

Communication

Overdose aux opioïdes : présentation clinique et place de la naloxone

MOTS-CLÉS: DÉPRESSION RESPIRATOIRE ; NALOXONE ; OPIOÏDE ; OVERDOSE ; PRÉVENTION

Opioid overdose: clinical presentation and role of naloxone

KEYWORDS: RESPIRATORY DEPRESSION; NALOXONE; OPIOID; OVERDOSE; PREVENTION

Bruno MÉGARBANE*

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RESUME

Les analgésiques opioïdes représentent depuis quelques années la première cause de mort toxique aux Etats-Unis. L'overdose par opioïdes est responsable d'une dépression du système nerveux central, à l'origine d'une triade clinique quasi-pathognomonique associant trouble de conscience, myosis et bradypnée et pouvant conduire à l'arrêt respiratoire et au décès asphyxique. Le délai d'installation et la durée des troubles sont néanmoins fortement variables selon les propriétés, la formulation et le mode d'administration du morphinomimétique en cause. La naloxone, antagoniste compétitif des récepteurs opioïdes est l'antidote disponible de première ligne pour réverser cette toxicité neuro-respiratoire menaçant le pronostic vital. Son administration titrée par voie intraveineuse sous surveillance médicale est recommandée en cas de coma ou de dépression respiratoire justifiant le recours à la ventilation mécanique, afin d'éviter une intubation trachéale. Les effets adverses de la naloxone sont réduits et les deux risques principaux sont la possible survenue de signes de sevrage aigu chez le sujet dépendant aux opioïdes ou la récurrence à distance de signes de toxicité opioïde en raison d'une demi-vie pharmacodynamique courte, justifiant souvent de ce fait un relai adapté en perfusion continue avec surveillance du patient en unité de soins continus voire en réanimation à l'hôpital. Récemment, des programmes d'éducation, de mise à disposition de kits de naloxone notamment pour administration nasale et de formation du public à risque à son utilisation ont été développés aux Etats-Unis et dans certains pays européens (seulement 10 des 28 pays de la Communauté européenne à ce jour), pour permettre à tout témoin d'une overdose aux opioïdes d'administrer à la victime l'antidote permettant de prévenir la survenue d'un arrêt respiratoire, le temps qu'interviennent les secours médicaux. En se basant sur les résultats fortement encourageants des premières études démontrant l'intérêt de tels programmes pour prévenir le décès par overdose aux opioïdes au sein de communautés à risque, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (Ansm) autorisera en France dans les jours prochains la commercialisation d'un spray nasal de naloxone à destination des usagers de drogues.

*Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, INSERM U1144, Université Paris-Diderot, 2 Rue Ambroise Paré, 75010 Paris. E-mail : Bruno-megarbane@wanadoo.fr

Tirés à part : Professeur Bruno MEGARBANE, même adresse.

SUMMARY

Opioid analgesics represent the first cause of toxic death in the US since several years. Opioid overdose is responsible for central nervous system depression resulting in an almost pathognomonic triad combining consciousness impairment, miosis and bradypnea, at risk of leading to respiratory arrest and asphyxic death. Onset and duration of toxicity are highly variable, depending on the properties, formulation and route of administration of the involved opioid. Naloxone, a competitive antagonist at the opioid receptors, is the first-line antidote available to reverse life-threatening opioid-related neuro-respiratory toxicity. Its titrated intravenous administration under medical monitoring is recommended in the presence of coma or respiratory depression requiring mechanical ventilation aiming at avoiding tracheal intubation. Naloxone-related adverse effects are limited. The two major risks consist in the possible onset of acute withdrawal in opioid-dependent patients and the possible recurrence of opioid toxicity after its reversal due to the short pharmacodynamic half-life of naloxone, therefore often requiring further adequate continuous naloxone infusion and patient monitoring in an intermediate or critical care unit at the hospital. Recently take-home intranasal naloxone programs with education of the populations at risk of opioid overdose were developed in the US and some European countries (only 10 among the 28 European Union countries) to allow laypersons who might witness an opioid overdose administering the antidote to the opioid-overdosed person, preventing respiratory arrest onset and giving enough time to the paramedics or to the pre-hospital medical services to transport the intoxicated victim to the hospital. Based on the highly encouraging results of these initial programs that were shown to contribute to the prevention of opioid overdose-related death in the communities at risk, the French National Agency for Medicines and Health products Safety (Ansm) decided to authorize the marketing in the next days of nasal naloxone spray kits aiming at reversing opioid-related toxicity in the overdosed drug users.

