



HAL
open science

Augmentation des surdoses et décès en lien avec la consommation de méthadone durant la crise sanitaire liée au COVID-19 en 2020

Elisabeth Frauger, Nathalie Fouilhé, Clémence Lacroix, Amelie Daveluy, Reynald Le Boisselier, Célian Bertin, Bruno Revol, Louise Carton, Cécile Chevalier, Céline Eiden, et al.

► To cite this version:

Elisabeth Frauger, Nathalie Fouilhé, Clémence Lacroix, Amelie Daveluy, Reynald Le Boisselier, et al.. Augmentation des surdoses et décès en lien avec la consommation de méthadone durant la crise sanitaire liée au COVID-19 en 2020. *Therapies*, 2023, <10.1016/j.therap.2023.06.004>. <hal-04328514>

HAL Id: hal-04328514

<https://hal.science/hal-04328514v1>

Submitted on 7 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ADDICTOVIGILANCE

Augmentation des surdoses et décès en lien avec la consommation de méthadone durant la crise sanitaire liée au COVID-19 en 2020

Increase of overdose and deaths related to methadone during COVID-19 epidemic in 2020

Elisabeth Frauger^{a,*}, Nathalie Fouilhé^b,
Clémence Lacroix^a, Amélie Daveluy^c,
Reynald Le Boisselier^d, Célian Bertin^e, Bruno Revol^b,
Louise Carton^f, Cécile Chevalier^g, Céline Eiden^h,
Valérie Gibajaⁱ, Aurélie Aquizerate^j,
Leila Chaouachi^k, Emilie Bouquet^l, Anne Roussin^m,
Michel Mallaret^b, Joëlle Micallef^a

^a Centre d'addictovigilance, service de pharmacologie clinique, hôpital de la Timone, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille université, institut de neurosciences des systèmes, Inserm UMR1106, 13005 Marseille, France

^b Centre d'addictovigilance, CHU de Grenoble-Alpes, 38043 Grenoble, France

^c Centre d'addictovigilance, département de pharmacologie, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^d Centre d'addictovigilance, service de pharmacologie, CHU de Caen, 14033 Caen, France

^e Centre d'addictovigilance, service de pharmacologie médicale, CHU de Clermont-Ferrand, université Clermont Auvergne, 63003 Clermont-Ferrand, France

^f Centre d'addictovigilance, service de pharmacologie, faculté de médecine–pôle recherche, 59037 Lille, France

^g Centre d'addictovigilance, service hospitalo-universitaire de pharmacotoxicologie, hospices civils de Lyon, 69424 Lyon cedex, France

^h Centre d'addictovigilance, département de pharmacologie médicale et toxicologie, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier, France

* Auteur correspondant. Service de pharmacologie clinique, CEIP-addictovigilance Paca Corse, hôpital de la Timone, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France.

Adresse e-mail : elisabeth.frauger@ap-hm.fr (E. Frauger).

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.06.004>

0040-5957/© 2023 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ⁱ Centre d'addictovigilance, CHRU de Nancy, hôpital Brabois, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France

^j Centre d'addictovigilance, service de pharmacologie clinique, institut de biologie, CHU de Nantes, 44093 Nantes, France

^k Centre d'addictovigilance, hôpital Fernand-Widal, 75475 Paris, France

^l Centre d'addictovigilance, service de pharmacologie clinique et vigilances, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers, France

^m Centre d'addictovigilance, facult e de médecine, 31000 Toulouse, France

Reçu le 21 avril 2023 ; acceptée le 13 juin 2023

MOTS CL ES

Méthadone ;
COVID-19 ;
Décès ;
Surdose ;
Addictovigilance

Résumé

Introduction. – Une surveillance renforcée a  t e mise en place par le réseau français d'addictovigilance à la suite du premier confinement lié au *coronavirus disease 2019* (COVID-19), en raison du risque d'augmentation des surdoses, notamment avec la méthadone. Dans ce contexte, une étude a  t e mise en place pour décrire les surdoses liées à la méthadone en 2020 au regard de l'année 2019.

Méthodes. – Les surdoses liées à la méthadone ont  t e analysées selon deux sources : le dispositif DRAMES (décès avec analyses toxicologiques) et la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) pour les surdoses non fatales.

Résultats. – D'après les données DRAMES, la méthadone est toujours la première substance impliquée dans les décès en 2020 avec une augmentation des décès : en nombre ($n=230$ en 2020 versus $n=178$ en 2019), en proportion (41 % versus 35 %) et en nombre de décès pour 1000 sujets exposés (3,4 versus 2,8). D'après la BNPV, le nombre de surdoses a augmenté en 2020 par rapport à 2019 (98 versus 79 ; soit multiplié par 1,2) en particulier durant certaines périodes cibles : premier confinement, déconfinement/période estivale et deuxième confinement. En 2020, le nombre le plus important de surdoses a  t e observé en avril ($n=15$) et mai ($n=15$). Les surdoses sont survenues chez des consommateurs de méthadone dans le cadre d'un protocole de soins ou en dehors (sujets naïfs/consommateurs occasionnels ayant obtenu la méthadone via le marché de rue ou l'entourage). Les surdoses résultent de différents facteurs : surconsommation, polyconsommation avec d'autres dépresseurs ou cocaïne, injection, consommation à des fins sédatives, récréatives ou intoxication médicamenteuse volontaire.

Discussion/Conclusion. – L'ensemble de ces données montre une augmentation de la morbi-mortalité liée à la méthadone pendant l'épidémie de COVID-19 en 2020. Ce phénomène a  t e également constaté dans d'autres pays.

  2023 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Methadone;
COVID-19;
Death;
Overdose;
Addictovigilance

Summary

Introduction. – Due to the risk of overdoses increase especially with methadone, a reinforced monitoring has been set up by the French Addictovigilance Network following the first lockdown related to coronavirus disease 2019 (COVID-19). In this context, we managed a specific study to analyze overdoses related to methadone in 2020 compared to 2019.

Material and methods. – We analyzed methadone-related overdoses which occurred in 2019 and 2020 from two sources: DRAMES program (deaths with toxicological analysis) and the French pharmacovigilance database (BNPV) (overdoses that did not lead to death).

