

Opioides : toxicité et implications cliniques

B. MÉGARBANE

Les points essentiels

- L'usage d'opioïdes expose au risque d'overdose mortelle.
- Le toxidrome opioïde associe trouble de conscience, bradypnée et myosis punctiforme.
- Les intoxications par dextropropoxyphène peuvent s'accompagner de convulsions, d'hypoglycémie, d'un risque de trouble du rythme ventriculaire et d'insuffisance circulatoire.
- Le dépistage immuno-enzymatique des opiacés ne reconnaît que les opiacés naturels ; il ne permet pas d'identifier la molécule incriminée.
- L'administration de naloxone se fait en titration, jusqu'à obtenir une fréquence respiratoire > 15/min.
- Un relai en perfusion continue de naloxone est indispensable dans certains cas (méthadone, ruptures de sachets dans le tube digestif) et doit se faire en unité de soins continus.
- La buprénorphine, agoniste partiel des récepteurs mu et antagoniste des récepteurs kappa, est doté d'effets dépresseurs respiratoires plafonnés.
- Une centaine de décès asphyxique impliquant la buprénorphine ont été rapportés en France depuis sa mise sur le marché.
- La buprénorphine réduit la réponse ventilatoire à la charge résistive inspiratoire des voies aériennes supérieures induite par la benzodiazépine, à l'origine du risque d'insuffisance respiratoire en cas d'association buprénorphine/benzodiazépine.

Correspondance : Bruno Mégarbane, Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, Université Paris-Diderot, Paris. Tél. : 01 49 95 84 42. Fax : 01 49 95 89 64.
E-mail : Bruno.megarbane@rb.aphp.fr

- La naloxone est inefficace aux doses habituelles pour reverser la dépression neuro-respiratoire induite par la buprénorphine. Le flumazénil pourrait être efficace si une benzodiazépine est associée.

1. Introduction

La toxicomanie aux opiacés reste une préoccupation mondiale puisqu'elle concernait en 2007, toutes consommations confondues, entre 15,2 et 21,1 millions de personnes (1). En France, l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (UNODC) estimait qu'elle concernait en 2009 entre 171 000 et 205 000 personnes. Concernant l'héroïne, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, OFDT, évaluait à 360 000 le nombre d'« expérimentateurs », ayant fait au moins un usage au cours de la vie (2). L'usage d'opioïdes, qu'il s'agisse d'un stupéfiant ou d'un antalgique, expose au risque d'overdose mortelle. Ainsi, aux États-Unis, dans le dernier rapport des centres anti-poisons, les effets toxiques en rapport avec la consommation d'un opioïde occupaient une place significative dans les causes d'appels téléphoniques : oxycodone (4,7 % des appels), tramadol (2,24 %), morphine (1,95 %) et méthadone (1,21 %) (3). Les opioïdes étaient responsables en 2009 de 266 décès, soit 9,59 % des décès. Depuis 1999, il a été rapporté aux États-Unis, une augmentation significative du nombre de décès liés aux antalgiques opioïdes en comparaison à ceux liés aux produits stupéfiants, avec une alerte particulière pour la méthadone (4).

2. Produits de substitution de l'héroïne : la situation française

Au cours des années 1990, la prise en charge de la toxicomanie aux opiacés a été révolutionnée par la mise sur le marché de médicaments de substitution aux opiacés. L'efficacité de ces traitements pour arrêter la consommation d'héroïne est clairement démontrée (5, 6). De plus, la substitution a eu un fort impact en terme de santé publique : elle a permis, en France, entre 1995 et 2003, une diminution du nombre d'overdoses mortelles d'un facteur 5, des infractions à la législation sur les stupéfiants d'un facteur 4 et du nombre de toxicomanes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine d'un facteur 4 (en association avec la mise à disposition de seringues stériles gratuites) (7). Par ailleurs, la politique de substitution a amélioré l'accessibilité des toxicomanes au système de santé avec une prise en charge pluridisciplinaire et mieux structurée (8).

Aujourd'hui, deux traitements de substitution ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France comme « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ». La méthadone (METHADONE AP-HP®, sirop ou désormais aussi en gélule) a été le premier à être utilisé au début des années 1970. La buprénorphine (SUBUTEX®, générique depuis 2006 – comprimés sublinguaux) haut

dosage (BUP) a obtenu son AMM plus tardivement en 1995. À ce jour, environ 100 000 patients reçoivent un traitement quotidien par BUP contre 23 000 par méthadone (2, 8). Il existe une spécificité française avec une modalité de prescription beaucoup plus souple de la BUP que celle de la méthadone : prescription possible par tout médecin et dispensation en officine de ville pour 28 jours.

