal dans le cas où la méthadone est obtenue avec un moindre contrôle à l'étranger. Les données présentées dans le tableau n°5 montrent que ce problème concerne essentiellement les intoxications par la forme gélule de méthadone (la méthadone d'origine belge est impliquée dans 20 % des cas d'intoxication pédiatrique modérée à mortelle par la méthadone toutes formes confondues au cours des 6 années d'étude en France, mais surtout dans 57 % des mêmes cas induits par la forme gélule). Cela peut s'expliquer par le fait, qu'en Belgique, la forme gélule est autorisée depuis plus longtemps qu'en France (1994 *versus* 2008) et que sa prescription est largement prédominante par rapport à la forme sirop. Ainsi des cas d'intoxications pédiatriques graves ont déjà été rapportés par des équipes de toxicologues belges [7].

Tableau n°5 : Rôle des médicaments d'origine belge ou luxembourgeoise dans les intoxications pédiatriques de sévérité modérée, graves ou mortelle.

	Méthadone AP-HP® gélule	Méthadone AP-HP® sirop	Deux formes confondues
Intoxications modérées ou graves ou mortelles (n = 25) : % de médicament belge ou luxembourgeois (médicament belge/nombre de cas total)	57 % (4/7)	5,6 % (1/18)	20 % (5/25)
Intoxications graves ou mortelles (n = 8) : % de médicament belge ou luxembourgeois (médicament belge/nombre de cas total)	100 % (2/2)	0 % (0/6)	25 % (2/8)

- Rôle de la réaction immédiate des parents

Un aspect majeur qui, dès les résultats préliminaires des rapports intermédiaires [1 – 3], avait suscité beaucoup d'intérêt auprès des autorités sanitaires et du laboratoire, est lié au rôle important d'une réaction immédiate et adaptée des parents lors d'une ingestion accidentelle pédiatrique de méthadone. Le tableau n°6 permet de souligner que les 5 décès colligés lors des 6 années d'étude ont été observés après une absence de réaction des parents présents. Inversement, sur 17 cas d'évolution favorable d'une intoxication pédiatrique modérée à grave, 15 enfants ont été pris en charge rapidement grâce à une réaction immédiate des parents. La réactivité des parents est donc un facteur majeur de modulation des risques, ce qui fut une des conclusions des rapports intermédiaires.

Tableau n°6 : Rôle de la réaction immédiate des parents dans les intoxications pédiatriques modérées, graves ou mortelles

Intoxications modérées ou graves ou mortelles		Méthadone AP-HP® gélule (n = 7)	Méthadone AP-HP® Sirop (n = 18)	Deux formes confondues (n = 25)
Réaction immédiate des parents oui/non	Avec bonne évolution	4/1	11/1	15/2
	Avec mauvaise évolution* (dont évolution fatale)	1/1 (0/1)	0/6 (0/4)	1/7 (0/5)

*mauvaise évolution = séquelles neurologiques ou décès

En considérant l'ensemble de la série de cas inclus (2008 – 2014 ; n = 75 cas inclus), les délais moyen et médian de prise en charge sont respectivement de 47 et 45 minutes (délais variant de 20 à

120 minutes). Ces délais ne diffèrent pas selon la forme galénique (délais moyens et médians respectivement égaux à 48 et 45 minutes pour la forme gélule *versus* 46 et 45 minutes pour la forme sirop).

3.5 Impact de la campagne de communication

Se basant sur les résultats précédents, les laboratoires Bouchara-Recordati en accord avec l'Ansm ont mis au point, puis ont organisé, *via* les prescripteurs, la distribution aux patients de feuillets d'information (Annexe 2) sur le risque mortel en cas d'ingestion pédiatrique de méthadone et cela, dès octobre 2011. Ces feuillets d'information ont par la suite (autorisation en Septembre 2013) été déclinés sous forme d'affiche destinées aux CSAPA où la méthadone est primo-prescrite et aux Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usagers de drogues (CAARUD), structures prenant en charge la population cible de l'information. L'objectif était (et reste actuellement) de sensibiliser les patients traités par méthadone qui sont aussi des parents ou qui sont amenés à avoir des enfants à leur domicile, sur le fait que leur traitement quotidien représente un risque majeur pour leurs enfants.

La distribution des feuillets d'information ayant débuté en octobre 2011, soit 3,5 ans après le début de la présente étude prospective, l'impact de cette campagne d'information sur la réactivité des parents a été étudié. Cet impact a été analysé en comparant les trois paramètres suivants avant et après le travail d'information suscité :

- taux de cas d'exposition pédiatrique pour 1000 patients traités ;
- gravité des cas (proportion de cas modérés à mortels) ;
- délai de « prise en charge » (délai entre l'ingestion accidentelle de méthadone par l'enfant et la prise en charge médicale).

