



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Asthme et usage d'héroïne

Michel Underner¹, Jean Perriot², Gérard Peiffer³, Nematollah Jaafari¹

Disponible sur internet le :
20 juillet 2017

1. Université de Poitiers, unité de recherche clinique Pierre-Deniker, centre hospitalier Henri-Laborit, 370, avenue Jacques-Cœur, CS 10587, 86021 Poitiers cedex, France
2. Centre de tabacologie, dispensaire Émile-Roux, 63100 Clermont-Ferrand, France
3. CHR Metz-Thionville, service de pneumologie, 57038 Metz, France

Correspondance :

Michel Underner, université de Poitiers, unité de recherche clinique Pierre-Deniker, centre hospitalier Henri-Laborit, 370, avenue Jacques-Cœur, CS 10587, 86021 Poitiers cedex, France.
mike.underner@orange.fr

■ Résumé

Introduction > L'usage d'héroïne peut être responsable de complications pulmonaires parmi lesquelles figure l'asthme.

Objectifs > Revue systématique de la littérature sur les données concernant l'asthme chez les consommateurs d'héroïne.

Sources documentaires > Medline® sur la période 1980-2017 avec pour mots-clés : « asthma » ou « bronchospasm » et « heroin » ou « opiate » ou « opiates », avec les limites « Title/Abstract » ; les langues retenues étaient l'anglais et le français. Parmi 97 articles, 67 résumés sélectionnés ont donné lieu à une double lecture aboutissant à retenir 23 études.

Résultats > Les sept rapports de cas incluait 21 patients (âge moyen : 28 ans [19 à 46 ans] ; sex-ratio : 2,5 [71,5 % d'hommes]). L'héroïne était inhalée (71,4 %), sniffée (19,0 %) ou injectée par voie intraveineuse (9,5 %). Les substances addictives associées étaient le tabac (81 %), le cannabis (38 %), l'alcool (4,7 %) et la cocaïne (4,7 %). L'évolution était fatale chez 3 sujets (14,3 %). Les autres études incluait une étude transversale, 3 études cas-témoins et 12 études longitudinales (11 études rétrospectives et une étude prospective). La proportion de consommateurs d'héroïne était plus importante chez les sujets asthmatiques et la prévalence de l'asthme et de l'hyperréactivité bronchique était plus élevée chez les consommateurs d'héroïne. La consommation d'héroïne peut favoriser le développement de l'asthme, avec une relation temporelle entre le début de l'usage d'héroïne et l'apparition de l'asthme chez 28 % à 31 % des sujets. Une association positive entre l'usage d'héroïne inhalée et l'exacerbation de l'asthme a été notée. L'observance du traitement de l'asthme est moins bonne chez les consommateurs d'héroïne. En cas d'exacerbation d'asthme, les consommateurs d'héroïne s'adressent plus souvent aux services d'urgences, sont plus souvent admis en soins intensifs et plus souvent intubés avec un recours plus fréquent à une ventilation invasive. Les décès par asthme provoqués par l'héroïne surviennent principalement après une injection intraveineuse (notamment en cas de surdose), mais aussi après une utilisation d'héroïne par voie nasale (sniff) ou pulmonaire.

Conclusion > La consommation d'héroïne peut favoriser le développement d'un asthme et provoquer des exacerbations aiguës d'asthme (pouvant nécessiter une intubation et une ventilation invasive), voire des décès par asthme. Une consommation d'héroïne doit être recherchée devant

une exacerbation d'asthme survenant chez des sujets jeunes et les praticiens doivent aider les usagers d'héroïne à arrêter leur consommation.

■ Summary

Asthma and heroin use

Introduction > Heroin use can be responsible for many respiratory complications including asthma.

Objectives > Systematic literature review of data on asthma in heroin users.

Documentary sources > Medline®, on the period 1980-2017 with the following keywords: keywords: "asthma" or "bronchospasm" and "heroin" or "opiate" or "opiates", limits "title/abstract"; the selected languages were English or French. Among 97 articles, 67 abstracts have given use to a dual reading to select 23 studies.

Results > The seven case reports included 21 patients (mean age: 28 years [19-46 years]; sex-ratio: 2.5 [males: 71.5%]). Heroin was inhaled (71.4%), sniffed (19%) or injected by intravenous route (9.5%). Associated addictive substances were tobacco (81%), cannabis (38%), alcohol (4.7%) and cocaine (4.7%). Outcome was fatal in 3 subjects (14.3%). Other studies included one cross-sectional study, 3 case-control studies and 12 longitudinal studies (11 retrospective studies and one prospective study). The proportion of heroin users was higher in asthmatic subjects and the prevalence of asthma and bronchial hyperreactivity was higher in heroin users. Heroin use can be responsible for asthma onset, with a temporal relationship between the onset of heroin use and asthma onset in 28 to 31% of subjects. A positive association between inhaled heroin use and acute asthma exacerbation was observed. Asthma treatment observance was lower in heroin users. In case of asthma exacerbation, heroin users were more likely to seek care in the emergency department, to be admitted in intensive care units and to require intubation and invasive ventilation. Asthma deaths related to heroin use mainly occurred following an intravenous injection (especially in the case of overdose), but also following heroin use by nasal (sniff) or pulmonary route.

Conclusion > Heroin use may be responsible for asthma onset, acute asthma exacerbations (which may require intubation and invasive ventilation) or deaths related to asthma. Heroin use must be sought in case of asthma exacerbation in young persons and practitioners must help heroin users to stop their consumption.

Points clés à retenir

- La proportion de consommateurs d'héroïne est plus élevée chez les asthmatiques.
- La prévalence de l'asthme et de l'hyperréactivité bronchique est plus importante chez les consommateurs d'héroïne.
- L'observance du traitement de l'asthme est moins bonne chez les consommateurs d'héroïne.
- L'usage d'héroïne, notamment par voie pulmonaire (inhalation), peut favoriser le développement de l'asthme, avec une relation temporelle entre le début de la consommation et l'apparition de l'asthme.
- Il existe une association positive entre l'usage d'héroïne inhalée et les exacerbations d'asthme.
- En cas d'exacerbation d'asthme, les consommateurs d'héroïne sont plus souvent admis en soins intensifs et intubés, avec un recours plus fréquent à une ventilation invasive.
- Les décès par asthme chez les héroïnomanes surviennent principalement après injection intraveineuse (notamment en cas de surdose), mais aussi après une utilisation par voie nasale ou pulmonaire.

Introduction

L'asthme est une des principales sources de dépense de santé en France car la morbidité associée est très lourde [1]. Sa prévalence en France, de 6 à 7 % chez l'adulte, a doublé au cours des vingt dernières années [2]. La Société de pneumologie de langue française (SPLF), dans la mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents, recommande de prendre en charge de façon optimale les comorbidités associées [1,3]. Le tabagisme et la consommation d'autres substances psychoactives (SPA), dont l'héroïne, en font partie [4]. La consommation de SPA est une des causes d'exacerbation d'asthme [5]. En France, la prévalence de l'expérimentation d'héroïne est de 1,5 % (légère hausse par rapport à 2010 : 1,3 %) dans l'ensemble des 18-64 ans (2,5 % parmi les hommes et 0,6 % parmi les femmes) [6]. Reynaud et al. [7] ont montré que l'héroïne et la cocaïne étaient les deux SPA considérées comme les plus dangereuses pour la santé des consommateurs et pour la société, avec toutefois une surestimation de la perception des risques par la population générale, comparativement aux usagers de

TABLEAU I

Complications respiratoires liées à la consommation d'héroïne (modifié d'après Tomashefski et al. [11] et Mégarbane et al. [12])

Complications
Voies aériennes
Asthme (exacerbations)
Dilatation des bronches (séquelle d'un œdème pulmonaire)
Parenchyme
Pneumopathie d'inhalation (par troubles de la conscience et/ou effet émettant des opiacés)
Pneumopathie infectieuse (en rapport ou non avec une infection par le VIH)
Œdème pulmonaire (cardiogénique ou non cardiogénique)
Pneumopathie d'hypersensibilité
Pneumopathie aiguë à éosinophiles
Granulomatose à corps étrangers
Hémorragie alvéolaire
Emphysème
Vaisseaux
Hypertension artérielle pulmonaire
Plèvre
Barotraumatisme (pneumothorax, pneumomédiastin, etc.)