3. Propriétés pharmacologiques des opioïdes

Les opioïdes endogènes (enképhalines et endorphines), dérivant de la pro-opiomélanocortine ou des proenképhalines A et B, jouent un rôle fondamental dans les mécanismes du contrôle de la douleur. Les récepteurs des opioïdes sont multiples et ont été caractérisés grâce aux études *in vitro* et *in vivo* utilisant des agonistes et antagonistes spécifiques et grâce aux souris knock-out ou transgéniques. Trois sous-types de récepteurs opioïdes, mu, kappa et delta ont été définis. Il existe 2 sous-types de récepteurs mu, les récepteurs μ_1 de haute affinité pour la morphine ($K_D < 1$ nmol/l) qui semblent médier les effets analgésiques et les récepteurs μ_2 de plus faible affinité ($K_D > 10$ nmol/l), auxquels on attribue plutôt les effets de dépression respiratoire. Il s'agit d'une distinction pharmacologique, les 2 récepteurs étant codés par le même gène. De même, il existe 2 sous-types de récepteurs delta, les récepteurs δ_1 , stimulés par le DPDPE et responsables des effets analgésiques spinaux et les récepteurs δ_2 , stimulés par la deltorphine et impliqués dans les effets analgésiques supraspinaux. Les récepteurs kappa sont divisés en 3 sous-types : κ_1 responsable de l'analgésie spinale, κ_2 et κ_3 de l'analgésie supraspinale. Tous ces récepteurs ont été clonés et appartiennent à la famille des G protéines. Ils possèdent des sites de phosphorylation sur leur segment intracytoplasmique permettant de moduler leur activité et leur degré de désensibilisation.

Il existe des opioïdes de structure moléculaire différente. Les opiacés naturels sont dérivés de l'opium, tels que l'héroïne, la morphine, la codéine, la codéthyline ou la pholcodine. Toutes les autres molécules sont des opioïdes de synthèse. Toutes ces molécules ont la particularité d'interagir avec les récepteurs opioïdes mu, kappa et/ou delta, avec des affinités et des résultantes pharmacodynamiques différentes (Tableau 1). On distingue ainsi :

- les agonistes purs : héroïne, morphine, méthadone, dextromoramide, péthidine, codéine ;
- les agonistes faibles : dextropropoxyphène, tramadol ;
- les agonistes partiels : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine ;
- les antagonistes purs : naloxone.

Le **tableau 2** résume les principales différences pharmacologiques entre la BUP et la méthadone. Le métabolisme des opioïdes est essentiellement hépatique et l'élimination rénale sous forme de composés conjugués. Diverses voies métaboliques sont impliquées, dont essentiellement une glucuro- ou sulfoconjugaison et une

Tableau 1 – Sélectivité de l'activité des principaux opioïdes et peptides endogènes sur les différents récepteurs

Produit	Activité	Récepteurs		
		mu	delta	kappa
Morphine	Agoniste	+++		+
Méthadone	Agoniste	+++		
Étorphine	Agoniste	+++	+++	+++
Fentanyl	Agoniste	+++		
Sufentanyl	Agoniste	+++	+	+
Buprénorphine	Agoniste – antagoniste	P	?	--
Nalorphine	Agoniste – antagoniste	--		+
Pentazocine	Agoniste – antagoniste	P		++
Naloxone	Antagoniste	--	-	--
Naltrexone	Antagoniste	--	-	---
Peptides endogènes**				
Enképhalines	Agoniste	++	+++	
β-endorphine	Agoniste	+++	+++	
Dynorphine A	Agoniste	++		+++
Dynorphine B	Agoniste	+	+	+++
α-Néoendorphine	Agoniste	+	+	+++

+ : agoniste ; - : antagoniste ; P : agoniste partiel ; ? : indéterminé.

** Les enképhalines et endorphines sont considérées comme les ligands endogènes des récepteurs mu et delta, la dynorphine A comme celui des récepteur kappa.

