



HAL
open science

Effets respiratoires et sur la température de la buprénorphine en présence ou non de diazépam chez le rat

Tatyana Auvermann, Eva Pereira, Sacha Milleville, Lucie Chevillard,
Emmanuel Curis, Dorota Desaulle, Isabelle Kousignian

► To cite this version:

Tatyana Auvermann, Eva Pereira, Sacha Milleville, Lucie Chevillard, Emmanuel Curis, et al.. Effets respiratoires et sur la température de la buprénorphine en présence ou non de diazépam chez le rat. *Acta discipulorum academiae medicamentariae artis*, 2021, UMR 9 Cas pratiques d'analyses de données expérimentales, 4, pp.1-8. hal-03958266

HAL Id: hal-03958266

<https://hal.science/hal-03958266>

Submitted on 26 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Effets respiratoires et sur la température de la buprénorphine en présence ou non de diazépam chez le rat

Tatyana AUVERMANN, Eva PEREIRA, Sacha MILLEVILLE
Lucie CHEVILLARD, Emmanuel CURIS, Dorota DESAULLE, Isabelle KOUSIGNIAN

Résumé

Suite à sa synthèse puis son indication comme analgésique dans les années 1980, la buprénorphine a été employée comme traitement de substitution chez les patients dépendants aux opioïdes, notamment à l'héroïne et à la morphine. Son usage a cependant été détourné à des fins de toxicomanie, notamment en association avec le diazépam, un anxiolytique. De nombreux accidents, notamment de type dépression respiratoire aiguë, causés par ce mésusage ont pu être observés chez les sujets ayant recours à l'association de ces deux molécules.

Le projet ici développé a pour objectif d'étudier, chez les rats, les effets, notamment respiratoires par pléthysmographie corps entier, d'une prise de buprénorphine seule ou en association avec du diazépam, en comparaison avec un contrôle recevant du solvant.

Nous soulignons dans cette étude l'hyperthermie et l'augmentation du temps inspiratoire provoquées par la buprénorphine, ainsi que la diminution du temps expiratoire qu'elle induit chez le rat. À l'inverse, le diazépam et l'association de buprénorphine et de diazépam provoquent tous deux une hypothermie. Nous ne parvenons toutefois pas à mettre en évidence d'effet respiratoire de l'association buprénorphine-diazépam.

Introduction

La buprénorphine (BUP) est un analogue morphinique agissant sur les récepteurs centraux μ et κ (kappa). D'abord commercialisée dans les années 1980 comme analgésique, ses indications ont ensuite été élargies, dans le cadre de la prise en charge de patients dépendants à l'héroïne en particulier (1,2). Ces traitements de substitution aux opiacés (TSO), apparus quelques années plus tôt avec la méthadone (3), ont permis d'améliorer les thérapeutiques à destination des toxicomanes (4). La buprénorphine a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (A. M. M.) en France en 1996 (5), puis fut approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis en 2002, sous forme de Subutex (chlorhydrate de buprénorphine) et de Suboxone (chlorhydrates de buprénorphine et de naloxone)(6). Face à la méthadone, déjà présente sur le marché, la buprénorphine présente en effet plusieurs avantages : elle agit comme agoniste-antagoniste, se fixant aux récepteurs opioïdes cérébraux μ et κ , contrairement aux propriétés d'agoniste entier de la méthadone (7). La longue durée d'action qui la caractérise est assurée par une haute affinité pour les récepteurs μ et la dissociation lente du complexe buprénorphine-récepteur (8). Ceci minimise ainsi la sensation de besoin en drogue à moyen terme chez le patient toxicomane (9), tout en diminuant l'analgésie et l'euphorie. D'autre part, son effet plafond assure une diminution du risque de dépression respiratoire, inhérent aux opiacés (10,11). D'un point de vue clinique, la buprénorphine permet d'éviter certains effets indésirables, notamment cardiaques de type torsades de pointe, propres à la méthadone (12). Enfin, elle offre une simplicité d'usage avantageuse face à la méthadone, dont elle constitue une alternative pour les patients vivant loin des centres de soin (8,13).

Néanmoins, malgré un risque moindre de dépression respiratoire et une mortalité potentielle plus faible (14,15), le détournement d'usage de la buprénorphine par voie intraveineuse restreint l'utilisation de ce traitement aux patients ayant des conditions de vie stables (7). Son utilisation détournée, justifiée par la recherche de « défonce » par les patients toxicomanes, est parfois associée à une consommation trop importante, pouvant conduire à un surdosage, caractérisé par une respiration anormalement lente ou faible, des étourdissements et une confusion apparente ainsi qu'une somnolence extrême (16). De plus, son mésusage s'accompagne dans certains cas de consommations multiples, associant aux opiacés de l'alcool, du cannabis, voire des benzodiazépines, telles que le diazépam (17).

Le diazépam (DZP) est une benzodiazépine utilisée par voie orale comme anxiolytique, indiquée dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères ou invalidantes ainsi que la prévention et le traitement du *delirium tremens* lié au syndrome de sevrage alcoolique (18). Il s'agit d'un activateur allostérique du récepteur GABA-A, potentialisant son ouverture et le passage intracellulaire de chlore (19). Ainsi, cette benzodiazépine réduit l'excitabilité des neurones post-synaptiques, d'où leur action relaxante sur le système nerveux central (20). Le diazépam, initialement commercialisé sous le nom Valium, a commencé à être détourné de son usage dans les années 1970 dans le but de soulager les symptômes du sevrage de l'héroïne, en particulier (21), mais aussi à des fins de toxicomanie (22). Il est opportun dans ce contexte de préciser que les traitements de substitution aux opiacés sont parfois accompagnés de prescriptions de benzodiazépines, lorsque l'addiction est associée à un contexte psychiatrique lourd, comme la dépression,