Results. – Data from DRAMES program in 2020 show methadone as the first drug involved in deaths as well as an increase in deaths: in number ($n=230$ versus $n=178$), in proportion (41% versus 35%) and number of deaths per 1000 exposed subjects (3.4 versus 2.8). According to BNPV, the number of overdose increased in 2020 compared to 2019 (98 versus 79; i.e., 1.2-fold increase) particularly during several target periods: first lockdown, end of lockdown/summer period and second lockdown. In 2020, a higher number of cases were observed in April ($n=15$) and May ($n=15$). Overdoses and deaths occurred in subjects enrolled in treatment programs or not (naïve subjects/occasional users who obtained methadone from street

market or family/friends). Overdoses resulted from different factors: overconsumption, multiple drug use with depressants drugs or cocaine, injection, consumption for sedative, recreational purposes or voluntary drug poisoning.

Discussion/Conclusion. – All these data show an increase of morbidity and mortality related to methadone during COVID-19 epidemic. This trend has been observed in other countries.

© 2023 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BNPV	base nationale de pharmacovigilance
COVID-19	<i>coronavirus disease 2019</i>
CSAPA	centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
DRAMES	décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
MedDRA	<i>Medical Dictionary of Regulatory Activities</i>
MSO	médicaments de substitution aux opiacés
OPPIDUM	observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
OMS	Organisation mondiale de la santé
PMSI	programme de médicalisation des systèmes d'information
SIMAD	signalements marquants en addictovigilance
TSO	traitement de substitution aux opiacés

Introduction

La méthadone est indiquée en France comme médicament de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Les modalités d'accès à la méthadone sont encadrées depuis sa commercialisation en raison de ses spécificités pharmacologiques et du risque de surdose potentiellement fatal. La méthadone fait l'objet d'un suivi national d'addictovigilance depuis avril 2008 [1].

Une surveillance renforcée par le réseau français d'addictovigilance pilotée par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) a été mise en place à la suite du premier confinement lié à la pandémie de *coronavirus disease 2019* (COVID-19) en raison du risque d'augmentation des surdoses liées à la méthadone et à d'autres substances psychoactives. Cette surveillance fait suite notamment : (i) à des changements d'organisation sanitaire au sein des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) en raison des mesures de confinement ; (ii) de la mise en place de mesures dérogatoires permettant au pharmacien de renouveler l'ordonnance de méthadone pour les patients stabilisés lorsque la durée de validité est expirée et de dispenser jusqu'à 28 jours de méthadone sirop [2] ; (iii) du risque de

surdose en cas de reprise de méthadone après quelques jours d'arrêt ; iv) du risque de consommation plus importante de méthadone ou d'autres dépresseurs respiratoires en raison du contexte anxiogène ; (v) des modifications d'accessibilité aux autres produits et aux outils de réduction des risques avec notamment une diffusion limitée de la naloxone [3,4].

Cette surveillance renforcée s'est appuyée sur les signalements marquants en addictovigilance (SIMAD) rapportant tout cas clinique avéré de surdose avec ou sans décès entre le 16 mars et le 30 juin 2020. Les premières synthèses de ces SIMAD ont mis en évidence une sur représentation de la méthadone parmi l'ensemble des cas [5]. Au total, parmi les 126 cas de surdoses notifiés (dont 30 décès), les 3 principales substances impliquées sont la méthadone ($n=47$ cas dont 14 décès), la cocaïne ($n=43$ dont 10 décès) et l'héroïne ($n=17$ dont 3 décès). Dans ce contexte, il a été décidé dès la fin du mois d'avril 2020 d'analyser plus finement la temporalité des cas liés à la méthadone en comparant la survenue des surdoses en 2020 par rapport à 2019 [6,7].

L'objectif de ce travail est de suivre la survenue des surdoses en lien avec la méthadone en 2020 au regard des tendances observées en 2019 à partir des données issues du dispositif « décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances » (DRAMES) et des cas saisis dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

Méthode

Sources

Pour ce travail, nous avons analysé les données provenant de deux sources : les données du dispositif DRAMES pour les décès et celles issues de la BNPV pour les surdoses non fatales.

Le dispositif DRAMES du réseau français d'addictovigilance a pour but de recueillir des cas de décès liés à l'usage de substances psychoactives avec analyse toxicologique, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de décès. L'analyse a été réalisée sur les décès liés à la méthadone survenus en 2020 au regard des tendances observées depuis 2008.

Toutes les notifications d'effets indésirables « graves » (décès, mise en jeu du pronostic vital, invalidité ou incapacité, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, autre situation médicale grave) enregistrées dans la BNPV entre le 01/01/2019 et le 31/12/2020 impliquant la méthadone codée comme médicament « suspect », « interaction » ou « concomitant » ont été évaluées. Les notifications ont été

retenues suivant le verbatim du notificateur et l'expertise pharmacologique du centre régional de pharmacovigilance ou du centre d'addictovigilance.   noter que la confirmation analytique avec présence de méthadone dans le sang ou les urines n'était pas systématiquement renseignée dans les notifications. L'analyse des cas de surdoses s'est donc basée sur des critères cliniques et non toxicologique. Une analyse spécifique des effets saisis selon la classification internationale *Medical Dictionary of Regulatory Activities* (MedDRA) et des commentaires décrivant le cas a permis de retenir uniquement les cas correspondant à un tableau clinique de surdoses (patient ayant eu au moins un signe clinique parmi : troubles de la conscience et/ou troubles respiratoires).

Analyse de temporalité

Les notifications ont été analysées en fonction de la date de survenue de l' v nement. Plusieurs périodes ont été analysées en lien avec la crise sanitaire : (i) S1 à 11 (du 01/01 au 15/03/2020) ; (ii) S12 à 19 (du 16/03 au 10/05/2020 soit le 1^{er} confinement) ; (iii) S20   S35 (du 11/05 au 30/08/2020 soit le déconfinement/période estivale) ; (iv) S36   S44 (31/08 au 01/11/2020) ; (v) S45   S53 (02/11 au 31/12/2020 soit le 2^e confinement jusqu'aux fêtes de fin d'année).

