

Nouvelles toxicomanies & patients substitués

Frédéric Lapostolle, Vincent Monmarteau, Nicolas Crocheton, Frédéric Adnet

*SAMU 93 - Hôpital Avicenne. 93009. Bobigny.

Introduction

La nature des produits consommés par les patients toxicomanes se caractérise en premier lieu par son imprévisibilité. Dans la multitude de produits consommés, il est cependant possible de mettre en évidence des variations dans la prévalence des toxiques. Parmi les tendances les plus récentes, la consommation d'ecstasy et la substitution sont celles qui ont eu l'impact le plus important sur la morbidité des consommateurs de substances illicites.

Toxiques illicites les plus consommés (d'après des données de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies : <http://www.drogues.gouv.fr>)

L'alcool, les médicaments psychotropes et le tabac sont exclus de ce classement...

Cannabis, Amphétamines et ecstasy, LSD, Cocaïne, Héroïne, Colles et solvants.

Plus rarement : protoxyde d'azote, kétamine, buprénorphine (Subutex®), gamma-OH, champignons hallucinogènes...

Ecstasy

Toxicocinétique, toxicodynamique

L'ecstasy, 3,4-méthylène dioxyméthamphétamine ou MDMA est un dérivé des amphétamines qui a été synthétisée au début du siècle dernier.

L'absorption digestive de l'ecstasy est bonne. Le pic est atteint en 1 à 5 heures. La demi-vie est de l'ordre de 8 heures. Les effets cliniques peuvent durer jusqu'à 48 heures pour une dose d'une centaine de milligrammes. Le métabolisme exact chez l'homme n'est pas connu. L'excrétion est principalement urinaire.

Modalités de consommation

La consommation d'ecstasy se fait donc préférentiellement par voie orale, sous forme de comprimés de forme et de couleur variables, ornés de motifs divers. Leur pureté sur le marché est très variable. Une étude Française récente, réalisée sur 651 échantillons d'ecstasy n'a

retrouvé du MDMA que dans 41 % cas. La concentration en MDMA variait de moins de un pour cent à 97 %. Les autres comprimés contenaient, seuls ou en association, des amphétamines, de la caféine, de la cocaïne, du LSD, du cannabis, de la chloroquine (Nivaquine®) voire de la kétamine ou du gamma-OH....

En outre, la consommation d'ecstasy s'intègre souvent dans une poly-intoxication volontaire. Des médicaments, de l'alcool ou des substances illicites comme la cocaïne, le LSD et le cannabis sont les plus fréquemment associés. Des incertitudes sur la composition des produits ingérés et des associations fréquentes, il résulte une grande incertitude quant au(x) toxiques(s) incriminé(s).

Expression clinique

L'administration expérimentale de MDMA entraîne un syndrome sérotoninergique comportemental essentiellement caractérisé par une hyperactivité motrice. Le tableau est aussi constamment marqué par l'apparition d'une hyperthermie. Cette hyperthermie ne semble pas liée seulement à la température ambiante ou à l'augmentation d'activité motrice. Expérimentalement, si un rat solitaire recevant une dose de MDMA survit, plusieurs animaux, dans une petite cage, recevant la même dose de MDMA succombent. Ce phénomène est décrit sous le nom "d'agrégation".

En Europe, la consommation d'ecstasy a débuté au Royaume-Uni au cours de soirées "rave", dans un décor de boîte de nuit, des jeux de lumière, de la musique entraînante pour des danses effrénées et prolongées. Ce mode de consommation récréatif de l'ecstasy rend difficile l'appréciation de l'ampleur de cette consommation en France.

L'ecstasy est consommée pour ses propriétés psychostimulantes. Les effets recherchés s'articulent autour de la quête d'une hyperactivité "sociale" : ouverture d'esprit, confiance en soi, facilitation du rapprochement avec les autres, insouciance, euphorie ou exacerbation des sensations. Les propriétés psychodysléptiques de l'ecstasy, responsables d'hallucinations, sont inconstantes, souvent méconnues et rarement recherchées par les consommateurs.

La consommation d'ecstasy était volontiers présentée comme anodine. Aujourd'hui, les complications liées à cette consommation sont reconnues. Des effets secondaires, mineurs, constituent, d'une certaine façon, le prix à payer pour avoir les effets recherchés.