SPA et aux experts [8]. La mortalité des sujets dépendants aux opiacés est de 1 à 3 % des patients par an (soit 6 à 20 fois plus élevée qu'en population générale). Les opiacés restent les principales substances à l'origine des décès par surdose [9]. L'héroïne peut être responsable de complications pulmonaires parmi lesquelles figure l'asthme [10-12] (tableau I).

L'héroïne

Pharmacologie et pharmacocinétique

Les opiacés regroupent l'ensemble des dérivés de l'opium extraits du pavot (*Papaver somniferum*). Certains sont naturels (morphine, codéine) et d'autres hémi-synthétiques (héroïne). L'héroïne (diamorphine ou diacétylmorphine) est le dérivé diacétylé de la morphine. Elle est utilisée sous forme de sel, en général le chlorhydrate soluble dans l'eau et pouvant être injecté par voie intraveineuse (IV). Elle peut également être préparée sous forme de base libre (*freebase*), plus adaptée à la consommation par voie nasale ou pulmonaire. L'héroïne se présente au consommateur sous forme d'une poudre brune (râbla) ou blanche pouvant contenir des produits de coupe

ajoutés au produit de base, le plus souvent afin d'en augmenter le poids. Les produits de coupe comportent les diluants (lactose, saccharose, amidon, etc.) et les adjuvants, substances pharmacologiquement actives (comme la caféine et le paracétamol) qui renforcent les effets de l'héroïne inhalée en favorisant sa diffusion dans les poumons [13,14]. Enfin, des impuretés comme le talc peuvent avoir une toxicité pulmonaire (granulomatose au talc) [15,16]. En France, la pureté de l'héroïne vendue dans la rue est comprise entre 8 et 15 % en héroïne base, avec des extrêmes allant de 6 à 50 % [17]. La demi-vie de l'héroïne est comprise entre 3 et 10 minutes. Elle est métabolisée au niveau hépatique en 6-monoacétylmorphine (6-MAM), puis en morphine dont la demi-vie varie entre 1,5 heure et 4 heures [18]. Après injection IV, la concentration sanguine maximale d'héroïne est atteinte en 5 mn et diminue très rapidement [19]. Par voie nasale ou pulmonaire, la concentration sanguine maximale est atteinte en 2 à 15 mn. Les dépistages immunologiques urinaires ne retrouvent pas l'héroïne, de demi-vie trop brève, mais décèlent la 6-MAM jusqu'à 7 heures après la dernière prise d'héroïne ainsi que la morphine jusqu'à 3 jours après la dernière prise [20].

Modes de consommation

L'héroïne peut être inhalée (« chasser le dragon »), consommée par voie nasale (*sniff*) ou IV [21]. La voie IV expose le sujet au risque de lésions veineuses, d'abcès, de nécrose aux points d'injection, d'endocardite, de septicémie, de glomérulonéphrite et de rhabdomyolyse. Le partage du matériel d'injection expose au risque de transmission du VIH, de l'hépatite B ou C, du tétanos ou de la tuberculose. Le risque de surdose et de décès est maximal avec la voie IV, le sujet ne pouvant plus contrôler la situation une fois sa dose injectée. L'inhalation consiste à placer la poudre d'héroïne sur un support en métal (aluminium), puis à la chauffer avec un briquet placé sous le support ; en fondant, la poudre dégage une vapeur que l'utilisateur inhale avec une paille placée dans sa bouche. La vapeur, en pénétrant dans les alvéoles pulmonaires, provoque un effet psychique immédiat et intense. Cette voie d'administration limite le risque de surdose mortelle (le sujet ne maîtrisant plus suffisamment ses gestes pour continuer à inhaler) et celui de transmission des infections. La prise nasale (*sniff*) consiste à aspirer par la narine la poudre d'héroïne à l'aide d'une paille ou d'un billet de banque roulé [13].

Effets de la consommation d'héroïne

Les récepteurs opiacés cérébraux

L'héroïne passe très rapidement la barrière hématoencéphalique (15 à 20 s) [22] et se fixe sur les récepteurs opiacés μ cérébraux et, de façon moins importante, sur les récepteurs opiacés δ [23]. L'action agoniste des récepteurs μ induit les effets observés cliniquement : euphorie, analgésie centrale, suppression du réflexe de toux, dépression respiratoire, myosis, ralentissement de la motilité intestinale, parfois hypotension

TABLEAU II

Critères du sevrage des opiacés selon le DSM-5 [27] (d'après Laqueille X. et Dervaux A. [9])

Au moins trois signes parmi les suivants, survenant après l'arrêt de la consommation d'opiacés ou l'administration d'antagonistes opiacés

Humeur dysphorique, irritabilité
 Nausées, vomissements
 Douleurs musculaires (lombaire et membres inférieurs)
 Larmolement, rhinorrhée
 Mydriase, piloérection, sueurs
 Diarrhée, avec douleurs intestinales
 Bâillements
 Fièvre (sevrage sévère)
 Insomnie

artérielle et bradycardie [20,21,24]. Ces effets sont supprimés par les antagonistes des récepteurs opiacés (comme la naloxone et la naltréxone) [21,25].

Tolérance

L'activation continue des récepteurs opiacés provoque une modification de leur efficacité expliquant le phénomène de tolérance. Celle-ci est réduite de façon importante après quelques jours d'abstinence. Ainsi, après une période d'abstinence, la reprise d'une dose d'héroïne que le consommateur pensait être sans risque peut provoquer un décès par surdose [26].

Dépendance

La consommation répétée d'héroïne provoque une dépendance physique. Les signes du sevrage à l'héroïne selon le DSM-5 [27] figurent dans le *tableau II*. Les premiers signes apparaissent 4 à 12 heures après la dernière prise d'héroïne, en moyenne vers la 8^e heure [28]. Le sevrage atteint son intensité maximale après 24 à 72 heures. Après plusieurs années, la consommation d'héroïne (comme celle d'autres SPA) peut devenir une maladie chronique avec alternances de périodes d'abstinence et de rechutes [29].

Méthode

Objectif

L'objectif de cette revue systématique de la littérature est d'étudier la relation entre la consommation d'héroïne et l'asthme ainsi que les éventuelles difficultés diagnostiques.

Sélection des études

Une recherche sur Medline[®] a été réalisée sur la période 1980-2017 en utilisant les mots-clés anglais suivants : « asthma » ou « bronchospasm » et « heroin » ou « opiate » ou « opiates », avec les limites « Title/Abstract ». Les critères d'éligibilité étaient :

- articles en langues anglaise ou française ;
- rapports de cas cliniques, études transversales, cas-témoins ou longitudinales (rétrospectives ou prospectives) ;

- consommation d'héroïne par voie pulmonaire (inhalisée), nasale (sniffée) ou IV ;
- consommation d'héroïne exclusive ou associée à d'autres SPA. Ont été exclus les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ou le français, une consommation d'héroïne par ingestion exclusive ; une consommation de SPA sans usage d'héroïne. L'extraction des données a permis d'identifier 97 citations. Soixante-sept publications ont été retenues après une première sélection, basée sur le titre, les mots-clés et la lecture de l'abstract. La sélection finale basée sur une double lecture (MU et JP) des articles entiers a retenu 23 publications (*figure 1*).

Données extraites

Les données extraites pour les rapports de cas étaient : l'âge, le sexe, le mode de consommation de l'héroïne (inhalisée, sniffée ou injectée par voie IV), l'ancienneté de la consommation, la consommation éventuelle d'autres SPA, les symptômes cliniques actuels, le délai entre le début de la consommation d'héroïne et l'apparition des symptômes, le traitement proposé (traitement médicamenteux exclusif, intubation et ventilation assistée (invasive ou non invasive) et l'évolution (favorable ou fatale).