L'analyse de la temporalité des cas a tenu compte de : (i) la date de survenue de l' v nement et non de la date de notification ; (ii) des cas survenus et notifiés la même année (car les cas survenus en 2020 ne prennent pas encore en compte les cas notifiés en 2021 ; exclusion pour 2019 des cas notifiés en 2020).

Analyse des circonstances de survenue (quelle que soit la date de notification entre le 01/01/2019 et le 31/12/2020 ; pour 2019 prise en compte des cas notifiés en 2020)

Cette analyse a permis de distinguer différents contextes de survenues : (i) abus/usage détourné/mésusage (cas d'addictovigilance en lien avec une surconsommation/intoxication médicamenteuse volontaire hors contexte suicidaire, consommation occasionnelle/sujet naïf, obtention illégale, voie différente de la voie orale, consommation associée à un opio ide ou à une substance illicite...); (ii) thérapeutique hors situation d'abus/usage détourné/mésusage (cas de pharmacovigilance en lien avec une interaction pharmacodynamique, instauration/reprise du traitement, erreur de dose) ; (iii) tentative de suicide (notion explicite dans le commentaire) ; (iv) intoxication pédiatrique ; (v) soumission chimique.

Un focus a été réalisé sur les éléments de contexte des cas de surdoses survenus dans un contexte d'abus/usage détourné/mésusage en 2020.

Résultats

Données issues du dispositif DRAMES

D'après les données du dispositif DRAMES sur l'année 2020, la méthadone est toujours la première substance impliquée

dans les décès ($n=230$ décès) devant l'h ro ine ($n=160$), la cocaïne ($n=130$) et la buprénorphine ($n=53$). En 2020, deux indicateurs ont les niveaux les plus hauts depuis le début du suivi : (i) nombre de décès où la méthadone est impliquée ($n=230$ versus $n=178$ en 2019) ; (ii) le taux de décès annuel pour 1000 sujets exposés (3,4 versus 2,8) (Fig. 1). Le taux de décès annuel montre 7 fois plus de décès avec la méthadone qu'avec la buprénorphine (3,4 versus 0,5). En 2020, la part de méthadone parmi les décès a nettement augmenté (41 % versus 35 %). D'après une modélisation linéaire sur 12 ans, le taux de progression annuel de décès (cas supplémentaires par rapport au nombre de cas l'année précédente)  tait estimé à 9 décès en plus par an en 2020 soit 182 décès estimés. En réalité, le nombre de décès observé est très nettement au-dessus de cette estimation (230 versus 182).

Parmi les 230 décès impliquant la méthadone en 2020, environ un tiers des sujets étaient sous protocole méthadone et dans 9 cas le sujet était naïf (dans les autres cas, l'information n'est pas connue ou le sujet n'était pas sous protocole). La moyenne d'âge était de 38,6 ans (dont 3 mineurs et 19 sujets de moins de 25 ans). Dans seulement 4 cas, la méthadone était la seule substance retrouvée dans les analyses et dans 80 cas d'autres substances étaient également impliquées dans le décès au regard des concentrations retrouvées. Parmi ces décès, on retrouve une augmentation de la cocaïne ($n=32$ en 2020 versus $n=23$ en 2019), de l'h ro ine ($n=16$ versus $n=7$) et de la prégabaline ($n=6$ versus 2).

La répartition temporelle des décès en 2020 montre tout d'abord une baisse en mars correspondant au début de la période du premier confinement, puis une augmentation en avril et un pic en mai qui correspond au premier déconfinement (Fig. 2).

Données issues de la BNPV

D'après la BNPV, plus de surdoses sont survenues en 2020 par rapport à 2019 (98 versus 79 ; soit multiplié par 1,2) (Fig. 3 ; Fig. 4). Cette tendance est observée durant plusieurs périodes cibles en lien avec la crise sanitaire : 1^{er} confinement (nombre de cas multiplié par 1,4 en 2020), déconfinement/période estivale (multiplié par 1,95) et 2^e confinement (multiplié par 3) (Fig. 3). En 2020, un nombre plus important de cas de surdose a été observé sur les mois d'avril ($n=15$) et de mai ($n=15$) correspondant à la fin du confinement (11 mai 2020) (Fig. 4).

Concernant le contexte de survenue de l'ensemble des cas de surdoses de 2019 et 2020, dans 82 % des cas, la surdose est survenue dans un contexte d'abus/usage détourné/mésusage, et dans 9 % des cas dans un contexte thérapeutique hors situation d'abus/usage détourné/mésusage, 4 % un contexte suicidaire, 3 % une intoxication pédiatrique et 1 % une soumission chimique.

Parmi les surdoses survenues dans un contexte d'abus/usage détourné/mésusage en 2020 ($n=79$), 82 % des sujets étaient des hommes, l'âge moyen des sujets était de 37 ans dont 6 avaient moins de 25 ans (17 ans [$n=3$] ; 19 ans [$n=1$], 21 ans [$n=1$] et 24 ans [$n=1$]).

Dans 42 % des cas ($n=27/64$), le sujet consommait la méthadone dans le cadre d'un protocole de soins (dont 1 cas dans un contexte antalgique et 1 suite à un sevrage cocaïne). Le plus souvent la surdose est survenue dans un contexte