INTRODUCTION

Les intoxications par opioïdes représentent aux Etats-Unis depuis les années 2000, non seulement la première cause de décès par psychotropes mais aussi la première cause de mort par intoxication [1]. La circonstance principale de ces overdoses fatales est représentée par le mésusage des analgésiques opioïdes dans le cadre d'automédications et d'installation d'une addiction à ces molécules, facilitées par la multiplication des prescriptions de ces produits rendue possible par une réglementation plus souple et la mise à disposition de nombreuses spécialités avec des formulations variées [2]. Prenant à bras le corps ce problème majeur de santé publique, les autorités sanitaires américaines ont poussé l'industrie pharmaceutique à renforcer la sécurité des produits mis sur le marché afin de réduire le mésusage. Ainsi, les campagnes de sensibilisation du grand public aux risques du mésusage des opioïdes et la modification en 2010 de la formulation de l'Oxycontin® (chlorhydrate d'oxycodone), médicament fortement abusé aux Etats-Unis, pour des comprimés non-écrasables et difficilement injectables par voie veineuse se sont immédiatement accompagnées du plafonnement du nombre de décès par overdose aux opioïdes mais aussi, malheureusement, d'une hausse significative et inattendue du nombre de décès par overdose à l'héroïne [3]. Ces données épidémiologiques ont mis en lumière, le risque de dérive de patients dépendants et abuseurs d'analgésiques légaux vers la consommation d'héroïne, l'un des stupéfiants les plus dangereux qui existent [4].

En Europe, les données disponibles montrent que les usagers d'opioïdes à problème représentent environ 1,4 millions d'individus, soit 0,41% de la population d'adultes [5]. L'héroïne est le stupéfiant opioïde de loin le plus abusé, avec 700 000 patients actuellement sous traitement de substitution. Alors que les intoxications représentent 3,4% des causes de décès des adultes de 15 à 39 ans, les opioïdes sont retrouvés dans 66% des intoxications fatales [6]. Ainsi, au vu de cette problématique majeure et persistante de santé publique, il nous a semblé utile de présenter une revue concise sur la toxicité des opioïdes avec pour objectifs : 1)- de décrire la présentation clinique typique d'une overdose par opioïde et d'en analyser les facteurs de variabilité possibles ; 2)- de décrire les modalités de prise en charge en insistant sur le rôle de la naloxone ; et 3)- de rapporter les résultats des études montrant l'intérêt de la mise à disposition du grand public de la naloxone pour réduire les décès par opioïdes.

Présentation clinique typique d'une overdose par opioïde

L'overdose par opioïde est à l'origine d'un toxidrome quasi-pathognomonique associant: i)- coma calme, hypotonique, hyporéflexique voire simple sédation ; ii)- bradypnée définie par une fréquence respiratoire <12/min voire apnée ; et iii)- myosis serré bilatéral en tête d'épingle [7]. S'y associent souvent une bradycardie sinusale et une hypotension. Si le trouble de vigilance n'est pas profond, la bradypnée est inductible et la fréquence respiratoire s'accélère lorsqu'on stimule le sujet par la voix. Ce toxidrome, relativement simple à reconnaître, fait suite à toute overdose par morphinomimétique, sans qu'il soit possible devant un tel tableau de préciser duquel il s'agit [8]. Le dépistage immunoenzymatique urinaire d'urgence identifie les opiacés naturels comme la morphine, la 6-mono-acétylmorphine [métabolite principal de l'héroïne], la codéine, la pholcodine ou la codothéline mais il ignore les opioïdes de synthèse comme la buprénorphine, la méthadone, le dextropropoxyphène, le tramadol et le fentanyl, qu'il convient d'identifier par des tests spécifiques. De façon intéressante, la présence de 6-mono-acétylmorphine dans le sang ou les urines indique que la morphine (par métabolisme) et la codéine (comme adultérant), également détectées, proviennent de l'héroïne et permet alors d'attribuer l'overdose à ce stupéfiant.

