

Pratique clinique

Œdème associé à la thérapie de substitution aux opiacés par méthadone

Burdaïron Jean-Del^{1,*}, Nguyen An Hung², Bihan Kévin³, Edel Yves²

¹ Department of Psychiatry, Pôle Hospitalo-Universitaire Psychiatrie Paris 15e, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences Paris, France jd.burdaïron@ghuparis.fr

² Addictology department, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France

³ Kévin Bihan, Pharmacist, Pharmacology department, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France

* Correspondance : Jean-Del Burdaïron, Department of Psychiatry, Pôle Hospitalo-Universitaire Psychiatrie Paris 15e, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences Paris, France : jd.burdaïron@ghuparis.fr

Résumé : La méthadone, un substitut courant dans le traitement de la dépendance aux opiacés, présente généralement des effets secondaires communs tels que la constipation et la transpiration au début du traitement. Cependant, l'œdème est rarement décrit et semble se manifester entre 3 à 6 mois après le début de la substitution à la méthadone. Cet article présente un cas clinique d'une femme de 54 ans qui a développé un œdème massif et généralisé dans la semaine suivant le début de la substitution à la méthadone. L'article fournit une observation clinique succincte et discute des interventions thérapeutiques employées.

Mots clés : Méthadone, Thérapie de substitution aux opioïdes, Œdème

Abstract: Methadone, a prevalent substitute in treating opioid dependence, typically presents common side effects like constipation and sweating during initiation. However, edema is rarely described and seems to manifest between 3 to 6 months of methadone substitution. This paper presents a unique case involving a 54-year-old woman who developed widespread massive edema within a week of commencing methadone substitution. The document provides a succinct clinical observation and discusses the therapeutic interventions employed.

Key words : Methadone, Opioid substitution therapy, Edema

1. Introduction

La méthadone, un traitement de substitution pour la dépendance aux opiacés, fonctionne comme un agoniste des récepteurs μ -opioïdes, possédant des propriétés analgésiques et antitussives qui peuvent conduire au développement d'un syndrome de dépendance pharmacologique. La posologie appropriée doit être adaptée aux profils individuels des patients en raison d'une variabilité interindividuelle significative tant au niveau de la pharmacocinétique que de la pharmacodynamie. Le profil pharmacodynamique entre la morphine et la méthadone présente des similitudes sur les récepteurs opioïdes. Les effets secondaires courants au début du traitement incluent la constipation, la transpiration et occasionnellement des éruptions cutanées. Il est à noter que l'œdème est un effet secondaire rarement rapporté et est principalement documenté sous forme de rapports de cas [1–3]. Dans ce contexte, nous présentons un cas clinique détaillant l'apparition soudaine d'œdème lors de l'introduction de la méthadone.

2. Cas

En janvier 2020, une femme de 54 ans a été admise au département d'addictologie pour le début d'une thérapie de substitution aux opiacés à la suite d'une tentative de sevrage auto-initié.

Son historique de toxicomanie a commencé à l'âge de 16 ans avec l'utilisation d'héroïne injectée, marquée par de nombreux épisodes de sevrage auto-initié, parfois substitués par de la buprénorphine. En 2019, sa

consommation de drogue a augmenté, impliquant une combinaison quotidienne de cocaïne et d'héroïne (speedball) administrée par voie intraveineuse à raison d'un gramme chaque jour. En décembre 2019, elle a fait une overdose d'héroïne et de cocaïne, entraînant son admission en unité de soins intensifs. Elle avait des antécédents d'hypertension artérielle, d'hépatite B et d'hépatite C guérie. Son régime médicamenteux régulier incluait la nicardipine le matin et l'irbésartan.

Le traitement à la méthadone a été initié à une dose liquide de 10 mg (sirop) le 13/01/2020 (D1) alors qu'elle pesait 62 kg. L'examen clinique et les résultats de laboratoire étaient totalement normaux, y compris un test urinaire confirmant une abstinence de l'héroïne depuis plus de 72 heures. La posologie initiale a été choisie conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), car la patiente déclarait être abstinent depuis sa sortie des soins intensifs début janvier 2020. La posologie quotidienne de méthadone a été augmentée de manière incrémentale et progressive, chaque administration étant supervisée par une infirmière. Le 20/01/2020 (D7), un gain de poids notable a été observé, et la patiente pesait 69 kg tout en prenant 40 mg de méthadone.

