

# Méthadone et risque dose-dépendant de prolongation de l'intervalle QT et de torsade de pointes

## Actualités de la pharmacovigilance

Chantal Violand<sup>a</sup>, Valérie Piguet<sup>b</sup>

De rares cas de prolongation de l'intervalle QT à l'ECG et de torsade de pointes ont été observés, en Suisse et à l'étranger, sous traitement de méthadone à doses relativement élevées. De nouvelles mesures de précaution sont nécessaires; la notice d'information du produit sera adaptée en conséquence.

La méthadone est un opioïde synthétique prescrit comme adjuvant lors du sevrage à l'héroïne à des doses individuelles, mais souvent élevées, et comme traitement de second choix des douleurs aiguës et chroniques, principalement chez des patients atteints de cancers. Elle est métabolisée au niveau hépatique (CYP 450 3A4, voie majeure) et éliminée en plus grande partie sous forme de métabolites au niveau biliaire et urinaire. La pharmacocinétique de la méthadone est sujette à de grandes variations inter-individuelles et la substance présente une demi-vie d'élimination particulièrement lente; en cas d'administration chronique elle peut être de 13 à 47 heures.

### Publications

Depuis 2002, diverses publications ont été éditées à ce sujet dans des revues médicales. Les articles de Krantz [1, 2] rapportent une association entre torsade de pointes et doses élevées de méthadone ainsi qu'une corrélation positive entre la dose de méthadone et l'intervalle QTc (QT corrigé par rapport à la fréquence cardiaque) chez 17 patients ayant présenté des torsades de pointes sous dose élevée de méthadone (moyenne 397 mg/j). Ces informations ont été reprises dans un document de référence, le Micromedex<sup>®</sup> Healthcare Series online, et ont fait l'objet d'une communication de la «Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft» en décembre 2002 [3]. Il est également intéressant de relever que des arythmies ventriculaires (prolongation du QTc, torsade de pointes et arrêt cardiaque) ont été mises en relation avec un

### Préparations

- Kétalgine<sup>®</sup> (comprimés, solution orale\*, suppositoires, ampoules);
- Méthadon Streuli<sup>®</sup> (comprimés, gouttes\*, suppositoires, ampoules);
- Méthadon HCL Sintetica<sup>®\*</sup> (ampoules).

dérivé de la méthadone, le levacethylmethadol, substance dont l'autorisation de mise sur le marché a été suspendue en Europe en avril 2001. La FDA a publié ces risques dans une «Dear Healthcare Professional Letter» en septembre 2003, annonçant également l'arrêt prochain de sa commercialisation aux Etats-Unis [4].

### Annonces spontanées

Sur un total de 272 effets indésirables spontanément rapportés en Suisse entre 1990 et fin septembre 2003 pour la méthadone, 42 (15,4%) concernaient les troubles du rythme [5]. Il s'agissait de 25 patients, 20 hommes et 5 femmes, dont l'âge moyen était de 40 ans. Plusieurs effets indésirables étant souvent mentionnés dans la même annonce, le nombre de rapports est inférieur au nombre d'effets indésirables. Tous les patients concernés recevaient de la méthadone dans le cadre d'une substitution aux opiacés, il n'y avait de prescription à but antalgique. Parmi les arythmies observées, 7 cas de torsade de pointes (avec prolongation du QT documentée dans 6 cas) et 14 cas de prolongation du QT sans torsade de pointes ont été signalés entre avril 2001 et août 2003. Les doses journalières de méthadone étaient comprises entre 40 mg et 1400 mg (tentamen) avec une médiane de 130 mg/j. Les QTc ont été mesurés de 480 ms à 720 ms (moyenne: 566 ms). Les rapports ont été analysés selon les critères reconnus au niveau international. Parmi les 11 cas qui ont été symp-

a Centre de Pharmacovigilance, Swissmedic, Berne

b Centre régional de Pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, Genève

\* Annoncés selon l'article 95, alinéa 3, de la LPTh (cf. Journal Swissmedic 1/2003, p. 4-11, et 3/2003, p. 185-189)

Correspondance:  
Swissmedic  
Centre de Pharmacovigilance  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Berne 9

E-mail: [vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch)

tomatiques – il s'agissait principalement de syncopes – 5 ont été jugés probables et l'un d'eux a présenté un rechallenge positif (ré-augmentation de l'intervalle QT après ré-exposition à la méthadone). L'imputabilité de la méthadone a été jugée possible pour les 6 cas restants.