La dépression respiratoire est la conséquence clinique redoutée de toute overdose aux opioïdes [7]. Les molécules appartenant à cette classe pharmacologique sont responsables d'une réduction de la sensibilité au CO₂ des centres respiratoires pontiques et médullaires, d'une baisse de la stimulation hypoxique de la ventilation, d'une augmentation du seuil d'apnée requis pour une telle stimulation, d'une altération qualitative globale de la stimulation rythmique centrale et d'une désensibilisation des chémorécepteurs périphériques carotidiens [9]. Ces effets respiratoires sont médiés par l'interaction

avec les récepteurs mu-opioïdes (sous-types mu-2 essentiellement); à l'inverse, les récepteurs delta et kappa sont peu impliqués voire même protecteurs. La dépression de la ventilation de repos médiée par les opioïdes est dose-dépendante, réversible par la naloxone, en rapport avec une réduction de la fréquence respiratoire et une réduction proportionnelle du volume de Tidal, aboutissant à une baisse de la PaO₂ (insuffisance respiratoire aiguë) et une augmentation de la PaCO₂ à l'origine d'une acidose respiratoire (hypoventilation alvéolaire) [9,10]. La SpO₂ et la fréquence respiratoire, utilisée en pratique clinique, sont des indicateurs utiles mais insuffisants des effets des opioïdes sur le contrôle de la ventilation; seuls le volume minute inspiré et la PaCO₂ doivent être considérés comme une mesure directe de ces effets ; mais ils sont difficiles à monitorer en continu [11].

Variabilité de présentation clinique d'une overdose par opioïde

La relation effet/dose entre gravité clinique des effets neuro-respiratoires et dose d'opioïde à laquelle l'individu a été exposé est bien établie [7]. Néanmoins, force est de constater que cette relation est sous l'influence de nombreux facteurs, révélant le risque extrême de certaines situations d'exposition ou la vulnérabilité renforcée de certains individus [11]. Les études autopsiques ne montrent ainsi aucune différence de répartition des concentrations sanguines de méthadone, de buprénorphine ou de tramadol et de leurs métabolites respectifs entre patients décédés par overdose à ces opioïdes et ceux, consommateurs de ces opioïdes retrouvés décédés d'autres causes [12,13].

Le premier facteur pouvant modifier la présentation clinique d'une overdose aux opioïdes est l'opioïde impliqué, avec ses particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (Tableau I) [11]. Le délai de survenue et la durée des manifestations toxiques sont fortement dépendants de l'opioïde consommé, comme illustré au cours des intoxications liées à la méthadone ou à la buprénorphine [14], les deux produits de substitution de l'héroïne autorisés en France et qui possèdent des propriétés pharmacologiques distinctes (Tableau II). La buprénorphine, agoniste partiel aux effets plafonnés peut être responsable de véritables intoxications avec coma et dépression respiratoire, sans différences significatives en termes de signes cliniques et de sévérité avec les opioïdes agonistes purs. La survenue d'intoxications a été associée au mésusage de buprénorphine (injection intraveineuse de comprimés pillés) ou à son association aux psychotropes et notamment aux benzodiazépines. Les intoxications par le dextropropoxyphène, désormais retiré du marché, peuvent se compliquer, outre les manifestations opioïdes usuelles, de convulsions, de troubles de l'excitabilité (bigéminisme, fibrillation ventriculaire) ou de la conduction cardiaque par effet stabilisant de membrane (bloc intra- voire auriculo-ventriculaire), d'insuffisance circulatoire par dysfonction contractile myocardique et d'hypoglycémie. Les intoxications par le tramadol, en augmentation depuis le retrait du dextropropoxyphène et la multiplication de sa prescription, peuvent également être responsables de convulsions, de syndrome sérotoninergique [15] et exceptionnellement, à doses massives, d'un effet stabilisant de membrane avec choc et arythmie ventriculaire [16]. Même si le lien entre convulsions et effets sérotoninergiques est discuté [17] et que la relation entre leur survenue et la dose ingérée [18] ou la concentration sanguine de tramadol [19] n'est pas évidente, ces complications modifient la présentation typique attendue du patient en overdose par un opioïde, avec par exemple la présence d'une hypertonie, d'une agitation ou d'une mydriase, inhabituels avec les autres opioïdes. Récemment, la contribution à la toxicité létale du fentanyl de la survenue d'une rigidité de la paroi thoracique qui lui est propre a été évoquée pour expliquer un décès suraigu, car les patients décédés d'overdose présentaient soit des concentrations élevées de fentanyl en l'absence de détection de son métabolite soit des concentrations en zone thérapeutique en l'absence de co-ingestions identifiables [20].