Principaux effets secondaires mineurs secondaires à la consommation d'ecstasy.

Sensations de chaud et froid	Moiteur des mains	Tension des mâchoires
Sueurs	Nausées et vomissements	Insomnie
Troubles de la concentration	Perte d'appétit	Envie impérieuse d'uriner
Sécheresse buccale	Mydriase	Tachycardie
Augmentation de pression artérielle		

Ils sont attendus et sont le plus souvent tolérés. Mais il existe aussi des effets secondaires graves qui peuvent conduire au décès indépendamment d'une « surdose » ou d'une consommation chronique. Toutefois, l'augmentation ou la répétition des doses favorise l'émergence de ces manifestations.

Les manifestations cliniques graves de la consommation d'ecstasy sont diverses.

- Manifestations psychiatriques : les effets du MDMA sur le métabolisme sérotoninergique sont associés à des altérations des performances cognitives, à tous les modes, avec une dégradation des performances verbales, visuelles, perceptives, psychomotrices et cognitives. Les troubles psychiatriques constituent un motif fréquent de consultation au décours de la consommation d'ecstasy. Il s'agit d'états d'agitation, d'attaques de panique, de troubles de l'humeur et de manifestations psychotiques avec hallucinations.
- Manifestations cardio-vasculaires : tachycardie et hypertension artérielle sont des signes objectifs de la consommation d'ecstasy. Ils manquent rarement. Collapsus et troubles du rythme cardiaque peuvent conduire au décès.
- Manifestations respiratoires : le plus souvent, une tachypnée est seule présente. Des pneumothorax et pneumomédiastins et des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été décrits ainsi que des douleurs thoraciques survenant avec un examen clinique et avec examens complémentaires normaux.
- Manifestations neurologiques : les myoclonies et une hypertonie avec une hyper-réflexivité sont fréquentes. Elles favorisent la rhabdomyolyse. Des convulsions sont possibles ; elles peuvent évoluer vers un état de mal. Des accidents vasculaires cérébraux de type hémorragique ont été rapportés.

- Hyperthermie : elle est quasi-constante et d'origine multifactorielle. Dans les soirées rave, le phénomène expérimental "d'agrégation" est reproduit. Par ailleurs, le sujet ne ressent pas la fatigue en raison des effets des amphétamines et poursuit son effort physique. Une vasoconstriction cutanée limite la déperdition thermique cutanée. La déshydratation joue un rôle aggravant. L'hyperthermie peut évoluer vers un tableau comparable à celui de l'hyperthermie maligne avec défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès.
- Autres manifestations : l'hépatotoxicité est admise. Les troubles hydroélectrolytiques sont multifactoriels et consécutifs aux manifestations précédentes, à la déshydratation, aux troubles digestifs, et peut être à un effet direct de l'ecstasy sur la sécrétion d'ADH. Ils participent à majorer la symptomatologie.
- Décès : les circonstances pouvant conduire au décès sont multiples. Une étude britannique récente sur les circonstances de décès a classé l'ecstasy juste après les accidents domestiques. Quarante-et-un décès ont été imputés à l'ecstasy (ou au MDA, molécule voisine du MDMA) au Pays de Galles et en Angleterre entre 1997 et 2000. Il s'agissait d'hommes (81 %) jeunes (27 ans), décédés le week-end (56 %) et ayant aussi consommé des opiacés (59 %). Dans six cas, l'ecstasy constituait le seul toxique identifié.

Les troubles du rythme cardiaque semblent être la principale cause de décès. Certains patients sont décédés en quelques heures dans un tableau d'hyperthermie maligne avec une température centrale atteignant 43,3°C. Etat de mal convulsif, collapsus, coagulopathie et insuffisance rénale aiguë et hépatite fulminante sont aussi à l'origine de décès lors de consommation d'ecstasy. La consommation d'ecstasy semble aussi associée à un risque accru d'accident de la voie publique.