À l'examen, les œdèmes étaient présents de manière bilatérale, s'étendant des chevilles jusqu'à la région mi-jambes, avec une distension abdominale notable (Figure 1). Aucun ganglion inguinal n'a été détecté. La localisation de l'œdème n'était pas compatible avec un lymphœdème ou un angio-œdème. L'état général de la patiente était satisfaisant, l'hémodynamique était stable et elle était afebrile. Les examens cardiologiques et pulmonaires étaient sans particularité, sans crépitements observés. Le test de la bandelette urinaire était négatif (à l'exception de la méthadone).

Figure 1 : œdème bilatéral



Les tests biologiques ont indiqué une hémodilution sans preuve d'insuffisance rénale ou hépatique. Les niveaux de préalbumine et d'albumine étaient dans les plages normales, et les niveaux de NTproBNP n'étaient pas significatifs. Une radiographie thoracique n'a révélé aucune anomalie. Des échographies abdominales et transthoraciques ont été réalisées et n'ont identifié aucune cause cardiaque ou hépatique. Cela a permis d'exclure les insuffisances rénale, cardiaque et hépatique.

Depuis son admission, la patiente recevait, en plus de son traitement régulier mentionné ci-dessus, 2 mg de mélatonine et 15 mg d'alimémazine pour favoriser le sommeil, 1200 mg/jour de N-acétylcystéine pour réduire l'envie de cocaïne, des patches de nicotine pour l'arrêt du tabac, 12,5 mg de cyamémazine au besoin pour l'anxiété, ainsi que du phloroglucinol et du paracétamol pour le soulagement de la douleur.

Plusieurs causes courantes d'œdème ont été écartées sur la base des résultats négatifs des évaluations supplémentaires, y compris les insuffisances cardiaque, rénale et hépatique, ainsi que la dénutrition. En l'absence d'autres troubles pouvant expliquer ces œdèmes, l'analyse s'est orientée vers une hypothèse d'œdème iatrogène induit par un médicament. La méthadone a été considérée comme le principal suspect, car les autres médicaments n'étaient pas connus pour induire des œdèmes, ce qui a été confirmé par consultation avec le pharmacien de l'hôpital, Dr. Bihan (centre de pharmacovigilance), et leur timing ne correspondait pas à l'apparition de l'œdème.

Cependant, la titration de la méthadone a continué sous surveillance renforcée et en conjonction avec du furosémide 40 mg/j le 20/01/2020 (D8) en raison de signes de sevrage chez la patiente. L'efficacité relative du diurétique a conduit à une réévaluation de notre stratégie, nous amenant à opter pour une réduction de la méthadone à partir du 24/01/2020 (D12). Par la suite, le furosémide a été interrompu, mais nous avons observé une régression de l'œdème. Les directives de prescription habituelles concernant la formulation du traitement de substitution aux opioïdes ont été ajustées, en tenant compte du rapport risque-bénéfice associé à l'arrêt de la méthadone. Un changement de formulation a été proposé le 27/01/2020 (D15), passant de la méthadone liquide à la méthadone en gélules. Une nouvelle augmentation très progressive a été initiée, cette fois sans provoquer de gain de poids supplémentaire.

La cétirizine a été ajoutée le 01/02/2020 (D20) en raison de la persistance d'un léger œdème et de l'hypothèse d'un mécanisme de libération d'histamine. L'œdème a disparu le 16/02/2020 (D35) avec un poids stable à 65 kg. Les antihistaminiques ont été arrêtés sans rechute quelques jours plus tard lorsque la posologie de la méthadone s'est stabilisée à 70 mg par jour. (Figure 2).