Dans la quasi totalité des annonces, un ou plusieurs facteurs de risque, ou comorbidités relevantes, ont été identifiés tels que QT long congénital, bloc atrio-ventriculaire et bradycardie, ainsi que des troubles électrolytiques (hypomagnésémie, hypokaliémie). De nombreux patients présentaient également une séropositivité HIV et/ou une hépatite virale, cette dernière pouvant potentiellement altérer la métabolisation de la méthadone. Dans quelques cas, des interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (inhibition du CYP 3A4) étaient envisageables avec des antidépresseurs, des antibiotiques, des anti-fongiques ou des inhibiteurs de la protéase entre autres. Une prise de cocaïne, substance connue pour prolonger le QT, a également été suspectée dans deux cas.

Finalement, il est intéressant de relever que parmi ces rapports, 4 cas de bradycardie et 2 cas de blocs atrio-ventriculaires complets ont également été signalés. La bradycardie, associée à un bloc atrio-ventriculaire du premier degré, est mentionnée dans la littérature de référence pour la méthadone i.v. à doses élevées.

### Recommandations

Les données disponibles et discutées ci-dessus suggèrent que des doses élevées de méthadone peuvent induire une prolongation de l'intervalle QT et contribuer à la survenue de torsade de pointes, particulièrement dans les situations à risque suivantes:

- pathologies cardiaques (insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, bradycardie ou QT long congénital entre autres);
- troubles électrolytiques (hypomagnésémie, hypokaliémie, ou toute autre situation pouvant entraîner de tels désordres tels que vomissements et diarrhées persistants, traitements diurétiques);
- interactions pharmacodynamiques avec des substances susceptibles d'entraîner des prolongations du QT (p.ex: anti-arythmiques de la classe Ia et III, certains antidépresseurs);

- interactions pharmacocinétiques en particulier avec des inhibiteurs du CYP 3A4 (p.ex: anti-fongiques, macrolides, inhibiteurs de la protéase);
- dysfonction ou péjoration de la fonction hépatique pouvant potentiellement aboutir à une augmentation de la concentration plasmatique de la méthadone.

Ces différents facteurs doivent être systématiquement recherchés et pris en considération lors de la prescription de méthadone. Lorsque le risque paraît augmenté, le bénéfice du traitement doit être soigneusement évalué et un examen clinique ainsi qu'un électrocardiogramme doivent être effectués aussi bien avant l'introduction de la substance que lors d'augmentation de la dose. Le patient doit également être informé qu'il doit contacter son médecin en cas de survenue de symptômes tels que syncope ou vertiges et palpitations inhabituels.

Les rubriques «précautions», «effets indésirables» et «interactions» de l'information des produits concernés seront adaptées en conséquence.

Nous prions les médecins de signaler les effets indésirables observés à l'un des centres régionaux de pharmacovigilance dont les adresses sont répertoriées au dos du formulaire d'annonce annexé dans ce numéro. Il est également disponible en dernière page du compendium ou peut être obtenu chez Swissmedic (formulaire téléchargeable: [www.swissmedic.ch/files/formulare/B3.2.16-f.pdf](http://www.swissmedic.ch/files/formulare/B3.2.16-f.pdf)).

### Références

- 1 Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002;137(6):501-4.
- 2 Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003;23(6):802-5.
- 3 Auftreten von Kammertachykardien (Torsade de pointes) nach hoch dosierter Gabe von Methadon. *Deutsches Ärzteblatt* 2002;99(49):2635.
- 4 [www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#orlaam](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#orlaam).
- 5 Base de données du centre de pharmacovigilance, Swissmedic