COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAPTV Paris)
Secrétariat : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)
CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse,
MSA, Ansm, Anses, InVS, DGS

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

Rapport intermédiaire après 4 années de commercialisation de la forme gélule

Rapport fait à la demande de l'Ansm

Octobre 2012

Rapporteur :

Luc de Haro, CAPTV de Marseille

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

Groupe de travail « Médicament »

Coordination : Cyndie Picot (Ansm)
Experts : Samy Babai (CRPV Henri Mondor), Irène Bidault (Ansm), Patricia Boltz (CAPTV Nancy), Alexandra Boucher (CEIP-A Lyon), Florence Cardona (Ansm), Luc Ferrari (CAPTV Nancy), Nicolas Franchitto (CAPTV Toulouse), Luc de Haro (CAPTV Marseille), Valérie Gibaja (CEIP-A Nancy), Sixtine Ginisty (CRPV Paris), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Corine Pulce (CAPTV Lyon), Antoine Villa (CAPTV Paris).

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : Patricia Boltz, Alexandra Boucher, Marie-Anne Courné, Robert Garnier, Valérie Gibaja, Sixtine Ginisty, Laurence Lagarce, Corine Pulce, Sandra Sinno-Tellier.
- validé par le GT médicament le : 09 novembre 2012.
- validé par la cellule opérationnelle le : 23 novembre 2012.
- validé par le CCTV le : 06 décembre 2012.

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..... 7

3.1 Circonstances des expositions pédiatriques..... 7

3.2 Gravité des expositions pédiatriques 8

3.3 Facteurs de risque..... 9

3.4 Ajustement sur le nombre de patients traités..... 10

3.5 Discussion générale 12

4. CONCLUSION 13

BIBLIOGRAPHIE.....13

ANNEXE 1 : Détails des observations des expositions pédiatriques à la méthadone du 15/04/2008 au 15/04/2012.....14

ANNEXE 2 : Feuillets d'information sur les risques d'intoxication pédiatrique avec la méthadone fournis aux patients traités et produit par les laboratoires Bouchara-Recordati. .18

GLOSSAIRE

Ansm	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
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
CTV	: Centre de toxicovigilance
DSI	: Dose supposée ingérée
PGR	: Plan de gestion de risque
RR	: Risque relatif

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.

Au cours des 4 années (15 avril 2008 – 15 avril 2012), un total de 53 cas d'exposition pédiatrique ont été colligés, 20 avec la forme gélule et 33 avec la forme sirop. Il n'existe pas de différence entre les deux formes de méthadone, concernant la gravité des intoxications et le lieu de leur prise en charge. Ces données montrent que les intoxications pédiatriques avec de la méthadone sont graves et potentiellement mortelles quelle que soit la forme galénique du produit. Une notion importante concerne le rôle majeur de la méthadone d'origine belge qui est à elle seule impliquée dans 5 cas d'intoxication modérée à mortelle sur les 15 colligées au cours des 4 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 à défaut dans huit 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 avec les patients traités avec la forme sirop. Au cours des 4 années d'étude, ce sur risque a progressivement diminué et n'existe plus au cours de la 4ème étude. Il est donc possible de souligner qu'au bout de 4 années d'étude, il n'existe plus de différence entre les 2 formes de méthadone concernant le risque de survenue d'accident pédiatrique.

Ces résultats ont été présentés depuis 2010 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 données pédiatriques démontrent 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. Il a donc été proposé de poursuivre le suivi prospectif de pédiatrie jusqu'en avril 2014 et ce afin de vérifier si les mesures mises en place par l'Ansm et le laboratoire (alerter et informer les autorités belges, effectuer un travail nécessaire de formation des patients traités par la méthadone qui sont aussi des parents) se sont avérées efficaces.

1. CONTEXTE

Depuis la commercialisation de la forme gélule de méthadone le 15 avril 2008 (dosages disponibles 1mg, 5mg, 10mg, 20mg et 40 mg), un plan de gestion des risques (PGR) impliquant le comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) a été mis en place par l'Ansm. Deux rapports successifs, sur les cas d'intoxication collectés par les CAPTV, des CTV et CEIP-A au cours de la première année, puis des deux premières années suivant la date de commercialisation ont été produits. Ces rapports sont disponibles sur le site des CAPTV [1-2].

