

RESUME DU RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE à la METHADONE (RAPPORT n°3)

METHADONE AP-HP sirop et gélule ZORYON®

CRPV rapporteur(s)	CRPV de Marseille
CRPV relecteur	CRPV de Paris Henri Mondor
CRPV référent(s)	CRPV de Toulouse, CRPV de Montpellier
Période couverte par le rapport	du 02/05/2022 au 30/04/2025
Date du rapport	28/11/2025

Introduction

Ce 3ème rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne la méthadone avec deux spécialités commercialisées, la méthadone AP-HP et le Zoryon®.

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.

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.

Zoryon® est indiqué 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.

La méthadone fait partie de la classe des agonistes opioïdes. C'est un agoniste complet des récepteurs opioïdes mais aussi des récepteurs delta et kappa. Deux autres activités (antagonisme du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et inhibition de la recapture des monoamines) contribuent à ses effets analgésiques. De plus, la méthadone bloque les canaux hERG pouvant favoriser un allongement de l'intervalle QT.

La méthadone AP-HP sirop a obtenu son AMM en mars 1995, et est commercialisé depuis juin 1995.

La méthadone AP-HP gélule a obtenu son AMM en septembre 2007, et est commercialisé depuis avril 2008.

Zoryon® (sirop et gélule) a obtenu son AMM en décembre 2018, et est commercialisé depuis août 2020.

Dès sa mise sur le marché en France comme médicament de substitution aux opiacés, la méthadone a fait l'objet d'une surveillance en addictovigilance, pharmacovigilance, toxicovigilance *via* les réseaux nationaux des CEIP-A, des CRPV et des CAP-TV, compte tenu de son profil pharmacologique et toxicologique, ainsi que de son risque de détournement et de mésusage. Ces enquêtes avaient conduit à la mise en place de mesures spécifiques (modification du RCP sur le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, ajout d'une contre-indication en cas d'association médicamenteuse de la méthadone avec la naltrexone, suite à plusieurs cas graves de syndrome de sevrage). Puis lors du bilan à 3 ans, l'enquête de pharmacovigilance avait été clôturée en l'absence de nouveaux signaux identifiés. Sa surveillance renforcée en addictovigilance et toxicovigilance, avait été poursuivie compte tenu de l'existence de cas d'intoxications pédiatriques et de la persistance de situations de mésusages et de décès.

En novembre 2019, le rapport national d'addictovigilance sur la méthadone intègre les données médicales et pharmacologiques d'addictovigilance pour la période du 16/04/2017 au 15/04/2019, ainsi que celles des 11 ans de suivi (avril 2008 - avril 2019) déjà présentés à l'ANSM. Ce rapport alerte notamment sur la poursuite de l'augmentation du détournement de la méthadone et de ses complications cliniques graves incluant les décès. De 2020 à 2022, les décès liés à une surdose en méthadone chez les usagers de drogues (rapport addictovigilance 2021 et rapport du dispositif DRAMES, Décès en Relation avec les Médicaments et les Substances, données 2020) continuent d'augmenter. En 2022, des règles de bon usage de la méthadone

seront rappelées par l'ANSM. Sur cette période également, la remontée de nouveaux cas de pharmacovigilance par la procédure des cas marquants (notamment des cas graves de syndrome de sevrage suite à la prise de nalméfène et un cas d'allongement de l'intervalle QT compliqué de troubles rythmiques d'évolution fatale avec de la méthadone utilisée pour des douleurs d'origine cancéreuse), la commercialisation des spécialités Zoryon® ainsi que des cas d'exposition accidentelles observés chez des enfants (ayant fait l'objet d'une communication par l'ANSM¹) ont notamment conduit, fin 2021, à réouvrir l'enquête nationale de pharmacovigilance sur la méthadone incluant sa nouvelle indication dans la douleur cancéreuse.

