

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 28, numéro 4, octobre 2012

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux
de la Vieille-Capitale

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur en chef adjoint

René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2012)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



PROTOCOLE DE TRAITEMENT DE L'INTOXICATION AIGUË AUX OPIOÏDES

Alexandre Larocque, M.D., FRCPC

Urgentologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Consultant en toxicologie, Centre antipoison du Québec et Centre universitaire de Santé McGill

Résumé

Les opioïdes constituent une vaste classe pharmacologique réunissant des dérivés naturels de la plante *papaver somniferum* de même que des composés semi-synthétiques et synthétiques. Les intoxications aux opioïdes sont fréquentes et peuvent entraîner des conséquences graves allant jusqu'au décès. Ces molécules agissent principalement sur trois grandes familles de récepteurs : *mu*, *delta* et *kappa*. La triade classique de l'intoxication aux opioïdes est constituée de dépression respiratoire, de diminution de l'état de conscience et de myosis. De ces trois éléments, la dépression respiratoire constitue la caractéristique principale de laquelle découle la majorité de la morbidité et de la mortalité associées à ces intoxications. Le diagnostic de ces intoxications est principalement clinique et le traitement repose sur le maintien de la perméabilité des voies respiratoires et des fonctions d'oxygénation et de ventilation ainsi que sur l'utilisation rationnelle de la naloxone, un antagoniste compétitif des récepteurs *mu* permettant de renverser complètement la toxicité des opioïdes. La surveillance, tant chez le sujet exposé à un opioïde et initialement asymptomatique que chez celui ayant nécessité un traitement avec la naloxone, est de toute première importance et constitue la meilleure garantie de sécurité dans ces circonstances.

Introduction

Les opioïdes sont des substances aux effets analgésiques reconnus de très longue date. Leur utilisation en médecine demeure très importante, mais leurs effets psychoactifs en font des molécules très prisées chez certains toxicomanes. L'utilisation médicale et illicite des opioïdes mène à l'occasion à des états d'intoxication parfois sévères pouvant entraîner des conséquences graves allant jusqu'au décès. La disponibilité d'une vaste gamme de molécules dont certaines ont des caractéristiques pharmacologiques distinctes en termes de mécanismes d'action ou de vitesse de libération offre aux cliniciens un spectre de toxicité forçant une analyse de risque rigoureuse et une prise en charge tenant compte de ces caractéristiques particulières. Mentionnons que le mot « narcotiques », parfois utilisé en référence à cette classe pharmacologique, revêt plusieurs sens et est employé dans d'autres contextes (judiciaire notamment), ce qui porte à confusion. Son utilisation devrait donc être évitée d'un point de vue pharmacologique et le terme « opioïdes » devrait être privilégié.

Les prescriptions d'opioïdes sont en augmentation au Canada depuis 2005.⁽¹⁾ L'utilisation détournée d'opioïdes d'ordonnances à des fins non médicales connaît également une croissance significative.⁽²⁾ Le trafic transfrontalier d'héroïne et d'opium demeure important au pays, la Gendarmerie Royale du Canada rapportant des saisies de 213 kg d'héroïne et de 339 kg d'opium pour l'année 2009.⁽²⁾

L'objectif de cet article est de revoir la prise en charge des intoxications aux opioïdes en discutant des mécanismes de toxicité, de la présentation clinique de ces intoxications, de leur diagnostic et de leur traitement.

Mécanismes de toxicité

Les opioïdes constituent une grande classe pharmacologique réunissant les opiacés, alcaloïdes naturels dérivés de la plante *papaver somniferum* (morphine et codéine), les molécules semi-synthétiques (créées par modification chimique d'un opiacé, p. ex., l'héroïne, l'oxycodone, etc.) et synthétiques (produisant une activité pharmacologique similaire sans partager la structure chimique des molécules naturelles, p. ex., la mépéridine, la méthadone, le fentanyl, etc.).⁽³⁾

Trois grandes classes de récepteurs des opioïdes sont actuellement bien décrites : *mu*, *delta* et *kappa*. Chacune de ces classes regroupe plusieurs sous-types de récepteurs. Une quatrième classe de récepteurs a aussi été décrite, soit les récepteurs à la nociceptine/orphanine. Le rôle de cette quatrième classe reste toutefois à préciser.⁽³⁾

