

Pr Nicolas Franchitto\*

\* Service universitaire d'addictologie, CHU Purpan, F-31300 Toulouse. UMR 1027, Université de Toulouse, UPS, Inserm, Toulouse.

Courriel : franchitto.n@chu-toulouse.fr

Reçu avril 2019, accepté mai 2019

# Morphiniques : surdosage et gestion de l'urgence

## Résumé

Les intoxications par les opioïdes représentent un risque majeur pour la santé publique partout dans le monde. Depuis les années 2000, surtout aux États-Unis, il est observé une explosion des overdoses aux opioïdes jusqu'au décès. Aujourd'hui, il existe des modifications des comportements de la part des utilisateurs avec l'apparition de nouveaux produits plus puissants et synthétiques. Le traitement de l'overdose repose sur l'antagonisation par la naloxone. Plusieurs points concernant cet antidote restent débattus, notamment la voie d'administration, la dose administrée, l'indication de renouveler l'administration en l'absence d'efficacité et l'indication d'une hospitalisation après antagonisation du patient victime d'overdose. L'objectif de cette revue est de faire la synthèse de la prise en charge du patient victime d'overdose aux opioïdes depuis la phase pré-hospitalière jusqu'à la sortie d'hospitalisation en exposant les différentes étapes de façon chronologique. De plus, les intoxications accidentelles plus fréquentes chez les enfants sont abordées.

## Mots-clés

Surdosage opioïde – Urgence – Phase pré-hospitalière – Naloxone – Enfant.

## Summary

### Opioids: overdose and emergency management

Opioids are a major risk for public health across the world. Since the 2000s, an increase in opioid-related overdose and deaths has been described in the United States. Currently, there is a change in opioid overdose based on misuse of opioid analgesics which represent the mainly cause for overdose. Naloxone is effective for reversing such an overdose although debate on its use is still running. Route of administration, doses, interest in repeated naloxone doses, emergency use of injection-free naloxone, and the need for transport to the hospital after reversal of overdose with naloxone is still debating. The purpose of this update is to provide a brief comprehensive review of management of opioid overdose from the pre-hospital setting to the patient discharge from hospital in a chronological order. Additionally, management of opioid overdose in children is discussed.

## Key words

Opioid overdose – Emergency – Prehospital setting – Naloxone – Child.

Les intoxications par les opioïdes regroupent soit des complications d'un trouble de l'usage des opiacés, soit un accident thérapeutique, soit un surdosage médicamenteux non suicidaire, soit un surdosage à but suicidaire. Ces médicaments de la classe des antalgiques deviennent la classe médicamenteuse la plus impliquée dans les intoxications intentionnelles (1). L'éducation du patient sur les intoxications devrait se faire dès la prescription médicamenteuse. En effet, il est observé en France depuis 2004 une augmentation très importante des prescriptions d'opioïdes forts (+ 104 %). Le phénomène est marqué pour l'oxycodone, dont les prescrip-

tions représentaient 39 % des prescriptions d'opioïdes forts en 2017 contre 3 % en 2004 (2).

Si le niveau de la France en termes d'overdoses aux opioïdes n'a pas atteint le niveau d'alarme des États-Unis (3), les préoccupations des médecins sont certaines, d'autant plus que les prescriptions des opioïdes sont principalement la cause de mésusage et du risque d'overdose (4). Aux États-Unis, les admissions dans les services d'urgence pour overdose aux opioïdes ont quasiment doublé entre 2005 et 2014 (5) et continuent d'augmenter (6), à tel point que l'on parle de

“crise des opioïdes”. Les politiques de prévention ont montré, malgré des réticences initiales (7, 8), l'intérêt de programmes d'éducation dans le recul de la morbidité de telles intoxications, de la possibilité de disposer rapidement de la naloxone in situ, auprès des victimes d'overdose avant que les secours n'arrivent, quelle que soit la voie d'administration, et l'amélioration des compétences en termes de reconnaissance des symptômes d'alerte par les utilisateurs d'opiacés en mésusage ou qui sont traités par des opiacés (9). Cependant, l'intérêt du développement de ces programmes de *Take home naloxone* dans la prévention des décès induits par un surdosage en opioïdes reste débattu (10, 11).

## La régulation de l'appel par les services de secours pour une intoxication aux opioïdes

### Qui est au téléphone ?

La première étape consiste à identifier l'appelant et le nombre de patients intoxiqués. Il est important dès l'appel de cibler les compétences de l'appelant pour le guider dans la prise en charge de l'intoxiqué. Si l'appelant a des compétences de personnel soignant, la prise en charge peut être facilitée. L'interrogatoire de l'appelant doit chercher à connaître l'âge, même approximatif, de la victime intoxiquée, le sexe, la présence de boîtes de médicaments vides à côté de la victime, la dose supposée ingérée et la voie d'administration. Ces renseignements essentiels ne font pas perdre de temps pour la prise en charge de la victime, mais permettent de mieux cibler le cadre de l'intervention. Ensuite, le médecin régulateur va guider l'appelant sur la surveillance du patient intoxiqué en attendant que les secours n'arrivent et proposer une mise en position latérale de sécurité en l'absence de traumatisme visible ou de doute sur une chute d'un lieu élevé. En effet, un traumatisme facial va remettre en cause l'utilisation de la naloxone intranasale.

## Pour le médecin et l'appelant : reconnaître le toxidrome opioïde

Un toxidrome se définit comme un ensemble de symptômes qui orientent l'examen clinique et les prescrip-

tions d'examen complémentaires vers une classe de toxiques.

L'ensemble des symptômes regroupés sous l'appellation de toxidromes sont soit secondaires à une intoxication aiguë par un médicament, une drogue, ou plus généralement un xénobiotique, soit à une manifestation de sevrage. Le toxidrome opioïde associe un tableau clinique assez caractéristique de coma calme. Les symptômes s'installent plus ou moins rapidement en fonction de la nature et de la puissance de l'opioïde absorbé, de la voie de consommation et de la tolérance du patient intoxiqué, surtout s'il est usager de substances opioïdes.

