



Quick-Alert®

CIRRNET®

Surdosage en méthadone

Signalements originaux d'erreurs notifiées au CIRRNET®

Cas 1

«De la méthadone a été prescrite à un patient. N'ayant pas de méthadone aux urgences, on est allé la chercher dans le service où le patient était enregistré. Le soignant ayant demandé 5 mg, c'est cette dose qui a ensuite été administrée au patient. Dans le rapport de transmission, on constata qu'il s'agissait en fait de 5 ml (1 ml correspond à 10 mg) et que le patient avait donc reçu une dose dix fois plus importante que celle prescrite. Le soignant avait supposé qu'1 ml correspond à 1 mg (...)»

Cas 2

«Lors de la remise de la méthadone, il s'avère que le solde inscrit sur la feuille de contrôle du narcotique stupéfiant n'est pas juste. Lorsque le patient 1 vient recevoir sa méthadone, la bouteille doit contenir 10 ml. Or je peux donner 11 ml et il reste encore un peu de produit. Le patient 2 se présente peu après et demande sa méthadone. On remarque qu'il existe aussi une erreur sur la 2^e feuille de contrôle. Au lieu des 3 mg prescrits, le patient a reçu 3 ml de méthadone (1 ml/10 mg), soit dix fois la dose prescrite. Afin de ne plus avoir à effectuer de conversion, l'unité utilisée pour la prescription devrait toujours être

le ml. Après le prélèvement du produit, la feuille de contrôle devrait être vérifiée par un second membre de l'équipe soignante. (...) Le médecin-chef de psychiatrie informe qu'un double contrôle doit être impérativement respecté. (...) La méthadone ne doit pas être délivrée par une personne de garde la nuit, car il n'existe pas de possibilité de double contrôle.»

Cas 3

«Le patient devait recevoir 15 mg de méthadone, mais a reçu 15 ml, ce qui correspond au décuple (150 mg). L'erreur est d'abord passée inaperçue. Le patient s'est présenté l'après-midi au poste de soins, car il avait le sentiment que quelque chose ne tournait pas rond, il volait. L'erreur a été identifiée lors du contrôle suivant effectué au moment de la remise du médicament. On en a informé le médecin de garde, qui a pris contact avec le centre antipoison. Une dose dix fois supérieure signifie la possibilité d'une dépression significative du SNC et demande en principe une surveillance d'au moins 6 heures dans un hôpital de soins somatiques (car le pic s'observe après 2 et 4 heures et l'incident n'a été remarqué qu'au bout de 8 heures), la conduite à tenir consistant pour le reste en un contrôle ECG et

une surveillance des paramètres cardio-vasculaires et de la glycémie.»

Cas 4

«La patiente indique sur la fiche jaune d'anesthésie qu'elle prend 110 ml de méthadone par jour fractionnés en deux prises. Le médecin la questionne et elle confirme qu'elle prend vraiment 110 ml. Je repose la question au poste de soins, car cette dose me semble très élevée. Je lui dis que 110 ml représentent presque un verre plein. Dans la mesure où elle l'aspire avec la seringue, explique-t-elle, il s'agit probablement de 5,5 ml par dose et pas de 55 ml. Qui plus est, c'est de la méthadone à 0,5% qui a été prescrite, mais la patiente affirme ensuite que c'est de la méthadone à 1%. La patiente doit demander à son médecin traitant de lui noter la vraie dose prescrite en mg. Elle sera ainsi certaine de recevoir la dose correcte. Interrogée sur cette imprécision, la médecin-assistante a modifié la dose dans le dossier. Les patients devraient se voir remettre par leur médecin traitant une fiche des médicaments où figurent tous leurs médicaments avec leur nom, leur concentration et leur dosage respectifs.»

Commentaire des experts

La problématique des quatre cas rapportés plus haut est celle d'une erreur de dosage de la méthadone. Dans ce groupe de médicaments (opioïdes), un surdosage peut mettre la vie du patient en péril. La méthadone est utilisée avant tout en ambulatoire comme traitement de substitution dans la dépendance à l'héroïne. Dans les soins aigus en milieu hospitalier, elle est également employée comme analgésique, notamment chez les patients cancéreux ou en anesthésie. En raison de sa longue demi-vie (d'environ un jour) très variable d'un patient à l'autre (8-72 h), ainsi qu'en raison du risque élevé d'allongement de l'espace QTc, un surdosage en méthadone s'accompagne de risques particuliers. La littérature scientifique fait régulièrement état de décès d'origine iatrogène consécutifs à un surdosage en méthadone.^[1]