Concernant les autres études, les données extraites étaient le type d'étude (transversale, cas-témoins, longitudinale : rétrospective ou prospective), l'effectif, l'âge, le sex-ratio, la population étudiée, le mode de consommation de l'héroïne, la consommation éventuelle d'autres SPA et les principaux résultats.

Résultats

Rapports de cas cliniques

Les cas publiés correspondent à 7 articles regroupant 21 patients sont résumés dans le *tableau III* [30-35]. Pour l'ensemble des 21 patients, l'âge moyen était de 28 ans (19 à 46 ans) et le sex-ratio de 2,5 (71,5 % d'hommes). La moitié des sujets avait des antécédents d'asthme. L'héroïne était le plus souvent inhalée (71,4 %), plus rarement sniffée (19 %) ou injectée par voie IV (9,5 %). Les SPA associées étaient le tabac (81 %), le cannabis (38 %), l'alcool (4,7 %) et la cocaïne (4,7 %). Une insuffisance respiratoire aiguë souvent associée à un arrêt cardiorespiratoire nécessitant une ventilation invasive était notée dans 57 % des cas. L'évolution était favorable sous traitement médical exclusif ou après une ventilation invasive ; elle était fatale chez trois patients (14,3 %) [32,33]. Deux sujets avaient eu une autopsie retrouvant des bouchons muqueux intrabronchiques diffus et une inflammation de la muqueuse bronchique. Chez le patient de Merigian et Blaho [33], il était également noté une quantité importante de liquide hémorragique mousseux au niveau du parenchyme pulmonaire pouvant faire évoquer un œdème aigu du poumon (OAP) associée.

Études transversales, cas-témoins et longitudinales

Seize études ont été analysées (*tableau IV*).

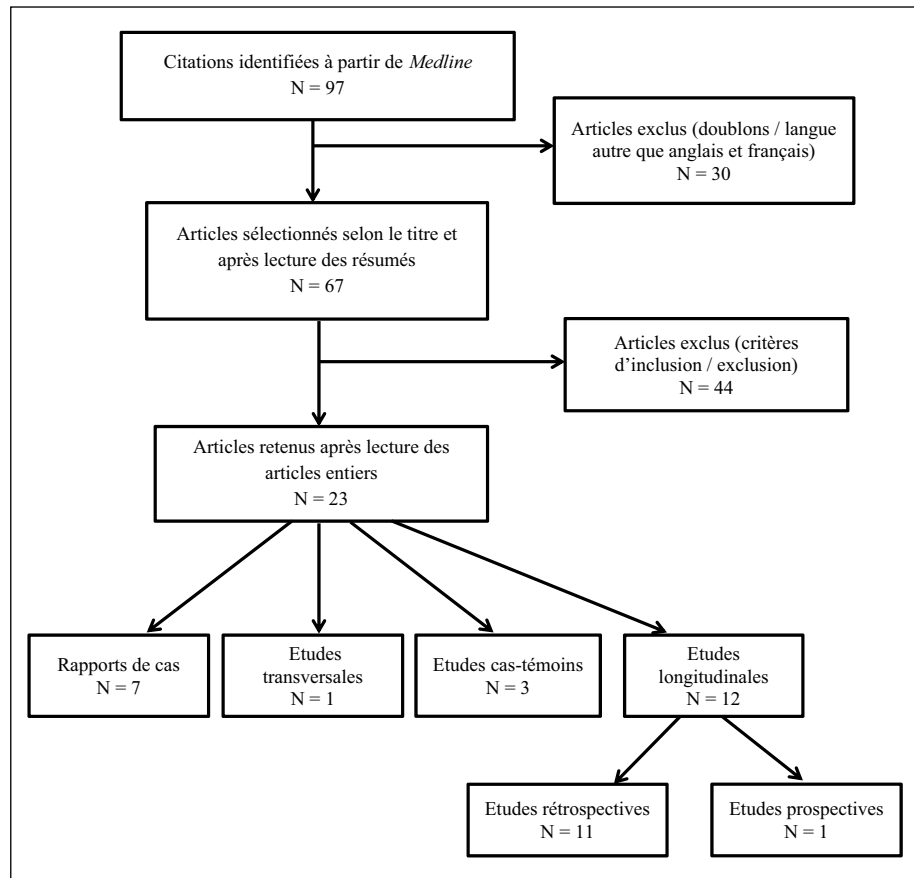


FIGURE 1
Diagramme de sélection des articles

Études de prévalence

Gaeta et al. [36] notaient une prévalence de l'inhalation de SPA (cannabis, cocaïne et/ou héroïne) plus élevée (82 %) chez les asthmatiques que chez les témoins (55 %) ; OR = 3,68 ; $p < 0,024$. D'autre part, une étude espagnole [37] constatait une prévalence de l'asthme plus élevée chez les sujets inhalant un mélange d'héroïne et de cocaïne que chez les témoins (22,02 % vs. 8,19 % ; $p < 0,01$).

Relation temporelle entre l'usage d'opiacés et l'asthme

Une étude menée chez des sujets asthmatiques [38] retrouvait une relation temporelle entre l'usage d'opiacés et l'asthme (asthme débutant avec l'usage des opiacés) dans 28 % des cas. Cette proportion était nettement plus élevée chez les femmes (44 %) que chez les hommes (17 %). De même, dans l'étude espagnole [37], le début de l'asthme coïncidait avec le début de l'inhalation du mélange d'héroïne et de cocaïne chez 31,4 % des sujets.

Usage d'héroïne et exacerbation de l'asthme

Choi et al. [39] ont constaté une association positive entre usage d'héroïne inhalée et exacerbation de l'asthme : OR = 7,0 (IC95 % : 4,7-10,4) ; $p < 0,001$; association non retrouvée pour l'héroïne injectée en IV : OR = 1,2 (IC95 % : 0,3-4,9) ; $p = 0,68$.

Opinion des usagers d'héroïne

Parmi les patients admis en soins intensifs pour asthme sévère, 56 % d'entre eux déclaraient que la consommation d'héroïne déclenchait ou aggravait leur asthme [40]. Dans une étude [41] réalisée chez des sujets qui sniffaient de l'héroïne et se présentaient aux urgences pour asthme, la majorité d'entre eux (77 %) pensait que l'usage d'héroïne aggravait leur asthme.

Observance du traitement de l'asthme

Au cours des maladies chroniques comme l'asthme ou les addictions, la mauvaise observance du traitement est la principale cause d'échec thérapeutique [5,42]. Doshi et al. [43] ont montré que, comparativement aux sujets consommant de