Ainsi, un 2^{ème} rapport portant sur la période du 1/05/2012 au 1/05/2022 a mis en avant 3 signaux, avec les spécialités méthadone AP-HP :

- Un signal concernant la non prise en compte d'interactions médicamenteuses de type pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques exposant les patients sous méthadone à des complications cliniques pouvant s'avérer sévères (syndrome de sevrage, surdoses aux opioïdes, décès, ...). Ces cas sont liés à des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (naltrexone, nalméfène, quétiapine, sertraline, naloxéol, osimertinib, vandétanib...) dont certaines sont nouvelles (avec les gabapentinoïdes, prégabaline et gabapentine, le cannabidiol, le naloxéol, dérivé PEGylé de la naloxone, le fluconazole...);
- Un signal sur l'association de la méthadone avec les médicaments anticancéreux dont certains allongent l'intervalle QT, association qui risque de devenir plus fréquente compte tenu de la commercialisation de la méthadone dans la douleur cancéreuse et peut donc exposer les patients à un risque plus important d'allongement de l'intervalle QT.
- Un signal concernant les erreurs avec la méthadone (erreurs de délivrance à un autre patient, de prescription liées au logiciel de prescription, de prescription dans l'initiation de la méthadone (initiation chez des sujets naïfs aux opiacés, initiation pour la dépendance à la cocaïne ou à l'alcool, initiation avec la gélule, augmentation trop rapide des posologies de la part du prescripteur ou du patient...), dans le maniement du médicament par le patient par rapport aux doses prescrites, prise en compte/sensibilisation insuffisante de facteurs favorisant la survenue d'effets indésirables (par exemple : vomissements/diarrhée, hypokaliémie et risque d'allongement du QT).

Sur cette période de ce 2^{ème} rapport, Zoryon®, a été diffusé à un nombre restreint de patients avec un nombre d'effets indésirables rapportés peu nombreux et attendus.

A noter qu'en juin 2024, la liste des « never events », événements liés à des erreurs médicamenteuses évitables et graves, a été mise à jour et intègre certains risques d'erreurs liés à la méthadone².

Depuis fin novembre 2024, la commercialisation des spécialités Zoryon® a été arrêtée suite aux difficultés rencontrées pour le référencement de ce médicament dans les structures hospitalières en raison du référencement déjà présent des spécialités Méthadone AP-HP³.

L'objectif de ce 3^{ème} rapport d'enquête est de décrire les effets indésirables rapportés avec la méthadone (Méthadone AP-HP et Zoryon®) et de surveiller le profil de sécurité du Zoryon®. Cette évaluation portera plus précisément sur les 3 signaux du précédent rapport.

Méthodes

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, sur la période du 02/05/2022 au 30/04/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes :

- Les cas graves et non graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), notamment les cas marquants, les cas de syndrome de sevrage, de surdoses aux opioïdes, les erreurs médicamenteuses
- Les cas graves et non graves envoyés par la firme pharmaceutique
- Les données de la littérature scientifique
- Les données d'exposition à partir de l'étude de pharmacoépidémiologie METHALICA réalisée sur le SNDS de 2017 à 2024⁴

¹ ANSM. Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone : rappel des règles de bon usage.

<https://ansm.sante.fr/actualites/decès-denfants-suite-a-l'ingestion-accidentelle-de-methadone-rappel-des-regles-de-bon-usage>

² ANSM. La liste des « never events » est actualisée. <https://ansm.sante.fr/actualites/la-liste-des-never-events-est-actualisee>

³ ANSM. Zoryon gélules et sirop – [chlorhydrate de méthadone] - Arrêt de commercialisation à partir du 28/11/2024.

<https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/zoryon-gelules-et-sirop-chlorhydrate-de-methadone>

⁴ Epi-phare. Appel à projets 2023 - études de pharmaco-épidémiologie - document scientifique.