C'est la raison pour laquelle il est dans un premier temps particulièrement important de comprendre la cause des erreurs de dosage décrites plus haut. Apparemment, les unités de mesure (mg et ml) ont été considérées comme équivalentes et « simplement permutées ». Lors de l'administration de méthadone, la conversion des mg en ml est source d'erreurs, et l'on constate régulièrement que le personnel soignant rencontre des problèmes pour convertir en mg des doses indiquées en volume de solution à administrer. Qui plus est, ce personnel n'a souvent pas conscience que les doses de méthadone employées dans le traitement de substitution sont potentiellement létales. Lors de la prescription, les indications posologiques en ml ne sont pas suffisantes et peuvent être à l'origine d'erreurs, car les solutions orales peuvent contenir des quantités différentes de méthadone par ml. Les solutions particulièrement à même d'induire en erreur sont celles où la concentration est indiquée en pourcentage. Une solution à 1% de méthadone signifie que 1% = 10 mg/ml, puisque 1 gramme de méthadone est dissous dans 100 ml de liquide (solution la plus répandue, monographie de la pharmacopée). Malgré les efforts entrepris pour n'employer partout que cette concentration, on se sert encore aujourd'hui d'autres concentrations. Des surdosages répétés sont particulièrement dangereux, car, en raison de sa longue demi-vie, la méthadone s'accumule. Une demi-vie d'un jour signifie qu'après 24 h, la moitié de la dose administrée circule encore dans l'organisme du patient.

Dans ces conditions, lors de la prescription d'une préparation liquide, la concentration devrait également être toujours indiquée en mg/ml, et ce, afin que le volume de solution pour l'administration orale puisse être correctement calculé. Les indications en pourcentage devraient être proscrites, car elles sont souvent la source d'interprétations erronées.

Chez les patients intolérants à la méthadone ou ayant reçu une dose trop élevée par rapport à la précédente, un surdosage peut être fatal. Les symptômes typiques qu'on peut observer en cas de surdosage sont les suivants: sensation de torpeur, vertiges, troubles de l'équilibre, nausées et vomissements, chute de la PA, chute de la température corporelle, dépression respiratoire et œdème pulmonaire non cardiogénique, perte du tonus de la musculature squelettique, trouble de la conscience de plus en plus sévère avec choc, coma avec arrêt respiratoire et mort.

En conséquence, **les patients doivent impérativement rester en observation pendant au moins quatre heures en cas de surdosage** (après administration orale, le pic plasmatique est atteint après quatre heures au plus)! En outre, la dose doit être réduite immédiatement si des signes d'intoxication se manifestent (par ex. en diminuant de moitié la dose) et ne peut être administrée qu'une fois lesdits signes disparus. En cas d'apparition de symptômes de sevrage, la dose peut être progressivement augmentée. Par ailleurs, l'administration de naloxone (en tant qu'antagoniste opioïde) peut s'avérer nécessaire. L'effet de la naloxone est cependant de courte durée (3-4 h env.). La méthadone possède en revanche une longue demi-vie, ce qui explique pourquoi les patients peuvent présenter de nouveau des troubles de la conscience après dissipation de l'effet de la naloxone. Un bolus trop élevé de naloxone déclenche des symptômes de sevrage chez les patients tolérants aux opioïdes. C'est la raison pour laquelle on doit tenir compte du risque qu'un patient tolérant aux opioïdes, afin d'atténuer les effets du sevrage, s'éloigne du centre de soins après l'administration de naloxone pour prendre des opioïdes en dehors du cadre du traitement et de la surveillance. La naloxone devrait donc de préférence être administrée sous forme de perfusion.

Quand un patient n'a pas pris de méthadone pendant plusieurs jours, il n'est plus tolérant à la dose habituelle. Autrement dit, si l'on ne dispose pas d'informations fiables sur le moment de la dernière prise de méthadone, on doit partir du principe d'une perte importante ou totale de la tolérance au bout de trois à cinq jours au maximum. Chez les patients suivant un traitement de substitution, il est recommandé de contacter le service de soins ambulatoires. Les principales informations à recueillir sont l'opioïde de substitution utilisé, la dose quotidienne actuelle et le moment de la dernière administration ou de la dernière prise. On doit cependant toujours s'enquérir de la dose effectivement prise auprès du patient.