- Taux de cas d'exposition pédiatrique pour 1000 patients traités

Afin de ne pas considérer les cas pour lesquels, on peut supposer qu'une campagne d'information réalisée lors de la prescription aura été sans effet, les cas avec de la méthadone belge ou luxembourgeoise et les cas de contexte criminel ou de maltraitance ont été exclus.

Après la campagne d'information, une diminution statistiquement significative du nombre de cas pour 1000 patients traités est observée pour la forme gélule, uniquement. *A contrario*, aucune différence n'est rapportée pour la forme sirop ou pour les deux formes confondues (tableau n°7).

Tableau n°7 : Taux de cas d'exposition pédiatrique pour 1000 patients traités avant et après la campagne d'information auprès des patients débutée en octobre 2011 (en excluant le cas de maltraitance, le cas de contexte criminel et les cas avec de la méthadone belge ou luxembourgeoise).

		Expositions pédiatriques	Nombre moyen de patients traités au cours de la période considérée	Taux pour 1000 patients traités	Risque après *vs* avant : RR
Gélule	Avant Octobre 2011	14	8 984	1,56	0,4 [0,2 - 0,8]
	A partir d'Octobre 2011	11	20 045	0,55	
Sirop	Avant Octobre 2011	28	31 027	0,90	1,1 [0,6- 1,8]
	A partir d'Octobre 2011	26	26 975	0,96	
Les 2 formes	Avant Octobre 2011	42	40 011	1,05	0,7 [0,5- 1,2]
	A partir d'Octobre 2011	37	47020	0,79	

- Gravité des cas

De la même manière, si la gravité semble avoir diminué pour la forme gélule (estimé au travers de la proportion de cas modérés à mortels, en excluant les cas de maltraitance ou de contexte criminel) après la campagne de communication, ce n'est pas le cas pour la forme sirop, dont la proportion d'intoxications modérées à mortelles est identique (tableaux n°8 et n° 9, selon l'inclusion ou non des cas avec de la méthadone belge et des cas de contexte criminel ou de maltraitance).

Tableau n°8 : Proportion d'intoxications modérées à mortelles avant et après la campagne d'information auprès des patients débutée en octobre 2011 (série complète).

	Avant octobre 2011 (3,5 ans d'étude)			Après octobre 2011 (2,5 ans d'étude)		
	n	n cas modérés à mortels	% de cas modérés à mortels	n	n cas modérés à mortels	% de cas modérés à mortels
Méthadone gélule (N = 31)	20	7	35 %	11	0	0 %
Méthadone sirop (N = 56)	29	8	28 %	27	10	37 %
Toutes formes (N = 87)	49	15	31 %	38	10	26 %

Afin de ne pas considérer les cas pour lesquels, on peut supposer qu'une campagne d'information réalisée lors de la prescription aura été sans effet, les cas avec de la méthadone belge ou luxembourgeoise et les cas de contexte criminel ou de maltraitance ont été exclus.

Tableau n°9 : Proportion d'intoxications modérées à mortelles avant et après la campagne d'information auprès des patients débutée en octobre 2011 (en excluant le cas de maltraitance, le cas de contexte criminel et les cas avec de la méthadone belge ou luxembourgeoise).

	Avant octobre 2011 (3,5 ans d'étude)			Après octobre 2011 (2,5 ans d'étude)		
	n	n cas modérés à mortels	% de cas modérés à mortels	n	n cas modérés à mortels	% de cas modérés à mortels
Méthadone gélule (N = 24)	13	2	15 %	11	0	0 %
Méthadone sirop (N = 54)	28	7	25 %	26	9	35 %
Toutes formes (N = 78)	41	9	22 %	37	9	24 %

Ainsi, l'hypothèse selon laquelle l'augmentation des cas « sirop » au cours des 2 dernières années de suivi serait une conséquence de la campagne d'information faite auprès des parents/patients (qui désormais plus conscients du risque appelleraient les secours pour des expositions de faible risque) ne peut être ni confirmée, ni infirmée par les résultats obtenus pour la forme sirop puisque la différence de gravité des cas n'est pas statistiquement significative avant et après la campagne de communication.