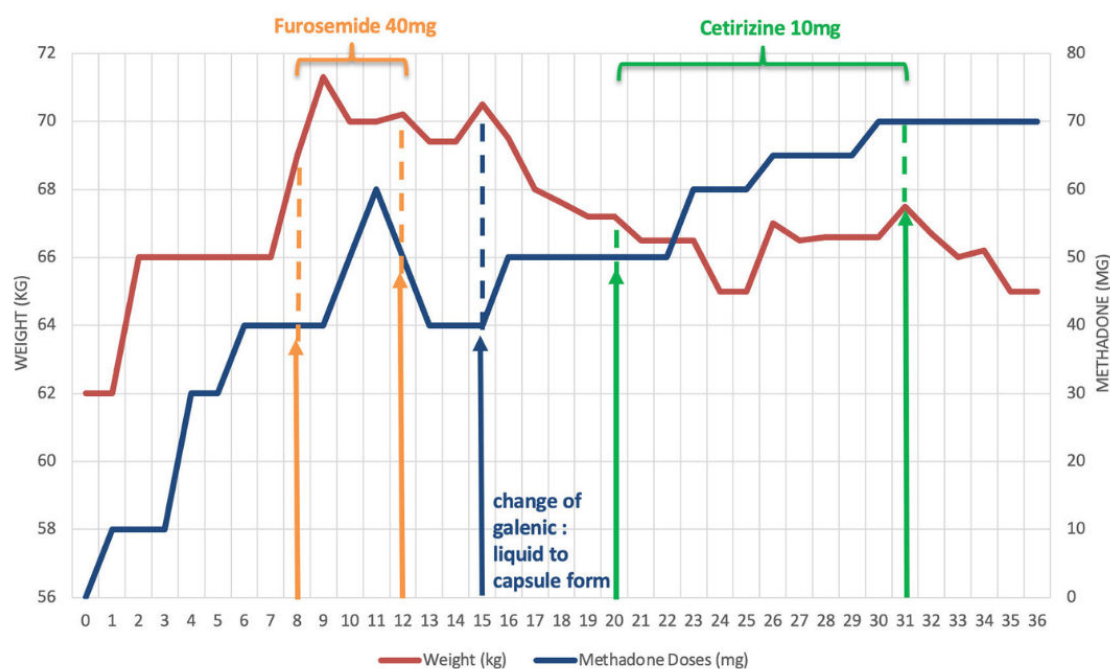


Figure 2 : Évolution du poids et de la dose de méthadone en fonction du temps

3. DISCUSSION

Les cas d'œdème induits lors de l'initiation de la thérapie de substitution aux opioïdes avec la méthadone sont documentés dans la littérature [4]. Typiquement, ces cas sont décrits comme des œdèmes non graves, apparemment réversibles et dose-dépendants. Ils sont connus pour ne pas répondre aux diurétiques, tandis que les corticostéroïdes peuvent être potentiellement efficaces [5]. Cependant, contrairement à notre observation, la littérature rapporte des délais d'apparition variables par rapport à l'initiation du traitement, avec une moyenne de 3 à 6 mois [6].

Les opioïdes ont été associés à un œdème périphérique [5], reconnaissant la stimulation directe de la libération d'histamine par les opiacés à partir des mastocytes ou des basophiles. Ces médiateurs libérés peuvent augmenter la perméabilité vénulaire, conduisant à un angio-œdème. Chez certains patients, la méthadone pourrait déclencher cette séquence, impliquant potentiellement les récepteurs H1 dans de tels cas [7]. Bien que les mécanismes physiopathologiques ne semblent pas différer selon que l'œdème apparaisse tôt ou tard, l'aspect distinctif de notre cas clinique réside dans l'apparition rapide de l'œdème lors de l'initiation de la méthadone. L'examen de la base de données nationale de pharmacovigilance française a révélé une vingtaine de cas d'œdème d'apparition précoce avec prise de poids survenant dans les <15 jours suivant le début de la méthadone. Ainsi, la possibilité d'un œdème iatrogène induit par un médicament ne doit pas être négligée en cas d'œdème d'apparition précoce.

De plus, contrairement à d'autres cas cliniques où le traitement à la méthadone a été suspendu, nous avons réussi à maintenir le traitement en continuant progressivement l'initiation de la thérapie de substitution aux opioïdes et en passant de la méthadone liquide à la méthadone en comprimés, offrant ainsi des approches alternatives pour gérer de tels scénarios cliniques. Est-ce un effet des excipients ? Est-ce lié à une réintroduction plus lente ? Ce sont des pistes potentielles à explorer dans de nouvelles études.