Bien que chaque sous-type de récepteurs soit vraisemblablement associé à des effets cliniques distincts, les opioïdes ont tous une activité sur plus d'un récepteur ou classe de récepteurs à la fois, complexifiant la prédiction des effets globaux attendus. Le rôle exact de chacun des sous-récepteurs est d'ailleurs encore à l'étude. Globalement, notons que les récepteurs *mu* semblent impliqués dans l'analgésie, la sédation, la sensation d'euphorie, la dépendance physique de même que dans la dépression respiratoire et la dysmotilité gastro-intestinale observée avec les opioïdes. Les récepteurs *delta* semblent également impliqués dans l'analgésie et modulent l'activité au niveau des récepteurs *mu*, mais on en connaît encore peu à leur sujet. Finalement, les récepteurs *kappa* sont aussi impliqués dans l'effet analgésique et dysphorique et seraient en partie responsables du myosis typiquement observé.⁽³⁾

L'impact des opioïdes sur la respiration est important et constitue d'ailleurs la caractéristique clinique principale de l'intoxication. Par leur effet agoniste au niveau des récepteurs *mu* et *delta*, les opioïdes diminuent à la fois la fréquence et l'amplitude respiratoire, réduisent la réactivité à l'hypercapnie et à l'hypoxie, interfèrent avec le réflexe de toux et dans certains cas occasionnent de la rigidité musculaire des parois thoracique et abdominale. À ceci s'ajoute une diminution du tonus au niveau des voies respiratoires supérieures contribuant à un risque accru d'obstruction. Le risque de rigidité musculaire et l'impact sur l'obstruction des voies respiratoires supérieures semblent plus marqués pour les molécules de la classe des phénylpipéridines (c.-à.d., le fentanyl, le sufentanyl, le rémifentanyl).⁽⁴⁾

Présentation clinique

Caractéristiques

Les trois caractéristiques cliniques classiques de l'intoxication aux opioïdes sont la dépression respiratoire, la diminution de l'état de conscience et le myosis. De ces trois caractéristiques, la

dépression respiratoire est prédominante et son absence devrait amener à remettre en question le diagnostic. Il est important de conceptualiser que la dépression respiratoire n'est pas qu'une conséquence de l'altération de l'état de conscience. La dépression respiratoire participe d'ailleurs partiellement à l'altération de l'état de conscience en occasionnant une rétention de dioxyde de carbone (CO₂) qui peut entraîner une narcose au CO₂. La présence concomitante des trois caractéristiques classiques de l'intoxication aux opioïdes est plus variable et l'intensité de chacun des éléments peut fluctuer.⁽⁵⁾ Le myosis comme élément isolé est peu fiable pour poser le diagnostic d'intoxication aux opioïdes.

Au-delà de la triade classique du toxidrome aux opioïdes, d'autres caractéristiques méritent mention. L'hypothermie est un élément fréquemment rencontré, témoignant d'un état hypoactif prolongé dans un environnement frais ou froid.⁽⁵⁾ Une immobilisation prolongée à la suite d'une intoxication aux opioïdes peut également entraîner une rhabdomyolyse, parfois significative, avec possible syndrome du compartiment et insuffisance rénale aiguë secondaires.^(5;6)