Tableau 2 – Propriétés pharmacologiques comparatives des deux produits de substitution

	Méthadone	Buprénorphine
Pharmacodynamie	Agoniste μ	Agoniste μ , Antagoniste κ
Voie d'administration	per os	sublinguale
Posologie	40-80 mg/j (variabilité)	8-16 mg/j
Biodisponibilité	80 %	75 %
Métabolisme	hépatique	hépatique
Élimination	urinaire > fécès, sueur	fécès (70 %) > urines (30 %), sueur
T _{1/2}	35 h	3 h

N-déméthylation. Pour la morphine, le dérivé morphine-3-glucuronide, faiblement actif, est quantitativement le métabolite principal. Le dérivé morphine-6-glucuronide a une action analgésique supérieure à la morphine ($\times 13$). Sa présence explique l'apparition d'une dépression respiratoire prolongée en cas d'insuffisance rénale (longe demi-vie élimination).

4. Tableau clinique et prise en charge d'une intoxication par un opioïde

L'intoxication par un opioïde peut être volontaire (overdose chez un toxicomane ou mésusage,...) ou accidentelle (erreur d'administration, surdosage thérapeutique, ingestion par l'enfant de parents toxicomanes de méthadone laissés sans surveillance,...). Le toxidrome est caractéristique et regroupe de façon quasi-pathognomonique : 1) un trouble de conscience avec un coma calme, hypotonique, hyporéflexique et myorelaxation ; 2) une bradypnée (définie par une fréquence respiratoire 12/min) ; 3) un myosis bilatéral, serré et punctiforme en tête d'épingle. Il existe généralement une tendance à la bradycardie et à l'hypotension, en rapport avec la sédation. Des complications non-spécifiques du coma peuvent être au premier plan : hypothermie, encombrement bronchique, pneumonie d'inhalation, œdème pulmonaire lésionnel ou complications du décubitus (phlyctènes aux points d'appui, rhabdomyolyse, syndrome de loge,...).

Les intoxications par le dextropropoxyphène peuvent s'accompagner en plus de complications spécifiques : convulsions, hypoglycémie et effet stabilisant de membrane à l'origine d'un risque de troubles du rythme ventriculaire et d'insuffisance circulatoire. Les intoxications par le tramadol, qui devrait désormais remplacer comme antalgique de palier 2, le dextropropoxyphène, retiré du marché européen en raison de sa cardiotoxicité, sont responsables d'agitation, de convulsions et de syndrome sérotoninergique avec tachycardie et poussée d'hypertension artérielle. À l'inverse, la présence de signes neurologiques en foyer ou d'une encéphalopathie au réveil n'est pas évocatrice et doit faire rechercher une anoxie cérébrale dans l'hypothèse d'une intoxication avérée aux opioïdes.

Le bilan à recommander chez un patient symptomatique et suspect aux urgences d'une intoxication par opioïde est le suivant :

- gaz du sang à la recherche d'une hypoventilation alvéolaire ;
- radiographie de thorax pour rechercher une pneumonie d'inhalation voire un exceptionnel œdème pulmonaire ;
- ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie, transaminases, numération sanguine et créatine phosphokinase (CPK) ;
- ECG à la recherche d'un effet stabilisant de membrane pour le dextropropoxyphène.

Le dépistage immuno-enzymatique des opiacés dans les urines voire dans le sang, test disponible en urgence, ne permet de détecter que les opiacés naturels :

essentiellement la morphine, la 6-mono-acétylmorphine (métabolite de l'héroïne) ; mais également les antitussifs, codéine, pholcodine et codéthyline ; et de manière variable, l'hydromorphone et l'oxycodone. À l'inverse, il ne reconnaît pas les produits de substitution de l'héroïne (méthadone et BUP) ni les autres opioïdes de synthèse (dextropropoxyphène, tramadol, fentanyl). C'est pourquoi, la positivité d'un tel dépistage des opiacés ne permet pas d'identifier la molécule incriminée et que tout dépistage positif aux opiacés n'implique pas une prise de substance illicite (héroïne). Le diagnostic de certitude est obtenu en présence d'un toxidrome clinique typique et d'un test pharmacodynamique positif, par une quantification spécifique dans le sang.