La base du mécanisme d'action des opioïdes repose sur l'effet agoniste pur sur les récepteurs cérébraux  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ . Il en résulte un effet antalgique, sédatif et euphorisant.

Le tableau clinique complet associe une dépression respiratoire avec une bradypnée, une perte du contrôle volontaire de la respiration, jusqu'à l'apnée (12), ainsi qu'une bradycardie.

### Le myosis

Le myosis serré ou les pupilles en “tête d'épingle” est l'un des symptômes du surdosage en opioïde le plus connu. Malheureusement, ce symptôme n'est pas pathognomonique de l'intoxication par un opioïde. D'autres toxiques comme l'alcool, des antiépileptiques ou la mépéridine sont la cause d'un myosis, mais ne sont alors pas associés à une bradypnée (13).

### La dépression respiratoire

C'est un signe clinique sensible, qui est facilement évaluable par la mesure la fréquence respiratoire en cycles par minute. Toute la difficulté repose sur la définition dans ces situations d'une dépression respiratoire. La fréquence respiratoire normale est communément fixée à 12 cycles par minute (12). Les signes de gravité comprennent une fréquence respiratoire entre huit et dix cycles par minute (14). La cyanose, lorsqu'elle est présente, doit alerter le témoin sur la gravité de la situation. Des bruits inspiratoires ou des ronflements sont des signes d'alerte.

La saturation en oxygène peut être mesurée en air ambiant si le patient est pris en charge par une équipe

médicale ou paramédicale. Bien que la saturation en oxygène ne reflète pas l'efficacité de la ventilation pulmonaire, elle reste un bon indicateur, facile à mettre en place, non invasif et permettant d'observer la cinétique de l'amélioration ou de l'aggravation avec le début du traitement antidotique et l'oxygénothérapie (15).

### **La dépression du système nerveux central**

Elle évolue avec la dose absorbée et la rapidité d'installation des troubles est fonction de la puissance de l'opioïde et de sa voie d'administration. On peut observer une simple sédation jusqu'au coma. La mesure du score de Glasgow, même si elle est imparfaite, permet d'avoir une idée de la profondeur de la détresse neurologique.

### **Le retentissement cardiovasculaire**

Il associe une bradycardie sinusale et une hypotension artérielle.

### **D'autres symptômes**

Des nausées et des vomissements causés par un iléus digestif sont également décrits. De plus, le nombre de symptômes et leur intensité peut varier si les opioïdes sont absorbés avec d'autres substances (16).

### **Une prise en charge commune avec d'autres intoxications**

Comme pour toutes les intoxications par des toxiques déprimeurs du système nerveux central, hors la classe des opioïdes et apparentés, toute détresse respiratoire avec cyanose ou apnée doit indiquer une intubation et une ventilation assistée avant l'administration de l'antidote (14, 17). Cette prise en charge optimale ne peut être réalisée que lorsque les moyens envoyés auprès de la victime sont constitués par du personnel paramédical ou médical. Cependant, si la naloxone était réservée aux services des urgences, elle est maintenant disponible pour le grand public (18-20). L'accessibilité à la naloxone et l'administration *on-scene* par un personnel non soignant ont modifié les prises en charge, tout au moins dans les informations recueillies lors de l'appel d'un service d'urgence.

## **La naloxone, l'antidote des intoxications aux opioïdes**

La naloxone reste le médicament de choix dans cette indication. Elle a été reconnue comme "médicament essentiel" par l'Organisation mondiale de la santé. Cette molécule répond à la définition d'un antidote. Elle n'a aucun effet agoniste sur les récepteurs  $\mu$ .

Le pic d'action de la naloxone est compris entre 30 secondes et six minutes selon la voie d'administration. La naloxone administrée par voie intraveineuse agit en une à deux minutes, par voie intramusculaire en six minutes, par voie sous-cutanée en cinq minutes et par voie intranasale en quatre minutes (21). Ces délais d'action restent théoriques, ils varient en fonction de la dose administrée, de la concentration de naloxone dans le flacon, mais aussi de la quantité et de la nature de l'opioïde absorbé.

### **La naloxone intraveineuse**

Elle reste la voie d'administration de choix pour la titration de l'antidote, permettant de minimiser le sevrage en opioïdes. Des doses initiales de 0,04 mg toutes les deux minutes doivent être administrées, jusqu'à l'obtention d'une fréquence respiratoire de 12 à 15 cycles par minute. Une perfusion de naloxone à la seringue électrique (12) après l'administration en bolus est souvent indiquée pour éviter le rebond de toxicité de l'opioïde, car sa durée d'action est généralement plus longue que celle de la naloxone administrée en bolus intraveineux.

### **La naloxone intranasale**

Avec cette formulation, le délai d'antagonisation des symptômes de l'intoxication est plus long qu'avec la voie intraveineuse. Le pic plasmatique est atteint en 20 à 30 minutes, ce qui est très proche de l'administration par voie intramusculaire (20, 22).

Selon les pays, le conditionnement de la naloxone intranasale varie. En France, la naloxone intranasale se présente sous la forme d'un kit contenant deux pulvérisateurs pour injection unique, un pour chaque narine. Chaque pulvérisateur contient une dose unique de 0,9 mg de naloxone dans 0,1 ml de solution. Le témoin de l'overdose administre le contenu d'un pulvérisateur dans chaque narine, soit 1,8 mg. Cette injection peut

être renouvelée en attendant les secours qui sont médicalisés en France.