4. CONCLUSION

Cette description clinique semble confirmer la survenue d'un œdème comme un effet indésirable pendant le traitement à la méthadone, même aux premiers stades. Bien que le mécanisme physiologique reste incertain à ce jour, les études pharmacologiques en cours promettent de faire progresser notre compréhension dans ce domaine. Bien que l'exploration des étiologies cardiaques et rénales demeure une étape initiale cruciale dans de telles situations, la dépendance à la dose observée et la sensibilité aux antihistaminiques suggèrent fortement que la méthadone en est la cause probable. La décision de réduire la posologie ne devrait pas être une règle automatique ; alternativement, une introduction plus graduelle et un ajustement de la posologie peuvent être envisagés. L'absence de recommandations spécifiques pour la gestion de ce type de réaction indésirable souligne l'importance de signaler toute réaction indésirable attribuable à une molécule à un centre de pharmacovigilance. Ces notifications jouent un rôle vital dans l'affinement de nos connaissances et, par conséquent, dans l'amélioration des soins aux patients grâce à l'évolution de nos pratiques.

Les auteurs déclarent n'avoir aucuns conflits d'intérêts.

5. References

1. Macfadden W, Maany I, Dhopes V, Woody G. Methadone and edema. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:36–7.
2. Kharlamb V, Kourlas H. Edema in a patient receiving methadone for chronic low back pain. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2007; 64:2557–60. <https://doi.org/10.2146/ajhp060553>.
3. Presant S, Knight L, Klassen G. Methadone-induced pulmonary edema. *Can Med Assoc J* 1975; 113:966–7.
4. Mahé I, Chassany O, Grenard A-S, Caulin C, Bergmann J-F. Methadone and edema: a case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59:923–4. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0712-1>.
5. O'Conor LM, Woody G, Yeh HS, Manny I, Dhopes V. Methadone and edema. *J Subst Abuse Treat* 1991; 8:153–5. [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(91\)90006-v](https://doi.org/10.1016/0740-5472(91)90006-v).
6. Longwell B, Betz T, Horton H, Witte CL, Witte MH. Weight gain and edema on methadone maintenance therapy. *Int J Addict* 1979;14:329–35. <https://doi.org/10.3109/10826087909054585>.
7. Sarica A, Servettaz A, Abou Taam M, Herlem E, Carlier C, Trenque T. Méthadone et œdèmes : à propos d'un cas [Methadone-induced edema: A case report]. *Presse Med*. 2015;44(5):552-4. French. doi: 10.1016/j.lpm.2014.12.005.

**Clinical case**

Edema associated with methadone opioid substitution therapy

Burdairon Jean-Del^{1,*}, Nguyen An Hung², Bihan Kévin³, Edel Yves²

¹ Department of Psychiatry, Pôle Hospitalo-Universitaire Psychiatrie Paris 15e, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences Paris, France jd.burdairon@ghuparis.fr

² Addictology department, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France

³ Kévin Bihan, Pharmacist, Pharmacology department, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France

* Correspondance : Jean-Del Burdairon , Department of Psychiatry, Pôle Hospitalo-Universitaire Psychiatrie Paris 15e, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences Paris, France ; jd.burdairon@ghuparis.fr

Abstract: Methadone, a prevalent substitute in treating opioid dependence, typically presents common side effects like constipation and sweating during initiation. However, edema is rarely described and seems to manifest between 3 to 6 months of methadone substitution. This paper presents a unique case involving a 54-year-old woman who developed widespread massive edema within a week of commencing methadone substitution. The document provides a succinct clinical observation and discusses the therapeutic interventions employed.

Key words : Methadone, Opioid substitution therapy, Edema

Résumé : La méthadone, un substitut courant dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, présente généralement des effets secondaires communs tels que la constipation et la transpiration au début du traitement. Cependant, l'œdème est rarement décrit et semble se manifester entre 3 à 6 mois après le début de la substitution à la méthadone. Cet article présente un cas unique d'une femme de 54 ans qui a développé un œdème massif et généralisé dans la semaine suivant le début de la substitution à la méthadone. L'article fournit une observation clinique succincte et discute des interventions thérapeutiques employées.