- Délai de prise en charge

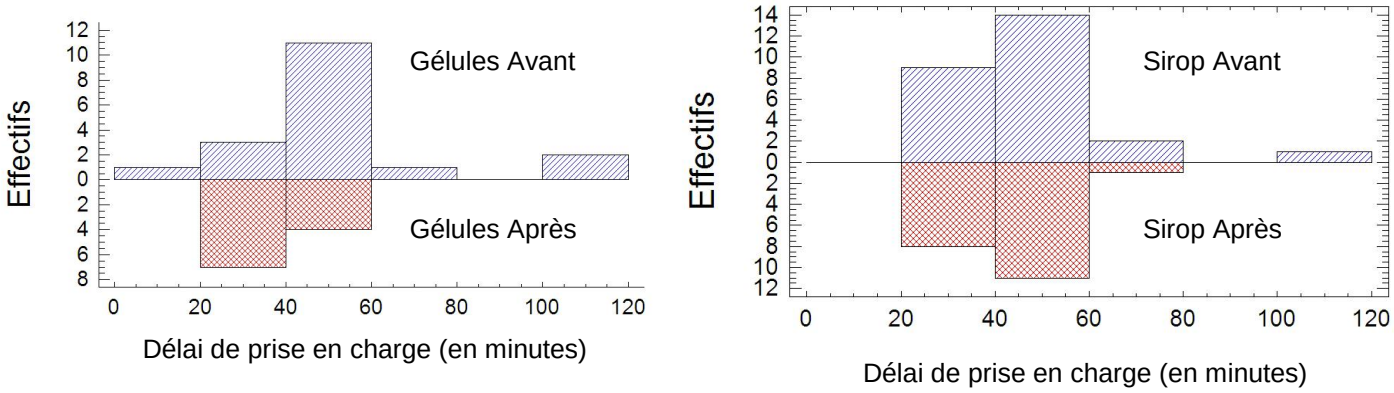
En comparant les délais de prise en charge sur la période pré- et post campagne de communication (soit avant et après octobre 2011), il apparaît que les délais sont statistiquement inférieurs après la campagne pour la forme gélule, mais non différents pour la forme sirop et pour les deux formes confondues (tableau n° 10 et figure n°5). Les cas pour lesquels il n'y a pas eu de prise en charge médicale et les cas de contextes criminels ont été exclus.

Tableau n°10 : Délai moyens et médians entre l'ingestion de méthadone et la prise en charge médicale avant et après la campagne d'information auprès des patients débutée en octobre 2011. Les cas ont été exclus lorsqu'il n'y a pas eu de médicalisation ou lors de contextes criminels.

	Avant octobre 2011 (3,5 ans d'étude)			Après octobre 2011 (2,5 ans d'étude)			Significativité (p)*
	n (exclusions)	Moyenne (minutes)	Médiane (minutes)	n (exclusions)	Moyenne (minutes)	Médiane (minutes)	
Méthadone gélule	18 (2)	54	50	11 (0)	38	40	0,01
Méthadone sirop	26 (3)	48	45	20 (7)	44	45	0,86
Toutes formes	44 (5)	50	45	31 (7)	42	45	0,06

*test de Mann Whitney

Figure n°5 : Comparaison de la distribution des délais entre l'ingestion de méthadone et la prise en charge médicale avant et après la campagne d'information débutée en octobre 2011, pour la forme gélule et la forme sirop. Les cas ont été exclus lorsqu'il n'y a pas eu de médicalisation ou lors de contextes criminels.



- Déductions

Les données obtenues après 6 années de commercialisation de la forme gélule tendent à montrer que les mesures d'information se sont avérées efficaces essentiellement pour la forme gélule, mais pas pour la forme sirop. On peut cependant souligner un effet bénéfique chez les patients traités par la forme sirop puisqu'aucun cas d'enfant ayant été capable d'ouvrir lui-même un flacon de sirop « child proof » n'a été colligé entre 4 et 6 ans de suivi. Cela laisse donc penser qu'aucun flacon n'a été laissé à la disposition d'un enfant (ce qui a été plusieurs fois le cas entre 0 et 3 ans de suivi).

Néanmoins, l'ensemble de ces résultats est à considérer avec prudence au vu du faible nombre de cas par sous groupe d'analyse.

De plus, une étude sur l'impact de la campagne de sensibilisation a été conduite par le laboratoire commercialisant la méthadone, à la demande de l'ANSM. Ainsi, à partir de juin 2012, 16 médecins ont complété puis retourné un total de 163 questionnaires adressés à des patients traités par méthadone et ayant des enfants au foyer (plus ou moins régulièrement) et emportant leur traitement à domicile. Les conclusions de cette enquête ont été que l'information distribuée aux patients/parents permettait de faire prendre conscience ou d'améliorer la prise de conscience de la population cible vis-à-vis du risque pédiatrique. Ces résultats ont été rendus publics en 2014 dans la revue Le Flyer, (Herbert C et collaborateurs, Evaluation de la campagne de sensibilisation des usagers recevant un traitement par la méthadone (sirop ou gélule) dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (risque d'intoxication pédiatrique accidentelle). Le Flyer, 54 : 4-9).