les pathologies affectant la personnalité ou l'hyperactivité (23). Dans ce cadre, le surdosage en benzodiazépines est fréquent, caractérisé par un état de somnolence, une absence de réflexe et un état dépressif cardio-respiratoire et neurologique central (24). Ainsi, il n'est pas rare chez les patients sujets à la toxicomanie d'assister à des tableaux cliniques d'intoxication par surdosage par association buprénorphine-diazépam, parfois plus graves que l'intoxication par la buprénorphine ou le diazépam seul (25). En particulier, les usagers concomitants d'opioïdes et de benzodiazépines ont un risque accru d'overdose (26), de l'ordre de 5 fois supérieur à celui des usagers d'opioïdes seuls (27). De nombreux travaux ont souligné le danger potentiel de cette association (28), en particulier dans la diminution des effets thérapeutiques recherchés (29). Les données épidémiologiques de mésusage de la buprénorphine, lié à son utilisation par voie intraveineuse et couplée aux benzodiazépines, témoignent donc des limitations des traitements de substitution aux opiacés (30). La compréhension des mécanismes participant à ces syndromes d'intoxication complexes, associant les opioïdes aux benzodiazépines devient ainsi nécessaire, dans un souci de santé publique, afin de sécuriser les prescriptions et d'améliorer la prise en charge des toxicomanes (31).

Dans le but de comprendre les phénomènes en jeu dans cette association médicamenteuse, l'utilisation d'un modèle d'étude semble pertinente. Le rat, rongeur et fréquemment employé dans des études de toxicité (32), a été choisi pour explorer les effets notamment respiratoires de la buprénorphine, en association ou non avec le diazépam. Les mesures ont été réalisées par pléthysmographie corps entier, méthode non invasive permettant d'étudier la fonction pulmonaire au repos (33). La température a également été mesurée. L'analyse de l'ensemble de ces paramètres selon l'administration de buprénorphine, de diazépam ou des deux a été réalisée afin de mettre en évidence un effet chez le rat de leur association, faisant écho aux observations cliniques chez les patients.

Matériel et méthodes

Les expérimentations ont été menées par l'équipe de L. CHEVILLARD et coll., selon un protocole d'injection et de mesure des paramètres respiratoires par pléthysmographie corps-entier précédemment publié (34). L'ensemble des protocoles expérimentaux a été approuvé par le *Comité d'éthique pour l'expérimentation animale* (CEEA34, Université de Paris) ainsi que le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (MESR), sous le numéro d'autorisation APAFIS #5425-201604061628951v3.

Animaux

Vingt-quatre rats Sprague-Dawley, âgés de 7 à 8 semaines et pesant de 250 à 300 g, provenant de chez Janvier-labs (Le Genest-Saint-Isle, France) ont été inclus dans l'étude. Ils ont été maintenus dans des

conditions constantes de température (19-21 °C) et d'hygrométrie ($55 \pm 10\%$) et soumis à un cycle lumière/obscurité de 12 h/12 h avec nourriture et eau *ad libitum*. Les rats ont bénéficié d'une semaine d'acclimatation avant le début de toute expérimentation.

Molécules

Le chlorhydrate de buprénorphine (Reckitt Benckiser, Évry, France) a été diluée dans du Tween 4 % (Sigma, St Quentin, France) pour une administration intraveineuse (IV) à 30 mg/kg. Le diazépam (Roche, Boulogne-Billancourt, France) a été dilué dans le Tween 4 % (20 mg/kg) pour une administration sous-cutanée. La voie intraveineuse d'administration de la buprénorphine a été choisie afin de mimer les pratiques liées au mésusage (comprimés pilés pour une administration parentérale), rapprochant le modèle des conditions cliniques (35).

Le Tween est un solvant utilisé afin de solubiliser les molécules trop lipophiles pour les solvants employés habituellement, comme l'eau pour préparation injectable, les solvants inorganiques étant proscrits sur les modèles animaux.

Implantation de cathéters et d'une sonde de télémétrie

Quatre jours avant l'étude, un cathéter veineux de 30 cm de Silastic (Dow Corning Co., Midland, MI, USA) était implanté chez les rats au niveau fémoral pour permettre les administrations intra-veineuses. Chaque rat a été anesthésié par un mélange de kétamine (Ketalar, 70 mg/kg) et de xylazine (Rompum, 10 mg/kg) administré par voie intrapéritonéale. Le cathéter, tunnelisé sous la peau, a été fixé à la nuque et une solution d'héparine a été injectée pour prévenir le risque thrombotique et une potentielle obstruction du cathéter. De plus, une sonde de télémétrie TAF-10 (DSI, USA) a été implantée dans la cavité péritonéale. Au terme de ces chirurgies, les rats opérés étaient placés en cage individuelle pendant 72 h, afin de permettre, d'une part une récupération complète et, d'autre part, l'élimination des médicaments anesthésiants.

Plan expérimental

Les vingt-quatre rats ont été répartis aléatoirement en quatre groupes de six rats : « contrôle », « BUP », « DZP » et « association ». Chaque rat a reçu deux injections, la première sous-cutanée et la seconde intraveineuse, à trente minutes d'intervalle. Cette seconde injection marque le temps zéro, T0.

Le groupe contrôle a reçu uniquement du solvant (Tween®) par voie sous-cutanée, puis en IV. La buprénorphine à 30 mg/kg a été administrée en IV au groupe BUP, qui a reçu préalablement du solvant par voie SC. Le groupe DZP s'est vu administrer une dose de 20 mg/kg de diazépam en sous-cutané, puis une injection IV de solvant. Le groupe association, quant à lui, a reçu le diazépam par voie sous-cutanée puis la buprénorphine par voie IV.