La présence d'œdème pulmonaire a fréquemment été rapportée dans le contexte d'intoxication aux opioïdes. Quelques mécanismes ont été proposés. D'une part, on croit que la pression intrathoracique négative générée lors de tentatives d'inspiration contre des voies respiratoires obstruées pourrait entraîner la translocation de liquide dans l'espace alvéolaire.⁽³⁾ D'autre part, certains évoquent qu'un sevrage rapide des opioïdes dans le contexte d'administration de naloxone peut entraîner une atteinte pulmonaire aiguë. Il faut être prudent ici avant de conclure à une causalité. Effectivement, il est vraisemblable de croire que le traitement à la naloxone ne fasse que révéler la présence d'un œdème déjà installé chez un individu dont la dépression respiratoire permettait difficilement de l'apprécier cliniquement.⁽³⁾ Par ailleurs, l'hypercapnie chez les individus présentant une dépression respiratoire induite par les opioïdes pourrait contribuer à une réponse du système sympathique démesurée lors de l'administration de naloxone, contribuant à créer un état d'œdème pulmonaire. Une étude animale a effectivement révélé que l'administration de naloxone ne provoquait pas de modifications significatives du tonus sympathique (augmentation de la pression artérielle et des concentrations plasmatiques de catécholamines) en situation d'hypocapnie ou de normocapnie, alors que la réponse était importante quand l'administration se faisait en situation d'hypercapnie.⁽⁷⁾ La naloxone ne serait donc pas directement responsable de l'atteinte pulmonaire aiguë, mais son administration en la présence d'une hypercapnie pourrait y contribuer.

Au niveau cardiovasculaire, les opioïdes peuvent entraîner une certaine vasodilatation causant une diminution surtout orthostatique de la tension artérielle. La relâche d'histamine, variable d'un opioïde à l'autre, peut également induire divers degrés d'hypotension.

Au niveau gastro-intestinal, les opioïdes peuvent entraîner de la nausée et des vomissements de même que de la constipation.

Molécules ayant une toxicité particulière

Au-delà de l'activité sur les récepteurs des opioïdes, certaines molécules ont également une activité pharmacologique à d'autres niveaux, produisant une toxicité supplémentaire ou différente de ce qui est attendu avec un opioïde simple.

Un tableau de toxicité sérotoninergique peut être rencontré dans le contexte d'une intoxication ou encore de l'usage thérapeutique de certains opioïdes, surtout lors de la prise concomitante d'un ou de plusieurs autres agents agissant sur la sérotonine. Le fentanyl, l'oxycodone, la mépéridine, la méthadone, la dextrométhorphanne, le tramadol et la buprénorphine ont tous été impliqués dans de tels cas.⁽⁸⁾ Sans entrer dans les détails, rappelons que la toxicité sérotoninergique se manifeste par divers degrés d'altération de l'état de conscience, de dysautonomie et de modification du tonus musculaire (clonus, rigidité).⁽⁹⁾

La méthadone, opioïde synthétique utilisé pour la désintoxication de même que pour le traitement des douleurs chroniques, existe sous une forme racémique dont l'isomère *s-méthadone* agit sur les canaux potassiques responsables de l'efflux de potassium lors de la phase de repolarisation. La méthadone est associée à un risque de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointe, surtout lors de prise chronique de fortes doses.⁽¹⁰⁾

La mépéridine, également un opioïde synthétique, a un moins grand impact au niveau de la constriction pupillaire, rendant le myosis plus rare et de moins grande durée. Une autre distinction de la mépéridine est la production d'un métabolite actif, la normépéridine, pouvant s'accumuler lors d'administration prolongée ou en présence d'insuffisance rénale. La normépéridine a un potentiel neurotoxique pouvant occasionner des tremblements, des myoclonies, du délirium de même que des convulsions non renversées par l'administration de naloxone.^(3;11)

Le tramadol est un analgésique ayant une faible activité au niveau des récepteurs *mu* en comparaison avec les autres opioïdes. Son métabolite M1 a une affinité plus grande pour ces récepteurs, mais l'activité analgésique du tramadol ne peut s'expliquer que par l'action au niveau des récepteurs opioïdes.⁽¹²⁾ Le tramadol inhibe également la recapture de la norépinéphrine et de la sérotonine et a été associé à un risque accru de convulsions.⁽¹³⁾

Le tapentadol est un nouvel analgésique ayant aussi une faible activité au niveau des récepteurs *mu* mais causant une forte inhibition de la recapture de la norépinéphrine, comparable en intensité à celle de la venlafaxine. Ses effets sérotoninergiques sont minimaux en comparaison au tramadol.⁽¹⁴⁾ Les données quant à la toxicité de cette molécule sont encore très limitées.