Dans d'autres pays, le conditionnement de la naloxone intranasale est différent. On retrouve des conditionnements de 2 mg/5 ml (18) ou de 2 mg/ml (23) selon les études. Plus récemment, la Food and Drug Administration a reconnu une présentation plus concentrée de naloxone (2 mg ou 4 mg/0,1 ml) (24). Au regard d'une biodisponibilité de la naloxone intranasale qui est d'environ la moitié de la naloxone intramusculaire, ce conditionnement semble intéressant pour l'administration pré-hospitalière en attendant l'intervention des secours. La naloxone intranasale, à la dose de 4 mg/0,1 ml, a été comparée à une injection de naloxone intramusculaire de 2 mg sans que des différences soient observées concernant l'augmentation de la fréquence respiratoire, l'amélioration du score de Glasgow et le délai de réponse du patient intoxiqué (23).

L'absorption par la muqueuse nasale, très vascularisée, trouve son origine dans la réduction des risques et des dommages au regard de l'augmentation des overdoses par les opioïdes. C'est pourquoi de nouvelles formulations de naloxone plus concentrées ont fait leur apparition à disposition des usagers et des services de secours. Le volume maximum absorbé par une narine est de 0,5 ml. La muqueuse nasale est richement vascularisée favorisant l'absorption de la naloxone (25). De ce fait, son utilisation est plus accessible, notamment par un personnel non médical. De plus, administrer la naloxone présentée dans un kit sans aiguille diminue le risque d'accident d'exposition sanguine pour les médecins, infirmières et personnel non soignant, même si une étude de faisabilité a montré que plus de 90 % des personnes non soignantes pouvaient utiliser un kit prêt d'injection intramusculaire sans entraînement préalable (27).

La naloxone intranasale peut être administrée par toute personne ayant reçu une formation à son utilisation, incluant les usagers d'opiacés, leurs amis ou les membres de leur famille. Il existe un intérêt croissant au développement de cette voie d'administration à travers les évaluations de la rapidité d'administration par des personnels non médicaux, même avant l'appel d'une structure d'urgence (28).

### **La naloxone par voie intramusculaire**

La naloxone par voie intramusculaire est habituellement utilisée par les équipes de soins, surtout quand l'accès veineux est a priori compliqué à ponctionner.

L'administration de naloxone par voie intramusculaire a été utilisée pour augmenter la durée d'action de la naloxone après une reversion des symptômes par la naloxone intraveineuse (29) ou intranasale. En France, une nouvelle présentation de naloxone intramusculaire va être proposée sous la forme de seringue pré-remplie de 5 ml, dosée à 0,4 mg/ml, soit 2 mg au total. Le kit comporte en plus deux aiguilles permettant de renouveler l'injection.

### **La naloxone par voie sous-cutanée**

Elle n'est que faiblement utilisée et n'a que peu d'intérêt en urgence.

### **La naloxone orale ou sublinguale**

La naloxone orale n'a pas d'indication en urgence, d'une part, en raison d'un effet de premier passage hépatique important, d'autre part, au regard des difficultés d'administration de cette forme liquide en cas de troubles de la conscience et du risque de fausse route. Une formulation de naloxone administrable par voie sublinguale est attractive dans ce contexte et reste du domaine de la recherche (30). L'administration sublinguale de 2 à 8 mg de naloxone en solution a montré des signes de sevrage opiacé dans les 30 minutes qui ont suivi son administration (31).

## **Au moment de l'appel des secours, de la naloxone a-t-elle déjà été administrée ?**

C'est l'une des questions à poser au regard de la disponibilité croissante de ces kits et de l'attitude des personnes formées disposant de kits de naloxone. L'administration de la naloxone avant l'appel d'un service de secours spécialisé était la situation la plus fréquente (32). Dans cette étude, les auteurs ont montré que les centres antipoison pouvaient assister les utilisateurs de la naloxone présents auprès de la victime une fois la première dose administrée (32). Il est important de rappeler que les utilisateurs de naloxone, quelle que soit la voie d'administration, sont généralement des non-médecins. En l'absence de changement de l'état clinique du patient intoxiqué après l'administration de la naloxone, ces témoins peuvent avoir besoin d'une aide médicale spécialisée et doivent contacter un service d'urgence ou un centre antipoison.

## Une dose optimale de la naloxone est-elle définie ?

---

La dose de naloxone “optimale” a fait l’objet de plusieurs revues de la littérature (21, 33). Le *gold standard* pour l’utilisation de cet antidote repose sur l’administration de naloxone par voie intraveineuse. Celle-ci est la seule voie d’administration permettant une titration. La titration en fonction des effets observés et de la récupération du patient intoxiqué semble minimiser les risques de précipiter un syndrome de sevrage aux opiacés. La dose recommandée est de 0,04 mg en intraveineux toutes les deux minutes (12, 21). Les doses peuvent aller jusqu’à 2 mg (12, 21, 34). Cependant, il n’existe pas de réel consensus sur la dose idéale ou maximale à administrer et de grandes variations dans la dose existent quelle que soit la voie d’administration utilisée (34).

Certaines équipes des services d’urgence utilisent des doses intraveineuses initiales de 0,4 mg en bolus (35). Cependant, au regard du risque de syndrome de sevrage aigu aux opioïdes chez un patient qu’il soit tolérant ou uniquement intoxiqué de façon aiguë, et du risque de troubles du rythme cardiaque associé, l’American Heart Association recommande des injections de 0,04 mg à 0,4 mg en intraveineux ou en intramusculaire (36).

Pour la voie intranasale, il est admis, au regard de la puissance des fentanylloïdes de synthèse, qu’une dose d’au moins 2 mg par narine pouvait être efficace dans la reversion des symptômes (17), ce qui a conduit à la mise en circulation de naloxone plus concentrée. Dans tous les cas, un message important à connaître est que si la posologie initiale de naloxone ne modifie pas le délai d’action, elle peut en revanche influencer la durée de l’effet (35).

## Une dose unique ou plusieurs administrations de naloxone ?

---

Cette interrogation persiste même si plusieurs études ont abordé le sujet de l’intérêt de l’administration de plusieurs doses en cas de reversion incomplète.