Après avoir corrigé une perturbation de l'hématose par une oxygénothérapie ou une ventilation au masque, le traitement d'une overdose aux opioïdes est basé sur la naloxone, antagoniste compétitif pur des récepteurs opioïdes, sans effet agoniste et ne modifiant pas l'élimination du toxique. Néanmoins, en cas d'inhalation importante, de collapsus ou d'intoxication mixte, il convient de préférer une intubation et ventilation mécanique, afin d'assurer une oxygénothérapie tissulaire.

La naloxone est indiquée dans les intoxications par morphiniques agonistes μ préférentiels, agonistes partiels et agonistes-antagonistes. Elle est inefficace sur la buprénorphine. Elle peut être prescrite en cas de coma induit par un opioïde ou de troubles de conscience d'étiologie inconnue avec bradypnée et myosis bilatéral, afin d'éviter l'intubation (9). La dose initiale est nécessairement empirique et doit être recherchée par tâtonnement. On peut effectuer une injection intraveineuse lente de 0,1 par 0,1 mg (titration), à répéter toutes les 2-3 min jusqu'à la réversibilité de la dépression respiratoire (fréquence respiratoire > 15 /min). En cas d'échec après une dose cumulée de 2 mg, il faut rechercher une autre étiologie au coma. Il n'est pas recommandé de réaliser une antagonisation complète dès le bolus initial, du fait d'un risque de sevrage aux opiacés.

Il est impossible de prédire la durée clinique de l'action antagoniste de la naloxone, et une surveillance continue est indispensable après l'injection. Une perfusion continue est recommandée à la suite du bolus initial s'il existe un risque de remorphinisation secondaire, en cas d'intoxication avec un morphinique ayant une durée d'action prolongée (méthadone) ou d'héroïne à doses massives (ruptures de sachets dans le tube digestif). Par ailleurs, un traitement des complications spécifiques ou non doit compléter la prise en charge initiale, comme par exemple, des antibiotiques en cas de pneumonie d'inhalation, des anticonvulsivants en cas de mouvements tonico-cloniques et des bicarbonates molaires de sodium pour l'effet stabilisant de membrane du dextropropoxyphène.

5. Dépression respiratoire liée à la buprénorphine : apport des modèles expérimentaux

La BUP est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ (avec une affinité élevée et une activité intrinsèque faible) et un antagoniste des récepteurs opioïdes κ

(avec une affinité faible), doté d'effets dépresseurs respiratoires plafonnés lui conférant une large sécurité d'emploi (10-12). Les études cliniques avaient démontré que l'administration de BUP chez des volontaires par voie sublinguale entraînait une diminution modérée de la fréquence respiratoire plafonnée pour les doses les plus élevées (13). De même, les études chez l'animal avaient démontré l'absence d'effets respiratoires délétères de la BUP administrée seule, même à très fortes doses. Ainsi, l'administration intrapéritonéale (IP) de BUP à 160 mg/kg, soit 80 % de sa dose létale-50 % provoquait une diminution significative et modérée de la PaO₂ par rapport au groupe solvant, sans modification de la PaCO₂ ni du pH (14). En revanche, cette hypoxémie n'était pas retrouvée à la dose de 30 mg/kg IP (15) ou de 3, 30 et 90 mg/kg intraveineux (IV) (16). En pléthysmographie, la BUP aux doses testées de 30 mg/kg et 160 mg/kg en IP, entraînait un allongement du temps inspiratoire, isolé sans modification du volume minute (15, 17). Ceci laissait penser qu'il existe une redistribution interne des temps respiratoires, avec augmentation significative du temps inspiratoire et baisse du temps expiratoire, permettant de garder une fréquence respiratoire constante.

Cependant, malgré ces propriétés pharmacologiques lui conférant un certain degré de protection contre d'éventuels effets respiratoires délétères en surdosage, des cas de décès asphyxique impliquant la BUP ont été rapportés, avec plus d'une centaine en France dès sa mise sur le marché (18, 19). L'étude des circonstances de ces décès retrouvait le plus souvent un mésusage de la BUP (injection IV de comprimés pillés) et/ou une consommation concomitante de sédatifs au premier rang desquels figurent les benzodiazépines (BZD). Néanmoins, des études complémentaires ont démontré que le nombre de décès réellement imputables à la BUP étaient trois fois inférieurs à ceux imputables à la méthadone (20) et que le risque de décès par overdose restait quatre fois supérieur chez les usagers de méthadone comparés aux usagers de BUP (21). L'implication directe de la BUP dans les cas d'intoxication était aussi difficile à affirmer. Ainsi, une étude rétrospective menée à l'institut médico-légale de Paris retrouvait 34 décès imputés à la BUP (19). Parmi ces cas, dans seulement quatre, la BUP était clairement responsable du décès. Les analyses toxicologiques révélaient que la BUP était quasiment toujours associée à plusieurs autres toxiques. Les BZD représentaient la classe la plus souvent mise en évidence et le diazépam la molécule la plus fréquemment retrouvée. Cette étude prouvait la complexité des cas rapportés, souvent peu étayés d'analyses toxicologiques complètes. Elle confirmait également plusieurs autres études montrant la présence quasi-constante de BZD dans ces intoxications mortelles.