Analyse toxicologique

La recherche d'ecstasy peut se faire dans les urines par spectroscopie en ultraviolet ou chromatographie en phase gazeuse. Cette recherche permet de confirmer une prise suspectée. Le dosage sanguin n'est pas pratiqué en routine. Il n'y a pas de corrélation entre la concentration sanguine de MDMA et la symptomatologie. Un "testing" des comprimés sur le terrain a été proposé, afin d'apporter des arguments en faveur de la présence de MDMA. Ce test n'a ni la sensibilité ni la spécificité des examens urinaires. En outre, il ne doit pas masquer la réalité qui est celle de la toxicité propre à la molécule de MDMA elle-même.

Prise en charge thérapeutique

Devant un patient ayant ingéré de l'ecstasy, la conduite thérapeutique est essentiellement symptomatique puisqu'il n'existe pas d'antidote. La priorité est au maintien des fonctions vitales et si cela est nécessaire, à la correction précoce de l'hyperthermie.

Les benzodiazépines (Valium® : 10 mg en IVL) sont incontournables dans ce traitement. Elles sont parfaitement adaptées au traitement des effets secondaires liés à la consommation d'ecstasy par un effet sédatif, anxiolytique myorelaxant et hémodynamique et comme traitement de référence des convulsions. En présence de troubles psychiatriques aigus non contrôlés par les benzodiazépines, et sur la base de travaux expérimentaux, l'utilisation d'autres produits a été proposée parmi lesquels la chlorpromazine et l'halopéridol. Cependant, l'utilisation de neuroleptiques dans un contexte d'hyperthermie nous semble devoir être des plus prudentes...

Les benzodiazépines permettent le plus souvent de contrôler la situation.

La réhydratation et la correction des troubles hydroélectrolytiques sont fondamentales ainsi que le traitement de l'hyperthermie qui repose sur les mesures habituelles, déshabillage et anti-pyrétique, mais fait aussi appel aux benzodiazépines et aux curares qui diminuent l'activité neuro-musculaire. Le dantrolène (Dantrium®) a été utilisé mais son efficacité est incertaine. Le contrôle de l'hypertension artérielle repose sur les dérivés nitrés ou les inhibiteurs calciques par voie intraveineuse. L'intérêt des α et des β -bloquants dans cette indication est incertain. Conformément aux recommandations actuelles, l'épuration digestive, par lavage gastrique ou charbon activé, n'est indiquée que dans l'heure qui suit l'ingestion.

Il ne semble pas exister de dépendance physique à la consommation chronique d'ecstasy. En conséquence, il n'existe pas de syndrome de sevrage. Cependant, à distance de la prise d'ecstasy, des manifestations, essentiellement psychiatriques, sont possibles qui peuvent justifier des consultations pour angoisse, troubles de l'humeur ou des conduites alimentaires. La prescription d'une benzodiazépine est indiquée. L'orientation vers une structure de prise en charge des pharmacodépendances voire vers un psychiatre peut être indiquée.

Opiacés de substitution

Programmes de substitutions

L'objectif des programmes de substitution est de stabiliser la consommation de drogues illicites, de diminuer l'utilisation de la voie d'administration intraveineuse source de contamination infectieuse, de favoriser l'insertion du toxicomane dans des processus thérapeutiques et sociaux et, *in fine*, d'élaborer une vie sans dépendance. Pour répondre à ces objectifs, les programmes de substitution reposent sur l'utilisation de morphiniques administrables par voie orale et possédant une longue demi-vie.

Pharmacocinétique et pharmacodynamique

La méthadone et la buprénorphine (Subutex®) sont les deux principaux médicaments utilisés dans ce cadre.

Principales données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

	Méthadone	Buprénorphine Subutex®
Pharmacodynamique	agoniste des récepteurs μ	agoniste des récepteurs μ antagoniste des récepteurs k
Voie d'administration	per os	sub linguale
Biodisponibilité (%)	80	50
Pic de concentration (h)	2 - 3	3
Métabolisme	hépatique	hépatique
Élimination	urinaire > fécès	fécès (70 %) > urines (25 %)
Demi-vie d'élimination (h)	30	3

La méthadone est un morphinomimétique de synthèse à action agoniste sur les récepteurs opioïdes μ . Sa puissance analgésique est équivalente à celle de la morphine. La buprénorphine est un morphinomimétique de synthèse à action agoniste-antagoniste sur les récepteurs opiacés. Elle exerce un effet agoniste partiel sur les récepteurs opioïdes μ et antagoniste sur les récepteurs k expliquant son action analgésique. Au delà d'une certaine concentration, elle devient son propre antagoniste au niveau des récepteurs μ , rendant compte de l'effet plafond observé lors de son utilisation analgésique.