Les données présentées dans ces rapports permettaient de souligner que 2 types d'intoxication ont été 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 [3,4].
Concernant les intoxications pédiatriques, le nombre de dossiers colligés étant faible, il était difficile d'effectuer une analyse statistique. Cependant, comme chez l'adulte, il y avait peu de différence entre les cas selon la forme galénique, mais après ajustement sur le nombre de malades traités par chacune des deux formes, pendant la même période, en métropole, un nombre relativement plus élevé de dossiers a été rapporté avec la forme gélule.

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, mais de poursuivre l'étude des intoxications accidentelles pédiatriques par les 2 formes de méthadone sur une période totale de 6 ans [4].
Ce rapport intermédiaire présente les données collectées dans les CAPTV, les CTV et CEIP-A (pas de cas pédiatriques issus des CRPV) de France au cours des 4 premières années qui ont suivi cette mise à disposition, soit du 15/04/2008 au 15/04/2012 inclus. Ainsi le présent rapport constitue une mise à jour des deux premiers rapports sur la partie pédiatrique du PGR.

2. MATERIEL ET METHODES

Les cas d'exposition pédiatrique à l'une et à l'autre forme galénique de méthadone ont été colligés entre le 15 avril 2008 et le 15 avril 2012 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 [5], en 5 niveaux :

- 1 = pas d'intoxication ;
- 2 = intoxication minime (signes généraux sans gravité tels myosis, somnolence, nausées….) ; 3 = intoxication modérée (présence de signes généraux modérés tels coma, convulsions, troubles cardiaques modérés…) ;
- 4 = intoxication grave (présence de signes généraux pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels un arrêt respiratoire ou une torsade de pointe) ;
- 5 = intoxication mortelle.

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

3. RESULTATS ET DISCUSSION

Au cours des 4 années d'étude, 53 observations d'intoxication pédiatrique par la méthadone ont été colligées (tableau n°1). Les données obtenues montrent que les enfants impliqués dans les ingestions de méthadone® sirop ou gélule ont le même âge. Il y a autant de filles que de garçons pour la forme gélule, et deux fois plus de filles pour la forme sirop. Cette hétérogénéité de la distribution n'est pas statistiquement significative (p = 0,26).

Tableau n°1 : Principales caractéristiques des expositions pédiatriques par Méthadone® du 15/04/2008 au 15/04/2012.

	Méthadone® gélule (n = 20)	**Méthadone® sirop (n = 33)**
Sex-ratio M/F	10/10	11/22
Age médian (mini / maxi)	2 ans (1 / 4)	2 ans (0,8 / 15)
Dose supposée ingérée médiane (mini / maxi)	30 mg (1 / 180)	15 mg (1 / 60)
Gravité de l'intoxication		
Intoxication nulle ou minime	13	25
Intoxication modérée	5 (dont 2 gélules belges)	7 (dont 1 sirop belge)
Intoxication grave	1 (gélule belge)	0
Intoxication mortelle	1 (gélule belge)	1
Lieu de prise en charge		
Domicile	1	3
Urgences	8	17
Pédiatrie	8	9
Réanimation	3	4

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 4 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 20 observations d'exposition aux gélules, 19 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.

Tableau n°2 : Circonstances des intoxications pédiatriques par Méthadone® colligées du 15/04/2008 au 15/04/2012.

	Méthadone® gélule (n = 20)	**Méthadone® sirop (n = 33)**	**Total (n = 53)**
Médicament accessible sur une table	19 gélules hors blister	18 flacons déjà ouverts 8 flacons ouverts par l'enfant	45
Autres circonstances chez le petit enfant	1 maltraitance	1 cas de découverte des stocks du père dealer 1 cas dans un jardin public	3
Adolescents	0	4 contextes de jeu 1 erreur thérapeutique	5

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 avoir accès au produit. Ce système de protection paraît être moins efficace puisque pour 8 enfants de notre série (soit environ un quart des cas impliquant la forme sirop), ce bouchon de sécurité a été mis à défaut par un enfant ayant réussi à ouvrir un flacon laissé sur la table.