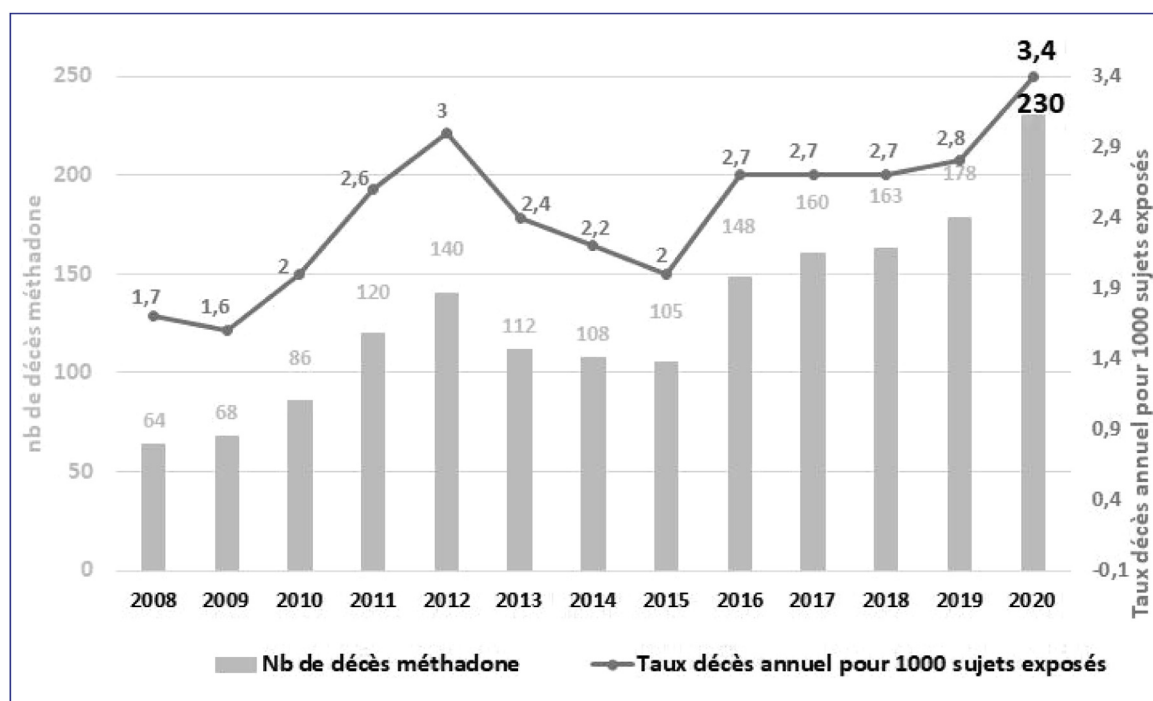


Figure 1. Récapitulatif du nombre de décès liés à la méthadone et taux de décès annuel pour 1000 sujets exposés (DRAMES ; 2008 à 2020).

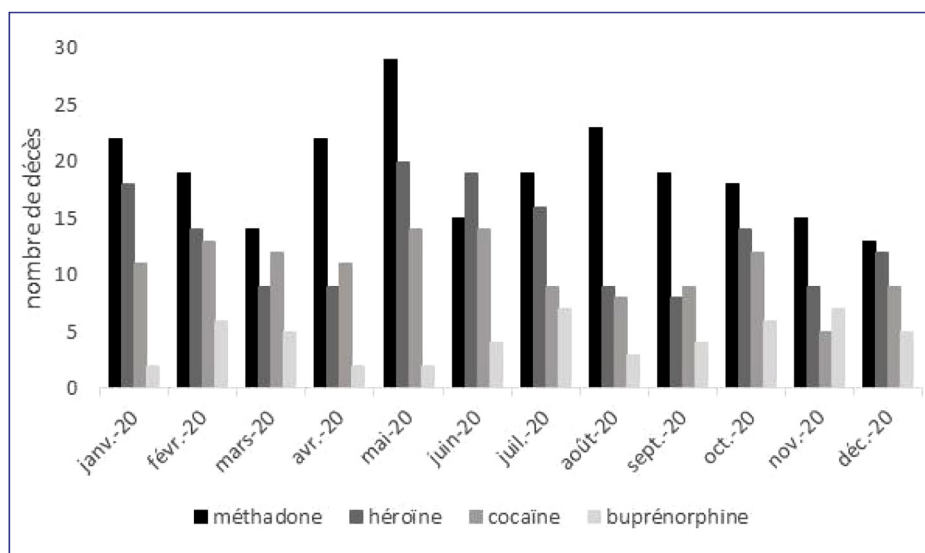


Figure 2. Répartition temporelle des décès en 2020 pour les quatre principales molécules impliquées dans les décès (DRAMES ; 2020).

de surconsommation de la méthadone en association avec d'autres substances psychoactives : « 140 mg au lieu de 20 mg dans un contexte de dispensation hebdomadaire au lieu de tous les 3 jours au début du confinement » ; « 350 mg au lieu de 25 mg » ; « 80 mg pour soulager ses douleurs dorsales au lieu de 40 mg », « 140 mg au lieu de 30 mg » ; « 80 mg au lieu de 40 mg à visée sédative ». Dans quelques cas la surdose est survenue dans un contexte d'association avec l'héroïne.

Dans 58 % des cas, la méthadone était consommée hors protocole de soins dans des contextes très variés : « défonce, pour oublier, se faire un shoot, pour dormir, pour

se détendre, à visée anxiolytique (dans un cas précision en contexte de confinement COVID-19 et conflit avec son conjoint, pour éviter la prise d'alcool), geste impulsif dans un contexte de conjugopathie, pour tester, sevrage cocaïne, à son insu (pensait prendre de la morphine et alcool avant de se rendre en soirée), mélange type purple drank (association avec Codoliprane®, Donormyl®, Valium®, Séresta® et du sirop) et dans 8 cas dans un contexte festif/récréatif/avec des amis ».

Dans plus de la moitié des cas ($n = 38/64$), la méthadone était obtenue illégalement, le plus souvent *via* l'entourage (ami, conjoint, parents/fratrie) ou par *deal*. À noter un cas