Mots clés : Méthadone, Thérapie de substitution aux opioïdes, Œdème

1. Introduction

Methadone, a substitutive treatment for opioid dependence, functions as a μ -opioid receptor agonist, possessing analgesic and antitussive properties that may lead to the development of a pharmacological dependence syndrome. The appropriate dosage must be tailored to individual patient profiles due to significant interindividual variability in both pharmacokinetics and pharmacodynamics. The pharmacodynamic profile between morphine and methadone exhibits similarities on opioid receptors.

Common side effects during treatment initiation include constipation, sweating, and occasionally, rashes. Notably, edema is a rarely reported side effect and is predominantly documented in the form of case reports [1–3]. In this context, we present a unique case detailing the abrupt onset of edema upon the introduction of methadone.

2. Case

In January 2020, a 54-year-old woman was admitted to the Department of Addiction Medicine for the initiation of opioid replacement therapy due to a self-initiated withdrawal attempt.

Her history of substance abuse commenced at the age of 16 with the use of injected heroin, marked by numerous episodes of self-initiated withdrawals, occasionally substituted with buprenorphine. During 2019, her drug consumption escalated, involving a daily combination of cocaine and heroin (speedball) administered intravenously at a rate of one gram each day. In December 2019, she experienced a heroin and cocaine overdose, leading to admission to the intensive care unit. She had a history of high blood pressure, hepatitis B, and cured hepatitis C. Her regular medication regimen included Nicardipine in the morning and irbesartan.

Methadone treatment was initiated at a liquid dose of 10mg (syrup) on 13/01/2020 (D1) when she weighed 62 kg. The clinical examination and laboratory results were entirely normal, including a urine test confirming abstinence from heroin for over 72 hours. The initial dosage was selected following the recommendations of the French Health Authority (HAS), as the patient claimed abstinence since her discharge from the intensive care unit in early January 2020. The daily methadone dosage was increased incrementally and gradually, with each administration overseen by a nurse. On 20/01/2020 (D7), a notable weight gain was observed, and the patient weighed 69 kg while taking 40 mg of methadone.

Upon examination, the edemas were present bilaterally, extending from the ankles to the midleg region, with noticeable abdominal distension (*Figure 1*). No inguinal nodes were detected. The localization of the edema was inconsistent with lymphedema or angioedema. The patient's overall condition was satisfactory, hemodynamics were stable, and she was afebrile. Cardiological and pulmonary examinations were unremarkable, with no crackles observed. The urine strip test was negative (excluding methadone).



Figure 1 : Bilateral oedema

Biological tests indicated hemodilution without evidence of renal or hepatic insufficiency. Prealbumin and albumin levels were within normal ranges, and NTproBNP levels were not significant. A chest X-ray revealed no abnormalities. Abdominal and transthoracic ultrasounds were conducted and did not identify any cardiac or hepatic causes. This allowed for the exclusion of renal, cardiac, and hepatic Insufficiencies.

Since her admission, the patient had been receiving, in addition to her regular treatment mentioned above, 2 mg of melatonin and 15 mg of alimemazine to promote sleep, 1200 mg/day of Nacetylcysteine to reduce cocaine craving, nicotinic patches for smoking cessation, 12.5 mg of cyamemazine as needed for anxiety, and phloroglucinol and paracetamol for pain relief.

Several common causes of edema were ruled out based on negative results from additional assessments, including cardiac, renal, and hepatic insufficiencies, as well as undernutrition. In the absence of other disorders that could account for these edemas, the analysis leaned towards an iatrogenic drug-induced edema hypothesis. Methadone was considered the primary suspect, as the other medications were not known to induce edema confirmed through consultation with the hospital pharmacist, Dr. Bihan (pharmacovigilance center), and their timing did not align with the onset of edema.