Les résultats du laboratoire doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où les coordonnées des médecins contactés étaient connues du laboratoire, qu'une surreprésentation des médecins exerçant dans le Nord et l'Est est observée, que seulement 3 médecins exerçaient en ville et que le taux de refus de participation par les médecins et les patients est inconnu. Par ailleurs, le comité technique des CEIP du 17 janvier 2013 a estimé que l'étude avait été conduite trop tôt (juin 2012) pour évaluer l'impact de la campagne d'octobre 2011 à partir des données de notifications.

3.6 Discussion générale

Après 6 ans d'étude, cette enquête permet de souligner que la méthadone est bien un médicament qui expose à un important risque d'intoxication pédiatrique potentiellement mortelle (avec une proportion de cas mortels de 5,7 % alors qu'une étude récente du CAPTV de Marseille a montré que, tout âge confondu, et sur 11 années d'expérience générale de ce service de toxicologie clinique, seulement 0,1 ‰ des accidents domestiques et 0,3 ‰ des erreurs thérapeutiques sont à l'origine d'intoxication mortelle [8]).

Ce risque existe avec la **forme sirop** qui pose un problème que cette étude a mis en évidence : les enfants de moins de 3 ans peuvent être capables d'ouvrir les bouchons sécurisés de méthadone sirop (8 cas sur les 56 cas « sirop » de notre série). Ce bouchon de sécurité, qui a dû permettre d'éviter un grand nombre d'expositions pédiatriques, est cependant faillible et ce, d'autant plus que les parents rassurés par sa présence peuvent peut être laisser plus facilement les enfants jouer avec le flacon. Toutefois, depuis le dernier rapport à 4 ans de suivi, il n'y a plus eu de cas d'ouverture du flacon par un enfant.

Concernant les intoxications pédiatriques avec la **forme gélule**, notre étude montre l'efficacité attendue du blister « child proof », puisqu'en 6 ans, aucun cas d'exposition d'enfant ayant pu venir à bout de ce conditionnement de sécurité n'a été rapporté. Cependant, l'effet paradoxal de cette sécurité est que, plusieurs utilisateurs adultes, lassés des efforts à faire à chaque prise, retirent plusieurs ou l'ensemble des gélules des blisters en une seule fois et laissent ainsi les gélules hors protection (et donc accessibles aux enfants, comme ce fut très souvent le cas dans notre étude). Expliquer aux patients traités le rôle préventif majeur du blister « child proof » est donc une action dont on comprend bien l'importance au vu des résultats de notre étude.

En effet, dès la fin de la seconde année d'étude, les résultats préliminaires mettaient en évidence le caractère indispensable de la bonne information des patients traités qui sont aussi des parents ou sont susceptibles de côtoyer des enfants. Après la prise en compte des alertes qui ont suivi le rapport intermédiaire à 2 ans, les laboratoires qui commercialisent la méthadone ont effectué, en accord avec l'Ansm, un travail d'information et de sensibilisation des patients/parents. Selon une étude d'impact menée par le laboratoire commercialisant la méthadone, ce travail a été efficace sur la sensibilisation des parents. Si ces données semblent confirmées par notre présente étude pour la forme gélule, ce n'est en revanche pas le cas pour la forme sirop. En effet, pour la forme sirop, la campagne d'information menée ne semble pas avoir influencé de façon bénéfique les deux paramètres considérés (gravité des cas et délai de prise en charge). Cette dichotomie peut potentiellement s'expliquer par une différence en termes de :

- profil de patients, liée aux différences de condition de prescription et de délivrance entre les deux formes galéniques, puisque la forme gélule ne peut être prescrite que chez des patients stabilisés ;
- délivrance de l'information (même si les feuillets ont été réalisés pour les deux formes galéniques) ;
- la mauvaise connaissance de la population de patients traités par méthadone dans notre pays, comme le souligne une publication récente [9].

Néanmoins, ces résultats sont à nuancer du fait du nombre restreint de cas pour chaque sous groupe d'analyse.

Désormais, il paraît indispensable que les prescripteurs des deux formes galéniques de méthadone recherchent la présence d'enfants en bas âge au domicile ou dans l'entourage des patients traités. En cas de réponse positive, une information courte mais explicite sur le risque potentiellement mortel en cas d'ingestion par un jeune enfant doit être délivrée. Cette information a pour but d'éviter les intoxications graves de jeunes enfants qui peuvent résulter de la négligence de parents. Il apparaît également indispensable que ces mesures d'information et de communication soient réitérées, de façon régulière, afin de sensibiliser tout nouveau patient et d'insister à nouveau pour tout patient déjà traité. Au-delà des actions de communication actuellement mises en œuvre, il pourrait être envisagé :

- d'élargir la cible des destinataires (notamment les pharmaciens), par le biais d'un point d'information sur le site internet de l'ANSM ;
- de mettre à disposition les feuillets sur le risque d'intoxication pédiatrique sur le site internet de l'ANSM, afin que chaque acteur impliqué puisse en disposer aisément et en permanence.

