

Apparition brutale d'œdèmes à l'instauration d'un traitement substitutif aux opiacés par méthadone

Introduction :

Le chlorhydrate de méthadone est un opiacé de synthèse utilisé dans le traitement de la dépendance à l'héroïne ou d'autres opiacés. Cette molécule est un agoniste pur ou complet des récepteurs opiacés de type μ et possède des propriétés analgésiques et antitussives. En thérapeutique, la posologie journalière de ce médicament de substitution aux opiacés doit être déterminée en fonction du profil de chaque patient car il existe une grande variabilité interindividuelle au niveau pharmacocinétique et pharmacodynamique. Ainsi les recommandations actuelles concernant la posologie moyenne d'entretien sont de 60 à 100 mg par jour. Lors de l'instauration du traitement, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont la constipation et l'hypersudation, on note également des éruptions cutanées. Moins connue, l'apparition d'œdème des membres inférieurs est un événement clinique rare qui est principalement rapporté dans la littérature sous forme de case report (1). **Nous décrivons ici un cas particulier d'apparition brutale d'œdème à l'introduction de méthadone.**

Cas

- Femme de 54 ans, hospitalisée en janvier 2020 en addictologie pour **instauration d'un traitement substitutif aux opiacés** après plusieurs échecs d'auto-sevrage à l'héroïne.
- **Addictions :** héroïne en injection dès l'âge de 16 ans, nombreux auto-sevrage. En 2019, augmentation des consommations avec l'association de cocaïne et d'héroïne en IV à raison d'un gramme de chaque par jour.
- **Antécédents :** overdose à l'héroïne et la cocaïne injectée en décembre 2019 avec admission en service de réanimation. Hypertension artérielle traitée, une hépatite virale B et une hépatite virale C guéri.
- **Traitement habituel :** Nicardipine et iversartan.



Photographie 1
œdèmes des membres inférieurs

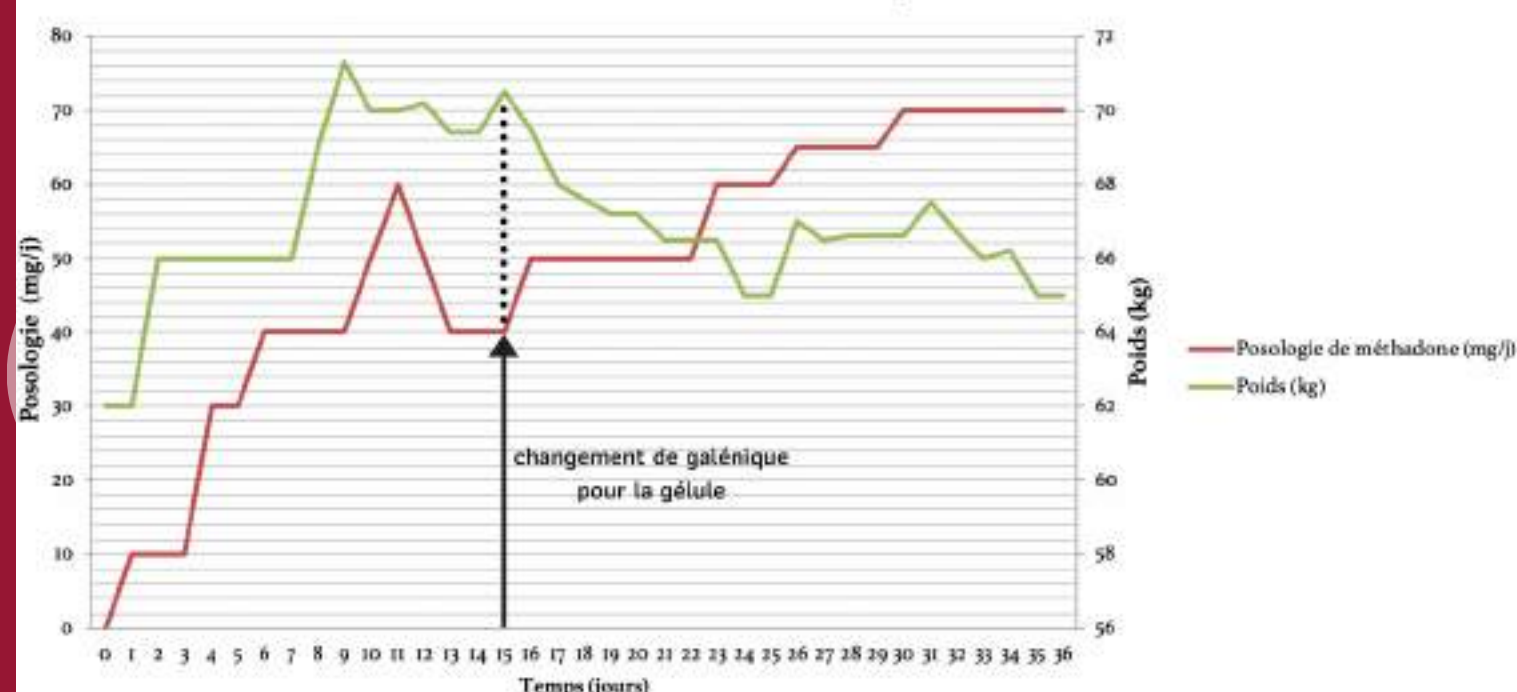
Instauration du traitement :