TABLEAU III
Asthme lié à l'usage d'héroïne : rapports de cas cliniques

Auteur Année - Pays	Sexe Âge (années)	Mode de consommation de l'héroïne SPA associées	Antécédent d'asthme Délai entre le début de la consommation d'héroïne et l'apparition des symptômes	Signes cliniques DEP (si disponible)	Évolution
Anderson [30] 1986 - Royaume-Uni					
Cas 1	F - 21	IV Autres SPA : ND	Non 6 mois	Dyspnée sévère, sifflements thoraciques ; DEP : 60 L/mn	Rapidement favorable (BD et corticothérapie IV)
Cas 2	F - 20	IV Autres SPA : ND	ND Dès le début de la consommation IV	Toux, expectoration muco-purulente, dyspnée, sifflements thoraciques (depuis 1 mois) ; DEP : 100 L/mn	Rapidement favorable (BD et corticothérapie orale)
Oliver [31] 1986 - Royaume-Uni					
Cas 1	H - 27	Inhalation (depuis 1 an) Autres SPA : 0	Non	Dyspnée d'aggravation rapide, sifflements thoraciques (depuis 7 j.) ; DEP : 170 L/mn	Rapidement favorable (BD en nébulisation)
Cas 2	H - 26	Inhalation Autres SPA : tabac	Asthme dans l'enfance Délai : ND	Dyspnée, râles sibilants ; DEP : 180 L/mn	Rapidement favorable (BD et corticothérapie [voie : ND])
Cas 3	H - 32	Inhalation (depuis 4 mois) Autres SPA : tabac, cannabis	Non Délai : ND	Dyspnée intense, cyanose (depuis le réveil) ; DEP non mesurable	Rapidement favorable sous BD
Hughes et Calverley [32] 1988 - Royaume-Uni					
Cas 1	F - 19	Inhalation Autres SPA : tabac	Asthme de l'enfance réapparu depuis 2 ½ ans Délai : 6 mois	Bronchospasme sévère avec arrêt cardiorespiratoire et convulsions	Défavorable : décès malgré la réanimation
Cas 2	H - 23	Inhalation (depuis 6 ans) Autres SPA : tabac	Asthme aigu grave il y a 3 mois Délai : 4 ans	Arrêt cardiorespiratoire, fibrillation ventriculaire	Défavorable : décès malgré la réanimation
Cas 3	F -17	Inhalation (depuis 1 ½ an) Autres SPA : tabac	Asthme depuis l'âge de 3 ½ ans	IRA, sifflements thoraciques (1 ½ h après l'inhalation d'héroïne) ; DEP : non mesurable. Syndrome de sevrage aux opiacés 24 h après l'admission	Favorable en 48 h. (après ventilation invasive)
Merigian et Blaho [33] 1995 - États-Unis					
	H-35	Voie nasale (<i>sniff</i>) (depuis 6 mois) Autres SPA : tabac, alcool, cannabis, cocaïne	Asthme et rhinite allergique depuis plusieurs années A eu 24 épisodes d'exacerbation d'asthme (6 derniers mois)	Dyspnée, sifflements thoraciques, coma	Défavorable : décès malgré la réanimation

TABLEAU III (Suite).

Auteur Année - Pays	Sexe Âge (années)	Mode de consommation de l'héroïne SPA associées	Antécédent d'asthme Délai entre le début de la consommation d'héroïne et l'apparition des symptômes	Signes cliniques DEP (si disponible)	Évolution
Cygan [34] 2000 - États-Unis					
Cas 1	F - 30	Voie nasale (<i>sniff</i>) Autres SPA : 0	Oui Délai : ND	Dyspnée aiguë, sibilants diffus, IRA avec arrêt cardiorespiratoire	Favorable en 10 j. (après ventilation invasive)
Cas 2	F - 36	Voie nasale (<i>sniff</i>) Autres SPA : tabac	Oui Délai : ND	Dyspnée aiguë, sibilants diffus, IRA avec arrêt cardiorespiratoire	Favorable en 14 j. (après ventilation invasive)
Cas 3	H - 46	Voie nasale (<i>sniff</i>) Autres SPA : tabac, cocaïne	Oui Délai : ND	Dyspnée aiguë, sibilants diffus, IRA	Favorable en 5 j. (après ventilation invasive)
Cas 4	H - 26	Inhalation Autres SPA : tabac	Oui Délai : ND	Dyspnée aiguë, sibilants diffus, IRA	Favorable en 9 j. (après ventilation invasive)
Cas 5	H - 39	Inhalation Autres SPA : tabac	Oui Délai : ND	Dyspnée aiguë, sibilants diffus, IRA	Favorable en 9 j. (sans ventilation assistée)
Moreau [5] 2015 - France					
	H - 41	Inhalation Autres SPA : tabac (sevré)	Asthme depuis l'enfance Une exacerbation par mois depuis 2 ans	Asthme non contrôlé malgré un traitement inhalé et systémique (montelukast et prednisolone)	Favorable : prise en charge pneumologique (modification du traitement de l'asthme) et addictologique (sevrage complet avec TCC et buprénorphine)
del los Santos-Sastre [35] 1986 - Espagne					
Série de 6 cas	H : 100 % Âge : 22 à 28 ans	Inhalation Autres SPA : tabac, cannabis (tous les sujets)	Non Délai : quelques jours à 18 mois	Dyspnée, sifflements thoraciques (apparus après le début de l'usage d'héroïne)	Favorable sous traitement médicamenteux ambulatoire

SPA : substance psychoactive ; H : homme ; F : femme ; H/F : sex-ratio ; DEP : débit expiratoire de pointe ; IRA : insuffisance respiratoire aiguë ; IV : intraveineuse ; BD : bronchodilatateurs ; TCC : thérapies cognitives et comportementales ; ND : non disponible.

l'héroïne et/ou de la cocaïne, l'observance thérapeutique était meilleure chez ceux n'en utilisant pas, avec une prise plus fréquente de la corticothérapie inhalée (48,9 % vs. 32,9 % ; $p < 0,003$) ou systémique (28,6 % vs. 15,3 % ; $p < 0,003$). De plus, ceux qui en consommaient avaient moins souvent un médecin traitant (50,6 % vs. 68,9 % ; $p = 0,007$). Enfin, une étude [44] réalisée aux États-Unis chez des collégiens et des lycéens s'est intéressée à l'utilisation inadaptée des antiasthmatiques inhalés. L'utilisation de ces médicaments chez des sujets qui n'ayant jamais eu de prescription médicale était plus

fréquente chez les consommateurs de SPA : tabac (OR = 5,8 ; $p < 0,001$), alcool (OR = 7,8 ; $p < 0,001$), cannabis (OR = 6,1 ; $p < 0,05$), autres SPA illicites (OR = 10,0 ; $p < 0,001$).

Recours aux soins et admissions en soins intensifs

En cas d'exacerbation d'asthme, les consommateurs de SPA s'adressent plus fréquemment aux services d'urgences qu'aux structures de soins externes [45] et sont plus souvent admis en soins intensifs que les non utilisateurs [5]. D'autre part, les patients admis en soins intensifs pour un asthme sévère ont

TABLEAU IV

Asthme lié à l'usage d'héroïne : études transversales, cas-témoins et longitudinales

