

RESUME DU RAPPORT D'ENQUETE D'ADDICTOVIGILANCE MEDICAMENT

ENQUETE NATIONALE D'ADDICTOVIGILANCE CONCERNANT LES SPECIALITES A BASE DE METHADONE (17 ANS DE SUIVI)

CEIP-A rapporteur(s)	Marseille
CEIP-A relecteur	Grenoble
Période couverte par le rapport	16 avril 2023 au 15 avril 2025
Date du rapport	10 décembre 2025

Introduction

La méthadone AP-HP sirop est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique (AMM en mars 1995, et commercialisée depuis juin 1995). La méthadone AP-HP gélule est indiquée en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives (AMM en septembre 2007, et commercialisée en avril 2008). La spécialité Zoryon® est indiquée dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs (AMM en décembre 2018, commercialisée d'août 2020 à novembre 2024).

La méthadone est un puissant agoniste complet à longue durée d'action, sans effet plafond des récepteurs opioïdes qui agit principalement sur les récepteurs μ . La méthadone agit également comme agoniste des récepteurs opioïdes κ et σ , comme antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. De plus, la méthadone bloque les canaux hERG pouvant favoriser un allongement du QT avec un risque de torsades de pointe pouvant aboutir à une mort subite. La méthadone a également des spécificités pharmacocinétiques (liposoluble, variabilité inter et intra-individuelle demi-vie variable et longue et un métabolisme hépatique). La mise en place d'un traitement par méthadone est un facteur protecteur du risque de surdose chez des sujets dépendants aux opioïdes (héroïne, autre opioïde...) dans le cadre d'une prise en charge sanitaire et sociale personnalisée. C'est un médicament essentiel de l'OMS. Depuis sa commercialisation, son accès est encadré et nécessite un suivi clinique rapproché en raison de ses spécificités pharmacologiques, du risque de surdoses et d'arythmies cardiaques et des nombreuses interactions. Dans ce contexte, la méthadone fait l'objet d'une surveillance via les 3 réseaux nationaux : addictovigilance (par le CEIP-A PACA-Corse), pharmacovigilance (par le CRPV Marseille Provence-Corse) et toxicovigilance (par le CAP-TV de Marseille puis Lille). Un suivi intensif national d'addictovigilance est mis en place depuis plus de 17 ans. En juin 2024, le suivi national d'addictovigilance sur 15 ans (avril 2008-avril 2023) présenté au CSP PSA de l'ANSM alertait à nouveau avec des indicateurs de morbi-mortalité et de mésusage au plus haut alors que le nombre de consommateurs de méthadone semblait se stabiliser. Parmi les faits marquants en 2024 : i) le niveau le plus haut de décès impliquant la méthadone dans l'enquête DRAMES; ii) des indicateurs de morbidité proches de ceux observés durant la crise sanitaire avec des tableaux cliniques sévères ; iii) une diffusion de naloxone insuffisante ; iv) des situations de mésusage à risque (injection, prise non quotidienne, polyconsommation et des contextes de consommation et des effets recherchés variés) ; v) une augmentation des consommations associées de cocaïne conduisant à des tableaux cliniques plus sévères voire des décès ; vi) une augmentation de la part des patients sous protocole parmi les cas. Ce rapport

illustre à nouveau une banalisation de l'usage de la méthadone et l'urgence de continuer à mettre en place des actions pour une meilleure utilisation de la méthadone.

Depuis juin 2024, la nouvelle liste des « never events », événements liés à des erreurs médicamenteuses évitables et graves intègre la méthadone. En octobre 2024, le RCP¹ de la méthadone a été modifié avec en particulier l'ajout de la recommandation en section 4.2 de « *co-prescrire systématiquement de la naloxone lors de l'instauration ou du renouvellement du traitement par méthadone* » et des précisions sur la conduite à tenir pour : i) les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ; ii) les patients présentant un allongement marqué de l'intervalle QT (> 500 ms) ou un autre trouble de la conduction ; iii) un focus sur la cocaïne. En avril 2025, le CEIP-A de Marseille en lien avec le CEIP-A de Montpellier et les autres CEIP-A ont réalisé une étude ad-hoc sur la prise en charge des patients consommateurs de méthadone et les risques associés en cas d'association à la cocaïne/crack. En avril 2025, le CEIP-A de Grenoble a présenté les résultats DRAMES 2023 : la méthadone est toujours la 1^{ère} substance impliquée dans les décès avec une augmentation du nombre de décès et du taux de décès annuel pour 1000 sujets exposés. En octobre 2025, la mise à jour des MARR² a été publiée (<https://ansm.sante.fr/tableau-marr/methadone>).

L'ANSM a sollicité en 2024 le CEIP-A PACA-Corse pour la mise à jour du suivi national d'addictovigilance de la méthadone sur la période du 16 avril 2023 au 15 avril 2025.