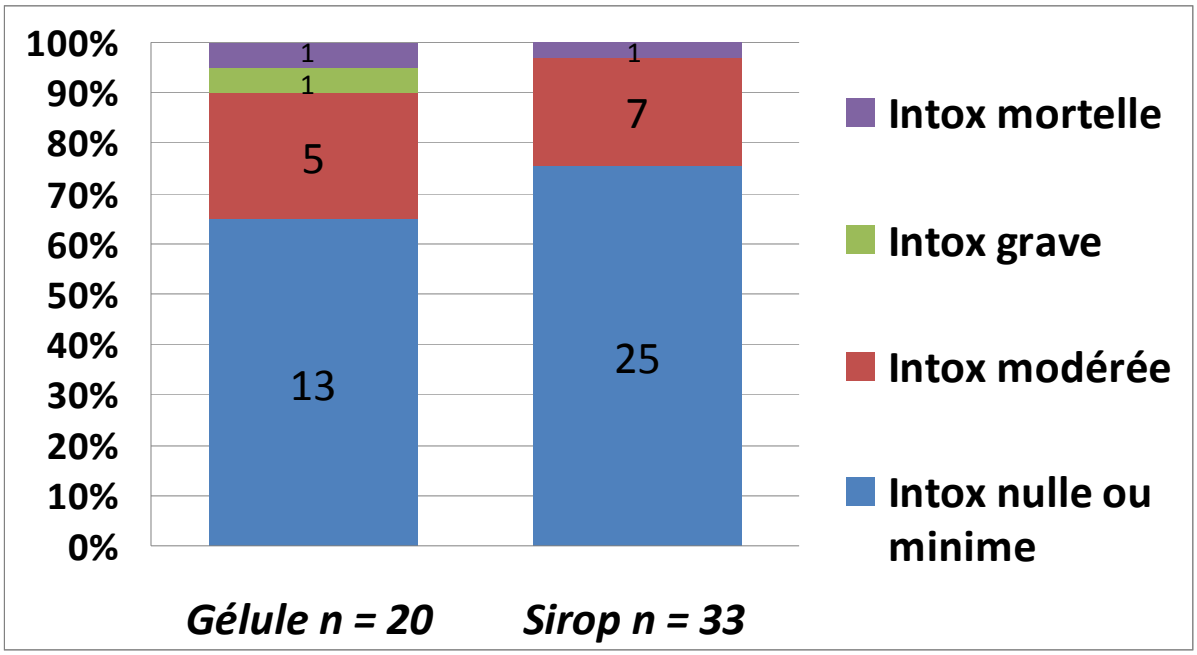
Un dossier de méthadone sirop concerne une erreur thérapeutique avec un papa ayant donné à son enfant un tel sirop à la place de son antibiotique. La fillette a été aussitôt hospitalisée et l'évolution a été bonne après utilisation adéquate de naloxone pour traiter un coma et des pauses respiratoires.

3.2 Gravité des expositions pédiatriques

La présentation synthétique du tableau n°1 et de la figure n°1 montre qu'il n'existe pas de différence flagrante concernant la gravité des intoxications pédiatriques entre les deux formes de méthadone. Cela ne signifie nullement que ces intoxications ne représentent pas de danger, bien au contraire : cela indique que quelle que soit la forme galénique, une exposition pédiatrique à la méthadone peut rapidement mettre en jeu le pronostic vital. Cette notion est bien mise en évidence avec les deux cas mortels (un avec la forme gélule et un avec la forme sirop) et le cas ayant entraîné des séquelles neurologiques anoxiques définitives (observations détaillées dans le rapport à deux ans).