De nombreux autres facteurs de variabilité de l'expression clinique d'une overdose aux opioïdes ont été identifiés. L'apparition d'une tolérance après utilisation répétée d'opioïdes est classiquement évoquée pour expliquer la survenue d'une overdose à la suite d'une augmentation de dose justifiée par le développement d'une tolérance d'intensité inégale et de délai d'apparition différente pour les effets antalgiques ou récréatifs recherchés et les effets toxiques respiratoires redoutés (Figure 1) [21]. Récemment, les études autopsiques avec dosage segmentaire des opioïdes dans les cheveux ont mis en

lumière la théorie de l'abstinence qui précède et explique l'overdose fatale au moment de la re-consommation [22]. En se basant sur une analyse segmentaire des cheveux effectuée chez des sujets traités au long cours par méthadone et décédés par overdose, une étude récente a montré le rôle des co-ingestions de psychotropes (médicaments ou substances festives) dans le déclenchement de l'événement fatal [23]. Néanmoins, ce rôle précipitant qu'exerceraient les psychotropes et notamment les benzodiazépines reste discuté, avec des études contradictoires ne leur retrouvant pas un tel rôle [24]. C'est pourquoi, il faut parfois rechercher des facteurs de vulnérabilité individuelle à la prévalence relativement rare, comme un polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 à l'origine d'un phénotype de métaboliseur ultrarapide ou la survenue d'interactions médicamenteuses inattendues à l'origine de modifications du transport cellulaire ou du métabolisme des opioïdes, comme illustré dans trois cas d'intoxication exceptionnelles à la codéine [25] et au tramadol [16,26].

La cyanose traduit l'intensité de l'hypoxie liée à la dépression respiratoire. Une complication respiratoire doit être suspectée chaque fois qu'il existe une polypnée ou que persiste une cyanose sous oxygène [8]. Les pneumonies d'inhalation sont fréquentes mais une radiographie de thorax atypique doit faire évoquer d'autres complications, comme l'inhalation d'un corps étranger [27] ou la présence de lésions parenchymateuses liées à l'inhalation préférentielle d'héroïne à la suite d'une manœuvre de Valsalva vers les sommets pulmonaires [28]. Un œdème aigu lésionnel du poumon peut aussi survenir immédiatement ou dans les 4h suivant une overdose. Cette complication est suggérée aussi par les constatations *postmortem* montrant typiquement chez les patients décédés d'overdose à l'héroïne, la présence de mousse rosée dans les voies aériennes et la découverte de poumons lourds et oedématisés par un infiltrat exsudatif contenant des sidérophages [29]. Ce tableau a été associé lors de sa première description, à une évolution défavorable des patients en overdose [30]. Il s'est finalement révélé rare, avec une incidence en baisse depuis les années 90 [31]. Les mécanismes mis en jeu ne sont pas clairs et plusieurs hypothèses non-exclusives ont été avancées pour expliquer l'œdème pulmonaire comme sa survenue dans les suites d'une manœuvre de Muller (équivalent d'une manœuvre de Valsalva à glotte fermée), son lien avec une hypoxie alvéolaire extrême compromettant l'intégrité de la barrière alvéolo-capillaire ou son origine anaphylactoïde voire catécholaminergique en rapport avec une sidération myocardique induite par la naloxone [32,33]. Mais, à ce jour, aucune explication univoque ne permet d'intégrer l'ensemble des constatations cliniques, biologiques et anatomopathologiques [7].