Méthode

Une approche multi-sources a été effectuée à partir des dispositifs du réseau d'addictovigilance.

- **NotS**³ en lien avec des complications sanitaires graves concernant la période du 16 avril 2023 au 15 avril 2025. L'analyse distinguera les cas graves avec complications sanitaires (inclus dans les NotS) ou sans complications sanitaires (basculés dans les DIVAS⁴).

- **Outils spécifiques des CEIP-A** : DRAMES⁵ (2023), DTA⁶ (2023), OPPIDUM⁷ (2023, 2024), OSIAP⁸ (2023, 2024) et Soumission chimique (2022, 2023)

- **Données du laboratoire** : données de vente, cas graves d'addictovigilance (16/04/2023 - 15/04/2025)

- **Données de la littérature** (février 2024 à octobre 2025)

- **Autres données d'intérêt** : SNDS (2017 à 2024, étude methalica), CESAN (2022, 2023), HSA (2023), forum (mars 2024 à octobre 2025), étude ad-hoc du CEIP-A PACA-Corse « méthadone et cocaïne/crack ».

Principaux résultats et discussion

D'après les données du SNDS⁹, le nombre annuel de patients sous méthadone AP-HP est resté stable et 85,5% des patients ont eu la forme gélule. Le nombre de patients sous Zoryon® reste très faible.

Au total, 517 NotS graves impliquant la méthadone, saisies dans l'ANPV entre le 16/04/23 et le 15/04/25, ont été expertisées. Parmi elles, 296 cas d'addictovigilance graves avec complications sanitaires ont été retenus par le CEIP-A PACA-Corse. De plus le CEIP-A a expertisé 155 DIVAS et 6 cas provenant du laboratoire (35 cas transmis et 6 cas graves retenus). Au total, 1 seul cas avec Zoryon®.

- **NotS** : Les notifications en lien avec des complications sanitaires graves sont à leur niveau le plus haut avec 150 cas lors de la 17^{ème} année de suivi du 16/04/2024 au 15/04/2025 (versus 146 la 16^{ème} année, 135 la 15^{ème} année, 97 la 14^{ème} année).

Les principaux faits marquants du suivi entre 16/04/2023 au 15/04/2025 (n=296 cas graves) sont :

- ✓ Augmentation des cas parmi les jeunes (< 25 ans) : 13 % sur 2 ans ; versus 8% la 15^{ème} année ;
- ✓ 57 % des patients étaient sous protocole de soins ;

¹ Résumé des Caractéristiques du Produit

² Mesures additionnelles de réduction des risques (document d'information pour professionnel de santé et usager)

³ Notification Spontanée

⁴ Divers Autres Signaux

⁵ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

⁶ Décès Toxiques par Antalgiques

⁷ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

⁸ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

⁹ Système National des Données de Santé

- ✓ Ces complications surviennent avec des doses très variables (n=143 doses renseignées) : pour certains des doses importantes (37 % ont consommé des doses > à 120 mg), d'autres des doses < à 60 mg/j (26 %) (sujets naïfs et/ou présentant des facteurs de risque (polyconsommation, injection, surconsommation, co-morbidités...)) ;
- ✓ Une consommation parfois occasionnelle de méthadone dont certains sujets sont naïfs ;
- ✓ Des consommations de méthadone par voie intraveineuse (14 % ; n=40) avec des doses élevées ;
- ✓ Une polyconsommation dans 85 % des notifications avec, par fréquence décroissante des substances les plus fréquentes : cocaïne/crack (49 % des cas), benzodiazépines (45 %), alcool (23 %), autres opioïdes (20 %). Les sujets ayant consommé de la cocaïne ont des tableaux cliniques plus sévères (complications cardiovasculaires, pneumopathies d'inhalation, défaillances multiviscérales...) ;
- ✓ Des contextes de consommation très variés (*en absence d'opioïde, festif, pour la descente de cocaïne, manque de kétamine, douleurs, conjugopathie/dispute...*) et avec recherche d'effets divers (*sédatif, défonce, anxiolytique, pour planer, désinhibition/anesthésie affective, antalgique...*) ;
- ✓ Des tableaux cliniques sévères avec des prises en charge lourdes : comas profonds (Glasgow ≤ 6) et/ou fréquence respiratoire ≤ 7/min (59% ; parmi les 161 cas où la valeur est renseignée), pneumopathies d'inhalation (17 %), allongements du QT/torsade de pointe (5 %), arrêts cardio-respiratoires (10 %), défaillances multi viscérales (7 %). Dans 43 % des cas il y a eu mise en jeu du pronostic vital et 7 % sont décédés.