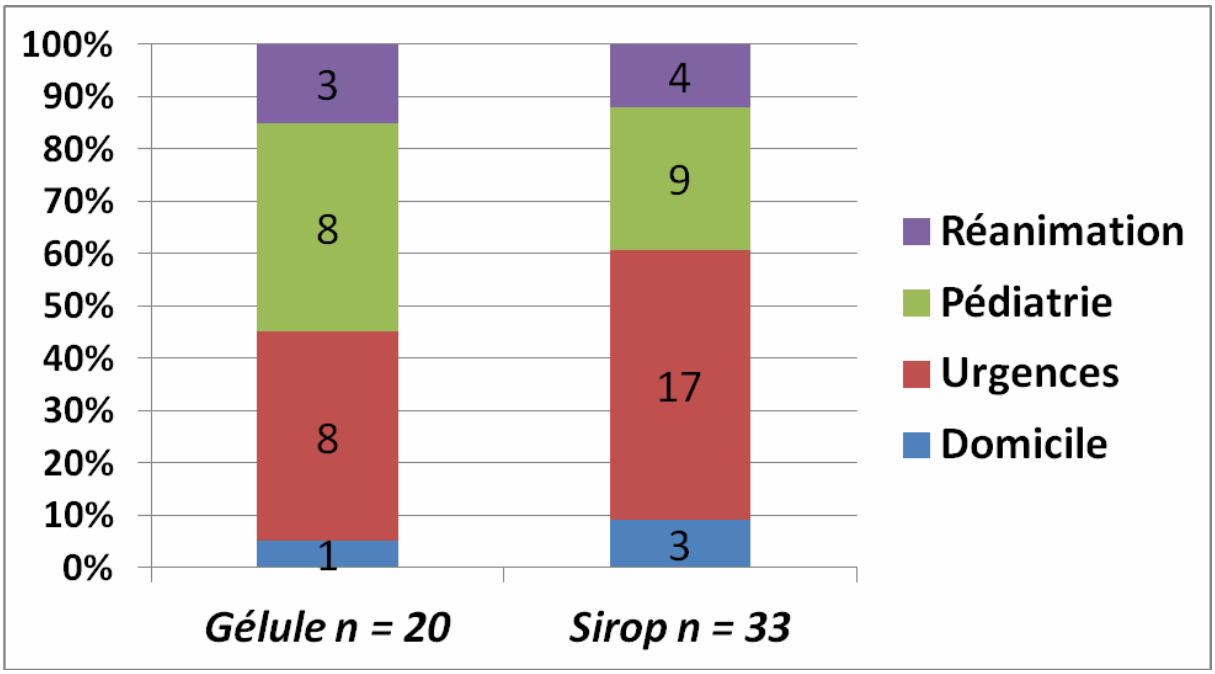
Par ailleurs, il faut insister sur le fait que les données brutes masquent une réalité. En effet, pour trois cas d'ingestion de méthadone gélule et pour six cas d'ingestion de méthadone sirop, l'intervention immédiate des parents, puis des secours, ont évité l'apparition de complications potentiellement mortelles. Pour ces dossiers, 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 9 enfants, tout s'est finalement bien déroulé, mais dans un contexte différent l'évolution aurait pu être bien plus grave, voire fatale.

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



Contrairement à ce qui a été observé chez les patients adultes pour lesquels certaines intoxications mortelles par la méthadone avaient été constatées au domicile et pour lesquelles il n'y a pas eu de prise en charge médicale (cf. rapport à deux ans), la totalité des intoxications pédiatriques par la méthadone avec présence d'une symptomatologie a été d'après cette étude, prise en charge par un médecin (y compris les 2 décès qui ont été constatés aux urgences pédiatriques). Le lieu de prise en charge médicale des enfants intoxiqués par la méthadone (figure n°2) 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 et en réanimation.

Figure n°2 : Lieux de prise en charge des enfants exposés.



3.3 Facteurs de risque

- Provenance de la méthadone

Une particularité de cette étude sur les intoxications pédiatriques par la méthadone avait déjà été soulignée dans le rapport à deux ans et est confirmée dans ce rapport à 4 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°3, il est possible de constater que la méthadone obtenue en Belgique est impliquée dans 5 cas d'intoxication pédiatrique modérée à mortelle sur les 15 observés, avec cette molécule, au cours des 4 années d'étude. En considérant uniquement les intoxications modérées à mortelles avec une forme gélule, les médicaments d'origine belge ont été impliqués dans 4 des 7 cas colligés au cours de l'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.

Cela peut notamment 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 fort 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 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 plus aisée 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 [6]). Cette étude souligne donc bien le problème induit par le fait que des patients français vont se fournir en méthadone dans les pays limitrophes, dont 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, ce qui est à déplorer.

Tableau n°3 : Intoxications pédiatriques modérées à mortelles, rôle des médicaments d'origine belge et rôle de la réaction immédiate des parents.