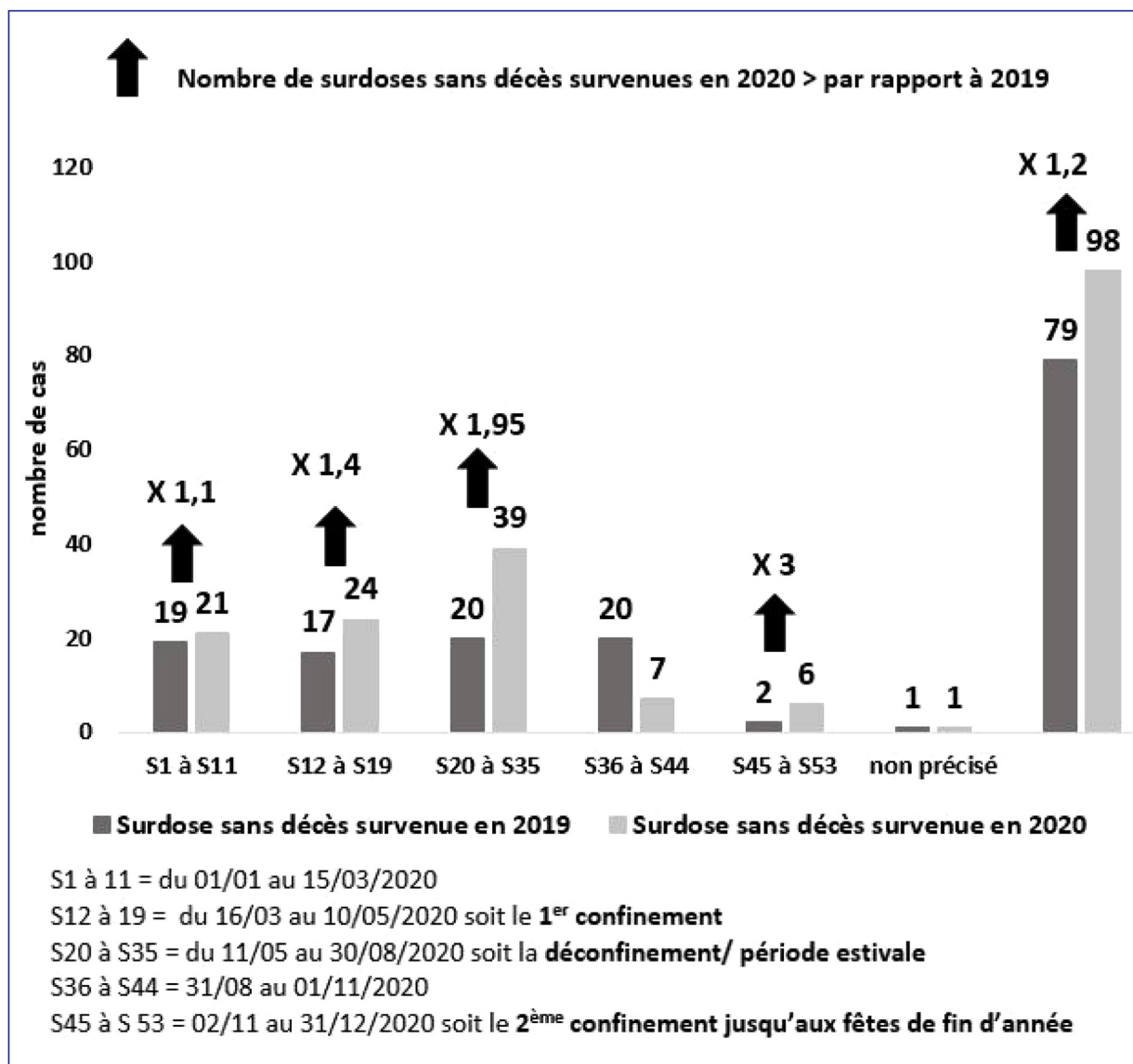


Figure 3. Répartition par périodes cibles des cas de surdose non fatals survenus en 2020 par rapport à 2019 (BNPV ; 2019 et 2020).

durant le 1^{er} confinement d'une consommation d'un ancien stock et un autre cas précisant que la méthadone sirop ou gélule était facilement accessible dans la rue durant le confinement.

Dans la majorité des cas (91 %), d'autres substances psychoactives étaient également consommées, principalement d'autres déprimeurs respiratoires (benzodiazépines [$n=51$], alcool [$n=24$], autres opioïdes [$n=11$], prégabaline [$n=3$]). On retrouve également une part importante de consommation de cocaïne/crack ($n=25$).

Ces surdoses ont nécessité une prise en charge hospitalière avec dans certains cas, passage en réanimation. Parmi les complications sanitaires, des comas profonds (Glasgow ≤ 6) ($n=26$) ont été observés ainsi que des arrêts cardiaques ou respiratoires ou cardio-respiratoires ($n=7$), des défaillances multiviscérales ($n=5$) et des allongements du QT ($n=3$). Dans 4 cas il est fait mention d'administration de naloxone prête à l'emploi (Nalscue®).

Discussion

L'ensemble de ces données met en avant une augmentation des indicateurs de morbi-mortalité en parallèle de l'augmentation de l'accessibilité de la méthadone (tendance exacerbée durant le confinement/déconfinement).

Augmentation des indicateurs de morbi-mortalité

Durant la crise sanitaire, les indicateurs de morbi-mortalité ont atteint les niveaux les plus hauts en particulier au déconfinement selon différentes sources de données (notifications spontanées du réseau français d'addictovigilance, DRAMES, programme de médicalisation des systèmes d'information [PMSI]).

Les données DRAMES en 2020 alertent sur l'augmentation des décès liés à la méthadone selon 3 indicateurs :

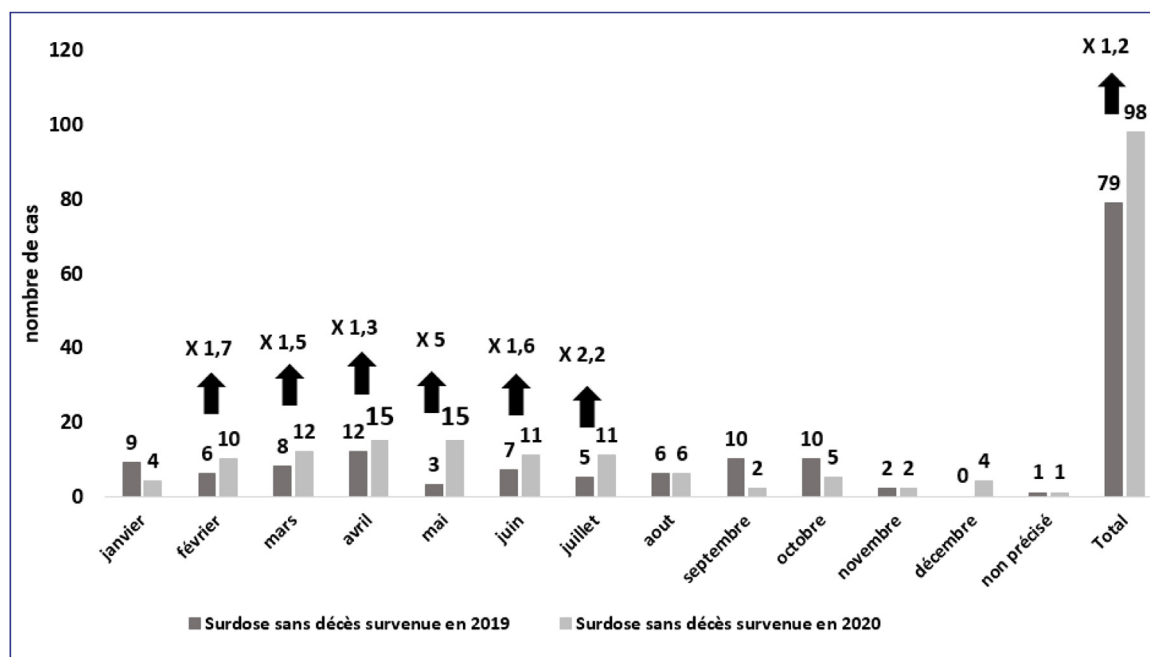


Figure 4. Répartition par mois des cas de surdose sans décès survenues et notifiées la même année (BNPV ; 2019 et 2020).