- DRAMES 2023 : le plus haut niveau pour 2 indicateurs sur 16 ans de suivi :

- ✓ Du nombre de décès où la méthadone est impliquée avec 291 décès (versus 257 en 2022) ;
- ✓ Du taux de décès annuel pour 1000 sujets exposés le plus élevé qui franchit un nouveau seuil avec 4,1 (versus 3,7 en 2022) ;

La méthadone reste toujours la 1ère substance impliquée dans les décès devant la cocaïne et l'héroïne. Elle représente 39,8 % des décès en 2023 (versus 40,3% en 2022). Il y a 6 fois plus de décès avec la méthadone que la buprénorphine (versus 8 en 2022). A noter également une nette augmentation des décès codominants avec méthadone et cocaïne (n=79 en 2023 versus 57 en 2022 ; multiplié par 20 entre 2010 et 2023). C'est l'association la plus fréquente (devant héroïne/cocaïne n=48). Parmi les sujets décédés, 26 % étaient sous protocole de substitution (information manquante dans les autres cas).

- OPPIDUM 2023 et 2024 : met en évidence des indicateurs de mésusage au plus haut en 2024 :

- ✓ Consommations associées de cocaïne/crack (32 %) et prise concomitante d'alcool (27 %) ;
- ✓ Injection de méthadone (n=32 versus 21 en 2023 et 14 en 2022) (forme sirop et gélule) ;
- ✓ Une diffusion de naloxone en augmentation mais insuffisante : 56 % des consommateurs de méthadone n'ont pas de naloxone à disposition alors qu'ils présentent des facteurs de risque de surdose.

- Etude ad-hoc « méthadone et cocaïne/crack » (360 professionnels ont répondu) :

- ✓ Les conséquences de cette co-consommation : dégradation du contexte social, mauvaise observance de la méthadone, complications sanitaires... ;
- ✓ La majorité des facteurs de risque d'allongement du QT sont connus. Néanmoins les traitements et substances bradycardisants, les inhibiteurs du métabolisme de la méthadone le sont moins. La prescription d'un bilan électrolytique n'est pas systématique. Parmi les alternatives, la buprénorphine est peu utilisée ;
- ✓ Les professionnels ont exprimé des difficultés (manque de personnel médical, accès parfois difficile à des cardiologues/psychiatres, contexte social fragile des consommateurs...) et sont demandeurs de supports d'informations (interactions médicamenteuses, syndrome sérotoninergique, effets cardiaques).

Conclusions du rapporteur

Comme les années précédentes, plusieurs indicateurs sont à leur niveau le plus haut depuis le début du suivi alors que le nombre de sujets exposés tend à se stabiliser :

i) les décès impliquant la méthadone (*DRAMES*) et une diffusion de naloxone qui reste insuffisante (*OPPIDUM*) ;

ii) les complications sanitaires ayant nécessité une prise en charge hospitalière (en particulier surdoses et arrêts cardio-respiratoires) (*NotS*) ;

iii) l'injection de méthadone (sirop et gélule) (*NotS, DIVAS, OPPIDUM ; forum, HSA¹⁰*)

iv) la consommation associée à la cocaïne/crack (*DRAMES, NotS, DIVAS, OPPIDUM ; étude ad-hoc*) ;

Ces indicateurs concernent autant des patients qui consomment la méthadone dans le cadre d'un protocole de soins qu'en dehors d'un protocole. Les données de ce rapport illustrent à nouveau une méconnaissance de la puissance pharmacologique de la méthadone, conduisant à des effets graves et à la banalisation de son usage : (i) vente ou don/partage ; (ii) consommation ou sur-consommation dans différents contextes ; (iii) injection ; (iv) consommations associées à risque ; (v) faible diffusion de naloxone.

Dans ce contexte et au regard des modifications du RCP, ce rapport souligne à nouveau la nécessité de faire régulièrement de la pédagogie auprès des professionnels, usagers et entourage en adaptant les messages et les supports en fonction du public ciblé.

Ces actions de communication pourront être complétées par des actions d'aller vers les professionnels et les consommateurs d'opioïdes dans le cadre du Programme POP (Prévention et réduction des risques des surdoses liées aux OPIoïdes). A partir de 2026, des actions nationales de prévention sur le risque de surdoses liées aux opioïdes vont être déclinées au niveau national via le programme POP France (coordination par l'ANSM, pilotage opérationnel par le CEIP-A PACA-Corse et une déclinaison territoriale via les 13 CEIP-A (financement via le Fonds de Lutte Contre les Addictions). Au regard de l'ampleur de la diffusion de cocaïne, il faudra également mettre en place des actions sur les risques liés à cette association en particulier le risque cardiaque.

Le rapporteur propose de maintenir un suivi annuel d'addictovigilance de la méthadone avec un rapport qui inclurait uniquement les cas graves.

¹⁰ Haltes Soins Addictions