Commentaire des experts

En cas de traitement de substitution chez les patients dont la prise d'opioïdes au cours des derniers jours n'est pas certaine mais dont l'analyse d'urine est positive, on ne devrait en principe pas dépasser une dose initiale de 30 mg. Cette dose est également sûre pour les patients non tolérants/intolérants aux opioïdes. Si le patient présente encore des symptômes de sevrage objectivables une fois le pic plasmatique atteint, on peut administrer en plus 10-20 mg de méthadone. L'augmentation posologique ne devrait alors plus excéder 10 mg par jour. Ce n'est que dans un milieu hospitalier disposant de bonnes possibilités de surveillance que les patients peuvent recevoir (si nécessaire) toutes les quatre heures 10-20 mg de méthadone en plus jusqu'à saturation de la «faim en opioïdes». En raison de la longue demi-vie de cette molécule et de l'accumulation qui en résulte, une dose quotidienne trop élevée peut être seulement cliniquement évidente même que seulement après deux à trois jours.

Une solution de méthadone à 1% signifie:

1% = 10 mg/ml, car 1 gramme de méthadone est dissous dans 100 ml de solvant!

Recommandations

- Information sur le produit/données de base :
 - On ne devrait utiliser qu'une seule concentration de solution orale en milieu hospitalier (dans l'idéal 10 mg/ml, correspondant à la préparation pharmaceutique de la pharmacopée officielle).
 - Des informations claires sur le produit avec des recommandations d'utilisation doivent être mises à la disposition du public. Ces informations ainsi que les données de base doivent contenir les indications en termes de quantité/volume (c'est-à-dire en mg/ml) et pas en pourcentage.
- Détermination de la dose actuelle :
 - Contacter le centre de soins ambulatoires pour les patients se trouvant en traitement de substitution et demander des informations sur l'opioïde de substitution utilisé, le dosage quotidien actuel et la date de la dernière administration parentérale ou orale.
 - Vérifier cependant aussi toujours la dose quotidienne effectivement prise auprès du patient. ATTENTION : perte de tolérance après quelques jours.
 - Vérifier le dosage approximatif pour la méthadone utilisée comme traitement de substitution ou en traitement palliatif/analgésique.
- Prescriptions médicales :
 - Les médecins doivent prescrire avec précision la préparation pharmaceutique à utiliser, c.-à-d. indiquer le nom du produit utilisé à l'hôpital et sa concentration en mg/ml. Prendre si besoin contact avec la pharmacie hospitalière.
 - En cas de prescription de méthadone liquide pour une administration orale ou parentérale, il convient d'indiquer aussi bien la dose en milligrammes que le volume correspondant et la voie d'administration (par ex. méthadone 10 mg/ml → 20 mg = 2 ml p.o.).
 - Contrôler l'existence d'éventuelles interactions avec les médicaments du patient (l'inhibition du CYP peut entraîner un surdosage) ainsi que la fonction hépatique et rénale.
 - Contrôler les facteurs de risque d'allongement de l'espace QT (dose, fonction hépatique, hypokaliémie, prise concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, traitement associé avec des substances allongeant l'espace QT). En cas de présence de facteurs de risque, il est raisonnable de prescrire un ECG lors des changements de traitement ou d'augmentation de la dose de méthadone.^[2]
 - En cas de nécessité d'un traitement analgésique, les patients suivant un traitement de substitution ne doivent pas recevoir de méthadone comme antalgique (séparer traitement de substitution et traitement analgésique).
- Préparation/administration de la méthadone :
 - Respect du principe des 4 yeux (qui veut que deux personnes contrôlent le dosage). Tous les opioïdes font partie des médicaments à haut risque! La préparation d'une dose et le contrôle d'une dose préparée (avant son administration) par une personne n'ayant pas participé à la préparation peut permettre d'identifier ou d'éviter l'administration d'une dose erronée.
 - Le moment d'administration doit être strictement respecté, car une administration anticipée peut déjà suffire à provoquer un surdosage.
- Contrôle dans chaque établissement :
 - Contrôle de la possibilité de changement de la forme galénique (de méthadone liquide en comprimés).
 - La dose devrait être préparée par la pharmacie sous la forme de dose unitaire spécifique à chaque patient.
- Conduite à tenir en cas de surdosage :
 - En cas de surdosage, le patient doit impérativement être adressé à un hôpital de soins aigus possédant un service de soins intensifs (ou, s'il se trouve déjà à l'hôpital, d'être transféré dans un service de soins intensifs) pour y recevoir des soins destinés en premier lieu à lui sauver la vie.^[1]
 - L'administration d'un antagoniste opioïde (naloxone) est nécessaire en cas d'intoxication aiguë aux opioïdes mettant en jeu le pronostic vital. Attention à la brièveté de la demi-vie de la naloxone! Après injection d'un antagoniste opioïde, le patient doit rester au moins 4 heures en observation (jusqu'à la disparition des signes d'intoxication), car le surdosage peut de nouveau se manifester lorsque l'effet antagoniste se dissipe.^[1]
 - Après intoxication orale à la méthadone, le pic plasmatique maximal est atteint après quatre heures au maximum. C'est la raison pour laquelle le patient ne devrait pas sortir plus tôt.
- Information aux patients :
 - Les patients doivent être informés des risques de surdosage, du risque lié aux différentes préparations et concentrations existantes (surtout dans le traitement de substitution) et des symptômes de surdosage.