Intoxications modérées à mortelles		Méthadone® gélule (n = 7)	Méthadone® sirop (n = 8)	Deux formes confondues (n = 15)
Médicament français / médicament belge		3/4	7/1	10/5
Réaction immédiate des parents oui/non	Avec bonne évolution	4/1	7/0	11/1
	Avec mauvaise évolution	1/1	0/1	1/2

- Rôle de la réaction immédiate des parents

Un autre aspect qui avait suscité beaucoup d'intérêt auprès des autorités sanitaires et du laboratoire est lié au rôle majeur d'une réaction immédiate et adaptée des parents lors d'une ingestion accidentelle pédiatrique de méthadone. Le tableau n°3 permet de souligner que les 2 décès colligés lors des 4 premières années d'étude ont été observés après une absence de réaction des parents présents. Inversement, sur 12 cas d'évolution favorable d'une intoxication pédiatrique modérée à grave, 11 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. Sur demande de l'Ansm, il a d'ores et déjà été pris en compte par le laboratoire (voir dans la discussion).

3.4 Ajustement sur le nombre de patients traités

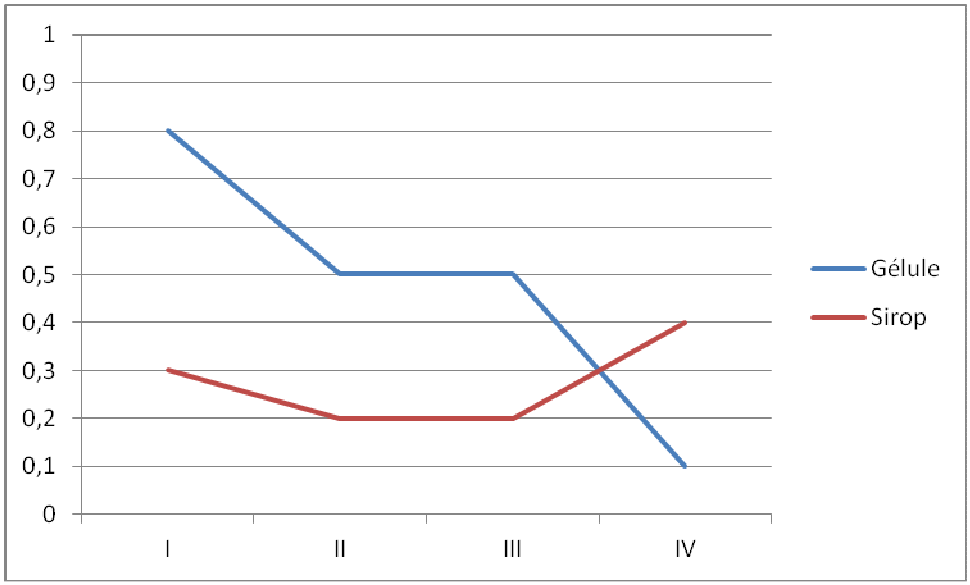
Dans les conclusions du rapport intermédiaire après deux ans de suivi, il avait été souligné que le risque d'ingestion accidentelle était significativement plus élevé avec la forme gélules qu'avec la forme sirop malgré les faibles effectifs (p = 0,02) [1-2]. Au bout de 4 années de surveillance, les données colligées ne conduisent plus à une telle conclusion. En effet, comme le démontrent les données présentées dans le tableau n°4 et la figure n°3, 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 (à 4 ans de suivi). Ce constat peut s'expliquer à la fois par une diminution du nombre de cas « gélule », mais également par une augmentation des cas « sirop » déclarés au cours de la 4ième année de suivi. Ces notions devront être vérifiées au cours des deux années supplémentaires d'étude prospective qui ont été demandées par les autorités sanitaires.

Tableau n°4 : Evolution au cours du temps sur les 4 années d'étude du taux annuel d'accident pédiatrique selon la forme galénique de méthadone pour 1000 patients traités en France.