La méthadone possède une bonne absorption digestive (80 p. 100 en 2 heures). Elle est détectable dans le plasma 30 minutes environ après administration. Le pic plasmatique est atteint en 2 à 4 heures. Son métabolisme est essentiellement hépatique, les métabolites sont éliminés dans les urines, les fèces et la sueur. Sa demi-vie d'élimination est de 30 heures environ. La buprénorphine administrée par voie orale a une faible biodisponibilité en raison d'un fort premier passage hépatique. Par voie sublinguale, sa biodisponibilité atteint 75 p. 100. Le pic plasmatique est atteint en 3 heures environ. Le métabolisme de la buprénorphine est hépatique, les métabolites sont éliminés dans les fèces et la bile. Sa demi-vie d'élimination est de 3 heures environ.

Expression clinique

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë par les produits de substitution est le classique tableau d'intoxication opioïde, décrit au cours des « overdoses ». Ce tableau associe coma, bradypnée et myosis. Les troubles de conscience varient de la somnolence au coma profond sans réaction aux stimulations nociceptives. La bradypnée peut évoluer vers l'arrêt ventilatoire. En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers l'arrêt cardiaque anoxique. La fréquence respiratoire constitue donc un élément fondamental d'évaluation de la gravité, de la thérapeutique et de la surveillance de ces patients. Le myosis serré, classiquement « en tête d'épingle », et le contexte de découverte du patient sont des éléments d'orientation fondamentaux. Une pneumopathie d'inhalation, une rhabdomyolyse, une hypothermie sont des complications à rechercher systématiquement. Elles justifient un traitement spécifique dont la précocité peut déterminer le pronostic vital ou fonctionnel.

L'analyse toxicologique n'a pas de place dans une telle situation. Elle ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Les dosages sanguins des opiacés de substitution ne sont que rarement disponibles en urgence et le dépistage urinaire par méthode immunochimique demeure négatif avec les opiacés de synthèse. C'est donc la constatation d'un tableau clinique d'intoxication opiacée survenant dans un contexte (le plus souvent) évocateur qui demeure la pierre angulaire du diagnostic.

Dans une étude publiée il y a quelques années, nous avons mis en évidence une mortalité élevée des patients hospitalisés en réanimation de 1994 à 1997 au décours d'une overdose opiacée

(13,5 %). Il semble que les programmes de substitution aient permis de réduire la morbidité et la mortalité des intoxications par opiacés. Nous avons observé une diminution significative (Figure) du nombre d'interventions réalisées au SAMU 93 pour overdose opiacée de 105 interventions en 1995 à 24 en 2000 ($p < 0,01$). La mortalité était aussi significativement réduite (de 20 en 1995 à 2 en 2000 ; $p < 0,01$). Les mêmes résultats ont été confortés par ceux retrouvés en réanimation et à l'institut médico-légal de Paris.

Il est intéressant de noter aussi que les décès semblent, le plus souvent liés à l'association d'opiacés et de benzodiazépines, qu'il s'agisse d'un usage détourné par le patient toxicomane ou d'un véritable accident thérapeutique lors de la prescription d'une benzodiazépine à un patient substitué.