en nombre, en proportion et en nombre de décès pour 1000 sujets exposés.

D’après des données du PMSI, le nombre d’hospitalisations après consommation de méthadone était plus élevé en 2020 par rapport aux années précédentes contrairement aux autres opioïdes [8] ; de même il y a eu une augmentation des hospitalisations liées à l’usage de méthadone lors du premier mois du confinement et lors des deux premiers mois du post confinement en particulier en juin [9].

Plusieurs facteurs liés à cette période ont pu être contributifs à cette augmentation des indicateurs : la mesure dérogatoire avec un allègement des conditions de prescription et délivrance de la méthadone, l’accessibilité de la méthadone via l’entourage ou le marché de rue et la consommation plus importante de méthadone ou d’autres déprimeurs respiratoires en raison du contexte anxiogène [3,8,9].

Les décès et les surdoses peuvent survenir chez des consommateurs occasionnels de méthadone et également chez des consommateurs de méthadone dans le cadre d’un protocole de soins. Une des mesures de prévention du risque de surdose est la mise à disposition de la naloxone « prête à l’emploi » qui est l’antidote spécifique des opioïdes. À ce jour la naloxone n’est pas assez diffusée parmi les consommateurs de méthadone (24 % des consommateurs de méthadone ont à disposition de la naloxone en 2020 d’après le dispositif OPPIDUM). Dans ce contexte, il est nécessaire d’améliorer l’accessibilité et la diffusion de la naloxone auprès de tous les consommateurs (patients et usagers) de méthadone (instauration du traitement, patients stabilisés, à l’arrêt, chez les consommateurs occasionnels) ainsi que leurs proches.

Les surdoses ont résulté de différents facteurs : sujets naïfs/consommateurs occasionnels, surconsommation, poly-consommation avec d’autres déprimeurs ou cocaïne,

injection, consommation à des fins sédatives, récréatives ou intoxication médicamenteuse volontaire.

Contexte international

L’augmentation des décès liés à la méthadone en 2020 a également été retrouvée dans d’autres pays comme en Angleterre [10] ou aux États-Unis [11–13]. Aux États-Unis, le nombre provisoire de décès par surdose liés à la méthadone a augmenté de 2728 décès cumulés sur 12 mois entre mars 2019 et février 2020 à 3795 décès entre avril 2020 et mars 2021 [11]. Cette tendance est observée alors que le nombre de patients traités par méthadone a diminué (de 408 550 patients en 2019 à 311 531 en 2020) [11]. Néanmoins, le nombre de décès liés à la méthadone est très nettement inférieur aux décès liés aux opioïdes synthétiques ($n=61\ 780$ décès cumulés sur 12 mois entre avril 2020 et mars 2021 dont 1714 décès avec l’association opioïdes synthétiques et méthadone) [11]. Aux États-Unis comme en France, plusieurs mesures ont été mises en place pour faciliter l’accès aux médicaments de substitution aux opiacés (MSO) durant la crise sanitaire liée au COVID-19 (mise en place de téléconsultations, limitation des nouveaux patients, augmentation des quantités dispensées avec 14 jours pour les patients non stables et 28 jours de traitement pour les patients stables, moins de dosage urinaire...) [13–16]. Dans le contexte d’épidémie liée aux opioïdes synthétiques (liés aux fentanylloïdes), certaines publications américaines relativisent l’augmentation des décès liés à la méthadone et s’intéressent aux mesures prises durant la crise sanitaire pour faciliter l’accès aux médicaments de substitution [12,14]. Néanmoins, l’*American Academy of Addiction Psychiatry* met en garde sur certains allègements au regard de la situation américaine au début des années 2000 (augmentation des décès liés à la méthadone en parallèle à l’augmentation de son utilisation dans la douleur) et

de la situation française [3,17]. En France, le contexte est diff rent des  tats-Unis car c'est la méthadone qui est toujours la première substance impliquée dans les décès. En plus, les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone aux  tats-Unis sont plus strictes qu'en France [14,16].

Augmentation de l'accessibilité de la méthadone

L'augmentation des indicateurs de morbi-mortalité est observée dans un contexte de constante augmentation des ventes de méthadone. D'après les données Open Medic de l'Assurance maladie, 70 130 sujets ont eu au moins un remboursement de méthadone en 2020 versus 67 435 en 2019. Au 1^{er} semestre 2020, deux pics de vente ont été observés : un premier durant la première semaine du confinement du 16 au 23 mars 2020 et un second entre le 20 et le 26 avril 2020 [18].

Durant cette période, les ventes de méthadone ont augmenté alors que 30 % des CSAPA n'ont pu maintenir la filière traitement de substitution (TSO) en présentiel. Cette augmentation peut témoigner d'une quantité dispensée plus importante (par exemple délivrance en 1 fois de 28 jours de traitement au lieu d'un fractionnement de 7 jours ou 14 jours), d'une anticipation des demandes des patients pour ne pas avoir d'interruption de traitement avec création de « stock », d'une instauration d'un traitement par méthadone... Cette augmentation d'accessibilité a permis d'éviter les interruptions de traitement mais a pu aussi être un facteur d'augmentation d'obtention illégale de méthadone (situation de don/partage de méthadone avec son entourage, alimentation d'un marché de rue...) ou de surconsommation de méthadone dans un contexte anxio-g ne. Le rapport national d'addictovigilance de septembre 2021 soulignait d'ailleurs que durant le confinement, la méthadone de rue était très disponible, voire plus disponible et moins chère que d'autres substances [19]. En 2020, le niveau le plus haut d'obtention illégale de la méthadone a été observé dans le dispositif « observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse » (OPPIDUM) avec 14,1 % des consommateurs de méthadone l'ayant obtenu illégalement versus 12,7 % en 2019 [19].