Références

1. World Health Organization. Community management of opioid overdose. WHO Library Cataloguing in Publication Data. 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf?ua=1&ua=1 (consulté le 21.01.2015)
2. Maeder MT, Sticherling C. QT-Verlängerung durch Medikamente. pharma-kritik, Jg. 28, Nr. 9/2006.
3. Ballestores MF, Budnitz DS, Sanford CP et al. Increase in deaths due to methadone in North Carolina. JAMA. 2003 Jul 2;290(1):40.
4. <http://www.ssam.ch/> (consulté le 21.01.2015)
5. Ferrari A1, Coccia CP, Bertolini A, et al. Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Res. 2004 Dec;50(6):551-9.
6. Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opiode. Verlag Hans Huber, Bern 1998. ISBN 3-456-82908-6.
7. Grissinger M. Keeping patients safe from methadon overdoses. P & T. August 2011;36(8):462,466.

Auteurs et experts ayant participé à l'élaboration de ce document

- Dr Frank Olga, Fondation pour la sécurité des patients, Suisse
- Dr Beck Thilo, spécialiste FMH en psychiatrie & psychothérapie, CA psychiatrie, Arud Zentren für Suchtmedizin
- Dr Berthel Toni, coresponsable Integrierte Suchthilfe Winterthour, codirecteur médical Integrierte Psychiatrie Winterthour
- Dr Carlen Brutsche Ingrid, pharmacienne hospitalière FPH, St. Claraspital Bâle
- Pr Girard Thierry, service d'anesthésiologie, hôpital universitaire de Bâle
- Dr Hämig Robert, responsable Funktionsbereich Sucht Universitäre Psychiatrische Dienste Berne, président de la Société suisse de médecine de l'addiction
- Dr Maurer Konrad, PD, Institut für Anästhesiologie, responsable du traitement de la douleur en milieu ambulatoire et hospitalier, Uni-Spital Zurich
- Dr Seidenberg André, spécialiste en médecine générale, Praxis Capitol Zurich
- Strub Henz Petra, responsable de la pharmacie hospitalière, St. Claraspital Bâle
- Dr Vogel Marc, spécialiste en psychiatrie & psychothérapie, médecin-chef, Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Universitäre Psychiatrische Kliniken Bâle

Document adopté par les associations professionnelles /organismes suivants

1. Société suisse de médecine de l'addiction
2. Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux – GSASA, secteur qualité et sécurité

Remarque

Cette problématique a une importance qui dépasse le cadre régional. Merci d'en examiner la portée pour votre établissement et de veiller, le cas échéant en accord avec les organismes dont vous relevez, à ce qu'elle soit diffusée de manière ciblée et, si nécessaire, à un large public. Les présentes recommandations visent à sensibiliser et à soutenir les institutions de santé et les professionnels actifs dans le domaine de la santé pour l'élaboration de directives internes à leur établissement. Il incombe aux fournisseurs de prestations d'examiner les recommandations dans leur contexte local et de décider si elles revêtent un caractère obligatoire ou si elles doivent être modifiées ou rejetées. La forme spécifique et l'application à chaque cas selon les mesures de précaution applicables (en fonction des conditions locales sur le plan technique, entrepreneurial, légal, personnel et de la situation) relèvent exclusivement de la responsabilité des prestataires compétents.