Auteur Pays - Année	Effectif	Âge - sexe	SPA utilisée(s) et mode de consommation	Résultats
Étude transversale				
Boyd [44] États-Unis - 2006	Étude sur Internet <i>n</i> = 1017	Âge : 6 à 11 ans H/F : 1	SPA licites ou illicites	Prise de médicaments antiasthmatiques inhalés (chez des sujets qui n'ayant jamais eu de prescription médicale) plus fréquente chez les consommateurs de SPA : tabac (OR = 5,8 ; <i>p</i> < 0,001), alcool (OR = 7,8 ; <i>p</i> < 0,001), cannabis, (OR = 6,1 ; <i>p</i> < 0,05), autres SPA illicites (OR = 10,0 ; <i>p</i> < 0,001)
Études cas-témoins				
Gaeta [36] États-Unis - 1996	Cas (sujets asthmatiques) : <i>n</i> = 100 Témoins (sujets non asthmatiques) : <i>n</i> = 100	Âge moyen : 35 ans H/F : 0,96	Cannabis, cocaïne, héroïne (inhalation)	Proportion plus importante de sujets inhalant des SPA dans le groupe avec asthme que dans le groupe témoin : 82 % vs. 55 % (OR = 3,68 ; <i>p</i> < 0,024)
Boto de los Bueis [37] Espagne - 2002	Cas (sujets inhalant un mélange d'héroïne et de cocaïne) : <i>n</i> = 91 Témoins (sujets non-consommateurs de SPA) : <i>n</i> = 122	Âge moyen : 30,7 ans H/F : 2,6	Mélange d'héroïne et de cocaïne (inhalé)	Prévalence de l'asthme (22,02 % vs. 8,19 % ; <i>p</i> < 0,01) et de l'HRB (24,4 % vs. 15,6 % ; <i>p</i> < 0,0001) plus élevée chez les sujets inhalant le mélange d'héroïne et de cocaïne que chez les témoins Début de l'asthme coïncidant avec le début de l'inhalation du mélange d'héroïne et de cocaïne chez 31,4 % des sujets
Krantz [40] États-Unis - 2003	Cas (sujets admis en soins intensifs pour asthme sévère) : <i>n</i> = 84 Témoins (sujets admis en soins intensifs pour acidocétose diabétique) : <i>n</i> = 42	Âge moyen : 35 ans H/F : 1,8	Héroïne sniffée	Prévalence de l'usage d'héroïne et de la positivité des tests urinaires pour les opiacés plus élevée chez les cas que chez les témoins (41,3 % vs. 12,5 % ; <i>p</i> = 0,006 et 60 % vs. 7 % ; <i>p</i> = 0,001, respectivement)
Études rétrospectives				
Ghodse et Myles [38] Royaume-Uni - 1987	<i>n</i> = 2276 (consommateurs d'opiacés)	Âge : ND H/F : 3	Héroïne injectée IV (87 %) ou inhalée (13 %)	Prévalence de l'asthme : 5 % [H : 4 % ; F : 7 %] Relation temporelle entre usage d'héroïne et asthme chez 28 % des sujets [H : 17 % ; F : 44 %]
Levenson [51] États-Unis - 1996	<i>n</i> = 102 (cas d'asthme fatal)	Âge moyen : 28 ans H/F : 1,2	Cocaïne, opiacés	Analyses toxicologiques positives pour les SPA dans 31,5 % des cas de décès attribués à un asthme
Weitzman [52] États-Unis - 1998	<i>n</i> = 63 (cas d'asthme fatal autopsiés)	Âge : 15 à 54 ans H : 100 %	Opiacés, cocaïne, cannabis, alcool	17,5 % des sujets décédés d'asthme étaient des utilisateurs (actuels ou anciens) de SPA et 12,7 % avaient une analyse toxicologique positive pour les SPA
Levine [46] États-Unis - 2005	<i>n</i> = 152 (sujets hospitalisés pour une exacerbation d'asthme)	Âge moyen : 43,2 ans H/F : 0,6	Héroïne, cocaïne	Consommateurs de SPA plus souvent intubés que les non-consommateurs : Héroïne (17,0 % vs. 2,3 % ; <i>p</i> = 0,0036) Cocaïne (21,4 % vs. 2,3 % ; <i>p</i> = 0,0006)
Baxter [45] États-Unis - 2008	<i>n</i> = 29 936 (appels d'urgences pour asthme pendant 1 an)	Âge : 18-64 ans H/F : 0,2	Alcool, cocaïne, opiacés	Les consommateurs de SPA s'adressent plus fréquemment aux services d'urgences qu'aux services de soins externes en cas d'exacerbation d'asthme

TABLEAU IV (Suite).

Auteur Pays - Année	Effectif	Âge - sexe	SPA utilisée(s) et mode de consommation	Résultats
Mohiuddin [54] États-Unis - 2012	n = 22 (sujets décédés en dehors d'un hôpital et ayant eu une autopsie)	Âge moyen : 32 ans H/F : 1	Tabac, alcool, SPA illicites	Consommation de tabac, d'alcool ou de SPA illicites chez 59 % des sujets Examen histologique des poumons : augmentation des polynucléaires éosinophiles et diminution des polynucléaires neutrophiles
Tataris [48] États-Unis - 2013	n = 21 (sujets suspects d'avoir un bronchospasme induit par les opiacés et ayant reçu une nébulisation de naloxone aux urgences)	Âge : ND H + F (% : ND)	Héroïne (sniffée ou inhalée)	Effets sur l'asthme de la nébulisation de naloxone seule ou associée à un traitement bronchodilatateur : Amélioration clinique : 68 % Absence d'amélioration clinique : 21 % Aggravation (sans nécessiter d'intubation) : 10 %
Doshi [43] États-Unis - 2014	n = 218 (hospitalisations pour exacerbation aiguë d'asthme)	Âge moyen : 43,9 ans H/F : 1,7	Héroïne, cocaïne	Chez les consommateurs de SPA (vs. non-consommateurs) : pourcentage plus élevé : d'admission en soins intensifs (54,1 % vs. 38,3 % ; p < 0,05), d'intubation (56,5 % vs. 29,3 % ; p < 0,001), de recours à la ventilation invasive (35,3 % vs. 23,3 % ; p = 0,05), sans différence significative pour le recours à la VNI (43,5 % vs. 45,9 % ; p = 0,735)
Doshi [47] États-Unis - 2014	n = 218 (patients avec un diagnostic de sortie d'exacerbation d'asthme)	Âge moyen : 48,3 ans H/F : 0,78	Héroïne, cocaïne	Augmentation de la prévalence de la consommation d'héroïne chez des patients ayant nécessité une ventilation invasive (vs. ceux n'en ayant pas nécessité) : 40 % vs. 25,9 % ; OR = 1,90 ; IC95 % (1,01-3,56) ; p = 0,043
Hlavaty [53] États-Unis-2015	n = 94 (autopsies de sujets asthmatiques décédés subitement)	Âge moyen : 34,6 ans H/F : 1,2	Opiacés	Asthme mentionné comme cause du décès dans 72 % des cas. Analyse toxicologique sanguine positive pour les opiacés dans 10,6 % des cas
Choi [39] États-Unis - 2015	n = 11 397 (sujets hospitalisés en médecine interne)	Âge moyen : 51ans H/F : 1,4	SPA autres que l'alcool (héroïne inhalée : 3,0 % ; injectée IV : 0,9 %)	Association positive entre usage d'héroïne inhalée et exacerbation d'asthme : OR = 7,0 (IC95 % : 4,7-10,4) ; p < 0,001 ; association non retrouvée pour l'héroïne injectée IV : OR = 1,2 (IC95 % : 0,3-4,9) ; p = 0,68
Étude prospective				
Weeks [41] États-Unis - 2016	Étude pilote n = 30 (sujets admis aux urgences pour asthme)	Âge moyen : 47,5 ans H/F : 0,43	Héroïne : sniffée (93 %) ou injectée IV (7 %)	77 % des sujets pensent que l'héroïne aggrave leur asthme 90 % disent qu'un professionnel de santé (médecin ou infirmière) leur a déjà expliqué que l'héroïne pouvait provoquer une exacerbation de leur asthme

SPA : substance psychoactive ; H : homme ; F : femme ; H/F : sex-ratio ; HRB : hyperréactivité bronchique ; IV : intraveineuse ; VNI : ventilation non invasive ; ND : non disponible.

une consommation déclarée d'héroïne plus fréquente (41,3 % vs. 12,5 % ; p = 0,006) et ont des tests urinaires pour les opiacés plus souvent positifs que ceux admis pour acidocétose diabétique (60 % vs. 7 % ; p = 0,001) [40]. Dans le travail de Levine

et al. [46], les consommateurs d'héroïne étaient plus souvent intubés que les non-consommateurs (17,0 % vs. 2,3 % ; p = 0,0036). Chez des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme, Doshi et al. [47] retrouvaient un recours plus fréquent

à la ventilation invasive chez les consommateurs d'héroïne (40 % vs. 25,9 % ; OR = 1,90 (IC95 % : 1,01-3,56) ; $p = 0,043$). De même, un autre travail de Doshi et al. [43], réalisé également chez des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme, montrait que, comparativement aux non-consommateurs de SPA, ceux utilisant de l'héroïne et/ou de la cocaïne étaient plus souvent admis en soins intensifs (54,1 % vs. 38,3 % ; $p < 0,05$), plus fréquemment intubés (56,5 % vs. 29,3 % ; $p < 0,001$) avec un recours plus fréquent à une ventilation invasive (35,3 % vs. 23,3 % ; $p = 0,05$).