Le rôle de la norbuprénorphine (N-BUP), principal métabolite actif de la BUP, est également intéressant à connaître. La dose létale-50 % de la N-BUP, déterminé à 10 mg/kg chez le rat, en fait l'opioïde le plus toxique (22). Cependant, *in vivo*, la BUP protège et reverse les effets respiratoires induits par la N-BUP. Cette observation est attribuée à l'interaction quasi-irréversible de la BUP avec les récepteurs opioïdes, empêchant la fixation ou chassant la N-BUP de ces mêmes récepteurs opioïdes. De plus, avec les limites d'extrapolation d'un modèle animal

à l'homme, le ratio de N-BUP/BUP observé chez les patients décédés se situait dans la zone de protection retrouvée dans notre modèle. Par ailleurs, l'induction des cytochromes P450 3A par la dexaméthasone (situation supposée chez certains toxicomanes prenant différentes médications en association à la BUP) n'entraîne pas de modification des effets pléthysmographiques de la BUP, alors même que le ratio N-BUP/BUP était augmenté (15). Ces travaux semblent mettre en cause le rôle prépondérant de la N-BUP dans la toxicité de la BUP, mais une différence de distribution intracérébrale entre ces 2 molécules, notamment en raison d'un efflux actif de la N-BUP par la P-glycoprotéine pourrait être déterminant, pour expliquer la toxicité observée dans certaines circonstances et chez certains sujets.

Le mécanisme d'interaction entre BUP et BZD n'est également pas très clairement établi : il semble que ce mécanisme soit plutôt pharmacodynamique que pharmacocinétique. Le prétraitement des rats par une BZD, le flunitrazépam à 40 mg/kg, ne modifie pas la distribution sanguine ni cérébrale de la BUP administrée à 30 mg/kg (23). De plus, *in vitro*, dans un modèle de microsomes hépatiques humains, il n'existe pas d'interférence métabolique significative entre la BUP et le flunitrazépam (24, 25). Néanmoins, la BUP augmente les concentrations sanguines de desméthyl-flunitrazépam, l'un des métabolites actifs du flunitrazépam (26), le rôle *in vivo* de cet effet n'étant pas établi.

Pour étayer le mécanisme pharmacodynamique d'interaction entre BUP et benzodiazépines, une étude prospective en réanimation s'est intéressée à la présentation clinique des intoxications par la BUP (27) : ces patients intoxiqués présentaient un syndrome opioïde avec une profondeur de coma et une dépression respiratoire comparables à ceux intoxiqués par la méthadone ou l'héroïne. L'utilisation de naloxone n'entraînait pas comme attendu, de réversion des effets respiratoire des effets cliniques de la BUP. En revanche, les effets respiratoires étaient reversés par le flumazénil (Anexate®), antagoniste des récepteurs GABA-A, qui reverse les effets sédatifs des BZD. Ainsi, l'insuffisance respiratoire attribuée à l'interaction entre BUP et BZD pourrait résulter d'une combinaison de leurs effets, la BZD provoquant une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures et l'opioïde bloquant la réponse ventilatoire à cette charge résistive inspiratoire.

6. Conclusion

Le tableau clinique consécutif à une surdose en opioïde est connu depuis longtemps. La mise sur le marché des produits de substitution (méthadone et BUP) a réduit considérablement le nombre d'intoxications mortelles parmi les toxicomanes à l'héroïne. Néanmoins, l'augmentation de la prescription des analgésiques opioïdes et le mésusage festif des produits de substitution semblent modifier significativement l'épidémiologie habituelle des intoxications aux opioïdes et faire apparaître des particularités intéressantes quant au tableau toxique ou à la réponse aux antidotes. Cependant, les mécanismes de toxicité

spécifique reste encore à déterminer et les modèles animaux y sont contributifs, comme pour étudier la dépression respiratoire attribuée à la BUP. L'urgentiste est au premier rang pour observer ces changements d'usage et de toxicité des opioïdes et pour contribuer ainsi à la toxicovigilance.