En 2015, un rapport ayant porté sur les services d’urgence a montré qu’un cinquième des patients ayant reçu de la naloxone nécessitait plus d’une injection bien que les doses et les voies d’administration n’étaient pas

toujours détaillées. Cette tendance à l’utilisation de plusieurs doses de naloxone s’explique par l’arrivée sur le marché des nouveaux produits opioïdes de synthèse et d’un trafic en pleine expansion (33). Klebacher et al. (37) ont montré que les patients qui ont bénéficié d’une seconde dose de naloxone avaient à l’arrivée des secours un score de Glasgow de  $5,3 \pm 3,7$  pour une médiane à 3. La fréquence respiratoire était mesurée à 10,4 cycles respiratoires par minute et une saturation moyenne en air ambiant de 86,8 %. Autrement dit, ces patients présentaient une intoxication sévère avec une détresse neurologique et respiratoire. Des auteurs au sein d’un service d’urgence ont analysé de façon rétrospective les dossiers des patients admis pour une intoxication aux opioïdes, et les ont classés en deux groupes, le premier dans lequel une dose intraveineuse de naloxone de 0,4 mg avait été administrée comparé à un groupe de patients ayant reçu de fortes doses comprises entre 1 et 2 mg. Les auteurs n’ont pas observé de différence entre les deux groupes sur la fréquence d’administration d’une seconde dose de naloxone (35).

## Quels sont les risques de l’administration d’une dose supplémentaire de naloxone ?

---

### **Les risques concernent la précipitation d’un sevrage en opioïde**

Les risques principaux concernent la levée brutale de l’effet agoniste de l’opioïde qui cause un sevrage aigu potentiellement grave. La sévérité des symptômes de sevrage semble proportionnelle à la sévérité de l’intoxication (38). Les principaux symptômes observés sont un état d’agitation, une pilo-érection, des vomissements, une hypertension et une tachycardie. Des complications plus graves à type d’œdème du poumon, de troubles du rythme cardiaque jusqu’à l’arrêt cardiaque ont été décrits (33).

### **Comment la naloxone est-elle perçue par les utilisateurs et que doit faire le médecin régulateur des secours ?**

Pour rappel, les témoins non soignants face à un patient intoxiqué peuvent être paniqués, et le rôle des médecins régulateurs est de les rassurer et de les guider progressivement dans les gestes à réaliser. Le plus souvent, ils

auront demandé à des témoins présents sur les lieux de contacter les services d'urgence dès qu'ils auront perçu la gravité de la situation. Dans le travail récent de Neale et al. (9), les auteurs se sont intéressés aux compétences des utilisateurs d'opioïdes pour faire face à une situation d'overdose. Cette étude a été menée dans la ville de New York. Même si l'extrapolation à la France reste encore limitée au regard de la plus grande familiarisation des usagers d'opioïdes aux États-Unis qu'en France pour les kits de naloxone, certaines perceptions de ces personnels non-médecins sont importantes à connaître pour guider un témoin qui aurait en sa possession un kit de naloxone.

Parmi les personnes interrogées dans cette étude, peu d'entre elles avaient des difficultés pour poser un diagnostic d'overdose et pour organiser la chaîne de secours. Ces témoins pouvaient ressentir de l'anxiété voire même une sensation de panique avant de pratiquer les premiers secours même s'ils avaient reçu la formation.

L'une des premières vérifications décrites par les personnes étudiées était la vérification de la respiration par plusieurs moyens, notamment en plaçant un écran de téléphone portable devant les narines de la victime pour essayer d'observer de la condensation sur la vitre et ainsi évaluer la respiration. La recherche du pouls n'était que le second objectif des manœuvres de réanimation. Enfin, peu d'entre elles ne réalisaient la manœuvre du "bouche-à-bouche" en raison d'hyper-salivation ou de mousse dans la bouche des victimes.

L'administration de la naloxone pouvait prendre du temps, d'abord si les témoins ne possédaient pas le kit sur eux et qu'ils devaient retourner dans leur véhicule ou à leur domicile pour le récupérer. La position de la victime qui présente des troubles de la conscience augmente le délai d'administration de la naloxone car les témoins doivent les mobiliser, ou les déplacer pour les placer en position allongée.

La plupart du temps, l'administration de naloxone intranasale a été réalisée comme cela avait été enseigné, une dose dans chaque narine, puis les témoins attendaient le temps du délai d'action. En l'absence de changement de l'état clinique de la victime, une seconde dose était administrée. Rarement, les témoins administraient deux doses en même temps, et quand cela était rapporté, la raison principale évoquée était l'utilisation supposée de doses massives d'opioïdes.

Une fois la naloxone administrée, l'inquiétude principale des témoins résidait sur les risques d'agitation ou de colère de la victime, mais les témoins qui avaient reçu la formation étaient conscients de ce risque.

## Quelle prise en charge du patient une fois l'antagonisation réalisée ?

Certains auteurs proposent une surveillance du patient pour la détoxification pendant deux heures (39), alors que d'autres proposent une observation comprise entre quatre et six heures (12). Les études sur ce sujet ne sont pas homogènes et les protocoles de surveillance doivent s'adapter en fonction de la nature de l'opioïde, de la voie d'absorption, de la dose supposée ingérée. En effet, des limitations importantes dans ces protocoles de surveillance méritent d'être soulignées. Si l'opioïde est pris par voie intraveineuse, les effets du toxique sont généralement rapides et le risque de rebond de toxicité est grand à la fin de l'effet de l'antidote. En revanche, lors d'une intoxication par voie orale, il existe un retard à l'absorption des opioïdes ce qui rallonge le délai des symptômes d'intoxication et qui requiert une plus grande attention, même si de la naloxone a été administrée (40). Actuellement, au regard de la puissance des nouveaux opioïdes de synthèse, des fréquentes co-ingestions, il semble plus prudent de prolonger les durées d'observation dans les unités de toxicologie ou dans les services d'urgence.