Effets des nébulisations de naloxone

Une étude [48] s'est intéressée aux effets de la nébulisation de naloxone (antagoniste des récepteurs opiacés) administrée au service des urgences chez des sujets conscients suspects d'avoir un bronchospasme induit par les opiacés. Une amélioration clinique après nébulisation de naloxone seule ou associée à un traitement bronchodilatateur (albutérol et/ou bromure d'ipratropium) était notée chez 68 % des patients. En revanche, 21 % d'entre eux ne présentaient pas d'amélioration clinique et 10 % des sujets avaient une aggravation de leur état clinique (sans toutefois nécessiter d'intubation).

Mortalité

Les décès provoqués par l'héroïne surviennent principalement après un usage par voie IV, mais aussi par voie nasale ou pulmonaire [49,50]. Dans l'étude de Levenson et al. [51] concernant 102 décès attribués à un asthme, l'analyse toxicologique sanguine était positive dans 31,5 % des cas pour des SPA et dans 9 % des cas pour les opiacés. Une autre étude [52] concernait 63 sujets décédés d'asthme ayant eu une autopsie. Une consommation actuelle ou ancienne de SPA était notée chez 17,5 % des sujets et l'analyse toxicologique sanguine était positive pour les SPA les plus souvent utilisée (alcool, cannabis, cocaïne, opiacés) dans 12,7 % des cas. Dans le travail de Hlavaty et al. [53], une autopsie avait été réalisée chez 94 sujets décédés subitement. Dans 72 % des cas, l'asthme était mentionné comme cause du décès. Dans 29,4 % des cas, l'analyse toxicologique sanguine était positive pour des SPA dont les opiacés (10,6 % des cas). Enfin, l'étude de Mohiuddin et al. [54] concernait 22 sujets décédés d'asthme en dehors d'un hôpital et ayant eu une autopsie. Une consommation de tabac, d'alcool ou de SPA illicites était notée chez 59 % des sujets.

Fonction respiratoire et consommation d'héroïne

Escamilla et al. [55] ont étudié la fonction respiratoire de 107 sujets consommant de l'héroïne par voie IV (dont 57 étaient séropositifs pour le VIH). Il était noté une diminution du transfert du monoxyde de carbone (TLCO) chez 40 % des héroïnomanes, sans différence significative selon le statut sérologique pour le VIH. Un syndrome obstructif était noté chez 18 % des sujets séronégatifs (VEMS/CV : $63,8 \pm 2,5$ %) et chez 9 % des sujets séropositifs (VEMS/CV : $61 \pm 3,6$ %). D'autre part, une étude espagnole [37] constatait une prévalence de l'hyperréactivité

bronchique (HRB) plus élevée chez les sujets inhalant un mélange d'héroïne et de cocaïne que chez les témoins (44,4 % vs. 15,6 % ; $p < 0,0001$).

Discussion

Limites de cette revue générale

La technique de recueil de la littérature a reposé sur le moteur de recherche le plus efficace (Medline[®]) mais qui surreprésente les publications en langue anglaise. Il paraît toutefois légitime de penser que le biais de publication ainsi constitué est d'ampleur limitée, compte tenu du sujet traité. Notre recherche portait sur la période 1980-2017 et seuls les articles en langues anglaise ou française, les rapports de cas cliniques, les études transversales, cas-témoin et longitudinales (rétrospectives ou prospectives) concernant la consommation d'héroïne inhalée, sniffée ou injectée par voie IV étaient sélectionnées. Il n'a pas été effectué de recherche dans la littérature « grise ».

Physiopathologie

Des récepteurs opiacés μ ont été retrouvés au niveau des voies aériennes du rat et des bronches humaines isolées [56]. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été évoqués pour expliquer l'apparition ou l'aggravation de l'asthme chez les consommateurs d'héroïne (tableau V).

Libération d'histamine d'origine non allergique

Les opiacés provoquent une libération de médiateurs inflammatoires préformés, notamment d'histamine par dégranulation des mastocytes. Il s'agit d'un mécanisme direct, non allergique. Il en résulte une bronchoconstriction et un œdème de la muqueuse bronchique [32,43,47,57,58]. D'autre part, Doenicke et al. [59] ont montré que l'injection IV de morphine à des sujets sains provoquait une augmentation des concentrations plasmatiques d'histamine 5 minutes après l'injection de morphine, avec pour conséquence une augmentation de la perméabilité capillaire et une vasodilatation pouvant être à l'origine d'un OAP. Enfin, en cas de mort subite chez des usagers d'héroïne, il a été observé une libération importante de bêta-tryptase, une protéase sécrétée par les mastocytes [60].

Mécanisme allergique

Une bronchoconstriction d'origine allergique pourrait également être à l'origine de l'asthme [61,62]. Deux cas d'asthme professionnel ont été décrits chez des préparateurs en pharmacie manipulant de la poudre de morphine pure [63]. Chez l'un des sujets, le test de provocation nasal et bronchique à la morphine entraînait des symptômes cliniques de rhinite et d'asthme, avec diminution du VEMS. Le lavage nasal après le test de provocation ramenait un liquide riche en polynucléaires basophiles et éosinophiles. Pour del los Santos-Sastre et al. [35], un mécanisme allergique à IgE semble peu probable, les taux sanguins d'IgE étant normaux.

TABLEAU V

Mécanismes physiopathologiques des exacerbations d'asthme liées à la consommation d'opiacés

Mécanisme	Conséquences
Mécanisme direct (non allergique)	
Libération de médiateurs inflammatoires préformés, notamment d'histamine par dégranulation des mastocytes	Bronchoconstriction Augmentation de la perméabilité capillaire Vasodilatation Œdème local
Mécanisme allergique	
Anaphylaxie ou hypersensibilité Augmentation des polynucléaires basophiles et éosinophiles	
Inhibition réversible des cholinestérases	
Augmentation des concentrations d'acétylcholine	Bronchoconstriction
Irritation et inflammation non spécifique des voies aériennes	
Agression thermique directe des voies aériennes Irritation de la muqueuse par les impuretés, agents de coupe et vapeurs dégagées par la combustion	Bronchoconstriction Inflammation des voies aériennes
Action sur le système nerveux central	
Dépression respiratoire d'origine centrale	Augmentation de la sévérité des exacerbations de l'asthme Hypoventilation alvéolaire favorisant un arrêt cardiorespiratoire
Diminution de la perception de la dyspnée (au cours des surdoses)	Retard à consulter et retard au traitement Augmentation de la sévérité de l'asthme (risque de décès)

Inhibition réversible des cholinestérases

Les opiacés provoquent une inhibition réversible des cholinestérases pouvant être responsable d'une bronchoconstriction [64].

Irritation et inflammation non spécifique des voies aériennes

L'irritation et l'inflammation non spécifique des voies aériennes liées à la consommation d'héroïne provoquent une HRB, une bronchoconstriction et une majoration de l'inflammation bronchique préexistante. Plusieurs facteurs peuvent être en cause : agression thermique des voies aériennes par les vapeurs dégagées lors de la combustion, irritation de la muqueuse bronchique par les impuretés et/ou les agents de coupe de la poudre d'héroïne [4,5,37,65].

Dépression respiratoire d'origine centrale

Les opiacés peuvent aggraver la sévérité des exacerbations d'asthme en raison de la dépression respiratoire d'origine centrale à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire, favorisant un arrêt cardiorespiratoire précoce [5,32,37,46].

Diminution de la perception de la dyspnée

Lors d'une surdose aux opiacés, l'augmentation de la sévérité de l'asthme pourrait être liée à une diminution de la perception de la dyspnée par le sujet pouvant aboutir à un retard à consulter et donc un retard au traitement [40].