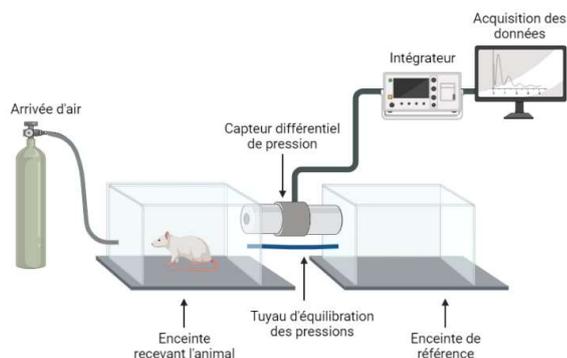


Figure 1 : Schéma du dispositif

de pléthysmographie corps entier chez le rat.

Les deux enceintes de 3 L, l'une recevant l'animal, l'autre servant de référence, communiquent par un capteur différentiel de pression, relié à un intégrateur permettant de collecter et d'analyser les données. La circulation d'air humidifié est permise entre les deux enceintes par un tuyau d'équilibrage lente des pressions. Le dispositif de télémétrie permettant de mesurer la température de l'animal et de la boîte n'a pas été représenté.

Réalisé avec BioRender.com

Pléthysmographie corps entier

Les paramètres ventilatoires ont été obtenus par pléthysmographie corps entier chez un animal non anesthésié, via la méthode barométrique (36). Le jour de l'expérimentation, chaque rat a été placé dans une enceinte rectangulaire en plexiglas d'un volume de 3 L, ventilée en continu par de l'air humidifié avec un débit de 5 L/min (selon les réglages du fournisseur) et reliée à une chambre de référence de la même taille (fig. 1). Les deux boîtes étaient reliées entre elles par un capteur différentiel de pression (Valyline MP 45 ± 3 cm H₂O, Valyline MP, Northridge, CA, USA) relié à son tour à un intégrateur (PCI-DAS 1000, DSI, Pays-Bas), ainsi que par un tuyau avec un fort rétrécissement permettant une équilibration lente des températures et des pressions entre les deux enceintes, sans interférer avec le signal de l'enregistrement. La variation de pression entre les deux boîtes était ainsi transformée en signal électrique et visualisée sur l'écran sous forme d'un tracé. La lecture et l'analyse des tracés a été réalisée à l'aide d'un logiciel d'acquisition de données respiratoires (Acquis1 Software, C. N. R. S., Gif-sur-Yvette, France). Un système de télémétrie infrarouge (DSI, Pays-Bas) a été utilisé pour la mesure des températures de l'animal, via la sonde implantée au niveau péritonéal, et de la boîte par une seconde sonde présente au niveau de la paroi intérieure de cette dernière.

Avant le début de chaque expérience, le test de l'absence de fuite et la calibration (définie comme la moyenne de l'amplitude du signal induit par 10 injections successives de 1 mL d'air) étaient effectués puis l'animal pesé était placé dans l'enceinte. Après une acclimatation de 30 min, les mesures ont été réalisées 30, 15 et 5 min avant l'injection pour obtenir les valeurs basales (« de référence »). Les données

Effets de la buprénorphine et du diazépam chez le rat ventilatoires ont ensuite été mesurées 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 et 60 min après l'injection IV puis toutes les 30 min pendant 2 h, chaque mesure durant 60 s environ. Les animaux restaient dans l'enceinte toute la durée de l'expérience, à l'exception des injections réalisées à proximité du montage, et non dans l'enceinte, pour des raisons pratiques.

Dans ces conditions, la température a été relevée, en degrés Celsius, et la pléthysmographie a permis la détermination des paramètres suivants : le temps inspiratoire (T_{insp}), le temps expiratoire (T_{exp}) et le temps respiratoire total ($T_{\text{total}} = T_{\text{insp}} + T_{\text{exp}}$), exprimés en secondes ; le volume total (V_{total}), exprimé en microlitres ; le débit respiratoire, calculé par la formule $D = \frac{V_{\text{total}}}{T_{\text{total}}}$ et exprimé en $\mu\text{L}/\text{min}$.

À l'issue des expérimentations, les rats ont été euthanasiés par une injection intraveineuse létale de pentobarbital via le cathéter utilisé pour les injections de buprénorphine.

Analyse statistique

Les données sont résumées grâce aux moyennes et aux écarts-types, pour chaque groupe.

Pour analyser les données recueillies, nous avons calculé pour chaque rat l'aire sous la courbe (A. S. C.) des évolutions temporelles des différents paramètres de T_0 à T_{max} , dernier temps de mesure, par la méthode des trapèzes : $A_{P,i}$ pour le rat i et le paramètre P , ainsi que sa valeur basale, $P_{0,i}$ définie comme la moyenne arithmétique des trois mesures faites avant T_0 . Puis, pour mieux souligner, s'il existe, l'effet du traitement, nous avons utilisé cette A. S. C. pour déterminer une variation d'A. S. C., notée $\Delta A_{P,i} = A_{P,i} - P_{0,i} \times T_{\text{max}}$, représentant la différence entre l'A. S. C. calculée et l'A. S. C. qui aurait été celle de l'animal si ses paramètres ventilatoires et sa température étaient restés les mêmes qu'à T_0 pendant toute la durée de l'expérience.

L'effet de la buprénorphine et du diazépam sur les paramètres étudiés a été étudié au moyen d'une analyse de variance à deux facteurs croisés de ces variations d'A. S. C., correspondant au modèle de régression linéaire

$$\Delta A_{P,i} = \alpha_P + \beta_{\text{BUP},P} \mathbf{1}_{\text{BUP},i} + \beta_{\text{DZP},P} \mathbf{1}_{\text{DZP},i} + \gamma_P \mathbf{1}_{\text{BUP},i} \mathbf{1}_{\text{DZP},i} + \varepsilon_i$$

Où α_P représente l'espérance de la variation d'A. S. C. dans le contrôle pour la variable P , $\beta_{\text{BUP},P}$ l'effet de la buprénorphine seule sur cette variation, $\beta_{\text{DZP},P}$ l'effet du diazépam seul sur cette variation et γ_P l'interaction entre les deux produits ; $\mathbf{1}_{X,i}$ est l'indicatrice de prise du produit X et vaut 1 si le rat i a pris le produit X ; enfin, ε_i est l'erreur résiduelle. Les ε_i sont supposés gaussiens, indépendants et identiquement distribués.