## Des intoxications avec d'autres toxiques opioïdes

### *Le fentanyl et ses analogues*

Le fentanyl est un agoniste complet du récepteur  $\mu$  avec une puissance d'au moins 50 à 100 fois celle de la morphine. Le risque d'overdose est important, le fentanyl diffusant rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique et présentant un index thérapeutique étroit (17, 41). La dose létale pour un patient expérimentateur naïf de fentanyl est égale à 2 mg. Les effets comme pour tous les opioïdes sont doses dépendants. Plusieurs auteurs ont publié des cas cliniques d'intoxications avec des analogues du fentanyl, parmi lesquels on trouve l'alpha-méthylfentanyl, le

3-méthylfentanyl, l'acétylfentanyl, le butyrylfentanyl, le bêta-hydroxythiofentanyl, 4-fluorobutyrylfentanyl, le furanylfentanyl, l'ocfentanyl, l'acrylyolfentanyl, le 4-méthoxybutyrylfentanyl, le tétrahydrofuranfentanyl, le bêta-hydroxythiofentanyl, le para-fluoroisobutyrylfentanyl, le cyclopentylfentanyl, le 4-fluoroisobutyrylfentanyl et le 4-chloroisobutyrylfentanyl (42-44).

Les overdoses par le fentanyl et ses analogues sont aussi caractérisées par la triade dépression respiratoire, troubles de la conscience (de la stupeur au coma) et myosis. Cependant, depuis plusieurs années, l'arrivée des opioïdes de synthèse a modifié les prises en charge médicales. Il a été identifié plusieurs molécules dont des molécules de la famille des benzamides (AH-7921, U-47700 – isomère de AH-7921, U-448800 et U-77891), un analogue des pipérazines (MT-45) et des molécules de la famille des acétamides (U-50488 et U-51574) (45).

Ces analogues synthétiques du fentanyl n'ont aucun lien structurel avec la morphine et ont été développés pour modifier la puissance de la substance tout en ayant les mêmes effets. Ils partagent les mêmes propriétés analgésiques que le fentanyl et donc les mêmes symptômes en cas d'intoxication (41, 45). La spécificité du tableau clinique réside dans la puissance de l'opioïde et dans sa fréquente association avec d'autres substances co-ingérées.

### ***L'intoxication avec la buprénorphine***

Ces intoxications sont plus souvent accidentelles chez les enfants, la proportion d'intoxications volontaires augmente avec l'âge (46, 47). Les propriétés pharmacologiques de la buprénorphine, agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  des opioïdes et antagoniste des récepteurs  $\kappa$  des opioïdes, expliquent que l'efficacité de la naloxone soit moindre (21). Il est possible que la naloxone soit moins efficace, d'une part, en raison de sa courte demi-vie (30 à 80 min) comparée à celle de la buprénorphine qui est de 2 à 4 heures (48), mais aussi au regard de son métabolite actif, la norbuprénorphine qui a un profil pharmacologique différent de la buprénorphine. La norbuprénorphine est un puissant agoniste des récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$  avec une haute affinité (14). De plus, les ratios de concentration de buprénorphine et de norbuprénorphine varient en fonction du temps et du métabolisme de la buprénorphine (49) après l'intoxication, rendant incertains les délais de rebond de toxicité.

## **Des tableaux trompeurs selon les substances**

Des symptômes atypiques ont été observés avec le fentanyl et ses analogues, notamment une cyanose avec une coloration bleutée des lèvres, des bruits inspiratoires à type de gargouillis, la présence de mousse intrabuccale, une confusion et une rigidité thoracique (3, 44).

Avec la méthadone, il a été décrit dans une intoxication sévère une hypoglycémie après absorption d'une dose de 250 ml de méthadone, soit 18 mg/kg dans un but suicidaire (50). L'allongement du QT et les troubles du rythme qui en découlent peuvent aussi être la cause d'un tableau de coma. Les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT sont l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, le sexe féminin, l'âge élevé, les interactions médicamenteuses, les prédispositions liées au polymorphisme génétique, l'insuffisance cardiaque et la bradycardie, et l'allongement de l'intervalle QT corrigé (51).

Avec le tramadol, agoniste faible des récepteurs  $\mu$ , mais aussi inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, il est observé dans les intoxications des convulsions (52) et, dans une moindre proportion, environ 5 %, un syndrome sérotoninergique (13, 53).

## **Les enfants**

Pour les enfants, plus ils sont jeunes plus l'exposition est accidentelle, alors que l'intentionnalité de l'intoxication, généralement à but suicidaire ou à but d'expérimentation, augmente avec l'âge.

Les enfants de parents traités par médicaments de substitution aux opiacés sont à risque d'intoxication.

### ***Avec la méthadone***

Une étude réalisée auprès des centres antipoison français a montré que le risque d'intoxication était important et survenait pour un âge médian des enfants de deux ans, sans différence significative sur le nombre d'accidents entre la forme gélule de méthadone et la forme sirop. Des décès ont été observés (54). Le faible index thérapeutique et une dose létale de 1 mg/kg chez les sujets naïfs pour les opioïdes expliquent la

gravité de ces intoxications. Lors de l'interrogatoire, il est important de faire préciser la dose supposée ingérée et de ne pas sous-estimer le risque d'intoxication quand les flacons de sirop sont terminés. La quantité de méthadone résiduelle contenue dans un flacon de sirop considéré comme vide est suffisante pour provoquer des symptômes d'intoxication (55). Si les parents disposent de naloxone intranasale ou intramusculaire et que l'enfant présente des troubles de la conscience, il est indiqué de l'administrer (56), d'autant plus que les syndromes de sevrage aigu rencontrés chez l'adulte sont moins évidents chez l'enfant (57).