		Intoxications pédiatriques	Nombre moyen de patients traités	Taux pour 1000 patients traités	Risque gélule *vs* sirop RR [IC95%] p
Année 1	**Gélule**	4*	3 755	1,1	2,7 [1,2 – 6,2] 0,02
	Sirop	9	30 774	0,3	
Année 2	**Gélule**	4	8 252	0,5	
	Sirop	6	30 832	0,2	
Année 3	**Gélule**	6*	11987	0,5	1,0 [0,5 – 2,4] 0,9
	Sirop	5	31680	0,2	
Année 4	**Gélule**	2*	15907	0,1	
	Sirop	12*	30176	0,4	
Etude complète	**Gélule**	16*	39901	0,4	1,5 [0,8 – 2,8] 0,15
	Sirop	32*	123462	0,3	

* les cas impliquant une méthadone belge ou luxembourgeoise ont été ôtés

Figure n°3 : Evolution au cours du temps sur les 4 années d'étude du taux annuel d'accident pédiatrique selon la forme galénique de méthadone pour 1000 patients traités en France.



3.5 Discussion générale

Après 4 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. 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 33 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 plus facilement laisser les enfants jouer avec le flacon.
Concernant les intoxications pédiatriques avec la **forme gélule**, notre étude montre l'efficacité du blister « child proof », puisqu'en 4 ans, aucun cas d'exposition d'enfant ayant pu venir à bout de ce conditionnement de sécurité n'a été rapporté. Cependant, ce blister est peut être trop efficace puisque 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 plusieurs fois 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. 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. Il paraît en effet indispensable que les prescripteurs des 2 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 pourrait permettre d'éviter les intoxications graves de jeunes enfants qui peuvent résulter de la négligence de parents qui n'avaient pas réellement conscience du risque encouru. Inversement, notre étude montre que des cas qui auraient pu être bien plus graves (voir rapport intermédiaire à 2 ans avec plusieurs histoires détaillées) ont finalement évolué tout à fait favorablement car les parents présents ont aussitôt réagi et de façon adaptée puisqu'ils savaient que le risque était élevé. Les personnes qui sont à la fois des patients et des parents représentent donc la cible principale de l'information à fournir et la clé incontournable d'une prévention efficace et d'une réponse adaptée en cas d'accidents d'ingestion (accidents qui existeront toujours, mais dont la gravité peut être limitée si les parents savent réagir). Dès la publication du rapport intermédiaire à 2 ans du PGR et sur demande de l'Ansm, les laboratoires Bouchara-Recordati qui commercialisent la méthadone en France ont distribué des feuillets d'information sur le risque d'accident grave chez l'enfant avec ce médicament (voir document annexe 2).

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 le cas d'intoxication pédiatrique suite à l'ingestion d'une ou des gélules belges à 130 mg.

Enfin, l'étude préliminaire à 2 ans avait mis en évidence un risque plus élevé de comportement suicidaire et d'intoxication pédiatrique dans la famille lorsque les patients étaient traités par la forme gélule par rapport aux patients traités avec la forme sirop. Concernant les comportements suicidaires, cette notion n'avait pas inquiété les autorités sanitaires qui avaient souligné que plusieurs biais avaient pu aboutir à un pseudo sur-risque (effet nouveauté à l'origine de plus de consultation auprès des centres antipoison ou de plus de prises volontaires). Plusieurs intervenants à l'époque avaient émis l'hypothèse que ce sur risque n'allait pas perdurer. Nous ne pourrons vérifier cette hypothèse avec les comportements suicidaires avec de la méthadone puisque l'étude a été arrêtée après les 2 premières années de surveillance. Cependant, l'hypothèse d'un non maintien du sur risque « gélule », semble se confirmer avec les intoxications pédiatriques. En effet, au cours des 4 années d'étude, nous avons pu observer une baisse régulière du nombre d'accidents pédiatriques pour 1000 patients traités avec la forme gélule, avec une disparition du sur risque d'intoxication avec la forme gélule, observé en début d'étude. Néanmoins, il s'avérera intéressant, au cours des 2 années supplémentaires de suivi demandées par les autorités sanitaires, de déterminer si la disparition du sur-risque pour les gélules résulte d'une diminution de la fréquence des cas impliquant les gélules et/ou d'une augmentation de celle des cas d'exposition au sirop, qui a été constatée pendant la 4ième année de suivi.