Afin de vérifier l'hypothèse de normalité des erreurs du modèle ε_i , nous avons analysé les diagrammes quantile-quantile des résidus. L'alignement des points représente la situation idéale

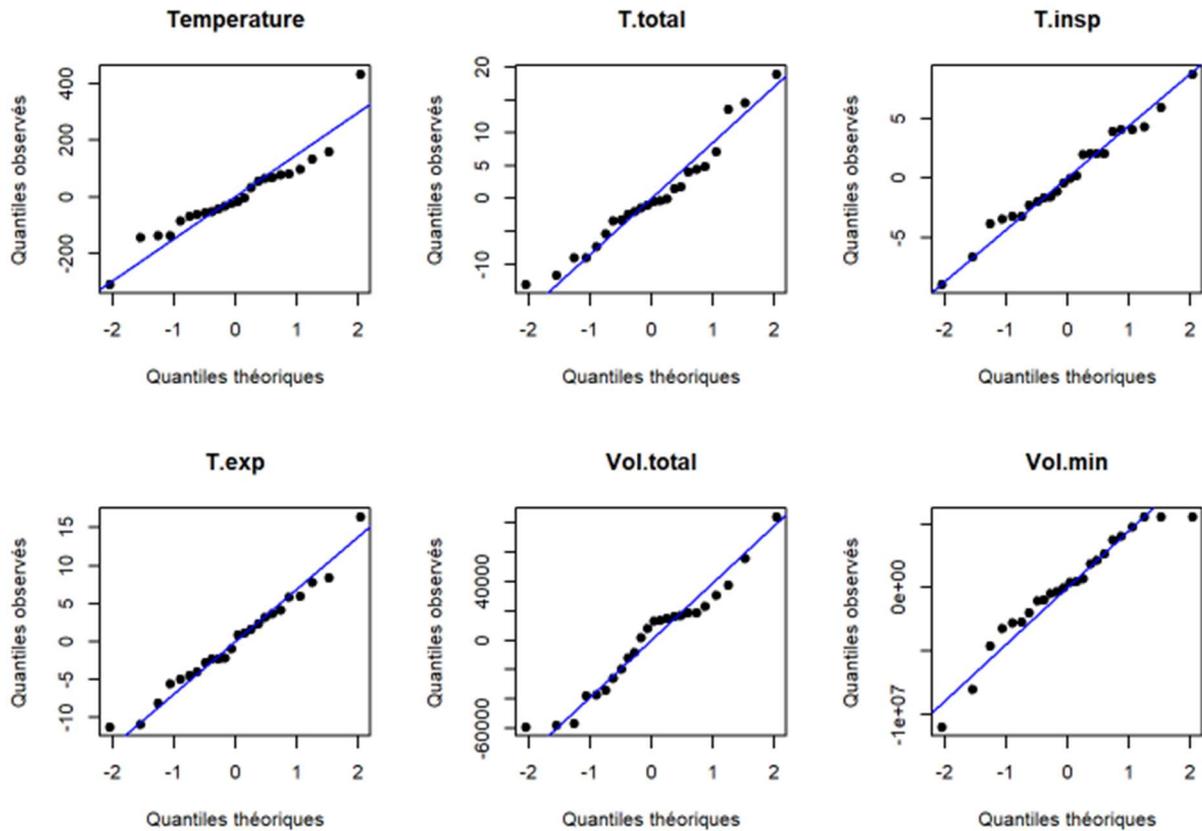


Figure 2 : diagrammes quantile-quantile des résidus des analyses des variables d'intérêt

Comparaison des quantiles observés à ceux d'une distribution gaussienne centrée réduite, dits théoriques. Si la distribution observée est gaussienne, les points sont alignés : ce cas idéal est représenté par la droite bleue.

dans laquelle les quantiles observés correspondent aux quantiles théoriques. La comparaison de la distribution des points avec l'alignement permet de remettre en cause ou non l'hypothèse de normalité. Si les points s'écartent trop de la droite, autrement dit de la situation idéale, l'hypothèse de normalité des résidus est écartée, bien que ces observations demeurent subjectives.

Lorsque l'hypothèse de normalité n'était pas vérifiée, l'analyse a été faite par un test non-paramétrique de Kruskal-Wallis.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R (2019, Vienne, Pays-Bas). Le seuil de significativité choisi est de 5 %, sans correction de multiplicité.

Résultats

L'hypothèse de normalité semble acceptable pour les variables T_{insp} , T_{exp} et D (fig. 2) ; elle est questionable pour les variables $Température$, T_{total} et V_{total} . Les $\Delta A_{P,i}$ obtenues en fonction du groupe sont représentés figure 3. Les résultats sont résumés dans le tableau 1.

La buprénorphine augmente significativement le temps inspiratoire, de l'ordre de 0,08 s en moyenne ($p < 0,02$), et diminue le temps expiratoire de 0,02 s en moyenne ($p < 0,02$). Le débit respiratoire n'est toutefois pas affecté de façon significative. Les potentiels effets liés à la prise de diazépam ou à l'association buprénorphine-diazépam sur les temps

inspiratoire et expiratoire et le volume minute n'ont pas pu être mis en évidence par cette approche.