The titration of methadone, however, continued under enhanced monitoring and in conjunction with furosemide 40mg/d on 20/01/2020 (D8) due to signs of patient withdrawal. The relative effectiveness of the diuretic prompted a reassessment of our strategy, leading us to opt for a reduction in methadone starting on 24/01/2020 (D12). Subsequently, furosemide was discontinued, yet we observed a regression of edema. The usual prescription guidelines regarding the formulation of opioid substitution treatment were adjusted, taking into account the risk-benefit ratio associated with methadone discontinuation. A change in formulation was proposed on 27/01/2020 (D15), transitioning from liquid methadone to methadone in capsule form. A further very gradual increase was initiated, this time without causing additional weight gain.

Cetirizine was added on 01/02/2020 (D20) due to the persistence of mild edema and the hypothesis of a histamine release mechanism. The edema disappeared on 16/02/2020 (D35) with a stable weight at 65 kg. Antihistamines were discontinued without relapse a few days later when the dosage of methadone stabilized at 70 mg per day. (Figure 2).

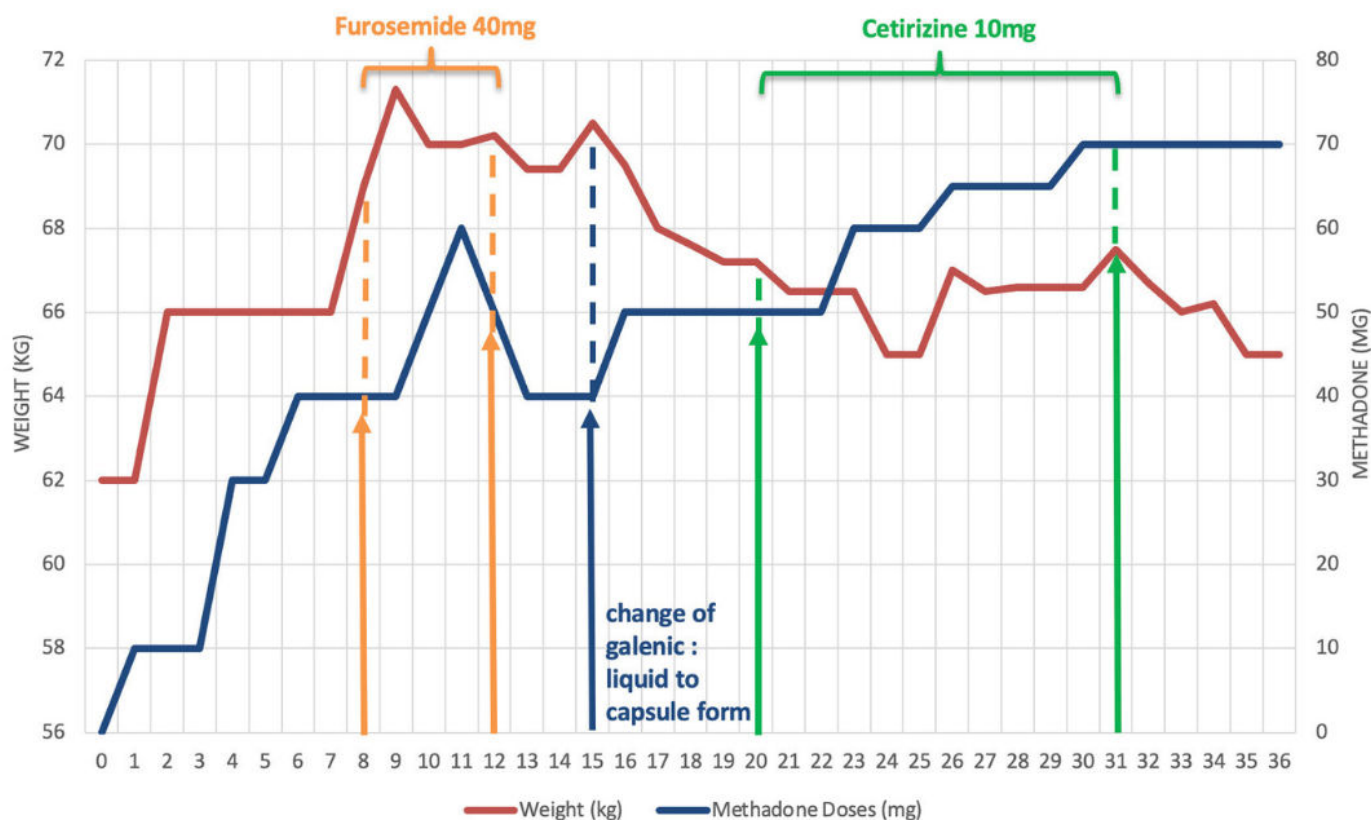


Figure 2 : Weight and methadone dose evolution as a function of time

3. DISCUSSION

Cases of edema induced during the initiation of opioid substitution therapy with methadone are documented in the literature [4]. Typically, these cases are described as non-severe, apparently reversible, and dose-dependent edemas. They are known to be unresponsive to diuretics, while corticosteroids may be

potentially effective [5]. However, in contrast to our observation, the literature reports variable onset delays compared to the initiation of treatment, averaging from 3 to 6 months [6].

Opioids have been associated with peripheral edema [5], acknowledging the direct stimulation of histamine release by opiates from mast cells or basophils. These released mediators may heighten venular permeability, leading to angioedema. In certain patients, methadone could trigger this sequence, potentially involving H1 receptors in such instances [7].

Despite the fact that the pathophysiological mechanisms do not seem to differ whether the edema appears early or late, the distinctive aspect of our clinical case lies in the rapid onset of edema at the initiation of methadone. Examination of the French national pharmacovigilance database revealed around twenty cases of earlyonset edema with weight gain occurring within <15 days of starting methadone. Hence, the possibility of iatrogenic drug-induced edema should not be overlooked in instances of earlyonset edema.

