

### Gazette trimestrielle du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance(CEIP) de Caen Nord Ouest

## Nouvelle AMM: METHADONE Gélule

Un avis favorable a été donné par les Commissions d'AMM et de transparence pour la commercialisation d'une forme de méthadone en gélules, qui sera disponible ces prochains jours. Cette spécialité se présentera en boîtes de 7 gélules de 1, 5, 10, 20 ou 40 mg. La prescription initiale, semestrielle et conforme à la réglementation des stupéfiants, sera faite par un médecin exerçant en CSST ou en milieu hospitalier spécialisé aux soins aux toxicomanes. Le renouvellement durant cette période peut être effectué par tout médecin. La durée maximale de prescription est de 14 jours. Rappelons que c'est suite à un besoin exprimé par les professionnels de santé et les quelques 20000 patients utilisant la méthadone que cette forme a été mise au point : elle présente l'avantage de supprimer

l'apport de sucre de la forme sirop (de 2 à 8,5 grammes par unidose selon le dosage), ce qui est à considérer chez les sujets diabétiques notamment. Par ailleurs, la forme gélule n'apporte pas d'alcool (14mg/ml dans la forme sirop).

Les risques de la forme gélule ont été largement étudiés: diffusion facilitée de cette forme plus maniable, exposant à un risque de surdose fatale (la méthadone a une marge thérapeutique faible, la dose létale chez un sujet naïf est d'environ 1mg/kg). Le risque d'utilisation détournée, notamment par voie intraveineuse a fait l'objet d'attention particulière et a été grandement débattu. Ces données ont conduit à l'élaboration de garanties maximales au plan de la conception, de la galénique du produit et du dispositif spécifique de prescription et de suivi: la méthadone gélule

sera conditionnée dans un blister sécurisé « childproof » afin de minimiser le risque d'ingestion accidentelle par un enfant. L'AFSSaPS a aussi demandé à l'exploitant de développer une formulation galénique assurant une gélification rapide du contenu de la gélule au contact de l'eau, limitant ainsi son utilisation par voie injectable.

Enfin, un traitement par méthadone en gélules ne pourra être instauré qu'en relais de la forme sirop, chez des patients traités depuis au moins un an et stabilisés au plan médical et au plan des conduites addictives. Selon le nouvel arrêté d'application de l'article L162-4-2 du code de la sécurité sociale, la prise en charge est subordonnée à l'indication, sur l'ordonnance, du pharmacien qui devra assurer la dispensation et à la mise en place d'un protocole de soins (\*).

### Dans ce numéro

METHADONE  
GÉLULE

METHADONE ET  
ALLONGEMENT  
DU QT

ENQUÊTE  
ASOS 7

### Sommaire :

- Nouvelle AMM pour de la méthadone gélule
- Méthadone et allongement du QT : modifications du RCP en 2007
- ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) Résultats de l'enquête 2007.

## METHADONE et allongement du QT : modification du RCP

Suite à des cas rapportés d'allongement de l'intervalle QT et de cas de torsades de pointe chez des patients recevant des posologies élevées (> à 120 mg/jour), le RCP de la méthadone a été modifié en 2007.

Ceci conduit à prescrire ce médicament sous surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique chez les patients:

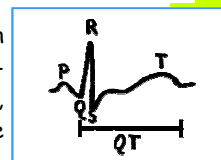
- Présentant un antécédent d'allongement de l'intervalle QT qu'il soit

congénital au acquis

- Ayant des antécédents familiaux de mort subite
- Traités à une posologie supérieure à 120 mg par jour,
- Ayant une pathologie cardiaque évoluée,
- Dont le traitement associe des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou qui sont susceptibles de modifier

l'ionogramme sanguin (attention aux hypokaliémies iatrogènes!), qui provoquent une bradycardie, qui modifient le métabolisme (notamment l'élimination) de la méthadone.

Dans le RCP, les « effets indésirables les plus sévères » cités sont : dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque .



(\*)Les dispositions relatives à l'arrêté d'application de l'article 162-4-2 du 1er avril ont été repris dans un communiqué de presse du 11 avril, disponible sur le site internet de l'AFSSAPS à l'adresse suivante : <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filecorps/080403.htm>



## Pharm' ECHOS dépendance

Equipe de rédaction

Reynald LE BOISSELIER  
Valérie AUCLAIR  
Virginie PHILIPPE  
Danièle DEBRUYNE  
Antoine COQUEREL

Centre d'Evaluation et d'Information  
sur la Pharmacodépendance (C.E.I.P.)  
de Caen  
Service de Pharmacologie  
Niveau 3  
CHU de Caen  
14033 CAEN cedex

Téléphone : 02 31 06 44 60  
Secrétariat : 02 31 06 46 70  
Télécopie : 02 31 06 46 73

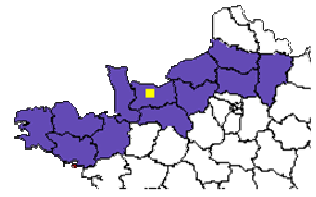
Mél : [pharmacodependance@chu-caen.fr](mailto:pharmacodependance@chu-caen.fr)

Retrouvez nous sur le Net !