Il existe une différence significative de variation de température entre les groupes ($p < 0,001$). Sans pouvoir juger de la significativité de cette différence pour chaque modalité de traitement, la buprénorphine semble augmenter en moyenne d'un degré la température des rats par rapport au contrôle. En revanche, il semble que le diazépam et en particulier en association avec la buprénorphine induit une hypothermie, de l'ordre de 2,5 °C et de 3 °C, respectivement. Le test de Kruskal-Wallis n'a néanmoins pas permis de souligner une différence entre les groupes pour le temps et le volume respiratoires totaux.

Discussion

Dans cette étude, nous avons pu mettre en évidence par pléthysmographie une partie des effets respiratoires de la buprénorphine chez le rat : l'augmentation du temps inspiratoire, couplée à la diminution du temps expiratoire. Sans pouvoir affirmer la présence d'une dépression respiratoire, ces données suggèrent que la buprénorphine influence significativement la fonction ventilatoire des rats. D'autres études ont par ailleurs pu démontrer l'existence de cette dépression respiratoire (37–39).

Nous soulignons également l'influence de la buprénorphine sur la température des rats, en

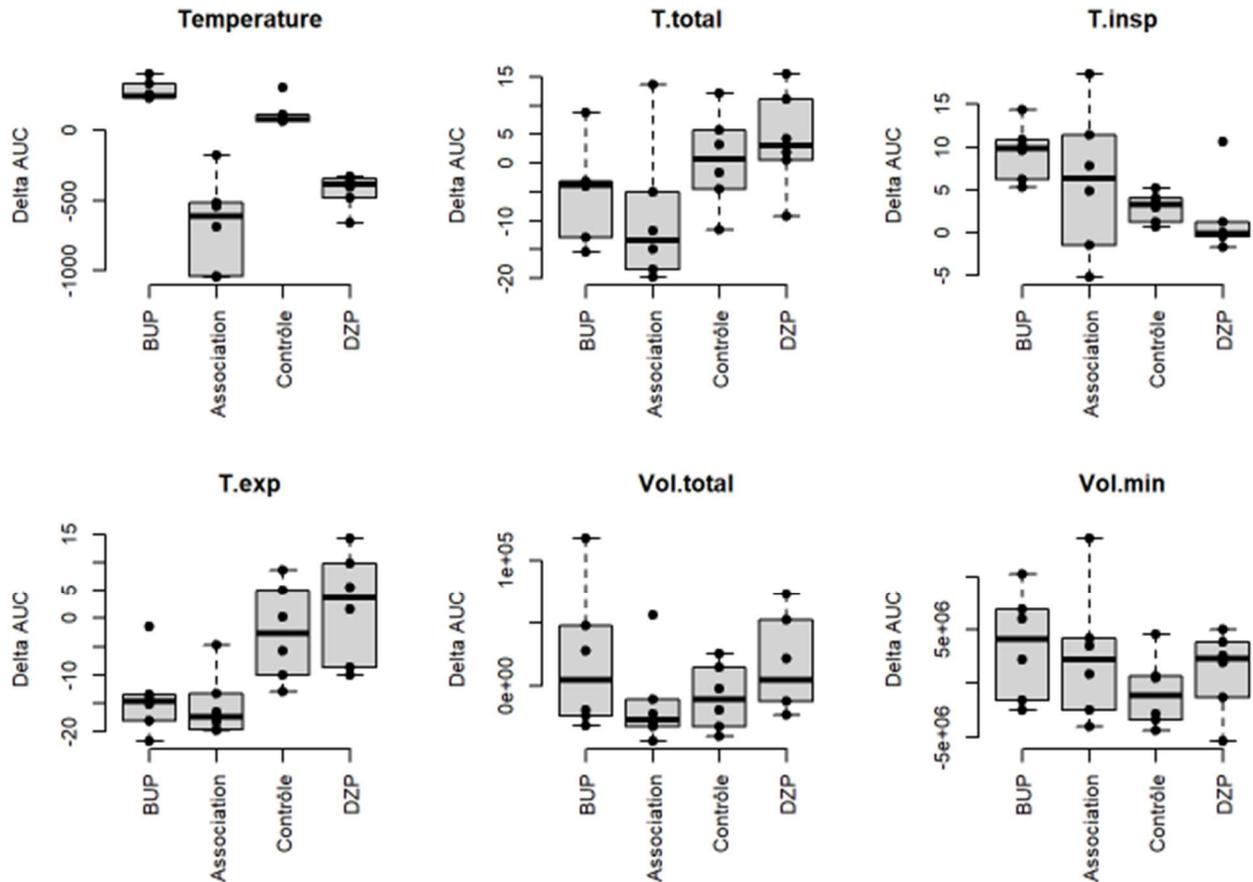


Figure 3 : Effets respiratoires des traitements dans les quatre groupes de six rats

Les rats sont répartis en quatre groupes de six rats chacun : « Contrôle » recevant du solvant, « BUP » recevant 30 mg/kg de buprénorphine en intraveineuse, « DZP » recevant 20 mg/kg de diazépam en sous-cutané et « Association » recevant les deux molécules. Les $\Delta A_{P,i}$ de chaque variable sont représentées sous forme de boîte à moustache et de valeurs individuelles pour chaque groupe, avec les valeurs de chaque rat (points noirs).

Tableau 1 : Résultats de pléthysmographie pour chaque groupe

Résultats exprimés en moyenne et intervalle de confiance à 95 %, tous temps confondus. Les comparaisons sont faites sur les variations d'aire sous la courbe de chaque variable ; les p correspondent aux effets de la buprénorphine seule, du diazépam seul et de l'interaction, après analyse de variance à deux facteurs, sauf \S : comparaison globale par test de Kruskal-Wallis. Les valeurs en gras sont significatives au seuil α de 5 %.