Moreover, unlike other clinical cases where methadone treatment was suspended, we managed to sustain treatment by gradually continuing opioid substitution therapy initiation and transitioning from liquid to tablet methadone, providing alternative approaches for managing such clinical scenarios. Is it an effect of excipients? Is it related to a slower reintroduction? These are potential avenues to explore in new studies.

4. CONCLUSION

This clinical description appears to affirm the occurrence of edema as an undesirable effect during methadone treatment, even in the early stages. While the physiological mechanism remains unclear to date, ongoing pharmacological studies hold the promise of advancing our understanding in this domain. Although the exploration of cardiac and renal etiologies remains a crucial initial step in such situations, the observed dose-dependence and sensitivity to antihistamines strongly suggest methadone as the likely cause.

The decision to reduce dosage should not be an automatic rule; alternatively, a more gradual introduction and adjustment of dosage may be considered. The absence of specific recommendations for managing this type of adverse reaction underscores the importance of reporting any adverse reactions attributable to a molecule to a pharmacovigilance center. Such notifications play a vital role in refining our knowledge and, consequently, enhancing patient care through the evolution of our practices.

The authors declare no conflict of interest.

5. References

8. Macfadden W, Maany I, Dhopes V, Woody G. Methadone and edema. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:36–7.
9. Kharlamb V, Kourlas H. Edema in a patient receiving methadone for chronic low back pain. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2007; 64:2557–60. <https://doi.org/10.2146/ajhp060553>.
10. Presant S, Knight L, Klassen G. Methadone-induced pulmonary edema. *Can Med Assoc J* 1975; 113:966–7.
11. Mahé I, Chassany O, Grenard A-S, Caulin C, Bergmann J-F. Methadone and edema: a case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59:923–4. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0712-1>.
12. O’Conor LM, Woody G, Yeh HS, Manny I, Dhopes V. Methadone and edema. *J Subst Abuse Treat* 1991; 8:153–5. [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(91\)90006-v](https://doi.org/10.1016/0740-5472(91)90006-v).
13. Longwell B, Betz T, Horton H, Witte CL, Witte MH. Weight gain and edema on methadone maintenance therapy. *Int J Addict* 1979;14:329– 35. <https://doi.org/10.3109/10826087909054585>.
14. Sarica A, Servettaz A, Abou Taam M, Herlem E, Carlier C, Trenque T. Méthadone et œdèmes : à propos d'un cas [Methadone-induced edema: A case report]. *Presse Med.* 2015;44(5):552-4. French. doi: 10.1016/j.lpm.2014.12.005.