Par ailleurs, il faut insister sur le fait que l'intérêt de la décision initiale de limiter la dose de méthadone à 40 mg maximum par gélule a été plus que confortée par les observations mettant en cause les gélules fabriquées en Belgique avec des dosages bien plus élevés. Ce problème est connu en Belgique avec, pour exemple, une publication récente d'équipes belges décrivant un cas en tout point similaire à ce que nous avons observé lors d'ingestion d'une gélule avec de telles doses élevées de principe actif [7].

4. CONCLUSION

Au cours des 6 années de suivi prospectif des expositions pédiatriques par les deux formes de méthadone disponibles en France (sirop et gélule) par le réseau de Toxicovigilance en collaboration avec les autres réseaux de vigilance (Addictovigilance et Pharmacovigilance), 87 cas d'exposition d'enfants à ce médicament ont été colligés. Ces résultats ont été présentés dès la fin de cette étude au sein de plusieurs commissions de l'Ansm (Commission d'autorisation de mise sur le marché en 1° partie d'étude, Comité technique des CEIP et Commission des stupéfiants et psychotropes). Ce rapport permet d'une part de souligner la gravité des intoxications pédiatriques à la méthadone (5 décès pédiatriques au cours de l'étude sur 87 dossiers, proportion extrêmement élevée par rapport aux intoxications médicamenteuses accidentelles pédiatriques avec d'autres médicaments, y compris d'autres psychotropes), et d'autre part de confirmer que la forme gélule ne paraît pas entraîner plus de risque que la forme sirop, qui est commercialisée depuis 1995.

Par ailleurs, cette étude a été rendue possible grâce au travail effectué par les unités de réponse téléphonique en urgence des CAPTV français, où ont été colligées l'essentiel des observations. Une publication américaine récente va dans le même sens et insiste sur le rôle central des CAPTV américains dans le recueil des cas et d'évaluation de la gravité des intoxications par la méthadone [10].

BIBLIOGRAPHIE

1. de Haro L. Méthadone AP-HP® gélule et sirop. Rapport après une année de commercialisation de la forme gélule, Comité de coordination de toxicovigilance, Institut de veille Sanitaire, 2009. http://www.centres-antipoison.net/CCTV/rapport_CCTV_Methadone_2009.pdf.
2. de Haro L. Méthadone AP-HP® gélule et sirop. Rapport après 24 mois de commercialisation de la forme gélule, Comité de coordination de toxicovigilance, Institut de veille Sanitaire, 2010. http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Methadone_a_2_ans_2010.pdf
3. de Haro L. Intoxications pédiatriques par la Méthadone AP-HP® gélule et sirop. Rapport intermédiaire après 4 années de commercialisation de la forme gélule, Comité de coordination de toxicovigilance, Institut de veille Sanitaire, 2013. http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Methadone_Pediatrie_VF_Octobre_2012.pdf
4. de Haro L, Gazin V, Aymard I, Blanc-Brisset I, Saviuc P. Suicide attempts with Methadone in France: a 2 years national survey since the availability of capsules in 2008. Abstract in : *Clin Tox (Phila),* 2011, 49 : 201.
5. Glaizal M, Gazin V, Aymard I, Messina-Gourlot C, Richard N, Mallaret M, Saviuc P, de Haro L. Suicidal methadone poisoning in adults in France: findings of the toxicovigilance network after two years of participation in the risk management program for the capsule form. *Clin Toxicol (Phila),* 2012, 50(9) : 841-846.
6. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1998, 36 : 205-213.
7. Delvau N, Detaille T, Hantson P. Ingestion accidentelle de méthadone chez un enfant de 11 mois. *Ann Fr Méd Urgence,* 2011, 1 : 218-219.
8. Glaizal M, Schmitt C, Tichadou L,, Hayek-Lanthois M, DeHaro L. Réponse à l'urgence et toxicovigilance : bilan de 11 ans de consultations du centre antipoison de Marseille (2002—2012). *Toxicologie Analytique & Clinique*, 2014, 26 : 87—98.
9. Poloméni P, Pachabezian V, Pequart C, Glauzy C, Bouthillon-Heitzmann P. Evolution de patients traités par méthadone en médecine générale. *Presse Méd*, 2013, 42(12) : 1660-1662.
10. Dasgupta N, Davis J, Funk MJ, Dart R. Using Poison Centre exposure calls to predict methadone poisoning deaths. *PLoS ONE*, 2012, 7(7): e41181.