	Groupe				<i>P</i>
	<i>Contrôle</i>	<i>BUP</i>	<i>DZP</i>	<i>Association</i>	
Température (°C)	37,9 [37,5 ; 38,2]	38,9 [38,5 ; 39,2]	35,2 [35,0 ; 35,5]	34,0 [33,1 ; 34,9]	0,0002 \S
T_{total} (s)	0,53 [0,50 ; 0,56]	0,59 [0,53 ; 0,64]	0,53 [0,50 ; 0,55]	0,56 [0,52 ; 0,60]	0,097 \S
T_{insp} (s)	0,19 [0,17 ; 0,21]	0,27 [0,24 ; 0,29]	0,18 [0,16 ; 0,20]	0,26 [0,24 ; 0,28]	0,019 ; 0,273 0,636
T_{exp} (s)	0,34 [0,31 ; 0,36]	0,32 [0,29 ; 0,35]	0,35 [0,32 ; 0,37]	0,30 [0,27 ; 0,33]	0,0002 ; 0,629 0,368
V_{total} (μL)	1786,5 [1642,5 ; 1930,5]	1799,7 [1584,5 ; 2014,9]	1533,6 [1435,2 ; 1631,9]	1343,1 [1169,4 ; 1516,8]	0,360 \S
D (μL/min)	205757 [184721 ; 226794]	188671 [168938 ; 208403]	176764 [168580 ; 184947]	149967 [127658 ; 172275]	0,146 ; 0,804 0,468

particulier une légère hyperthermie. Le rôle thermorégulateur des opioïdes, dont les effets dépendent des récepteurs stimulés, a été documenté, notamment chez le rat. Ainsi, il semblerait que la stimulation du récepteur μ causerait une hyperthermie, tandis que la stimulation du récepteur κ serait à l'origine d'une hypothermie (40). L'hyperthermie

causée par l'administration seule de buprénorphine semble donc justifiée par son affinité pour le récepteur μ . En ce qui concerne le diazépam, l'hypothermie constatée s'explique par ses propriétés anxiolytiques (41) et a déjà été documentée pour d'autres composés similaires (42). La potentialisation de l'ouverture du récepteur ionotropique GABA-A,

entraînant une hyperpolarisation et une diminution de l'excitabilité neuronale, pourrait expliquer cet effet du diazépam. Toutefois, l'association buprénorphine-diazépam a été à l'origine d'une hypothermie semblant plus prononcée que celle observée lors d'une administration de diazépam seul (-3°C contre $-2,5^{\circ}\text{C}$), alors même que la buprénorphine causait une hyperthermie ($+1^{\circ}\text{C}$ en moyenne). Ceci pourrait s'expliquer par la faible affinité de la buprénorphine pour le récepteur κ , dont l'effet pourrait devenir prépondérant en cas d'augmentation de la transmission GABAergique, faisant intervenir d'autres voies de signalisation, notamment les GIRK (*G-protein-gated potassium channels*) (43). De plus amples investigations seraient nécessaires pour comprendre les mécanismes sous-jacents.

Nous n'avons cependant pas pu mettre en évidence d'effet respiratoire significatif pour l'association de la buprénorphine et du diazépam. Ceci pourrait être expliqué par le manque de puissance statistique de l'étude, essentiellement due à la taille réduite de l'échantillon (six rats par groupe). Néanmoins, du point de vue de la pharmacocinétique de l'association décrite ici, certains auteurs ont pu montrer que des doses thérapeutiques d'opioïde (4 mg) et de benzodiazépine (10 mg) n'entraînent pas d'interaction, tandis qu'un surdosage peut en être générateur (44). D'autre part, le protocole d'injection, fondé sur une dose unique du ou des traitements pourrait être responsable du manque d'importance de l'effet. En effet, des travaux menés chez le rat ont

montré qu'en administration unique, seules des doses de 90 mg/kg de buprénorphine impactaient leur activité motrice, tandis qu'aucun comportement anormal n'était observé à 30 mg/kg (45). Concernant les benzodiazépines, un coma n'était observé chez le rat qu'en présence d'une dose de 160 mg/kg de midazolam, indépendamment de l'administration de buprénorphine (46). Les doses choisies pour notre étude (30 mg/kg de buprénorphine et 20 mg/kg de diazépam) pourraient aussi être trop faibles pour permettre une significativité des résultats de pléthysmographie. Enfin, le mésusage lié à la prise concomitante de benzodiazépine et d'opioïde est connu pour avoir des effets sur les gaz du sang (47,48), ainsi que pour entraîner une sédation marquée (49).

Ainsi, des zones d'ombres persistent quant à la compréhension des mécanismes en jeu dans ces interactions entre opioïdes et benzodiazépines. L'utilisation et la caractérisation des modèles animaux demeure nécessaire dans ce but, afin d'appréhender leurs conséquences à différents niveaux : sur la fonction respiratoire au sens large, à savoir les paramètres ventilatoires mais aussi les gaz du sang, la sédation ou encore la température. Malgré un manque de significativité de cette étude quant aux effets respiratoires de telles associations, qui par ailleurs ont pu être soulignés par d'autres études (34), il convient donc de mettre en garde les praticiens face au risque de détournement de ces prescriptions, survenant le plus souvent dans des contextes psychiatriques complexes (50,51).