Prise en charge de l'overdose par opioïde

Le risque évolutif des overdoses par opioïdes est l'arrêt respiratoire, prévenu par l'administration de naloxone. La naloxone est l'antidote disponible de 1^e ligne pour réverser la toxicité neuro-respiratoire induite par un opioïde en présence d'un trouble de vigilance ou d'une dépression respiratoire suffisants pour justifier une ventilation mécanique et ce afin d'éviter l'intubation trachéale. La naloxone est un antagoniste pur des récepteurs opioïdes mu, kappa et delta, sans effets agonistes, présentant un effet de premier passage hépatique important empêchant son administration orale, une demi-vie d'élimination courte (~50 h) et une durée d'action pharmacodynamique courte (~3 h). Elle est utilisée dans le monde entier et son efficacité thérapeutique a fait l'objet de multiples travaux [34]. Les doses recommandées pour traiter une overdose aux opioïdes sont variables et uniquement préconisées pour la voie veineuse. La dose initiale varie de 0,04-0,05 mg à 0,4-0,5 mg. La dose maximale est classiquement de 2-20 mg. En pratique clinique et en l'absence d'arrêt respiratoire, on administre de façon titrée 0,04-0,08 mg toutes les 2-3 min voire toutes les 30-60 s pour réverser la dépression respiratoire sans induire de sevrage brutal (chez un toxicomane) ou d'arrêt brutal de l'analgésie (chez un patient souffrant de douleurs chroniques), en prenant comme objectif thérapeutique, une augmentation de la fréquence respiratoire >15 /min sans chercher le réveil complet du sujet intoxiqué [8]. La réversion des signes de dépression neuro-respiratoire constitue d'ailleurs un test pharmacodynamique qui confirme le diagnostic. Après amélioration de l'état clinique, il est recommandé de poursuivre la naloxone en perfusion intraveineuse continue en unité de soins continus ou en réanimation, en administrant par heure la moitié de la dose bolus ayant entraîné l'effet thérapeutique recherché [8]. Ceci peut se révéler

inutile pour une overdose à l'héroïne mais est généralement indispensable pour une intoxication par méthadone (demi-vie d'élimination longue) ou par tout opioïde avec une formulation à libération prolongée. Il est d'ailleurs intéressant de noter que la vitesse d'administration de la perfusion continue de naloxone, généralement décidée par le médecin en aveugle du dosage de l'opioïde est parallèle à la réduction de ses concentrations sanguines, comme démontré dans un cas d'intoxication à la méthadone [35]. La réponse à la naloxone d'une overdose à la buprénorphine est débattue dans la littérature. Chez le volontaire, une courbe de réversion des effets respiratoires en U inversée a été décrite [36]. Dans notre expérience, aucune réversion n'a été observée avec les posologies utilisées en routine (0,4 à 0,8 mg), en raison de la forte affinité de cet opioïde pour le récepteur mu [14]. Néanmoins, des doses beaucoup plus élevées (jusqu'à 32 mg comme récemment conseillé [7]) sont utilisables avant d'intuber le patient, même si l'utilisation de telles doses n'est pas commune en France [8,14]. L'absence de réveil complet après administration de naloxone doit faire rechercher une co-intoxication par un autre psychotrope voire l'installation de lésions cérébrales anoxiques avec prise en charge tardive. Enfin, l'intérêt de la naloxone pour prévenir les convulsions et éviter la ventilation mécanique au cours des intoxications au tramadol reste débattu [18,37]. En cas d'administration intraveineuse directe sans titration, on peut observer une piloérection, des vomissements (avec risque d'inhalation), des diarrhées, une dysphorie, une confusion et surtout une agitation avec réactions violentes. Des réactions adrénérgiques ont été décrites au cours d'un sevrage brutal avec survenue de complications plus graves (hypertension, convulsions, tachycardie ventriculaire, œdème pulmonaire voire mort subite par fibrillation ventriculaire). Ces risques vitaux sont néanmoins rarissimes en pratique, souvent discutables (présence de facteurs confondants ou d'anoxie cérébrale liée à l'arrêt respiratoire dans les cas rapportés) et parfaitement évitables avec l'administration titrée de naloxone [38].

Mise à disposition en communauté de naloxone nasale

Les études cliniques sur les avantages d'une administration nasale de naloxone [39] a ouvert la voie à la mise à disposition de cet antidote en communauté, à un public non-professionnel, même si les données pharmacocinétiques n'ont jamais fait de la naloxone nasale, un traitement bien établi de l'overdose [40]: biodisponibilité limitée de 4-30% versus 35-90%, pic de concentration plasmatique retardé atteint en 6-9 min versus 12 min et délai de réponse en 4 min versus 6 min pour la voie intramusculaire, autre voie plus fiable permettant aussi de se passer d'un abord veineux.