ANNEXE 1 : Détails des observations des expositions pédiatriques à la méthadone du 15/04/2008 au 15/04/2014.

Tableau résumant les dossiers pédiatriques de Toxicovigilance PGR Méthadone entre le 15/04/2008 et le 15/04/2014.
Abréviations et acronymes : M = sexe masculin, F = sexe féminin, ATCD = antécédents, DSI = dose supposée ingérée, en Q ? = en quantités inconnues, DC = décès, G = guérison, J = jours, H = heures.

La couleur des cellules du tableau varie en fonction de la gravité du cas selon la grille de cotation suivante :

Pas d'intoxication ou intoxication minime
Intoxication modérée
Intoxication grave
Intoxication mortelle

Formes galéniques	Patients	DSI mg	Toxiques associés	Signes cliniques	Prise en charge	Evolution
Méthadone AP-HP® gélule	F, 2,5 ans	5	0	0	Consultation médicale	G
	F, 4 ans	130	0	Coma, myosis, collapsus, IDM postéro-apical, dépression respiratoire	Réanimation (Naloxone, intubé / ventilé)	Séquelles : cécité corticale, syndrome tétrapyramidal
	M, 3 ans	1	0	Agitation	Urgences	G en 2 H
	M, 2 ans	1	0	0	Urgences	G
	M, 4 ans	1	0	0	Urgences	G
	M, 1,5 ans	40	0	0	Pédiatrie	G
	M, 2,5 ans	10	0	0	Pédiatrie	G
	F, 1,5 ans	80	0	Myosis, somnolence, dépression respiratoire	Pédiatrie	G en 2 J
	M, 1,5 ans	40	0	Myosis, somnolence, coma, dépression respiratoire	Pédiatrie	G en 2 J
	F, 1,5 ans	105	0	Coma tardif (Glasgow 13)	Pédiatrie	G en 3 J
	M, 1,5 ans	40	0	Convulsions, coma	Réanimation	G en 5 J
	F, 1,5 ans	40	0	0	Pédiatrie	G en 12 H
	F, 1 an	40	0	0	Pédiatrie	G en 6 H
	F, 1,5 ans	40	0	0	Urgences	G en 2 H
	F, 1 an	65	0	0	Urgences	G en 2 H
	M, 1 an	5	0	Somnolence, agitation, myosis	Pédiatrie	G en 12 H
	F, 1 an	2	0	0	Urgences	G en 6 H
	F, 1 an	2	0	0	Urgences	G en 6 H
	M, 10 mois	180	0	Coma, cyanose, dépression respiratoire	Réanimation	G en 5 J
	M, 13 mois	160	0	Coma, dépression respiratoire	Domicile	Décès constaté aux urgences
	M, 1,5 ans	?	0	0	Urgences	G
	M, 3 ans	?	0	0	Urgences	G
	F, 17 ans	10	0	Somnolence	Urgences	G en 5H
	M, 2 ans	2	0	0	Urgences	G
	F, 2 ans	?	0	0	Urgences	G
	F, 10 ans	?	0	0	Urgences	G
	M, 1 an	1	0	0	Urgences	G
	M, 1 an	10	0	Somnolence, myosis	Urgences	G en 24H
	F, 1 an	40	0	Somnolence	Réanimation	G en 48H
	M, 2 ans	5	0	0	Réanimation	G
	F, 2 ans	1	0	0	Urgences	G
	Total Méthadone AP-HP® gélule 31 dossiers dont **5** intoxications modérées, **1** intoxication grave et **1** intoxication mortelle					