Méconnaissance de la puissance pharmacologique et des risques de la méthadone par les patients/usagers exposés et leur entourage

Les éléments de contexte des cas de surdose illustrent une méconnaissance de la puissance pharmacologique de la méthadone et sa banalisation au regard de différentes situations : (i) vente ou don/partage (traitement d'un ami, conjoint, autre patient...) ; (ii) consommation ou surconsommation dans différents contextes : festif, pour la descente de cocaïne, geste impulsif, à la recherche d'effets (sédatif défonce, anxiolytique, relaxant, antalgique...) ; (iii) pratique d'injection ; (iv) consommations associées à risque avec d'autres dépresseurs respiratoires ou la cocaïne ; (v) refus de la naloxone par certains

consommateurs qui ne se sentent pas concernés par le risque de surdose.

Dans ce contexte, il est nécessaire de sensibiliser les patients/usagers et également les professionnels sur les spécificités pharmacologiques de la méthadone et leurs implications cliniques (effets dépresseurs, cardiaques, sérotoninergiques ; risque d'accumulation dans les graisses avec un relargage pouvant entraîner un surdosage à distance des premières prises ; état d'équilibre obtenu tardivement ; nombreuses interactions ; demi-vie variable et longue ; variabilité inter et intra individuelle...) [1]. Il y a un risque important d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques avec de nombreux médicaments et substances psychoactives en raison des comorbidités fréquemment observées chez les consommateurs de méthadone (psychiatriques, addictologiques et également somatiques et infectieuses). Par exemple, l'association avec la cocaïne potentialise le risque de complications neurologiques (troubles de la conscience), cardiaques (allongement du QT, troubles de rythme), syndrome sérotoninergique et nécessite d'avoir un suivi rapproché du patient (clinique, électrolytique et électrocardiogramme) [20,21].

Informations sur les risques liés à la méthadone durant la crise sanitaire

Dans ce contexte, le réseau français d'addictovigilance avait diffusé d s avril 2020 un communiqué « Méthadone et confinement lié au COVID-19 : assurer la continuité du traitement tout en maintenant la sécurité de son usage » pour alerter sur le risque de surdoses, d'arythmies cardiaques et décès [3,22]. Ce communiqué était accompagné d'une plaquette « Intérêt d'une diffusion large de naloxone » [23]. En juin 2020, une plaquette destinée aux patients « Soyons plus que jamais vigilants avec la méthadone » a également été diffusée [24]. Un article et une plaquette sur les actions mises en place par le réseau durant la crise sanitaire avec un focus sur la méthadone ont également été publiés [3].

Enfin, le réseau a rédigé des FAQ spécifiques sur les MSO (FAQ # 040) et la naloxone (FAQ # 159) sur le site public d'information sur les médicaments [25].

Les institutions ont également communiqué sur la méthadone et la naloxone. L'ANSM a diffusé en juillet 2020 un point d'information « L'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone » [26] et en octobre 2020 les différents rapports en lien avec la surveillance renforcée ont été diffusés [4]. Le Ministère des solidarités et de la santé a également diffusé d s avril 2020 différents documents sur la naloxone [27].

Limites

Dans cette étude, deux sources de données ont été utilisées. Pour l'interprétation des données il faut tenir compte de la non exhaustivité des cas en addictovigilance (notification estimée à moins de 1 % d'après Jouanjus et al., 2012) [28]. De plus, le dispositif DRAMES s'appuie sur des experts médicaux-légaux volontaires (28 laboratoires d'analyses toxicologiques ont participé en 2020). Enfin, les décès sans analyse toxicologique n'ont pas été pris en compte dans ce travail.  tant donné que les mêmes sources de données ont été utilisées en 2019 et 2020 les tendances

générales sont bien réelles et d'ailleurs ont également été décrites dans d'autres pays [10,11].

Conclusion

L'ensemble de ces données montre une augmentation de la morbi-mortalité liée à la méthadone pendant l'épidémie de COVID-19. Dans ce contexte, il est nécessaire de : (i) maintenir des modalités de prescription et de délivrance de la méthadone strictes afin d'en sécuriser sa prescription au bénéfice du patient et limiter les risques liés à sa consommation ; (ii) mieux informer sur les caractéristiques pharmacologiques de la méthadone ; (iii) augmenter la diffusion de naloxone prête à l'emploi (prescription systématique de la naloxone avec la méthadone).