La fréquence de survenue et la gravité des overdoses constituent le rationnel qui sous-tend la mise à disposition de la naloxone en communauté, directement là où ils surviennent. Ainsi, un usager d'héroïne sur trois déclare avoir expérimenté une overdose et deux usagers sur trois en avoir été témoins [41]. Les programmes d'éducation et de formation à l'usage de naloxone des populations à risque ont débuté aux Etats-Unis dès les années 90 et se sont accélérés avec la commercialisation de la formulation nasale. Ces programmes ont fait aujourd'hui la preuve indiscutable de leur efficacité pour prévenir le décès par overdose. Ainsi de 1996 à 2014, les 136 programmes américains avec mise à disposition de kits de naloxone chez 152 283 personnes proches de consommateurs d'héroïne ont permis la réversion de 26 463 cas d'overdose [42]. Ces programmes se développent actuellement de façon extensive, pour toucher de nouvelles communautés comme celles des étudiants [43] ou pour distribuer les kits à partir des services d'urgence auprès des patients à risque et de leurs proches [44]. Les études rapportent des résultats favorables, montrant même que les héroïnomanes ayant déjà expérimenté une overdose sont les personnes les plus sensibles à l'intérêt de ces programmes, venant chercher des recharges de naloxone et décrivant des utilisations avec réversion d'overdose [45]. Les sujets à risque et leur entourage expriment majoritairement leur souhait d'apprendre à se servir de la naloxone, ce qui encourage clairement à étendre ces programmes à toutes les populations à risque [46].

En Europe, des programmes de mise à disposition au domicile de naloxone ont été mis en place, à l'échelle de villes au Danemark, en Estonie, en Allemagne, en Italie et en Norvège et à l'échelle de régions en Espagne (Catalogne) et au Royaume Uni (Pays de Galle et Ecosse) [41]. Dix des 28 pays de la Communauté Européenne ont désormais mis ou sont sur le point imminent de mettre en place de

tels programmes. La réglementation reste néanmoins souvent un obstacle qu'il faut franchir avant pour d'autoriser la distribution au grand public d'un médicament jusque là délivré uniquement sur ordonnance. La naloxone pourrait dès lors suivre l'exemple de l'adrénaline, mis à disposition auprès des proches de personnes à risque de choc anaphylactique. En France, les laboratoires INDIVIOR ont déposé une demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour leur spécialité Nascue® 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose dans le traitement d'urgence des overdoses aux opioïdes connues ou suspectées se manifestant par une dépression respiratoire dans l'attente d'une prise en charge par les services d'urgence. La quantité totale de chlorhydrate de naloxone à administrer est de 1,8 mg. Un pulvérisateur délivre 0,9 mg de chlorhydrate de naloxone contenu dans 0,1 ml. Par conséquent, la dose à administrer correspond à 2 pulvérisateurs. Chaque pulvérisateur doit être utilisé pour une seule narine et ne peut délivrer qu'un seul spray. Si l'état du patient ne s'améliore pas, une deuxième dose correspondant à 2 pulvérisateurs (un pulvérisateur pour chaque narine) doit être administrée, 3 à 5 minutes après la première dose. Une boîte de Nascue® contient 4 pulvérisateurs, soit 2 doses. Cette ATU devrait être accordée prochainement par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (Ansm) et le produit distribué auprès des communautés à risque. Cette spécialité devrait être ainsi disponible dans la salle de consommation à moindre risque à l'Hôpital Lariboisière et dont l'ouverture est attendue pour le mois de septembre 2016

CONCLUSION

L'overdose aux opioïdes représente un problème majeur de santé publique. Le diagnostic est facile car le toxidrome est typique mais la relation entre la sévérité du tableau clinique et la dose d'opioïde à laquelle le sujet a été exposé, est fortement dépendante de la molécule en cause, de la co-ingestion de substances psychotropes, de l'existence préalable d'une tolérance et de facteurs de vulnérabilité de nature génétique ou non. La réversion de la toxicité neuro-respiratoire des opioïdes est assurée par la naloxone et la prise en charge associe les moyens symptomatiques pour permettre une oxygénation suffisante, y compris en recourant à la ventilation mécanique. La prévention de l'overdose reste le meilleur garant pour réduire la mortalité liée aux opioïdes. Celle-ci passe à ce jour par l'information du public sur les dangers du mésusage des opioïdes, par le renforcement des programmes de substitution de l'héroïne et par la mise à disposition de kits de naloxone nasale auprès des populations à risque. Ce sont les axes stratégiques choisis par les autorités sanitaires françaises et qu'il convient d'encourager.