Formes galéniques	Patients	DSI mg	Toxiques associés	Signes cliniques	Prise en charge	Evolution
Méthadone AP-HP® sirop	M, 1,5 ans	< 5	0	0	Urgences	G
	M, 2 ans	< 5	0	0	Urgences	G
	M, 5 ans	< 5	Héroïne et amphét	Somnolence, vomissements, hypoTA, diarrhée	Pédiatrie	G en 2 J
	F, 2 ans	15	0	Somnolence, myosis, bradypnée	Pédiatrie	G en 2 J
	F, 2,5 ans	40	0	Somnolence, pauses respiratoires	Pédiatrie	G en 2 J
	F, 2 ans	20	0	Myosis	Réanimation	G en 2 J
	F, 13 ans	1	0	0	Collège	G
	M, 15 ans	1	0	0		G
	F, 14 ans	< 5	0	Céphalées, somnolence, vomissements, tremblements	Urgences	G en 12 H
	M, 1,5 ans	<5	0	Myosis	Pédiatrie	G en 6 H
	F, 2 ans	<5	0	0	Domicile	G
	F, 1,5 ans	<5	0	0	Pédiatrie	G
	F, 1 an	15	0	0	Urgences	G
	F, 1,5 ans	20	0	Somnolence	Urgences	G en 24 H
	M, 3 ans	<5	Myolastan	Somnolence, ataxie, vomissement	Pédiatrie	G en 12 H
	F, 5 ans	15	0	Coma, myosis, cyanose, dépression respiratoire	Réanimation	G en 24 H
	F, 4 ans	60	0	Coma, dépression respiratoire	Urgences	Décès constaté aux urgences
	F, 4 ans	?	Antidépresseur tricyclique	Délire, agitation, désorientation, tachycardie, mydriase	Pédiatrie	G en 24 H
	M, 1,5 ans	?	0	Coma, convulsion, apnées	Pédiatrie	G en 24 H
	F, 2 ans	?	0	0	Urgences	G
	F, 2 ans	40	0	Myosis, coma, apnées	Réanimation pédiatrique	G en 48 H
	F, 13 ans	60	0	Coma, apnées	Réanimation pédiatrique	G en 48 H
	F, 1,5 ans	?	0	0	Urgences	G
	M, 2,5 ans	?	0	Myosis, somnolence	Urgences	G en 12 H
	F, 2 ans	20	0	Vomissements, somnolence, myosis	Pédiatrie	G en 12 H
	F, 2 ans	?	0	0	Urgences	G
	M, 13 ans	35	0	Somnolence	Urgences	G en 6 H

	Patients	DSI mg	Toxiques associés	Signes cliniques	Prise en charge	Evolution
Méthadone AP-HP® sirop	M, 2,5 ans	?	0	0	Urgences	G
	F, 2 ans	10	0	0	Urgences	G
	F, 10 mois	10	0	0	Urgences	G
	F, 2,5 ans	5	0	0	Urgences	G
	F, 15 mois	2	0	0	Urgences	G
	M, 2,5 ans	5	0	Myosis	Urgences	G en 6 H
	M, 1,5 ans	?	0	0	Urgences	G
	M, 12 ans	5	0	Somnolence	Pédiatrie	G en 6 H
	M, 4 ans	40	0	Vomissements, somnolence, apnées	Pédiatrie	G en 24 H
	M, 5 ans	40	0	Vomissements, somnolence, apnées	Pédiatrie	G en 24 H
	M, 1 an	?	0	Coma, apnées	Domicile	Décès constaté au domicile
	F, 3 ans	?	0	Coma, apnées	Domicile	Décès constaté au domicile
	F, 2 ans	2	0	0	Urgences	G
	F, 3 ans	10	0	Somnolence	Réanimation pédiatrique	G en 12 H
	M, 11 ans	?	0	Myosis, vomissements, coma, défaillance cardiaque	Réanimation pédiatrique	Séquelles neurologiques
	M, 8 ans	?	0	Coma, apnées	Domicile	Décès constaté au domicile
	F, 7 jours	20	0	Coma, apnées	Réanimation pédiatrique	Séquelles neurologiques
	F, 12 ans	?	0	Myosis, somnolence, apnées	Réanimation pédiatrique	G en 24 H
	M, 3 ans	1	0	0	Urgences	G
	F, 16 mois	?	0	Somnolence, bradypnée	Réanimation pédiatrique	G en 24 H
	F, 2 ans	1	0	0	Urgences	G
	F, 2 ans	?	0	0	Urgences	G
	M, 3,5 ans	10	0	Myosis, bradypnée	Urgences	G en 12 H
	M, 2 ans	?	0	0	Urgences	G
	F, 1,5 ans	1	0	0	Urgences	G
	F, 14 ans	?	0	Somnolence	Domicile	G en 24 H
	F, 17 ans	?	0	Somnolence	Domicile	G en 24 H
	M, 15 ans	?	0	Somnolence	Domicile	G en 24 H
	M, 17 ans	?	0	Somnolence	Domicile	G en 24 H
	Total Méthadone AP-HP® sirop 56 dossiers dont **12** intoxications modérées, **2** intoxications graves et **4** intoxications mortelles					

ANNEXE 2 : Feuillets d'information sur les risques d'intoxication pédiatrique avec la méthadone fournis aux patients traités et produits par les laboratoires Bouchara-Recordati (délivrés aux patients à partir d'Octobre 2011).