Prise en charge thérapeutique

Si l'on exclut la présence de complications dues au coma, la suppléance de la fonction respiratoire constitue le traitement de choix des intoxications opiacées. L'intubation endotrachéale et la ventilation mécanique est constamment efficace et salvatrice. Cependant, la naloxone (Narcan®), antagoniste compétitif des opiacés, est un antidote classiquement utilisé dans les intoxications aiguës par les opiacés. L'utilisation de la naloxone vise à éviter le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique. Son utilisation est extrêmement délicate en raison du terrain. Le réveil du patient toxicomane est le plus souvent suivi de sa fuite ce qui l'expose à la réapparition de la symptomatologie et du risque respiratoire. C'est pourquoi il est nécessaire de fixer comme objectif à l'utilisation de la naloxone, l'obtention d'une fréquence respiratoire supérieure à 10/minute et non le réveil du patient. Pour cela, la naloxone doit être titrée avec une dilution de 0,4 mg dans 10 ml, soit une concentration de 0,04 mg/ml. L'administration de 1 ml toutes les 2-3 minutes avec une surveillance rapprochée de la fréquence respiratoire permet le contrôle de l'état respiratoire du patient en évitant son réveil et sa fuite. Il est nécessaire, ensuite, de prendre le relais par une administration continue de naloxone à la seringue électrique. Une dose de naloxone (en mg/heure) proche de celle (en mg) ayant permis le réveil du patient est le plus souvent suffisante. Cette dose est adaptée de la fréquence respiratoire. Elle est progressivement décroissante jusqu'à son arrêt. L'observation des patients doit se poursuivre au moins 6 heures après ce traitement.

Le traitement des autres complications est symptomatique. Conformément aux recommandations actuelles, l'épuration digestive, par lavage gastrique ou charbon activé, n'est indiquée que si elle est réalisable dans l'heure qui suit l'ingestion.

L'intoxication par la méthadone, morphinomimétique à action agoniste pure s'inscrit parfaitement dans ce cadre^[35]. Le traitement par naloxone est efficace. Traitement d'entretien et surveillance prolongés sont indispensables compte tenu de la demi vie de la méthadone. Par contre, l'efficacité de la naloxone lors des intoxications par la buprénorphine, est faible en raison de l'effet antagoniste associé à l'effet agoniste. L'effet clinique ne peut être obtenu, de façon retardée, partielle et transitoire qu'en utilisant des doses de naloxone dix fois supérieures aux doses usuelles. Il en résulte que la naloxone n'est pas indiquée dans le traitement l'intoxication à la buprénorphine.

Le tableau de sevrage aux opiacés, associant agitation, sueurs, tachycardie, hypertension, douleurs abdominales, mydriase a quasiment disparu du fait de la substitution. Toutefois, en présence d'un patient toxicomane substitué qui présente un état d'agitation, le choix du sédatif doit être réfléchi. La prescription ou l'administration d'une benzodiazépine est risquée. En effet, la prise récente ou prochaine de méthadone ou de buprénorphine ne peut généralement pas être écartée et la potentialisation des effets peut conduire à des effets secondaires dramatiques.

Conclusion :

Consommations d'ecstasy et d'opiacés ont vécu des destins opposés ces dernières années. La consommation d'ecstasy a clairement fait émerger une toxicité et une mortalité qui étaient initialement méconnues. Au contraire, les programmes de substitution semblent avoir significativement réduit la morbidité et la mortalité par overdose opiacée.

Bibliographie

Mas M, Farre M, De La Torre R, et al. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3-4 methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290:136 - 145.

Steele TD, Mc Cann UD, Ricaute GA. 3,4-methylenedioxymetamphetamine (MDMA, "Ecstasy") : pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994; 89:539-551.

Galliot-Guilley M, Fompeydie D, Bazard JP, Latour C, Bahari Z. Drogues de synthèse dans les ambiances festives "techno". *Psychotropes* 2000; 6:151-157.

Lapostolle F, Eliez CA, El Massioui Y, et al. Toxicité de l'ecstasy. *Presse Med* 1997; 26:1881 - 1884.

De Souza I, Kelle JP, Harkin J, Leonard BE. An appraisal of the pharmacological and toxicological effects of a single oral administration of 3-4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in rats. *Pharmacol Toxicol* 1997; 80:207 - 210.

Gordon CJ, Wilkinson WP, O'Callaghan JP, Miller DB. Effect of 3,4-methylenedioxymetamphetamine on autonomic thermoregulatory responses of the rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38:339-344.

Green A., Cross AJ, Goodwin GM. Review of pharmacology and clinical pharmacology of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology* 1995; 119:247 - 260.

Henry JA. Ecstasy and the dance of death. *Br Med J* 1992; 305:5 - 6.

Schwartz RH, Miller NS. MDAM (Ecstasy) and the rave : a review. *Pediatrics* 1997; 100:705 - 708.

Mückensturm A. Drogues. Savoir plus, risquer moins. In: toxicomanie Miedel, ed: Euro RSCG, 2000.