4. CONCLUSION

Au cours des 4 années de suivi prospectif des intoxications pédiatriques par les deux formes de méthadone désormais disponibles en France (sirop et gélule) par le réseau de Toxicovigilance, 53 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 et Commission des stupéfiants). Il ressort de la présentation de ces résultats que les intoxications pédiatriques avec de la méthadone restent une préoccupation majeure des autorités sanitaires, et ce quelle que soit la forme ingérée. Il a été demandé au réseau de toxicovigilance de poursuivre l'étude prospective pendant deux années supplémentaires afin d'obtenir un recul final de 6 ans. Comme déjà signalé dans la discussion, cette inquiétude est tout à fait justifiée puisqu'au début de la cinquième année d'étude prospective, deux nouveaux cas de décès pédiatriques ont été colligés dans notre pays après ingestion de méthadone. Ce rapport intermédiaire permet d'une part de souligner la gravité des intoxications pédiatrique à la méthadone, 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 de nombreuses années.

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, 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.
4. 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, sous presse.
5. 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.
6. Delvau N, Detaille T, Hantson P. Ingestion accidentelle de méthadone chez un enfant de 11 mois. *Ann Fr Méd Urgence,* 2011, 1 : 218-219.

ANNEXE 1 : Détails des observations des expositions pédiatriques à la méthadone du 15/04/2008 au 15/04/2012.

Tableau résumant les dossiers pédiatriques de Toxicovigilance PGR Méthadone entre le 15/04/2008 et le 15/04/2012.
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® 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 3)	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
	Total Méthadone® gélule 20 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® sirop	M, 1,5 ans	< 5	0	0	Urgences	G en 6 H
	M, 2 ans	< 5	0	0	Urgences	G en 6 H
	M, 5 ans	< 5	Héroïne et amphét sucées	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 en 4 H
	F, 1,5 ans	<5	0	0	Pédiatrie	G en 12 H
	F, 1 an	15	0	0	Urgences	G en 24 H
	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

	Patients	DSI mg	Toxiques associés	Signes cliniques	Prise en charge	Evolution
Méthadone® sirop	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 en 2 H
	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 en 2 H
	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 en 2 H
	M, 13 ans	35	0	Somnolence	Urgences	G en 6 H
	M, 2,5 ans	?	0	0	Urgences	G en 2 H
	F, 2 ans	10	0	0	Urgences	G en 2 H
	F, 10 mois	10	0	0	Urgences	G en 2 H
	F, 2,5 ans	5	0	0	Urgences	G en 2 H
	F, 15 mois	2	0	0	Urgences	G en 2 H
	M, 2,5 ans	5	0	Myosis	Urgences	G en 6 H
	Total Méthadone® sirop 33 dossiers dont **7** intoxications modérées et **1** intoxication mortelle					

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.

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.*

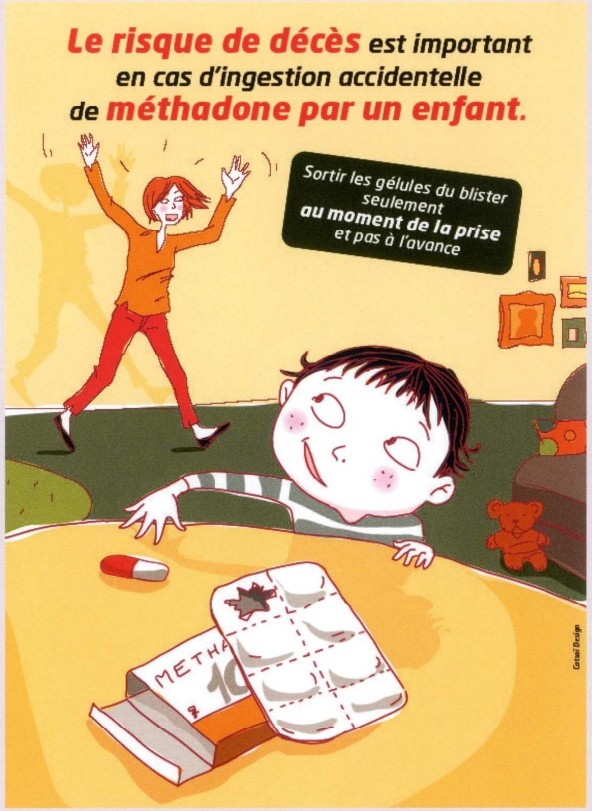
Ainsi, pour éviter tout risque d'accident :

- ***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.