RÉFÉRENCES

- [1] Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA*. 2013;309(7):657-9.
- [2] Jones CM, Paulozzi LJ, Mack KA. Sources of prescription opioid pain relievers by frequency of past-year nonmedical use United States, 2008-2011. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(5):802-3
- [3] Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Bucher-Bartelson B, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(3):241-8.
- [4] Compton WM, Jones CM, Baldwin GT. Relationship between nonmedical prescription-opioid use and heroin use. *N Engl J Med*. 2016;374(2):154-63.
- [5] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Trends in heroin use in Europe — what do treatment demand data tell us? EMCDDA, Lisbon, 2013 Mai [consulté le 20/05/2016]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/trends-in-heroin-use>

- [6] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report, 2015. EMCDDA, Lisbon, 2015 Aout [consulté le 20/05/2016]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>
- [7] Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*. 2012;367(2):146-55.
- [8] Mégarbane B, Donetti L, T. Blanc T, Chéron G, Jacobs F, groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 2006;15:332-42.
- [9] Shook JE, Watkins WD, Camporesi EM. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(4):895-909.
- [10] Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth*. 2008;100(6):747-58.
- [11] Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, Reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology*. 2010;112(1):226-38.
- [12] Häkkinen M, Launiainen T, Vuori E, Ojanperä I. Comparison of fatal poisonings by prescription opioids. *Forensic Sci Int*. 2012;222(1-3):327-31.
- [13] Häkkinen M, Launiainen T, Vuori E, Ojanperä I. Benzodiazepines and alcohol are associated with cases of fatal buprenorphine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(3):301-9.
- [14] Mégarbane B, Buisine A, Jacobs F, Résière D, Chevillard L, Vicaut E, et al. Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: clinical characteristics and response to antidotal treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2010;38(4):403-7.
- [15] Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR, Stancavage MM, et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(4):361-4.
- [16] Elkalioubie A, Allorge D, Robriquet L, Wiart JF, Garat A, Broly F, et al. Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(8):855-8.
- [17] Ryan NM, Isbister GK. Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(6):545-50.
- [18] Tashakori A, Afshari R. Tramadol overdose as a cause of serotonin syndrome: a case series. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(4):337-41.
- [19] Taghaddosinejad F, Mehrpour O, Afshari R, Seghatoleslami A, Abdollahi M, Dart RC. Factors related to seizure in tramadol poisoning and its blood concentration. *J Med Toxicol*. 2011;7(3):183-8.
- [20] Burns G, DeRienz RT, Baker DD, Casavant M, Spiller HA. Could chest wall rigidity be a factor in rapid death from illicit fentanyl abuse? *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(5):420-3.
- [21] White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction*. 1999;94(7):961-72.
- [22] Druid H, Strandberg JJ, Alkass K, Nyström I, Kugelberg FC, Kronstrand R. Evaluation of the role of abstinence in heroin overdose deaths using segmental hair analysis. *Forensic Sci Int*. 2007;168(2-3):223-6.
- [23] Nielsen MK, Johansen SS, Linnet K. Evaluation of poly-drug use in methadone-related fatalities using segmental hair analysis. *Forensic Sci Int*. 2015;248:134-9.