Apport de la tomodensitométrie thoracique

L'examen tomodensitométrique (TDM) du thorax est utile chez l'asthmatique pour préciser la sévérité des lésions bronchopulmonaires. Un travail récent de Wang et al. [66] s'est intéressé aux anomalies des structures anatomiques bronchopulmonaires retrouvées à l'examen TDM du thorax chez des asthmatiques. Il existait au moins une anomalie TDM chez 85,4 % des sujets. Les principales anomalies observées étaient l'épaississement des parois bronchiques (57,2 %), les dilatations bronchiques (51,2 %), les impactions mucoïdes (22 %), l'emphysème pulmonaire (24,4 %), l'aspect en mosaïque (5,7 %) et les atélectasies (1,6 %). D'autre part, il était noté une association significative entre la sévérité de l'asthme et l'augmentation de l'incidence de l'épaississement des parois bronchiques, des dilatations bronchiques et de l'emphysème pulmonaire ($p < 0,05$). Enfin, les impactions mucoïdes, les aspects en mosaïque et les atélectasies étaient essentiellement retrouvées dans les asthmes sévères, avec une incidence respective de 96,3 %, 85,7 % et 100 %. L'examen TDM du thorax est également utile pour rechercher d'autres complications pulmonaires liées à la consommation de SPA et notamment d'héroïne [67-70]. Des lésions emphysemateuses ont été décrites chez les usagers d'héroïne, de cannabis et de tabac. Des lésions bulleuses ont été décrites initialement chez les consommateurs d'héroïne par voie IV chez lesquels il pouvait également exister

une granulomatose à corps étranger, le plus souvent due au talc [71,72]. Plus récemment, des lésions emphysemateuses précoces ont été mises en évidence grâce à la TDM thoracique chez les utilisateurs d'héroïne par voie inhalée [73]. Dans cette étude [73] réalisée chez des fumeurs d'héroïne âgés en moyenne de 41 ans, l'examen TDM du thorax retrouvait des lésions emphysemateuses des lobes supérieurs, moyens et inférieurs ; 47 % des sujets avaient un score d'emphysème dans le lobe supérieur ≥ 3 (25 %-50 % d'emphysème). D'autres lésions thoraciques peuvent être retrouvées chez les consommateurs d'héroïne utilisée seule ou associée à d'autres SPA (cocaïne, cannabis, tabac) :

- nodules pulmonaires (talcose, granulomatose à corps étrangers [talc, cellulose, etc.], embolie septique, infections fongiques, pneumopathie d'hypersensibilité, bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée) ;
- opacités en verre dépoli (œdème pulmonaire, hémorragie intra-alvéolaire, infections opportunistes, talcose) ;
- opacités alvéolaires (pneumopathie infectieuse, pneumopathie d'inhalation, pneumonie à éosinophiles, pneumonie organisée, hémorragie intra-alvéolaire) ;
- épanchements aériens (pneumothorax, pneumomédiastin) ;
- autres lésions (bronchectasies, anévrismes artériels mycotiques, hypertension artérielle pulmonaire).

Infections virales, immunodépression, héroïne et asthme

Les infections des voies respiratoires basses sont fréquentes chez les consommateurs de SPA [10]. Les infections virales sont fréquemment associées aux exacerbations d'asthme [74-76]. Dans une étude [77], les virus respiratoires (*Myxovirus influenzae* A et B, *Myxovirus parainfluenzae*, virus respiratoire syncytial [VRS], adénovirus, rhinovirus, coronavirus) étaient retrouvés chez 34 % des sujets présentant une exacerbation aiguë d'asthme. Dans un autre travail chez des patients hospitalisés pour une exacerbation aiguë d'asthme, une infection virale et/ou bactérienne était retrouvée chez 70 % des patients. Les virus les plus souvent retrouvés étaient les rhinovirus, le VRS, *Myxovirus influenzae* et le métapneumovirus humain (MPVH) ; les bactéries les plus souvent isolées étaient *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* [78]. Chez les toxicomanes non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il existe une diminution des défenses locales lors de l'utilisation répétée de SPA par voie inhalée [79] ou par voie IV [80,81]. Les opiacés diminuent l'efficacité de l'immunité naturelle et acquise avec, comme conséquences, des effets délétères sur l'évolution des infections bactériennes et virales [82]. Chez les consommateurs d'héroïne, il a été noté une diminution significative de la réponse proliférative des lymphocytes T sanguins après stimulation par la phytohématagglutinine ainsi qu'une diminution de leur sécrétion d'IL-2 et d'IFN-gamma [83]. Une étude a montré que les récepteurs D1 de la dopamine du noyau

accumbens, une des structures cérébrales jouant un rôle important dans les phénomènes addictifs, étaient impliqués dans les effets immunosuppresseurs de l'héroïne (diminution de l'activité des cellules *natural killer* (NK) et de la réponse proliférative des lymphocytes T après stimulation par les mitogènes [84].

Difficultés diagnostiques

Asthme et polyconsommation de SPA

L'asthme fait partie des complications pulmonaires associées à usage de tabac et/ou de cannabis (voie inhalée) ainsi que de cocaïne ou d'héroïne (voie IV ou inhalée) [85,86].

Karila et al. [87] ont montré que les consommateurs de SPA fument plus, ont une dépendance tabagique plus importante et sont plus vulnérables aux effets du tabac que les sujets de la population générale. Chez les polyconsommateurs de SPA, il est parfois difficile de faire la part de ce qui revient à l'héroïne lors d'une exacerbation d'asthme.

Tabac et asthme

Le travail de Aanerud et al. [88] résume bien les relations entre tabagisme et asthme chez l'adulte. D'autre part, la revue générale de McLeish et al. [89] montre que le tabagisme est un facteur de risque de développement de l'asthme ; est associé à un mauvais contrôle de l'asthme et enfin, augmente le risque d'exacerbations d'asthme et de mortalité par asthme. L'arrêt du tabac améliore les symptômes cliniques et les paramètres fonctionnels respiratoires.

Cannabis et asthme

Comparativement aux non-consommateurs, il existe une augmentation de la prévalence des sifflements thoraciques chez les fumeurs exclusifs de cannabis et chez les fumeurs de cannabis et de tabac [90-94]. Une étude réalisée en Nouvelle-Zélande [95] retrouve une association positive entre consommation de cannabis et sifflements thoraciques d'une part (OR = 1,3 ; IC95 % : 1,0-1,6) et asthme apparue après l'âge de 16 ans d'autre part (OR = 1,7 ; IC95 % : 1,0-2,9).

Cocaïne et asthme

Plusieurs cas d'asthme provoqué par l'usage de cocaïne ont été décrits [96-99]. Parmi six patients asthmatiques hospitalisés pour une exacerbation sévère survenue après avoir sniffé de la cocaïne ou fumé du crack, trois présentaient une insuffisance respiratoire aiguë ayant nécessité intubation et ventilation assistée. L'évolution était favorable chez tous les sujets [96]. Osborn et al. [98] ont montré que l'usage de cocaïne augmentait le risque de développement ou de recrudescence de l'asthme, avec un OR ajusté sur l'âge et le sexe de 3,28 (IC95 % : 1,26-8,50). Chez des sujets non asthmatiques, l'usage régulier de cocaïne fumée provoque une diminution significative de la conductance spécifique des voies aériennes (SGaw) de $25,4 \pm 6,3$ % à la 5^e minute, alors que la diminution de ce paramètre n'est pas significative avec le chlorhydrate de cocaïne injecté par voie IV et avec le placebo fumé [100].

Patient niant l'usage d'opiacés

En raison du caractère illicite de l'usage des opiacés, un médecin peut se retrouver face à un patient niant un tel usage. Dans cette situation, l'apparition d'un syndrome de sevrage aux opiacés et les dosages urinaires d'opiacés peuvent aider au diagnostic [32,101].