### **Pour la buprénorphine**

La problématique est différente, la dose supposée ingérée étant difficile à faire préciser. Les renseignements sur l'absorption de buprénorphine par un enfant sont peu précis et souvent basés sur l'interrogatoire des parents. Généralement, le mécanisme d'intoxication est représenté par un "bout croqué et recraché" ou "l'enfant a sucé le comprimé" (58). Au regard de la formulation de la buprénorphine en comprimé, la dose supposée ingérée est souvent sous-estimée. La naloxone peut être administrée si elle est disponible, cet antidote étant la molécule la plus utilisée en première intention dans les intoxications par cet opioïde des enfants de moins de six ans (46).

## **Des perspectives pour conclure**

La naloxone reste l'antidote de choix dans le contexte de l'urgence. Les débats sur la dose optimale existeront toujours au regard de l'inhomogénéité de la population étudiée qui comprend des patients intoxiqués qui ne sont pas usagers d'opioïdes, des patients utilisateurs d'opioïdes, des enfants intoxiqués de façon accidentelle, et une grande variation de la nature des produits synthétiques qui ont fait leur apparition.

Bien entendu, au regard de l'objectif supérieur de "sauver la vie du patient", les délais d'action de la naloxone s'ils sont importants à connaître ne doivent pas retarder la prise en charge de la victime, et si un kit est disponible sur les lieux de l'intoxication, il doit être utilisé.

Si en France le nombre d'overdoses, bien qu'en augmentation, n'a pas atteint celui des États-Unis (2), les médecins urgentistes, pédiatres et généralistes doivent

connaître l'existence de ces kits de naloxone et des formations à leur utilisation pour les usagers et les membres de leur entourage. Lors d'un appel d'une structure d'urgence par un témoin non soignant pour ce type d'intoxication, la question de la disponibilité d'un kit de naloxone doit lui être posée.

L'hospitalisation de la victime intoxiquée en France est la règle même si les symptômes d'intoxication se sont améliorés après administration de l'antidote. Aux États-Unis, certains cas cliniques rapportent l'absence de complications de type résurgence de l'effet opioïde après administration de naloxone en dose unique, voire après plusieurs doses (33). Ces cas concernaient des intoxications avec l'héroïne, de durée d'action plus courte que les principaux opioïdes rencontrés de nos jours, surtout depuis l'apparition des nouveaux opioïdes de synthèse (32, 41).

De plus, l'hospitalisation permet d'assurer la continuité des soins après la phase de détoxification. Le rôle des équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA) est prépondérant dans les services d'urgence où ces patients sont accueillis. La prise en charge médico-psychosociale de ces patients, l'évaluation addictologique du trouble de l'usage des substances, l'évaluation d'une comorbidité somatique ou psychiatrique associée, et la réalisation d'une intervention brève font partie des missions de l'ELSA (60, 61). Cette prise en charge médico-psychosociale peut être initiée dans des services d'urgence, ces derniers étant de plus en plus sensibilisés à la prise en charge de ces patients (62), d'autant plus qu'une intoxication ou un surdosage peut constituer le premier contact avec une structure de soins.

Dans un futur proche, sur le modèle d'autres services d'urgence, une prise en charge pluriprofessionnelle comprenant les médecins urgentistes, les médecins addictologues, les travailleurs sociaux et les psychologues permettra, pendant que ces patients sont observés dans le même lieu d'hospitalisation, de leur proposer une prise en charge plus soutenue pour favoriser le lien avec les services spécialisés. En effet, ces patients ont une forte probabilité d'être de nouveau hospitalisés pour le même motif après la sortie du service d'urgence (63, 64). Des protocoles de délivrance de buprénorphine existent pour une administration au patient alors qu'il est encore hospitalisé aux urgences. Cette délivrance précoce, même si elle peut ne pas sembler optimale pour des patients qui mésusent les opioïdes, permet d'améliorer les symptômes de sevrage après reversion

par la naloxone, mais aussi permet de les protéger d'une nouvelle overdose après la sortie d'hospitalisation (65). De plus, cette attitude thérapeutique qui s'inscrit dans une démarche de réduction des risques et des dommages a montré qu'elle favorisait l'entrée dans les soins de la majorité de ces patients (66), peut-être en étant un premier lien avec une équipe soignante spécialisée. Pour améliorer encore les prises en charge de ces patients, la formation des médecins urgentistes en collaboration avec les addictologues doit être développée. Ce point est en théorie facile car la formation des équipes soignantes est inscrite dans les missions des ELSA. ■

**Liens d'intérêt.** – L'auteur déclare avoir reçu des avantages en nature pour la participation à des congrès des laboratoires Lundbeck et Indivior.