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

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

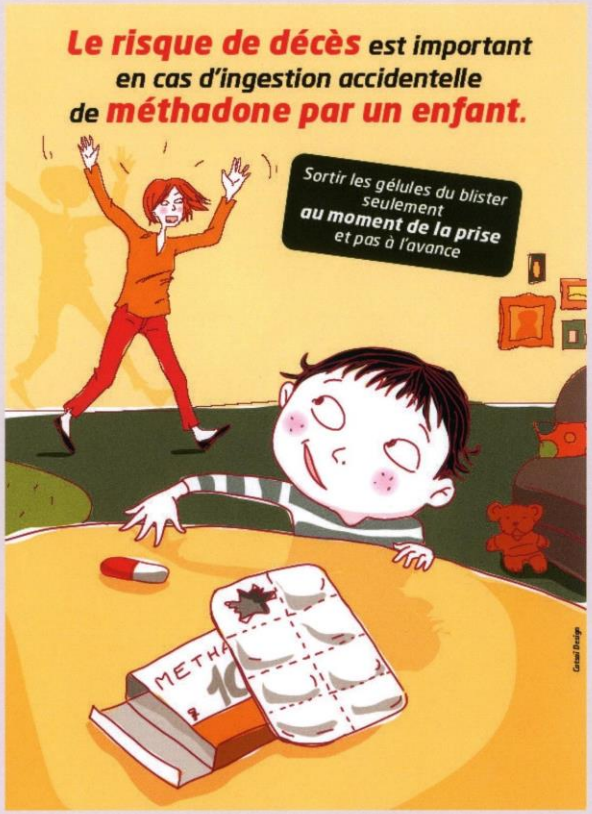
Ainsi, pour éviter tout risque d'accident :

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

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

Si vous pensez qu'un enfant ou un adulte a pris accidentellement une ou des gélules de Méthadone, contactez IMMEDIATEMENT un service d'urgence : 15 (SAMU), 18 (POMPIERS) ou 112 (TOUTES URGENCES médicales, incendie, sécurité).
Essayer de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours.
La période critique se situe 1 à 4 heures après la prise. Les signes d'intoxication ne surviennent pas immédiatement après une prise et leur absence, en cas de prise avérée ou suspectée, ne doit pas être considérée comme rassurante.

Chaque gélule contient des agents gélifiants qui rendent très difficile sa transformation en un liquide injectable. En cas de tentative d'injection, vous prenez le risque de détériorer vos veines, et de mettre votre vie en danger.
En cas de mésusage, votre médecin pourra suspendre la prescription de ces gélules de méthadone et vous prescrire à nouveau le sirop de méthadone ou un autre traitement de substitution.



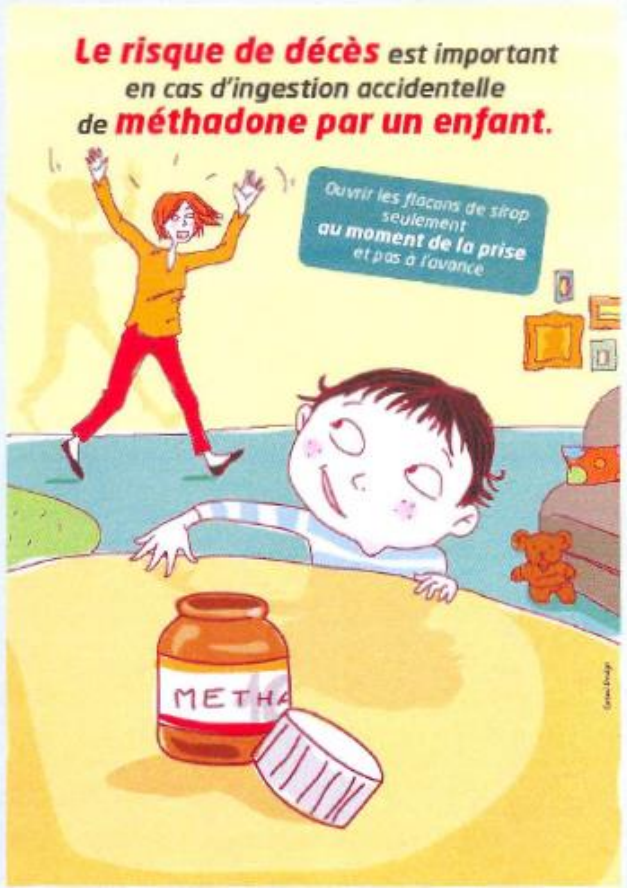
Votre médecin vous a prescrit de la méthadone sous forme de sirop. Ce médicament vous est destiné, et à vous seulement.

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

Depuis la mise à disposition de la méthadone, 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.
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.