Peroutka SJ, Newman H, Harris H. Subjective effect of 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacol* 1988; 1:273 - 277.

INSERM. Expertise collective sur l'ecstasy. Paris: Editions INSERM, 1998.

Danel V, Lapostolle F, Castot A. Amphétamines et anorexigènes centraux. In: Bismuth C, Baud F, Conso F, et al., eds. *Toxicologie Clinique*. Paris: Flammarion, 2000:176 - 181.

Mc Cann UD, Mertl M, Eligulashvili V, Ricaurte GA. Cognitive performance in 3-4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) users : a controlled study. *Psychopharmacol* 1999; 143:417 - 425.

Morgan MJ. Memory deficits associated with recreational use of "ecstasy" (MDMA). *Psychopharmacology* 1999; 141:30 - 36.

Ramcharan S, Meenhorst PL, Otten JM, et al. Survival after massive ecstasy overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:727 - 731.

Richards JR, Johnson E., Stark RW, Derlet RW. Metamphetamine abuse and rhabdomyolysis in the ED : a 5 year study. *Am J Emerg Med* 1999; 17:681- 685.

Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and death from 3,4-methylenedioxymetamphetamine ("ecstasy"). *Lancet* 1992; 340:384 - 387.

Dowling GP, Mc Donough III ET, Bost RO. "Eve" and "Ecstasy". A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA* 1987; 257:1615 - 1617.

Schifano F, Oyefes A, Webb L, Pollard M, Corkery J, Ghodse H. Review of death related to taking ecstasy, England and Wales, 1997-2000. *Br Med J* 2003; 326:80-1.

Mc Kenna C. Ecstasy is low in league of major causes of death. *Br Med J* 2002; 325:296.

Screaton GR, Singer M, Cairns HS, Thrasher ASM, Cohen SL. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA ("ecstasy") abuse. *Lancet* 1992; 339:677-678.

Galliot-Guilley M, Sueur C, Lebeau B, Fompeydie D, Benezech A, Bazard JP. L'ecstasy et ses "sosies". *Presse Med* 1999; 28:358 - 362.

American Academy of Clinical Toxicology., European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. Position statement : gut decontamination. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:695 - 762.

Henrion R. Bilan de l'efficacité des mesures prises en France pour réduire les risques de l'héroïnomanie par voie veineuse. *Bull Acad Med* 1997; 181:1177 - 1189.

Laqueille X. Le traitement des héroïnomanes par la méthadone. *Ann Med Int* 1994; 145:41-42.

Auriacombe M, O'Brien C, Tignol J. La buprénorphine dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés. *Ann Med Int* 1994; 145:27.

Subutex®. Fiche technique. In: Vidal Ed, ed. *Le dictionnaire*. Paris, 1999:1804 - 1805.

Méthadone®. Fiche technique. In: Vidal Ed, ed. *Le dictionnaire*, 1999:1173 - 1174.

Lapostolle F, Adnet F, Benaissa F, Bismuth FJ, Baud FJ. Circonstances de décès des intoxications en réanimation toxicologique. *JEUR* 1999; 4:153 - 156.

Megarni S, Raynaud PJ, Lapostolle F, et al. Evolution de l'épidémiologie des overdoses graves au cours de la généralisation des traitement de substitution. *JEUR* 2002; 15:P254.

Gueye P, Megarbane B, Borron SW, et al. Trends in opiates and opioïdes poisoning in addicts in north-east Paris suburb, 1995-99. *Addiction* 2002; 97:1295-1304.

Ellenhorn MJ. Drugs of abuse : Methadone. In: Ellenhorn MJ, ed. *Medical toxicology*. New York: Elsevier Science Publishing Company, 1997:434 - 435.

Ellenhorn MJ. Drugs of abuse : Buprenorphine. In: Ellenhorn MJ, ed. *Medical toxicology*. Los Angeles: Elsevier Science Publishing Company, 1997:413 - 414.

Nigam AK, Srivastava RP, Saxena S, Chavan BS, Sundaram KR. Naloxone-induced withdrawal in patients with buprenorphine dependence. *Addiction* 1994; 89:317-320.

Gal TJ. Naloxone reversal of morphine induced respiratory depression. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45:66 - 71.