N. Franchitto

Morphiniques : surdosage et gestion de l'urgence

*Alcoologie et Addictologie*. 2019 ; 41 (2) : 112-121

## Références bibliographiques

- 1 - Hawton K, Ferrey A, Casey D, Wells C, Fuller A, Bankhead C, et al. Relative toxicity of analgesics commonly used for intentional self-poisoning: a study of case fatality based on fatal and non-fatal overdoses. *J Affect Disord*. 2019 ; 246 : 814-9.
- 2 - Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain*. 2019 ; 23 : 124-34.
- 3 - Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: a comprehensive review. *Neuropharmacology*. 2018 ; 134 : 121-32.
- 4 - DuPont RL. Prescription drug abuse: an epidemic dilemma. *J Psychoactive Drugs*. 2010 ; 42 : 127-32.
- 5 - Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths – United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 ; 65 : 1445-52.
- 6 - Clemency BM, Eggleston W, Shaw EW, Cheung M, Pokoj NS, Manka MA, et al. Hospital Observation Upon Reversal (HOUR) with naloxone: a prospective clinical prediction rule validation study. *Acad Emerg Med*. 2019 ; 26 : 7-15.
- 7 - Dwyer R, Olsen A, Fowlie C, Gough C, van Beek I, Jauncey M, et al. An overview of take-home naloxone programs in Australia. *Drug Alcohol Rev*. 2018 ; 37 : 440-9.
- 8 - Winstanley EL, Clark A, Feinberg J, Wilder CM. Barriers to implementation of opioid overdose prevention programs in Ohio. *Subst Abuse*. 2016 ; 37 : 42-6.
- 9 - Neale J, Brown C, Campbell ANC, Jones JD, Metz VE, Strang J, et al. How competent are people who use opioids at responding to overdoses? Qualitative analyses of actions and decisions taken during overdose emergencies. *Addiction*. 2019 ; 114 : 708-18.
- 10 - Doyon S, Aks SE, Schaeffer S. Expanding access to naloxone in the United States. *J Med Toxicol*. 2014 ; 10 : 431-4.
- 11 - Eggertson L. Take-home naloxone kits preventing overdose deaths. *CMAJ JAMC*. 2014 ; 186 : 17.
- 12 - Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*. 2012 ; 367 : 146-55.
- 13 - Vodovar D, Langrand J, Tournier N, Mégarbane B. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? *Rev Méd Interne*. 2018 ; <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866318311640>.
- 14 - Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiol*. 2010 ; 112 : 226-38.
- 15 - Dahan A, Teppema LJ. Influence of anaesthesia and analgesia on the control of breathing. *Br J Anaesth*. 2003 ; 91 : 40-9.
- 16 - Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*. 2012 ; 125 : 8-18.
- 17 - Zawilska JB. An expanding world of novel psychoactive substances: opioids. *Front Psychiatry*. 2017 ; 8 : 110.
- 18 - Kelly AM, Kerr D, Koutsogiannis Z, Dietze P, Patrick I, Walker T. Randomised trial of intranasal versus intramuscular naloxone in prehospital treatment for suspected opioid overdose. *Med J Aust*. 2005 ; 182 : 24-7.
- 19 - Robertson TM, Hendey GW, Stroh G, Shalit M. Intranasal naloxone is a viable alternative to intravenous naloxone for prehospital narcotic overdose. *Prehospital Emerg Care*. 2009 ; 13 : 512-5.
- 20 - Skolnick P. On the front lines of the opioid epidemic: rescue by naloxone. *Eur J Pharmacol*. 2018 ; 835 : 147-53.
- 21 - Kim HK, Nelson LS. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone: a pharmacologic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 ; 14 : 1137-46.
- 22 - Krieter P, Chiang N, Gyaw S, Skolnick P, Crystal R, Keegan F, et al. Pharmacokinetic properties and human use characteristics of an