- [24] Schuman-Olivier Z, Hoepfner BB, Weiss RD, Borodovsky J, Shaffer HJ, Albanese MJ. Benzodiazepine use during buprenorphine treatment for opioid dependence: clinical and safety outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 2013;132(3):580-6.
- [25] Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet.* 2006;368(9536):704.
- [26] Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg.* 2008;107(3):926-9.
- [27] Bhaskar B, Anelkovic V. Foreign body aspiration pneumonia in an intravenous drug user. *Saudi J Anaesth.* 2012;6(1):65-8.
- [28] Prowse SJ, Lima T, Irion KL, Burhan H, Hochegger B, Marchiori E. Valsalva manoeuvre effect on distribution of lung damage in heroin inhalation. *Br J Radiol.* 2011;84(1006):e200-1
- [29] Dinis-Oliveira RJ, Santos A, Magalhães T. "Foam Cone" exuding from the mouth and nostrils following heroin overdose. *Toxicol Mech Methods.* 2012;22(2):159-60.
- [30] Duberstein JL, Kaufman DM. A clinical study of an epidemic of heroin intoxication and heroin-induced pulmonary edema. *Am J Med.* 1971;51(6):704-14.
- [31] Sporer KA, Dorn E. Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema : a case series. *Chest.* 2001;120(5):1628-32.
- [32] Rook EJ, van Zanten AP, Van den Brink W, van Ree JM, Beijnen JH. Mast cell mediator tryptase levels after inhalation or intravenous administration of high doses pharmaceutically prepared heroin. *Drug Alcohol Depend.* 2006;85(3):185-90.
- [33] Dettmeyer R, Schmidt P, Musshoff F, Dreisvogt C, Madea B. Pulmonary edema in fatal heroin overdose: immunohistological investigations with IgE, collagen IV and laminin - no increase of defects of alveolar-capillary membranes. *Forensic Sci Int.* 2000;110(2):87-96.
- [34] Sporer KA, Firestone J, Isaacs SM. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad Emerg Med.* 1996;3(7):660-7.
- [35] Mégarbane B, Declèves X, Bloch V, Bardin C, Chast F, Baud FJ. Case report: quantification of methadone-induced respiratory depression using toxicokinetic/toxicodynamic relationships. *Crit Care.* 2007;11(1):R5.
- [36] van Dorp E, Yassen A, Sarton E, Romberg R, Olofsen E, Teppema L, et al. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. *Anesthesiology.* 2006;105(1):51-7.
- [37] Eizadi-Mood N, Ozcan D, Sabzghabae AM, Mirmoghtadaee P, Hedaiaty M. Does naloxone prevent seizure in tramadol intoxicated patients? *Int J Prev Med.* 2014;5(3):302-7.
- [38] Wermeling DP. Review of naloxone safety for opioid overdose: practical considerations for new technology and expanded public access. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(1):20-31.
- [39] Robinson A, Wermeling DP. Intranasal naloxone administration for treatment of opioid overdose. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(24):2129-35.
- [40] Dowling J, Isbister GK, Kirkpatrick CM, Naidoo D, Graudins A. Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers. *Ther Drug Monit.* 2008;30(4):490-6.

- [41] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone. EMCDDA, Lisbon, 2016 Janvier [consulté le 20/05/2016]. Disponible sur : <http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/take-home-naloxone>
- [42] Wheeler E, Jones TS, Gilbert MK, Davidson PJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Opioid overdose prevention programs providing naloxone to laypersons - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(23):631-5.
- [43] Lewis DA, Park JN, Vail L, Sine M, Welsh C, Sherman SG. Evaluation of the overdose education and naloxone distribution program of the Baltimore Student Harm Reduction Coalition. *Am J Public Health.* 2016:e1-e4.
- [44] Dwyer K, Walley AY, Langlois BK, Mitchell PM, Nelson KP, Cromwell J, et al. Opioid education and nasal naloxone rescue kits in the emergency department. *West J Emerg Med.* 2015;16(3):381-4.
- [45] Rowe C, Santos GM, Vittinghoff E, Wheeler E, Davidson P, Coffin PO. Predictors of participant engagement and naloxone utilization in a community-based naloxone distribution program. *Addiction.* 2015;110(8):1301-10.
- [46] Mueller SR, Walley AY, Calcaterra SL, Glanz JM, Binswanger IA. A Review of opioid overdose prevention and naloxone prescribing: implications for translating community programming into clinical practice. *Subst Abus.* 2015;36(2):240-53.

Tableau I – Demi-vie d'élimination des principaux opioïdes à l'origine d'overdose

Heroïne (diamorphine)	6 minutes
Morphine	120 minutes
Hydromorphone	150 minutes
Oxymorphone	150 minutes
Codéine	180 minutes
Fentanyl	220 minutes
Buprenorphine	5 heures
Tramadol	6 heures
Méthadone	25 heures

Tableau II – Propriétés pharmacologiques comparatives des deux produits de substitution de l'héroïne disponibles en France

	Méthadone	Buprénorphine
Pharmacodynamie	agoniste complet	agoniste partiel
Voie d'administration	orale	sublinguale
Dose quotidienne	variable (5-120 mg)	8-16 mg
Biodisponibilité	80%	75%
Métabolisme hépatique	CYP 2B6, 2C19, 3A4, 2C9, 2D6	CYP 3A4
Métabolites	CDDP (inactif)	norbuprénorphine (actif)
Voies d'élimination	urines > fécès	fécès > urines
Demi-vie	~24 h	~5 h

CYP, cytochrome P450; EDDP, 2-éthyl-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine

Figure 1 – Les deux théories les plus évoquées pour expliquer la survenue d’une overdose chez un utilisateur chronique de produits opioïdes