Bien que la dextrométhorphanne soit structurellement apparentée aux opioïdes et qu'elle soit utilisée médicalement pour ses propriétés antitussives, sa pharmacologie se distingue de celle des opioïdes. En effet, la dextrométhorphanne est également un antagoniste des récepteurs NMDA, au même titre que la phencyclidine (PCP) et la kétamine, et sa neurotoxicité peut se comparer sous certains aspects à celle observée avec ces molécules.^(3;15) Cette toxicité se manifeste généralement dans le contexte d'une prise volontaire à la recherche d'effets euphoriques et dissociatifs. Les effets sont fortement influencés par la dose utilisée. Ils vont d'une toxicité légère avec mydriase, tachycardie et hypertension à des hallucinations puis à divers degrés de dissociation pouvant être profonde et entraîner de la sédation ou encore de l'agitation.⁽¹⁵⁾ Notons également que la toxicité clinique peut être modulée par les autres molécules contenues dans le produit où se retrouve la dextrométhorphanne (p. ex., les antihistaminiques avec toxicité anticholinergique surajoutée à celle de la dextrométhorphanne).⁽¹⁵⁾

Finalement, l'abus d'opioïdes commercialisés par les compagnies pharmaceutiques et détournés vers le marché noir entraîne un risque d'intoxication à l'acétaminophène, plusieurs opioïdes étant commercialisés en combinaison avec ce médicament. Des patients abusant d'opioïdes pharmaceutiques sont donc à risque de se présenter avec un tableau clinique d'hépatotoxicité secondaire à l'acétaminophène.⁽⁵⁾

Diagnostic

Le diagnostic d'une intoxication aux opioïdes est principalement clinique, la dépression respiratoire représentant la caractéristique principale et pratiquement *sine qua non* de ces intoxications.⁽⁵⁾ Les autres caractéristiques cliniques énumérées précédemment doivent aussi être recherchées.

Dans l'examen clinique de ces patients, la présence sur la peau de marques d'injection peut être un indice supplémentaire. La présence d'un ou plusieurs timbres cutanés de fentanyl devrait aussi être recherchée activement, incluant dans l'oropharynx, et ce, également chez les enfants semblant présenter une intoxication aux opioïdes, ces derniers étant souvent naturellement attirés vers les autocollants. Les timbres de fentanyl contiennent généralement des quantités résiduelles significatives même après un usage standard de 72 heures.⁽¹⁶⁾

Chez le patient présentant une altération de l'état de conscience, la prise de signes vitaux complets incluant une température rectale et une glycémie capillaire est essentielle. Un examen externe à la recherche de signes de traumatisme de même qu'un examen neurologique minutieux devraient être faits. Tout signe neurologique focal devrait remettre le diagnostic d'intoxication aux opioïdes en question ou évoquer la survenue d'une complication.

Au niveau paraclinique, peu d'examens sont nécessaires. L'obtention d'un électrocardiogramme chez tout patient intoxiqué permet de vérifier la présence de troubles de conduction. En présence d'une exposition possible ou avérée à la méthadone, la vérification de l'intervalle QT est essentielle. Le dosage séquentiel de l'acétaminophène doit être considéré, surtout s'il y a abus de comprimés pharmaceutiques d'opioïdes pouvant en contenir ou si une intoxication volontaire dans un but suicidaire est possible ou avérée. Notons à cet effet que l'absorption de l'acétaminophène peut alors être retardée en présence d'un opioïde, celui-ci ralentissant le péristaltisme. Le nomogramme de Rumack-Matthew n'est pas fiable dans un tel contexte et nous incitons les cliniciens à communiquer avec leur centre antipoison afin de procéder à une évaluation adéquate du risque de toxicité à l'acétaminophène en pareille situation.