Bibliographie

1. J. KAKKO, K. D. SVANBORG, M. J. KREEK & M. HEILIG. « 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial », *Lancet*, février 2003, vol. 361 n° 9358, p. 662-668.
2. M. SHULMAN, J. M. WAI & E. V. NUNES. « Buprenorphine Treatment for Opioid Use Disorder: An Overview », *CNS Drugs*, juin 2019, vol. 33 n° 6, p. 567-580.
3. I. PAULUS & R. HALLIDAY. « Rehabilitation and the narcotic addict: results of a comparative methadone withdrawal program », *Can Med Assoc J.* mars 1967, vol. 96 n° 11, p. 655-659.
4. G. BART. « Maintenance Medication for Opiate Addiction: The Foundation of Recovery », *J Addict Dis.*, juillet 2012, vol. 31 n° 3, p. 207-225.
5. A. GUICHARD, F. LERT, J. M. BRODEUR & L. RICHARD. « Buprenorphine substitution treatment in France: drug users' views of the doctor-user relationship », *Soc Sci Med.*, juin 2007, vol. 64 n° 12, p. 2578-2593.
6. *Drugs approved for opiate dependence*. FDA Consum, février 2003, vol. 37 n° 1, p. 6.
7. J. MIELAU, M. VOGEL, S. GUTWINSKI & I. MICK. « New Approaches in Drug Dependence: Opioids », *Curr Addict Rep.* mai 2021, p. 1-8.
8. H. E. JONES. « Practical Considerations for the Clinical Use of Buprenorphine », *Sci Pract Perspect.*, août 2004, vol. 2 n° 2 p. 4-20.
9. A. COWAN, J. W. LEWIS & I. R. MACFARLANE. « Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent », *British Journal of Pharmacology*, août 1977, vol. 60 n° 4, p. 537-545.
10. P. J. WHELAN & K. REMSKI. « Buprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and developing worlds », *J Neurosci Rural Pract.* 2012, vol. 3 n° 1, p. 45-50.
11. Bruno MÉGARIBANE, R. HREICHE, S. PIRNAY, Nicolas MARIE & F. J. BAUD. « Does high-dose buprenorphine cause respiratory depression? possible mechanisms and therapeutic consequences », *Toxicol Rev.* 2006, vol. 25 n° 2, p. 79-85.
12. M. J. KRANTZ, S. B. ROWAN, J. SCHMITTNER & B. BUCHER BARTELSON. « Physician awareness of the cardiac effects of methadone: results of a national survey », *J Addict Dis.* 2007, vol. 26 n° 4, p. 79-85.

13. P. ROUX, D. ROJAS CASTRO, K. NDIAYE, L. BRIAND MADRID, V. LAPORTE, M. MORA et coll. « Willingness to receive intravenous buprenorphine treatment in opioid-dependent people refractory to oral opioid maintenance treatment: results from a community-based survey in France », *Subst Abuse Treat Prev Policy*, nov 2017, p. 12-46.
14. T. CLAUSEN, K. ANCHERSEN & H. WAAL. « Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study », *Drug Alcohol Depend*, avril 2008, vol. 94 n° 1-3, p. 151-157.
15. S. SIMOENS, C. MATHESON, C. BOND, K. INKSTER & A. LUDBROOK. « The effectiveness of community maintenance with methadone or buprenorphine for treating opiate dependence », *Br J Gen Pract.*, février 2005, vol. 55 n° 511, p. 139-146.
16. S. L. WALSH, K. L. PRESTON, M. L. STITZER, E. J. CONE & G. E. BIGELOW. « Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses », *Clin Pharmacol Ther*, mai 1994, vol. 55 n° 5, p. 569-580.
17. J. NICOLAKIS, G. GMEINER, C. REITER & M. H. SELTENHAMMER. « Aspiration in lethal drug abuse-a consequence of opioid intoxication », *Int J Legal Med*. novembre 2020, vol. 134 n° 6, p. 2121-2132.
18. N. E. CALCATERRA & J. C. BARROW. « Classics in Chemical Neuroscience: Diazepam (Valium) », *ACS Chem Neurosci*, février 2014, vol. 5 n° 4, p. 253-260.
19. S. MASIULIS, R. DESAI, T. UCHAŃSKI, I. SERNA MARTIN, D. LAVERTY, D. KARIA et coll. « GABAA receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology », *Nature*, janvier 2019, vol. 565 n° 7740, p. 454-459.
20. A. FASSOULAKI, K. THEODORAKI & A. MELEMENI. « Pharmacology of sedation agents and reversal agents », *Digestion*, 2010, vol. 82 n° 2, p. 80-83.
21. Yamamoto T, Dargan PI, Dines A, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, et al. « Concurrent Use of Benzodiazepine by Heroin Users-What Are the Prevalence and the Risks Associated with This Pattern of Use? », *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol*. janv 2019;15(1):4-11.
22. Collectif, « Usage et abus des benzodiazépines », *Bull World Health Organ*. 1983, vol. 61 n° 5, p. 757-769.
23. J. H. VOLD, C. AAS, S. SKURTVEIT, I. ODSBU, F. CHALABIANLOO, J. REUTFORS et coll. « Potentially addictive drugs dispensing to patients receiving opioid agonist therapy: a register-based prospective cohort study in Norway and Sweden from 2015 to 2017 », *BMJ Open*, août 2020, vol. 10 n° 8, p. e036860.
24. M. KANG, M. A. GALUSKA & S. GHASSEMZADEH. *Benzodiazepine Toxicity*, StatPearls Publishing [Internet], Treasure Island (Floride, États-Unis), 2021 [cité le 2 août 2021], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482238/>
25. N. LINTZERIS, T. B. MITCHELL, A. BOND, L. NESTOR & J. STRANG. « Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients », *J Clin Psychopharmacol*. juin 2006, vol. 26 n° 3, p. 274-283.
26. E. C. SUN, A. DIXIT, K. HUMPHREYS, B. D. DARNALL, L. C. BAKER & S. MACKAY. « Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis », *The BMJ*, mars 2017, vol. 356, p. j760.
27. I. HERNANDEZ, M. HE, M. M. BROOKS & Y. ZHANG. « Exposure-Response Association Between Concurrent Opioid and Benzodiazepine Use and Risk of Opioid-Related Overdose in Medicare Part D Beneficiaries », *JAMA Netw Open*, juin 2018, vol. 1 n° 2, p. e180919.
28. J. D. JONES, S. MOGALI & S. D. COMER. « Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use », *Drug Alcohol Depend*. septembre 2012, vol. 125 n° 1-2, p. 8-18.
29. S. NIELSEN & D. A. TAYLOR. « The effect of buprenorphine and benzodiazepines on respiration in the rat », *Drug Alcohol Depend*, juillet 2005, vol. 79 n° 1, p. 95-101.
30. Collectif. « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution », *La Presse Médicale*, octobre 2004, vol. 33 n° 18 supplément 1, p. 41-47 (conférence de consensus).
31. C. PONTÉ, M. LEPELLEY, Q. BOUCHERIE, M. MALLARET, M. LAPEYRE MESTRE, V. PRADEL et coll. « Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: A pharmacoepidemiological study among 11.7 million inhabitants in the French countries », *Drug Alcohol Depend*, juin 2018, vol. 187, p. 88-94.
32. D. L. HICKMAN, J. JOHNSON, T. H. VEMULAPALLI, J. R. CRISLER & R. SHEPHERD. « Commonly Used Animal Models », *Princ Anim Res Grad Undergrad Stud*, 2017, p. 117-75.
33. C. P. CRIÉE, S. SORICHTER, H. J. SMITH, P. KARDOS, R. MERGET, D. HEISE et coll. « Body plethysmography--its principles and clinical use », *Respir Med*, juillet 2011, vol. 105 n° 7, p. 959-971.
34. Camille COHIER, Lucie CHEVILLARD, P. RISÈDE, Olivier ROUSSEL & Bruno MÉGARBANE. « Respiratory effects of buprenorphine/naloxone alone and in combination with diazepam in naive and tolerant rats », *Toxicol Lett*, juillet 2014, vol. 228 n° 2, p. 75-84.
35. R. KUMAR, O. VISWANATH & A. SAADABADI. *Buprenorphine*, StatPearls Publishing [Internet], Treasure Island (Floride, États-Unis), 2021 [cité le 28 juin 2021], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/>
36. D. BARTLETT & S. M. TENNEY. « Control of breathing in experimental anemia », *Respir Physiol*, octobre 1970, vol. 10 n° 3, p. 384-395.