<https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-07/SOEIRO%20-%20projet%20METHALICA%20-%20document%20scientifique%20aap2023.pdf>

Principaux résultats et discussion

Le nombre annuel de patients sous méthadone AP-HP est resté stable (██████ en 2022 à ██████ en 2024) de même pour Zoryon® (█████ en 2022 à █████ en 2024). Au total, le CRPV rapporteur a analysé 202 cas d'EI et 56 cas sans EI (170 issus de la BNPV / 88 de la firme pharmaceutique). Parmi ces cas, 18 ont été exclus de l'analyse (cas inexploitable car non informatifs). Ont été retenus 240 cas (152 cas de la BNPV, dont 24 cas issus du réseau des CAPTV / 88 cas du laboratoire), dont 133 graves et 107 non graves. L'âge moyen des patients est de 37,5 ans (+/-22,5 ans). Le sex ratio (H/F) est de 1,15.

Parmi les 152 cas issus de la BNPV, les effets d'intérêt qui ont été observés sont : des surdoses (n=30 dont 2 décès), des syndromes de sevrage (n=17), des allongements de l'intervalle QT (n=14) et des intoxications accidentelles pédiatriques (n=5, toutes d'évolution favorable). Les cas de surdoses sont survenus chez des patients avec un IMC (indice de masse corporelle) supérieur ou égal à 30 pour 5 cas. Les 30 cas sont cotés graves (hospitalisation / réanimation / mise en jeu du pronostic vital). Un contexte d'intoxication médicamenteuse volontaire (n=18), d'initiation du traitement ou d'augmentation de la posologie (n=6), d'erreurs médicamenteuses (n=3), d'interactions médicamenteuses (avec du fentanyl, antifongiques) (n=2) ont pu être à l'origine ou favoriser la survenue d'une surdose.

Sur les 17 cas de sevrage, 14 sont graves. Douze sont liés à des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamiques avec la prise de la méthadone avec un antagoniste récepteurs opioïde μ (nalméfène, naltrexone) et 2 avec un agoniste partiel des récepteurs opioïde (buprénorphine). A noter parmi ces cas, qu'une prise en charge en réanimation a été nécessaire pour 6 cas, dont un cas sévère associé à un allongement de l'intervalle QT ayant nécessité un choc électrique externe, favorisé par une hypokaliémie, des vomissements et une diarrhée induits par le syndrome de sevrage brutal.

Les cas d'allongement de l'intervalle QT (n=14) surviennent majoritairement dans un contexte d'associations avec 1 ou plusieurs médicaments qui allongent le QT (12 cas sur 14) : adagrasib+chlorpromazine+ amitriptyline +ondansetron, cyamémazine+halopéridol+métoclopramide, erythromycine, levofloxacine, olanzapine, tiapride, vandetanib, fluoxétine, lenvatinib+ciprofloxacine+metoclopramide, rovamycine, tamoxifène, venlafaxine). A noter parmi ces 12 cas, 4 concernent des patients en cours de traitement oncologique (adagrasib, vandetanib, lenvatamib et tamoxifène). Seuls 4 cas sont rapportés avec une posologie de méthadone de plus de 120 mg. Les 3 cas constatés avec le Zoryon® sont une surdose, une uvulite isolée, une encéphalopathie (contexte de prise concomitante de céphalosporine et de lithium).

Parmi les cas du laboratoire, 2 cas avec effet indésirable sont rapportés avec Zoryon® (surdose et vomissements). Parmi les 7 cas graves (sur 61 rapportés par le laboratoire) avec la méthadone AP-HP, sont rapportés : 3 cas de syndrome de sevrage dont 1 lié à une interaction avec la carbamazépine, 2 cas de troubles endocriniens, 1 cas d'allongement du QT et 1 cas de rétention urinaire.

Les résultats de ce rapport de pharmacovigilance sont identiques au précédent quant aux caractéristiques qualitatives du profil de sécurité de la méthadone :

- Le profil de sécurité de Zoryon® sur la période reste inchangé
- Le profil d'effets indésirables de la méthadone AP-HP se caractérise par des cas de surdoses, d'allongement du QT, des syndromes de sevrage, des intoxications pédiatriques, et d'autres troubles déjà mentionnés dans le RCP (somnolence, gynécomastie, œdèmes, insuffisance surrénalienne, ...).