Remerciements

Les auteurs adressent leurs remerciements aux experts toxicologues analystes, médecins légistes et anatomopathologistes ayant participé à l'enquête DRAMES.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Frauger E, Fouilhé Sam-Laï N, Mallaret M, Micallef J. Améliorer la balance bénéfiques/risques de la méthadone en respectant ses spécificités pharmacologiques. *Therapie* 2019;74:383–8.
- [2] Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 19 mars 2020 complétant l'arrêté du 14 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus COVID-19. JORF 2020. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041737443&categorieLien=id>. [Consulté le 13 juin 2023].
- [3] Lapeyre-Mestre M, Boucher A, Daveluy A, Gibaja V, Jouanjus E, Mallaret M, et al. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France. *Therapie* 2020;75:343–54.
- [4] ANSM. Pharmacovigilance et addictovigilance dans le contexte du COVID-19: une surveillance renforcée. 2020. [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0). [Consulté le 13 juin 2023].
- [5] Centre d'addictovigilance de Marseille. Rapport d'addictovigilance sur l'évaluation et la synthèse des signalements marquants en période COVID (SIMAD COVID). Rapport. Aout 2020. <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2022/05/20201008-covid-rapport-simad-covid.pdf>. [Consulté le 13 juin 2023 (10 pp.)].
- [6] Centre d'addictovigilance de Marseille et Centre d'addictovigilance de Grenoble. Rapport d'addictovigilance sur les tendances actuelles des surdosages en lien avec la consommation de méthadone en 2020 au regard des tendances observées en 2019 (sur le 1er semestre de chaque année). Rapport. Octobre 2020. <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2022/05/20201008-covid-rapport-tendances-surdosages-methadone.pdf>. [Consulté le 13 juin 2023 (30 pp.)].
- [7] Centre d'addictovigilance de Marseille et Centre d'addictovigilance de Grenoble. Rapport d'addictovigilance sur les tendances actuelles des surdosages en lien avec la consommation de méthadone en 2020 au regard des tendances observées en 2019 (sur l'année). Rapport. Présenté au CSP de juin 2021. Mai 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/20/cr-csp-psa-2021-06-10.pdf>. [Consulté le 13 juin 2023 (13 pp.)].
- [8] Dumoulin C, Ong N, Ramarosan H, Letinier L, Miremont-Salamé G, Gilleron V, Daveluy A, Perino J. Hospitalisations après consommation de substances psychoactives pendant la pandémie de COVID-19. *Therapie* 2023;78:334–8.
- [9] Demourgues M, Bezin J, Ong N, Ramarosan H, Micallef J, Gilleron V, et al. Impact of lockdown in COVID-19 on methadone-use related hospitalizations in France. *Fundamental Clinical Pharmacology* 2022;36(S1):37.
- [10] Aldabergenov D, Reynolds L, Scott J, Kelleher M, Strang J, Copeland C, et al. Methadone and buprenorphine-related deaths among people prescribed and not prescribed Opioid Agonist Therapy during the COVID-19 pandemic in England. *Int J Drug Policy* 2022;110:103877.
- [11] Kleinman RA, Sanches M. Methadone-involved overdose deaths in the United States before and during the COVID-19 pandemic. *Drug Alcohol Depend* 2023;242:109703.
- [12] Jones CM, Compton WM, Han B, Baldwin G, Volkow ND. Methadone-involved overdose deaths in the US before and after federal policy changes expanding take-home methadone doses from opioid treatment programs. *JAMA Psychiatry* 2022;79:932.
- [13] Kaufman DE, Kennalley AL, McCall KL, Piper BJ. Examination of methadone involved overdoses during the COVID-19 pandemic. *Forensic Sci Int* 2023;344:111579.
- [14] Welsh C, Doyon S, Hart K. Methadone exposures reported to poison control centers in the United States following the COVID-19-related loosening of federal methadone regulations. *Int J Drug Policy* 2022;102:103591.
- [15] Brothers S, Viera A, Heimer R. Changes in methadone program practices and fatal methadone overdose rates in Connecticut during COVID-19. *J Subst Abuse Treat* 2021;131:108449.
- [16] Joudrey PJ, Adams ZM, Bach P, Van Buren S, Chaiton JA, Ehrenfeld L, et al. Methadone access for opioid use disorder during the COVID-19 pandemic within the United States and Canada. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2118223.
- [17] Jones CM, Baldwin GT, Manocchio T, White JO, Mack KA. Trends in methadone distribution for pain treatment, methadone diversion, and overdose deaths — United States, 2002–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:667–71.
- [18] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Comité scientifique permanent psychotropes, stupéfiants et addictions - Juin 2021. 2021. <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-psychotropes-stupefiants-et-addictions-6>. [Consulté le 13 juin 2023].
- [19] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Comité scientifique permanent psychotropes, stupéfiants et addictions - octobre 2021. 2021. <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-psychotropes-stupefiants-et-addictions-7>. [Consulté le 13 juin 2023].
- [20] Chou R, Weimer MB, Dana T. Methadone overdose and cardiac arrhythmia potential: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and College on problems of drug dependence clinical practice guideline. *J Pain* 2014;15:338–65.
- [21] Martin JA, Campbell A, Killip T, Kotz M, Krantz MJ, Kreek MJ, et al. QT Interval screening in methadone maintenance treatment: report of a SAMHSA expert panel. *J Addict Dis* 2011;30:283–306.

- [22] Association des centres d'addictovigilance. Communiqué « Méthadone et confinement lié au COVID-19 : assurer la continuité du traitement tout en maintenant la sécurité de son usage » (diffusion le 14 avril 2020). 2020. <https://addictovigilance.fr/2020/06/communique-de-lassociation-francaise-des-centres-daddictovigilance-methadone-et-confinement-lie-au-covid-19-assurer-la-continuite-du-traitement-tout-en-maintenant-la-securite-de/>. [Consulté le 13 juin 2023].
- [23] Association des centres d'addictovigilance. Plaquette « Intérêt d'une diffusion large de Naloxone » (diffusion le 14 avril 2020). 2020. <https://addictovigilance.fr/2020/06/communique-de-lassociation-francaise-des-centres-daddictovigilance-methadone-et-confinement-lie-au-covid-19-assurer-la-continuite-du-traitement-tout-en-maintenant-la-securite-de/>. [Consulté le 13 juin 2023].
- [24] Association des centres d'addictovigilance. Plaquette destinée au patient « Soyons plus que jamais vigilants avec la Méthadone » (diffusion le 08 juin 2020). 2020. <https://addictovigilance.fr/2020/06/communique-de-lassociation-francaise-des-centres-daddictovigilance-methadone-et-confinement-lie-au-covid-19-assurer-la-continuite-du-traitement-tout-en-maintenant-la-securite-de/>. [Consulté le 13 juin 2023].
- [25] Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Site d'information public sur les médicaments. 2023. <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions>. [Consulté le 13 juin 2023].
- [26] ANSM. Point d'information : L'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone - Point d'information (diffusé le 16 juillet 2020). 2020. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-les-risques-de-la-methadone-et-l-importance-de-disposer-de-la-naloxone-Point-d-information>. [Consulté le 13 juin 2023].
- [27] Ministre des solidarités et de la santé. Surdoses (overdose) d'opio ides : la naloxone est utilisable par tous et peut sauver la vie. Mars 2023. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/surdoses-overdose-d-opioides-la-naloxone-est-utilisable-par-tous-et-peut-sauver>. [Consulté le 13 juin 2023].
- [28] Jouanjus E, Pourcel L, Saivin S, Molinier L, Lapeyre-Mestre M. Use of multiple sources and capture-recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:733–41.