- La méthadone est initialisée sous **forme sirop** à 10 mg à J0, elle pèse 62 kg à ce moment et l'examen clinique et la biologie sont tout à fait normaux.
- L'augmentation de la posologie de méthadone sirop est progressive, par pallier (**cf. Figure 1**).
- A J7, **une prise de poids conséquente est observée**, la patiente pèse alors 69 kg (soit +7 kg), elle est sous **40 mg/j de méthadone**.
- **Examen clinique :** les œdèmes sont bilatéraux, mous, prenant le godet, remontant jusqu'à mi-jambe, l'abdomen est pléthorique (**cf. Photographie 1**). Il n'y a pas de ganglion inguinal. L'aspect des œdèmes n'est pas compatible avec un lymphœdème ou un angioœdème. Son état général est bon, l'hémodynamique est stable et elle est apyrétique. L'examen cardiologique est normal, l'auscultation pulmonaire ne retrouve pas de crépitations.
- **Bilan biologique : hémodilution**, sans insuffisance rénale et hépatique décelée, la pré-albumine et l'albumine sont normale, le dosage de NTproBNP n'est pas significatif. La bandelette urinaire est négative (absence de sang, leucocytes, protéines, glucose et nitrites).
- **Examen complémentaire :** Une radiographie de thorax est réalisée et ne met pas en évidence d'anomalies particulières. Une échographie abdominale et une échographie transthoracique sont réalisées et ne retrouve pas d'étiologie cardiaque ou hépatique.
- **Traitement en cours :** mélatonine, acétylcystéine, alimémazine 15mg, patchs transdermiques nicotiques, cyamémazine 12,5mg, phloroglucinol et paracétamol en si besoin.
- **Etiologies écartées (négativité des bilans complémentaires) :** insuffisances cardiaque, rénale et hépatique ainsi que la dénutrition.
- **Analyse d'imputabilité :** en faveur de l'hypothèse médicamenteuse, le principal suspect étant la méthadone, les autres médicaments ne sont pas connus pour donner des œdèmes des membres inférieurs et leur chronologie n'est pas favorable.
- Un traitement par cetirizine est mis en place et la posologie de méthadone est diminuée, ce qui permet d'observer une régression progressive des œdèmes jusqu'à leur disparition clinique et une stabilisation du poids à 65 kg. Dans le même temps, la balance thérapeutique en terme de bénéfice-risque étant en défaveur de l'arrêt de la méthadone, **un changement de galénique est proposé pour la gélule**. Une nouvelle augmentation très progressive de la posologie est débutée, n'entraînant cette fois-ci pas de nouvelle prise de poids (**cf. Figure 1**). **La posologie finale d'équilibre atteinte est de 70 mg/j.**

Discussion

- **Dans la littérature :** les œdèmes induits à l'introduction de la méthadone sont habituellement **non graves, apparemment réversibles et dose-dépendants**, ils sont peu sensibles aux diurétiques mais les corticoïdes seraient potentiellement efficaces (2).
- Contrairement à notre observation, le délai d'apparition décrit dans la littérature par rapport à la date d'instauration du traitement est variable, en moyenne de 3 à 6 mois.
- **Hypothèse :** un **mécanisme analogue à celui des angioœdèmes**, où les basophiles stimulés par la méthadone larguent de l'histamine entraînant alors une augmentation de la perméabilité vasculaire et l'apparition d'œdème (3).
- Les **antihistaminiques** ont comme nous l'avons décrit, un rôle bénéfique.
- **Particularité de notre cas :** **rapidité d'apparition des œdèmes à l'instauration de la méthadone**. La recherche dans la base nationale de pharmacovigilance retrouve une vingtaine de cas d'œdème avec une prise de poids précoce (survenant < 15 jours) suivant l'instauration de la méthadone.
- Par ailleurs, contrairement aux autres cas cliniques, où le traitement par méthadone avait été suspendu, **nous avons pu maintenir le traitement, en poursuivant de manière très progressive son instauration et en changeant de galénique**, ce qui offre des pistes de réflexions pour la prise en charge de pareilles situations cliniques.

Figure 1 - Evolution du poids et de la posologie de méthadone en fonction du temps



Conclusion :

- L'apparition clinique d'œdèmes, même s'ils sont précoces, est un **effet indésirable** notable lors de l'initialisation de la méthadone.
- Le mécanisme physiopathologique reste inconnu à ce jour.
- Un effet **dose-dépendant et une sensibilité aux antihistaminiques** sont en faveur de l'imputabilité à la méthadone.
- L'arrêt du traitement ne doit pas forcément être la règle, une **augmentation posologique plus progressive et/ou un changement de galénique** peuvent également être proposés.

Bibliographie :

1. Sarica A, Servettaz A, Abou Taam M, Herlem E, Carlier C, Trenque T. **[Methadone-induced edema: A case report]**. Presse Medicale Paris Fr 1983. mai 2015;44(5):552-4.
2. Macfadden W, Maany I, Dhopes V, Woody G. **Methadone and edema**. J Clin Psychiatry. janv 1990;51(1):36-7.
3. O'Connor LM, Woody G, Yeh HS, Manny I, Dhopes V. **Methadone and edema**. J Subst Abuse Treat. 1991;8(3):153-5.