37. M. H. FAROQUI, M. COLE & J. CURRAN. « Buprenorphine, benzodiazepines and respiratory depression », *Anaesthesia*, octobre 1983, vol. 38 n° 10, p. 1002-1003.
38. A. DAHAN, A. YASSEN, H. BIJL, R. ROMBERG, E. SARTON, L. TEPPEMA et coll. « Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats », *Br J Anaesth*, juin 2005, vol. 94 n° 6, p. 825-34.
39. S. RICHARDS, L. TORRE & B. LAWTHOR. « Buprenorphine-related complications in elderly hospitalised patients: a case series », *Anaesth Intensive Care*, mars 2017, vol. 45 n° 2, p. 256-261.
40. R. L. SPENCER, V. J. HRUBY & T. F. BURKS. « Body temperature response profiles for selective mu, delta and kappa opioid agonists in restrained and unrestrained rats », *J Pharmacol Exp Ther*, juillet 1988, vol. 246 n° 1, p. 92-101.
41. R. E. IRVINE. « Hypothermia due to diazepam », *Br Med J*, octobre 1966, vol. 2 n° 5520, p. 1007.
42. A. AFZAL & E. A. KIYATKIN. « Interactions of benzodiazepines with heroin: Respiratory depression, temperature effects, and behavior », *Neuropharmacology*, novembre 2019, vol. 158, p. 107677.
43. S. M. RAWLS & K. BENAMAR. « Effects of opioids, cannabinoids, and vanilloids on body temperature », *Front Biosci Sch Ed*, juin 2011, vol. 3, p. 822-845.
44. B. JI, S. LIU, Y. XUE, X. HE, V. H. MAN, X. Q. XIE et coll. « Prediction of Drug-Drug Interactions Between Opioids and Overdosed Benzodiazepines Using Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation », *Drugs RD*, septembre 2019, vol. 19 n° 3, p. 297-305.
45. P. N. GUEYE, S. W. BORRON, P. RISÈDE, C. MONIER, F. BUNEAUX, Marcel DEBRAY et coll. « Lack of effect of single high doses of buprenorphine on arterial blood gases in the rat », *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*, juillet 2001, vol. 62 n° 1, p. 148-154.
46. P. N. GUEYE, S. W. BORRON, P. RISÈDE, C. MONIER, F. BUNEAUX, Marcel DEBRAY et coll. « Buprenorphine and midazolam act in combination to depress respiration in rats », *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*, janvier 2002, vol. 65 n° 1, p. 107-114.
47. G. Y. MCCORMICK, W. J. WHITE, I. S. ZAGON & C. M. LANG. « Effects of diazepam on arterial blood gas concentrations and pH of adult rats acutely and chronically exposed to methadone », *J Pharmacol Exp Ther*, août 1984, vol. 230 n° 2, p. 353-359.
48. S. O. PIRNAY, Bruno MÉGARBANE, S. W. BORRON, P. RISÈDE, C. MONIER, I. RICORDEL et coll. « Effects of various combinations of benzodiazepines with buprenorphine on arterial blood gases in rats », *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, septembre 2008, vol. 103 n° 3, p. 228-239.
49. N. LINTZERIS, T. B. MITCHELL, A. J. BOND, L. NESTOR & J. STRANG. « Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients », *Drug Alcohol Depend*, décembre 2007, vol. 91 n° 2-3, p. 187-194.
50. L. J. PAULOZZI, G. K. STRICKLER, P. W. KREINER, C. M. KORIS & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). « Controlled Substance Prescribing Patterns--Prescription Behavior Surveillance System, Eight States, 2013 », *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002, octobre 2015, vol. 64 n° 9, p. 1-14.
51. L. MANCHIKANTI, A. M. KAYE, N. N. KNEZEVIC, H. MCANALLY, K. SLAVIN, A. M. TRECOT et coll. « Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines », *Pain Physician*, février 2017, vol. 20 n° 2S, p. S3-S92.