L'utilisation d'un dépistage de drogues urinaires présente peu d'intérêt dans la prise en charge du patient intoxiqué à un opioïde. D'une part, le diagnostic est largement clinique tout comme les indications de traiter. D'autre part, ces tests présentent plusieurs limitations, notamment en termes de résultats faussement positifs (la diphenhydramine, la quinine, les quinolones, le rifampin, le vérapamil et ses dérivés peuvent donner un résultat positif) et faussement négatifs (quelques opioïdes semi-synthétiques comme l'oxycodone et la buprénorphine, ainsi que les opioïdes synthétiques dont le fentanyl, la méthadone et la mépéridine ne sont pas détectés).⁽¹⁷⁾ Les cliniciens sont invités à communiquer avec leur laboratoire afin de préciser les limitations du test spécifique utilisé dans leur milieu. Il faut également rappeler que ces tests, basés sur

des immunoessais, ne constituent qu'un dépistage qu'il faut interpréter avec prudence face à un tableau clinique donné. Ils ne devraient pas être vus comme des tests diagnostiques.⁽¹⁸⁾

Traitement

Le traitement du patient symptomatique d'une intoxication aux opioïdes vise d'abord à assurer le maintien des fonctions vitales. L'évaluation de la perméabilité des voies respiratoires, de la capacité du patient à s'oxygéner et à se ventiler spontanément devraient constituer les premiers gestes de la prise en charge. Il peut être nécessaire de dégager les voies respiratoires par les manœuvres usuelles. Il est recommandé d'assister au besoin à l'aide d'un ballon-masque (*bag-valve mask*) les patients en dépression respiratoire afin, d'une part, d'assurer une oxygénation acceptable et d'autre part, de diminuer l'hypercapnie.⁽⁵⁾ La prudence reste de mise car un risque d'aspiration demeure, surtout en causant une dilatation gastrique par une ventilation trop vigoureuse chez un patient intoxiqué à une substance stimulant la zone des vomissements. Si la perméabilité des voies respiratoires ou l'oxygénation adéquate ne peuvent être obtenues, une intubation endotrachéale devrait alors être envisagée afin de prendre le contrôle définitif de ces fonctions vitales. L'utilisation de naloxone chez le patient déjà intubé n'est pas recommandée.

Si l'oxygénation et la ventilation peuvent être maintenues en supportant le patient, un traitement à la naloxone peut être débuté. La naloxone est un antagoniste compétitif des récepteurs *mu* permettant de renverser complètement la toxicité des opioïdes. Le dosage de naloxone est empirique et de petites doses de départ devraient être utilisées chez le patient suspecté de dépendance aux opioïdes afin d'éviter de précipiter un état de sevrage. Une approche prudente est d'administrer 0,04 mg par voie intraveineuse chaque 2 à 3 minutes jusqu'à correction de la dépression respiratoire.^(5;19) En l'absence de réponse après quelques doses, on peut ajuster prudemment les doses à la hausse. Chez le sujet non dépendant, des doses de 0,1 à 0,4 mg à la fois peuvent être utilisées de façon sécuritaire.⁽²⁰⁾ Si l'obtention d'un accès veineux est difficile, la naloxone peut s'administrer par voie sous-cutanée ou intramusculaire. L'administration intranasale est également décrite en utilisant la solution concentrée à 1 mg/ml. L'administration par voie endotrachéale n'est plus recommandée. On considère que l'effet voulu est atteint lorsque la fréquence respiratoire revient à la normale et que le patient maintient une saturation en oxygène adéquate sans administration d'oxygène. Un autre diagnostic devrait être considéré en l'absence de réponse adéquate après administration de 10 mg de naloxone.^(3;20) D'autres auteurs évoquent 15 mg comme dose maximale.⁽⁵⁾ Rappelons que l'utilisation de la naloxone devrait être considérée pour les intoxications relativement pures aux opioïdes et qu'il est futile et peut-être risqué de s'acharner à essayer de renverser les effets opioïdes avec la naloxone face à une intoxication mixte impliquant d'autres molécules pouvant déprimer l'état de conscience et la respiration.

La surveillance à la suite de l'administration de naloxone est de la plus grande importance car sa durée d'action, de 45 à 60 minutes, est généralement inférieure à celle de l'opioïde et le risque de récurrence de toxicité est donc réel. La surveillance devrait se faire autant que possible sans administration d'oxygène afin de dépister précocement la réinstallation d'une dépression respiratoire. S'il y a récurrence de toxicité, un nouveau traitement à la naloxone pourra être

administré. Une perfusion continue intraveineuse pourra aussi être envisagée, d'autant plus si l'opioïde impliqué est une molécule à longue action (molécule mère à longue demi-vie, comme la méthadone, ou formulation à libération prolongée). Il est raisonnable de commencer la perfusion en administrant à l'heure deux tiers de la dose ayant été nécessaire initialement. Par contre, l'utilisation d'une perfusion ne devrait pas se substituer à une surveillance adéquate, car il est probable que la dose administrée ait à être ajustée en fonction de la réponse clinique, encore une fois pour assurer un traitement de la toxicité sans occasionner de symptômes de sevrage.⁽²⁰⁾