Références

1. UNODC World drug report 2009. 06/2009, 2009.
2. OFDT Drogues et usages de drogues en France – État des lieux et tendances récentes 2007-2009. 2010.
3. Bronstein A.C., Spyker D.A., Cantilena L.R. Jr et al. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2010 ; 48 : 979-1178.
4. Paulozzi L.J., Budnitz D.S., Xi Y. Increasing deaths from opioid analgesics in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006 ; 15 : 618-27.
5. Gowing L., Ali R., White J.M. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 3 : CD002025.
6. Mattick R.P., Kimber J., Breen C. et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 2 : CD002207.
7. Emmanuelli J., Desenclos J.C. Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996-2003. *Addiction* 2005 ; 100 : 1690-1700.
8. Gatignol C. [opiate replacement therapy in France]. *Ann Pharm Fr* 2009 ; 67 : 360-4.
9. Mégarbane B., Donetti L., Blanc T. et al., groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 2006 ; 15 : 332-42.
10. Cowan A., Doxey J.C., Harry E.J. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *Br J Pharmacol* 1977 ; 60 : 547-54.
11. Walsh S.L., Preston K.L., Stitzer M.L. et al. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994 ; 55 : 569-80.
12. Yassen A., Olofsen E., Romberg R. et al. Mechanism-based PK/PD modeling of the respiratory depressant effect of buprenorphine and fentanyl in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2007 ; 81 : 50-8.
13. Walsh S.L., Preston K.L., Bigelow G.E. et al. Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 ; 274 : 361-72.
14. Gueye P.N., Borron S.W., Risède P. et al. Lack of effect of single high doses of buprenorphine on arterial blood gases in the rat. *Toxicol Sci* 2001 ; 62 : 148-54.
15. Hreiche R., Megarbane B., Pirnay S. et al. Dexamethasone hepatic induction in rats subsequently treated with high dose buprenorphine does not lead to respiratory depression. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006 ; 217 : 352-62.
16. Gueye P.N., Borron S.W., Risède P. et al. Buprenorphine and midazolam act in combination to depress respiration in rats. *Toxicol Sci* 2002 ; 65 : 107-14.
17. Chevillard L., Megarbane B., Risede P. et al. Characteristics and comparative severity of respiratory response to toxic doses of fentanyl, methadone, morphine, and buprenorphine in rats. *Toxicol Lett* 2009 ; 191 : 327-40.

18. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: A compendium of french cases. *Forensic Sci Int* 2001 ; 121 : 65-9.
19. Pirnay S., Borron S.W., Giudicelli C.P. et al. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: Analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths. *Addiction* 2004 ; 99 : 978-88.
20. Auriacombe M., Franques P., Tignol J. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *JAMA* 2001 ; 285 : 45.
21. Bell J.R., Butler B., Lawrance A. et al. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Depend* 2009 ; 104 : 73-7.
22. Mégarbane B., Marie N., Pirnay S. et al. Buprenorphine is protective against the depressive effects of norbuprenorphine on ventilation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006 ; 212 : 256-67.
23. Mégarbane B., Pirnay S., Borron S.W. et al. Flunitrazepam does not alter cerebral distribution of buprenorphine in the rat. *Toxicol Lett* 2005 ; 159 : 22-31.
24. Kilicarslan T., Sellers E.M. Lack of interaction of buprenorphine with flunitrazepam metabolism. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 1164-6.
25. Ibrahim R.B., Wilson J.G., Thorsby M.E. et al. Effect of buprenorphine on CYP3A activity in rat and human liver microsomes. *Life Sci* 2000 ; 66 : 1293-8.
26. Pirnay S., Megarbane B., Declèves X. et al. Buprenorphine alters desmethylflunitrazepam disposition and flunitrazepam toxicity in rats. *Toxicol Sci* 2008 ; 106 : 64-73.
27. Mégarbane B., Buisine A., Jacobs F. 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 : 403-7.