[www.centres-pharmacodependance.net](http://www.centres-pharmacodependance.net)

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 (circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 du 1<sup>er</sup> octobre 1990) et a été officialisé par la parution du [décret n°99-249](#) du 31 mars 1999 (JORF du 1<sup>er</sup> avril 1999). Ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT).

La déclaration des cas d'abus grave et de pharmacodépendance grave liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est obligatoire ([article R5132-99](#)).



## ASOS : résultats de l'enquête 2007

L'enquête annuelle ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) réalisée par le réseau des CEIP a pour objectifs de :

- Décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités de prescriptions afférentes
- Evaluer le respect des règles de prescription des antalgiques
- Recueillir l'opinion des pharmaciens sur les ordonnances sécurisées et la prescription d'antalgiques

En 2007, 1500 pharmacies ont été sollicitées par tirage au sort et 326 (21.7%) ont participé en retournant un questionnaire spécifique par ordonnance comportant un antalgique stupéfiant ou de la buprénorphine à visée antalgique (TEMGESIC®) pendant la semaine d'enquête. 713 sujets ont été inclus.

On note cette année une augmentation du nombre moyen de malades par pharmacie et par semaine.

La conformité des ordonnances s'est améliorée, (utilisation d'ordonnances sécurisées et rédaction en toute lettres). Toutefois, certains pharmaciens

délivrance d'antalgiques stupéfiants	2002	2003	2004	2005	2006	2007*
nb pharmacies participantes	88	170	139	134	139	326
pas de délivrance dans la semaine (%)	12,5	22	22,5	22,4	30,2	15,3
nb sujets inclus	147	302	229	242	215	713
nb moy / semaine / pharmacie	1,67	1,77	1,64	1,81	1,55	2,19
âge moyen (médiane, extrêmes)	64,5 (66 ; 27-96)	63,6 (65 ; 16-99)	64,7 (66 ; 20-96)	62,2 (60 ; 24-96)	63,7 (64 ; 19-98)	64,2 (65 ; 6-98)
sexe (%)	H 41 ; F 59	H 44,5 ; F 55,5	H 44,4 ; F 55,6	H 38,5 ; F 61,5	H 43,4 ; F 56,6	H 41,5 ; F 58,5
prescripteurs libéraux (%)	77,4	82,8	66,7	77,7	73,8	83,1
médecins généralistes (%)	83,1	85,8	83,7	81,4	83,2	86
non-conformité (%)						
pas d'ordonnance sécurisée	3,5	4,7	3,6	3,3	6,5	5,1
posologie en chiffres	14	19,9	18,9	12,6	21,9	15,6
carné sécurité non rempli	27,8	25,8	25,9	17,6	26,1	17,3
espace dernière ligne/signature	42,7	47,6	38,1	40,6	43,9	15,4
spécialités les plus présentes (%)						
Skénan®	38	Durogésic® 35,9	Skénan® 31,8	Skénan® 32,9	Durogésic® 34,9	Durogésic® 41,3
Durogésic®	33,1	Skénan® 34,2	Durogésic® 30,4	Durogésic® 30,7	Skénan® 30,6	Skénan® 29,6
Moscontin®	5,5	Actiskénan® 16,2	Actiskénan® 21,6	Actiskénan® 17,9	Actiskénan® 19,6	Actiskénan® 12,2
Sévérétol®	5,5	Sévérétol® 4	Sévérétol® 4,2	morphine inj 5,0	Actiq®-Moscontin® 2,75	Oxycontin® 5,8
nouveaux traitements (%)	19,2	25,2	18,7	21,3	23,3	19,8
douleur calmée (%)	89,3	78,5	84,2	84,5	86,5	74,9
ancienneté tt ≥ 6 mois (%)	56,8	39,4	48,2	57,0	53,5	44,8
ordonnance suspecte	-	2	-	-	-	-
morphine comme tt substitution	6	7	4	4	3	5
% du total sulfate morphine	8,5	5,6	4,0	4,2	3,5	1,6
intervalle confiance 95 %	[3,1 - 18,0 %]	[2,2 - 11,5 %]	[1,1 - 10 %]	[1,1 - 10 %]	[0,7 - 10 %]	[0,3 - 3,6 %]

Tableau I : résultats des enquêtes ASOS 2002 - 2007.  
\* le nombre de pharmacies sollicitées est passé de 500 à 1500 en 2007

ont signalé des problèmes de chevauchement d'ordonnances et des durées de prescription de 30 jours au lieu de 28.

Les indications des antalgiques, quand elles sont précisées, sont majoritairement cancérologiques et rhumatologiques.

On note au fil des enquêtes une baisse régulière de l'utilisation du sulfate de

morphine comme traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. (1.6% des prescriptions de sulfate de morphine, IC [0.3-3.6%], contre 5.6% en 2003 par exemple, IC [2.2-11.5%])

Le fentanyl transdermique—DUROGESIC®—est l'antalgique stupéfiant le plus prescrit (41,3% devant le SKENAN®, 29,6%, ), 59% de ces prescriptions se font « hors AMM ».