Une période de surveillance minimale de 2 heures est nécessaire après la dernière dose de naloxone ou à la fin de la perfusion avant de conclure que le risque de récurrence est passé.⁽²⁰⁾ Certains auteurs vont jusqu'à suggérer une période d'observation de 4 à 6 heures suivant la fin de l'administration de l'antidote.⁽⁵⁾ Il est cependant important de noter que les stimulations sensorielles soutenues (douleurs, conversations, etc.) peuvent stimuler la respiration et masquer jusqu'à un certain point la dépression réelle persistante. Il est prudent de s'assurer que les effets cliniques sont réellement résolus en l'absence de telles stimulations avant de conclure à la fin de la toxicité.

Les timbres de fentanyl contenant de fortes quantités du médicament en comparaison aux doses thérapeutiques usuelles (p. ex., un timbre de 100 µg/h contient 10 mg de fentanyl) ont donné lieu au développement de plusieurs techniques d'administration chez les toxicomanes. Le contenu du réservoir est recueilli afin d'être inhalé, injecté ou encore ingéré. Les timbres sont parfois sucés ou encore ingérés complètement. Les timbres sont également chauffés contre la peau afin de potentialiser l'absorption.⁽¹⁶⁾ Plusieurs décès ont été rapportés suivant l'ingestion de timbres de fentanyl. La toxicité d'une telle ingestion peut être sévère et les patients avec une histoire d'ingestion de timbres de fentanyl devraient être observés de près et traités avec la naloxone au besoin.⁽¹⁶⁾

Chez les individus exposés à un opioïde, mais étant encore cliniquement asymptomatiques, une analyse de risque est nécessaire et viendra influencer les décisions subséquentes touchant à la décontamination et à la surveillance.

L'agent, la dose impliquée ainsi que le temps depuis l'exposition viendront influencer cette analyse. La prise concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central et la présence d'antécédents de problèmes respiratoires devront également être prises en compte.⁽²⁰⁾ La formulation pharmaceutique impliquée est également importante. Des comprimés à libération prolongée intacts auront en comparaison à une formulation standard des doses toxiques supérieures, car l'absorption et la durée d'action se trouvent prolongées dans le temps. Au contraire, si des comprimés à libération prolongée sont écrasés ou mâchés, l'absorption pourra se faire rapidement, augmentant le risque de toxicité et rendant la prédiction de la cinétique difficile.⁽²⁰⁾ Rappelons également qu'en état de surdosage, les données cinétiques ne sont plus fiables. Nous devons alors nous en remettre à l'évaluation clinique et à l'évolution dans le temps.⁽⁵⁾

La méthode de décontamination de choix reste le charbon de bois activé. Il pourra être considéré dans les ingestions orales récentes (idéalement moins d'une heure postingestion). Un plus grand délai avant l'administration pourra être toléré et des doses répétées envisagées si un opioïde à libération prolongée ou encore un timbre de fentanyl est impliqué et que le péristaltisme est présent.

Pour la durée d'observation du patient asymptomatique, elle doit à la fois tenir compte des données cinétiques connues (si elles sont jugées fiables) et de l'évolution du patient dans le temps. Le patient devrait être observé pour la période connue d'analgésie de l'opioïde impliqué ou pour une durée minimale de 6 heures si l'agent est inconnu. Afin de s'assurer que l'absorption est terminée, la présence de péristaltisme devra être confirmée avant de libérer le patient.⁽²⁰⁾ En ce qui touche spécifiquement la méthadone, ses propriétés pharmacocinétiques sont très variables d'un individu à l'autre. Une étude rétrospective faite sur 44 patients suggère que le délai moyen d'apparition des symptômes à la suite de la prise orale de méthadone est de 3,2 heures.⁽²¹⁾ Pour tous les patients de cette cohorte, la toxicité s'est manifestée dans les 9 heures suivant l'ingestion.⁽²¹⁾ Une observation minimale de 9 heures suivant l'ingestion de méthadone est donc nécessaire avant de conclure à l'absence de toxicité.⁽²⁰⁾