Ce rapport national de pharmacovigilance se différencie du précédent sur la dynamique de 2 tableaux cliniques concernant les surdoses et les allongements du QT.

En effet, sur la période de 3 ans couverte par ce rapport (mi-2022 à mi-2025), 30 cas de surdoses remontés par les CRPV ont été analysés dont 2 décès ce qui constitue une évolution marquante en comparaison de la décennie couverte par le précédent rapport (2012 à 2022) caractérisés par 73 cas de surdoses dont 3 décès. Même constat avec les 14 cas d'allongements du QT remontés par les CRPV sur cette période de 3 ans, contre 22 cas sur la décennie couverte par le précédent rapport.

Si le nombre de syndrome de sevrage a diminué (n=17 sur la période de 3 ans de ce rapport versus 112 sur la période de 10 ans du précédent rapport), la sévérité de son tableau clinique et le caractère évitable appellent toujours à une meilleure sensibilisation d'autant que les médicaments en cause sont utilisés dans la dépendance alcoolique, qui est une comorbidité fréquente chez les patients sous méthadone.

Conclusions

La part des interactions médicamenteuses de type pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques avec la méthadone est encore dans ce rapport à l'origine d'effets indésirables pouvant s'avérer sévères et qui surtout sont évitables par une meilleure connaissance de la pharmacologie de la méthadone permettant une meilleure prévention basée soit sur une alternative médicamenteuse moins à risque ou alors sur une adaptation des posologies.

Comme pour le précédent rapport, la problématique des interactions médicamenteuses constitue toujours un signal, avec une dynamique croissante (plus de cas rapportés sur les 3 ans de ce rapport) pour 2 tableaux cliniques : les surdoses aux opioïdes et les allongements du QT.

La survenue de situations d'utilisation concomitante de la méthadone avec des médicaments allongeant également l'intervalle QT (et leur dynamique croissante depuis le précédent rapport incite à une réflexion collective sur une optimisation de l'information sur ces interactions médicamenteuses avec la méthadone, au-delà de sa mention dans le RCP, afin d'en améliorer leurs connaissances par les professionnels de santé, les patients et d'en limiter leur survenue,

L'association de la méthadone avec les traitements oncologiques dont certains allongent le QT est toujours rapportée et peut donc exposer les patients à un risque plus important d'allongement du QT. Ce signal est d'autant important à souligner qu'il y aura un risque d'utilisation hors AMM de la méthadone AP-HP suite à l'arrêt de commercialisation de la méthadone (Zoryon®) dans les douleurs cancéreuses.

D'autres effets indésirables pouvant être graves compte tenu des caractéristiques pharmacologiques de la méthadone peuvent être secondaires à la survenue de situations de mésusage et/ou d'erreurs médicamenteuses. Ceci constitue un marqueur indirect de banalisation de ce médicament, alors même que ce médicament efficace, a aussi un profil pharmacologique et toxicologique à bien connaître. Cela en fait un médicament particulièrement à risque en cas d'erreurs médicamenteuses et il nécessite une vigilance importante. Ceci constitue toujours un signal.

Le reste du profil d'effets indésirables est superposable à ce qui est décrit dans le RCP, sans nouvel effet indésirable ou signal potentiel, ce qui n'est pas surprenant compte tenu du recul sur ce médicament en France et à l'international.

Nous proposons que le suivi national de pharmacovigilance de la méthadone soit poursuivi avec une nouvelle revue de données dans 3 ans, sauf élément nouveau, en se focalisant notamment sur les surdoses, les allongements du QT, les syndromes de sevrage, les erreurs médicamenteuses, les expositions pédiatriques accidentelles, afin de pouvoir comparer sur une même période de temps, l'évolution de la situation.