- FDA-approved intranasal naloxone product for the treatment of opioid overdose. *J Clin Pharmacol*. 2016 ; 56 : 1243-53.
- 23 - Kerr D, Kelly AM, Dietze P, Jolley D, Barger B. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction*. 2009 ; 104 : 2067-74.
- 24 - Chou R, Korthuis PT, McCarty D, Coffin PO, Griffin JC, Davis-O'Reilly C, et al. Management of suspected opioid overdose with naloxone in out-of-hospital settings: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017 ; 167 : 867-75.
- 25 - Dale O, Nilsen T, Loftsson T, Hjorth Tønnesen H, Klepstad P, Kaasa S, et al. Intranasal midazolam: a comparison of two delivery devices in human volunteers. *J Pharm Pharmacol*. 2006 ; 58 : 1311-8.
- 26 - Strang J, McDonald R, Alqurshi A, Royall P, Taylor D, Forbes B. Naloxone without the needle – systematic review of candidate routes for non-injectable naloxone for opioid overdose reversal. *Drug Alcohol Depend*. 2016 ; 163 : 16-23.
- 27 - Edwards ET, Edwards ES, Davis E, Mulcare M, Wiklund M, Kelley G. Comparative Usability study of a novel auto-injector and an intranasal system for naloxone delivery. *Pain Ther*. 2015 ; 4 : 89-105.
- 28 - 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 Abuse*. 2015 ; 36 : 240-53.
- 29 - Rudolph SS, Jehu G, Nielsen SL, Nielsen K, Siersma V, Rasmussen LS. Prehospital treatment of opioid overdose in Copenhagen – Is it safe to discharge on-scene? *Resuscitation*. 2011 ; 82 : 1414-8.
- 30 - Alqurshi A, Kumar Z, McDonald R, Strang J, Buanz A, Ahmed S, et al. Amorphous formulation and in vitro performance testing of instantly disintegrating buccal tablets for the emergency delivery of naloxone. *Mol Pharm*. 2016 ; 13 : 1688-98.
- 31 - Preston KL, Bigelow GE, Liebson IA. Effects of sublingually given naloxone in opioid-dependent human volunteers. *Drug Alcohol Depend*. 1990 ; 25 : 27-34.
- 32 - Rege SV, Ngo DA, Ait-Daoud N, Sharma S, Verplancken E, Holstege CP. Trends and characteristics of the naloxone therapy reported to US poison centers. *Addiction*. 2018 ; 113 : 2309-15.
- 33 - Rzasa Lynn R, Galinkin J. Naloxone dosage for opioid reversal: current evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2018 ; 9 : 63-88.
- 34 - Connors NJ, Nelson LS. The evolution of recommended naloxone dosing for opioid overdose by medical specialty. *J Med Toxicol*. 2016 ; 12 : 276-81.
- 35 - Wong F, Edwards CJ, Jarrell DH, Patanwala AE. Comparison of lower-dose versus higher-dose intravenous naloxone on time to recurrence of opioid toxicity in the emergency department. *Clin Toxicol*. 2019 ; 57 : 19-24.
- 36 - Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, Heffner AC, Hoyte CO, Orkin AM, et al. Part 10: Special circumstances of resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015 ; 132 : 501-18.
- 37 - Klebacher R, Harris MI, Ariyaprakai N, Tagore A, Robbins V, Dudley LS, et al. Incidence of naloxone redosing in the age of the new opioid epidemic. *Prehosp Emerg Care*. 2017 ; 21 : 682-7.
- 38 - Buajordet I, Naess A-C, Jacobsen D, Brørs O. Adverse events after naloxone treatment of episodes of suspected acute opioid overdose. *Eur J Emerg Med*. 2004 ; 11 : 19-23.
- 39 - Clarke SFJ, Dargan PI, Jones AL. Naloxone in opioid poisoning: walking the tightrope. *Emerg Med J*. 2005 ; 22 : 612-6.
- 40 - Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, Murphy MB. Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology*. 1997 ; 87 : 765-70.
- 41 - Karila L, Marillier M, Chaumette B, Billieux J, Franchitto N, Benyamina A. New synthetic opioids: part of a new addiction landscape. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 ; 12. DOI : 10.1016/j.neurobiorev.2018.06.010.
- 42 - Helander A, Bäckberg M. Epidemiology of NPS based confirmed overdose cases: the STRIDA Project. *Handb Exp Pharmacol*. 2018 ; 252 : 461-73.
- 43 - Helander A, Bäckberg M, Signell P, Beck O. Intoxications involving acrylfentanyl and other novel designer fentanyls – results from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 ; 55 : 589-99.
- 44 - Pérez-Mañá C, Papaseit E, Fonseca F, Farré A, Torrens M, Farré M. Drug interactions with new synthetic opioids. *Front Pharmacol*. 2018 ; 9 : 1145.
- 45 - Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Busardò FP, Giorgetti R. Pharmacotoxicology of non-fentanyl derived new synthetic opioids. *Front Pharmacol*. 2018 ; 9 : 654.
- 46 - Post S, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Smith GA. Buprenorphine exposures among children and adolescents reported to US Poison Control Centers. *Pediatrics*. 2018 ; 142 : e20173652.
- 47 - Wang GS, Severtson SG, Bau GE, Dart RC, Green JL. Unit-dose packaging and unintentional buprenorphine-naloxone exposures. *Pediatrics*. 2018 ; 141. DOI : 10.1542/peds.2017-4232.
- 48 - Kriikku P, Häkkinen M, Ojanperä I. High buprenorphine-related mortality is persistent in Finland. *Forensic Sci Int*. 2018 ; 291 : 76-82.
- 49 - Huang P, Kehner GB, Cowan A, Liu-Chen LY. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 ; 297 : 688-95.
- 50 - Faskowitz AJ, Kramskiy VN, Pasternak GW. Methadone-induced hypoglycemia. *Cell Mol Neurobiol*. 2013 ; 33 : 537-42.
- 51 - Trinkley KE, Page RL, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*. 2013 ; 29 : 1719-26.
- 52 - Murray BP, Carpenter JE, Dunkley CA, Moran TP, Alfaifi M, Alsukaiti WS, et al. Seizures in tramadol overdoses reported in the ToxIC registry: predisposing factors and the role of naloxone. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019 ; Janv 24 : 1-5.
- 53 - Baldo BA. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol*. 2018 ; 92 : 2457-73.
- 54 - Torrents R, Picot C, Glaizal M, Courne MA, Schmitt C, Richard N, et al. Child poisonings with methadone in France: a 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015 ; 53 : 819-22.
- 55 - Dupuy G, Cavalcanti L, Bourgogne E, Brichant-Petitjean C, Gomberoff L, Bloch V, et al. Are empty methadone bottles empty? An analytic study. *Harm Reduct J*. 2014 ; 11 : 20.
- 56 - Lebin JA, Chen BC, Valento MJ. Reversal of pediatric opioid toxicity with take-home naloxone: a case report. *J Med Toxicol*. 2019 ; <https://doi.org/10.1007/s13181-018-0695-z>.
- 57 - Hasan RA, Benko AS, Nolan BM, Campe J, Duff J, Zureikat GY. Cardiorespiratory effects of naloxone in children. *Ann Pharmacother*. 2003 ; 37 : 1587-92.
- 58 - Toce MS, Burns MM, O'Donnell KA. Clinical effects of unintentional pediatric buprenorphine exposures: experience at a single tertiary care center. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 ; 55 : 12-7.
- 59 - Sporer KA, Firestone J, Isaacs SM. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad Emerg Med*. 1996 ; 3 : 660-7.
- 60 - Franchitto N. How may addiction specialists assist emergency physicians in increasing the accuracy of ICD-10 codes in substance use disorder? *Am J Emerg Med*. 2015 ; 33 : 1835-6.
- 61 - Poloméni P, Cleirec G, Icard C, Ramos A, Rolland B. [Consultation/liaison addiction medicine: tools and specificities]. *L'Encéphale*. 2018 ; 44 : 354-62.
- 62 - Duber HC, Barata IA, Cioè-Peña E, Liang SY, Ketcham E, Macias-Konstantopoulos W, et al. Identification, management, and transition of care for patients with opioid use disorder in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2018 ; 72 : 420-31.
- 63 - Pelissier F, Lauque D, Charpentier S, Franchitto N. Blood alcohol concentration in intoxicated patients seen in the emergency department: does it influence discharge decisions? *J Stud Alcohol Drugs*. 2014 ; 75 : 937-44.
- 64 - Zamani N, Hassanian-Moghaddam H. Intravenous buprenorphine: a substitute for naloxone in methadone-overdosed patients? *Ann Emerg Med*. 2017 ; 69 : 737-9.
- 65 - Johns SE, Bowman M, Moeller FG. Utilizing buprenorphine in the emergency department after overdose. *Trends Pharmacol Sci*. 2018 ; 39 : 998-1000.
- 66 - D'Onofrio G, Chawarski MC, O'Connor PG, Pantalon MV, Busch SH, Owens PH, et al. Emergency Department-initiated buprenorphine for opioid dependence with continuation in primary care: outcomes during and after intervention. *J Gen Intern Med*. 2017 ; 32 : 660-6.