Conclusion

La dépression respiratoire constitue la caractéristique principale de l'intoxication aux opioïdes et contribue de façon significative à la morbidité et à la mortalité qui y est associée. Mis à part le contrôle des voies respiratoires et des fonctions d'oxygénation et de ventilation, la naloxone constitue le traitement de choix et son utilisation rationnelle permet de renverser la toxicité tout en évitant de provoquer un état de sevrage. La surveillance chez le patient asymptomatique et chez le patient symptomatique ayant été traité à la naloxone est de toute première importance et une bonne évaluation du risque permettra de proposer une prise en charge optimale et sécuritaire chez ces patients.

Pour toute correspondance

Alexandre Larocque
Département de médecine d'urgence
Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
3840, rue St-Urbain, Montréal (Québec) H2W 1T8
Téléphone : 514 890-8000, poste 14996
Télécopieur : 514 412-7114
Courriel : alexandre.larocque.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

- 1) Fischer B, Jones W, Krahn M, Rehm J. Differences and over-time changes in levels of prescription opioid analgesic dispensing from retail pharmacies in Canada, 2005-2010. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 Dec;20(12):1269-77.
- 2) Gendarmerie Royale du Canada - Renseignements Criminels. Rapport sur la situation des drogues illicites au Canada - 2009.
- 3) Nelson LS, Olsen D. Opioids. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw Hill; 2011. p. 559-78.
- 4) Lalley PM. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir Physiol Neurobiol* 2008 Dec 10;164(1-2):160-7.
- 5) Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med* 2012 Jul 12;367(2):146-55.
- 6) Rice EK, Isbel NM, Becker GJ, Atkins RC, McMahon LP. Heroin overdose and myoglobinuric acute renal failure. *Clin Nephrol* 2000 Dec;54(6):449-54.
- 7) Mills CA, Flacke JW, Miller JD, Davis LJ, Bloor BC, Flacke WE. Cardiovascular effects of fentanyl reversal by naloxone at varying arterial carbon dioxide tensions in dogs. *Anesth Analg* 1988 Aug;67(8):730-6.
- 8) Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners. *Anesthesiology* 2011 Dec;115(6):1291-8.
- 9) Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005 Mar 17;352(11):1112-20.
- 10) Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schlapfer J, Sintra GL, Deglon JJ, et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007 May;81(5):719-28.
- 11) Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *Am J Ther* 2002 Jan;9(1):53-68.
- 12) Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):879-923.
- 13) Shadnia S, Brent J, Mousavi-Fatemi K, Hafezi P, Soltaninejad K. Recurrent seizures in tramadol intoxication: implications for therapy based on 100 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012 Aug;111(2):133-6.
- 14) Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs* 2011 May;25(5):359-70.
- 15) Boyer EW. Dextromethorphan abuse. *Pediatr Emerg Care* 2004 Dec;20(12):858-63.

- 16) Prosser JM, Jones BE, Nelson L. Complications of oral exposure to fentanyl transdermal delivery system patches. *J Med Toxicol* 2010 Dec;6(4):443-7.
- 17) Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2008 Jan;83(1):66-76.
- 18) Tenenbein M. Do you really need that emergency drug screen? *Clin Toxicol (Phila)* 2009 Apr;47(4):286-91.
- 19) Kim HK, Nelson LS. Effectiveness of low dose naloxone to reverse respiratory depression in opioid intoxication [abstract]. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50(7):577-8.
- 20) Laliberté M, Blais R, Letarte A, Lanteigne S. Opiacés/narcotiques - Guide de traitement #55, Centre antipoison du Québec. 2011.
- 21) LoVecchio F, Pizon A, Riley B, Sami A, D'Incognito C. Onset of symptoms after methadone overdose. *Am J Emerg Med* 2007 Jan;25(1):57-9.