Hétérogénéité des critères diagnostiques de l'asthme

Dans la majorité des études de cette revue, le diagnostic d'asthme reposait sur la présence de symptômes cliniques (dyspnée avec sifflements thoraciques, présence de râles sibilants à l'auscultation pulmonaire). Dans les rapports de cas cliniques, une spirométrie avait été réalisée chez seulement cinq sujets. Chez quatre d'entre eux, il existait un syndrome obstructif mais un test de réversibilité sous bêta-2-adrénergiques n'avait pas été réalisé [30,35]. Chez le patient de Moreau et al. [5], il était observé une réversibilité du syndrome obstructif, avec un VEMS (% de la valeur prédite) de 88 % prébronchodilatateur et de 92 % postbronchodilatateur. Enfin, un des 6 sujets de del los Santos-Sastre [35] avait eu un test d'HRB au carbacol positif (après normalisation de la spirométrie). De même, dans les études transversales, cas-témoins et longitudinales, le diagnostic de l'asthme reposait sur des critères cliniques dans la majorité des études (12/15). Dans les 4 études rétrospectives de dossiers de patients décédés [51-54], le diagnostic reposait sur les données des certificats de décès indiquant que l'asthme était la cause principale du décès. Dans 2 de ces 4 études, l'autopsie retrouvait des signes d'asthme (bouchons muqueux obstruant les lumières bronchiques et inflammation de la muqueuse bronchique) chez 70 % [51] et chez 98 % des sujets [52]. Dans l'étude cas-témoin de Boto de los Bueis [37], les cas avaient une diminution du VEMS significativement plus importante que les témoins (75,4 % vs. 101 % de la valeur prédite ; $p < 0,05$). Un test de réversibilité n'avait pas été réalisé. Enfin, le test d'HRB à la métacholine, réalisé chez tous les sujets, était significativement plus souvent positif chez les cas que chez les témoins (44 % vs. 15,6 % ; $p < 0,0001$).

Pathologies pulmonaires pouvant simuler un asthme chez un consommateur d'héroïne

Certaines pathologies pulmonaires liées à l'usage d'héroïne peuvent s'accompagner de dyspnée, de sifflements thoraciques et de râles sibilants pouvant simuler un asthme.

Œdème aigu du poumon (OAP)

Un OAP concomitant de la consommation d'héroïne, le plus souvent dans un contexte de surdose a été décrit dans plusieurs études [102-104]. L'héroïne est le plus souvent injectée par voie IV, plus rarement sniffée [105]. L'OAP peut être cardiogénique ou plus rarement non cardiogénique. L'OAP cardiogénique est habituellement d'évolution favorable mais des

cas mortels ont toutefois été rapportés [106]. Les OAP non cardiogéniques, également décrits dans un contexte de surdose, sont moins fréquents : 2,1 % [103] à 10,4 % [104] des OAP mais sont le plus souvent d'évolution fatale. L'augmentation de la perméabilité capillaire associée à la libération d'histamine par les mastocytes sous l'effet des opiacés pourrait expliquer ces OAP non cardiogéniques. Dans le cas mortel lié à l'usage d'héroïne sniffée rapporté par Merigian et Blaho [33], l'autopsie retrouvait à la fois des signes d'asthme (bouchons muqueux dans les lumières bronchiques et inflammation de la muqueuse bronchique) et des signes d'OAP (liquide hémorragique mousseux en quantité importante dans le parenchyme pulmonaire).

Pneumonie aiguë à éosinophiles

Brander et al. [107] ont décrit un cas de pneumonie aiguë à éosinophiles liée à l'inhalation d'héroïne. La patiente présentait une dyspnée sévère, des sifflements thoraciques, des râles sibilants diffus et une diminution du débit expiratoire de pointe (DEP) à 50 % de la valeur théorique. Il était observé des opacités infiltratives diffuses sur la radiographie pulmonaire, une augmentation des IgE sériques totales et une augmentation des polynucléaires éosinophiles (29 %) dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. L'évolution était rapidement favorable sous corticothérapie.

Conclusion

En raison de la gravité des exacerbations d'asthme chez les consommateurs d'héroïne, il est nécessaire de rechercher une telle consommation [5,38,108]. Les patients qui se présentent aux urgences ou sont hospitalisés pour une exacerbation d'asthme doivent être interrogés sur une éventuelle consommation d'héroïne (inhalée, sniffée ou injectée par voie IV). Si cette consommation est soupçonnée, une analyse toxicologique des urines pour les opiacés peut confirmer le diagnostic. Une surveillance attentive du patient en unité de soins intensifs est alors impérative en raison du risque de dégradation rapide de l'état respiratoire pouvant nécessiter une intubation et une ventilation assistée [43,47]. Enfin, la consommation d'héroïne a un impact sur le contrôle de l'asthme, ce qui nécessite une prise en charge pluridisciplinaire (médecin généraliste, pneumologue et addictologue) [5].

Contribution à l'étude : MU (conception et écriture de l'article, analyse critique et approbation de la version soumise après relecture) ; JP (analyse critique et approbation de la version soumise après relecture) ; GP (analyse critique et approbation de la version soumise après relecture) ; NJ (analyse critique et approbation de la version soumise après relecture).

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Raheerison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the *Société de pneumologie de langue française (SPLF)*. *Rev Mal Respir* 2016;33:279-325 [Full length text].
- [2] Delmas MC, Fuhrman C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir* 2010;27:151-9.
- [3] Barnig C, Veaudor M, Gautier C, Margelidon-Cozzolino V, Pigearias B, Devouassoux G, et al. Comment considérer et prendre en charge les facteurs favorisants et les comorbidités dans l'asthme sévère de l'adulte ? *Presse Med* 2016;45:1030-42.
- [4] Caponnetto P, Auditeur R, Russo C, Alamo A, Campagna D, Demma S, et al. "Dangerous relationships": asthma and substance abuse. *J Addict Dis* 2013;32:158-67.
- [5] Moreau L, Palot A, Tummino C, Alagha K, Bonnet D, Chanez P. L'héroïne rend l'asthme difficile et parfois presque mortel. *Presse Med* 2015;44:1072-5.
- [6] Beck F, Richard JB, Guignard R, Le Nézet O, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, exploitation des données du Baromètre santé 2014. *Tendances* 2015;99:8.
- [7] Reynaud M, Luquiens A, Aubin HJ, Talon C, Bourgain C. Quantitative damage-benefit evaluation of drug effects: major discrepancies between the general population, users and experts. *J Psychopharmacol* 2013;27:590-9.
- [8] Bourgain C, Falissard B, Blecha L, Benyamina A, Karila L, Reynaud M. A damage/benefit evaluation of addictive product use. *Addiction* 2012;107:441-50.
- [9] Laqueille X, Dervaux A. Addiction aux opiacés : clinique et complications. In: Reynaud M, Karila L, Aubin H-J, Benyamina A, editors. *Traité d'addictologie*. 2^e édition, Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2016. p. 707-11.
- [10] Mayaud C, Boussaoud V, Saidi F, Parrot A. La pathologie bronchopulmonaire des toxicomanes. *Rev Pneumol Clin* 2001;57:259-69.
- [11] Tomaszewski Jr JF, Felo JA. The pulmonary pathology of illicit drug and substance abuse. *Curr Diagn Pathol* 2004;10:413-26.
- [12] Mégarbane B, Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: features and mechanisms. *Chem Biol Interact* 2013;206:444-51.
- [13] Demaret I, Lemaître A, Anseau M. L'héroïne. *Rev Med Liege* 2013;68:287-93.
- [14] Chèze M. Opiacés, opioïdes et produits de substitution : toxicologie. *EMC Biol Med* 2016;11(1):1-13 [Article 90-50-0125-A].
- [15] Davis LL. Pulmonary "mainline" granulomatosis: talcosis secondary to intravenous heroin abuse with characteristic x-ray findings of asbestosis. *J Natl Med Assoc* 1983;75:1225-8.
- [16] Wong LC, Chang H, Su JM, Wu TC, Tseng CH. Pulmonary granulomatosis associated with insoluble fillers in a heroin addict. *J Formos Med Assoc* 2003;102:198-201.
- [17] Lahaie E, Cadet-Tairou A, Janssen E. Composition de l'héroïne et connaissance des usagers - résultats de l'enquête SINTES Observations. Saint-Denis: OFDT; 2010, 35 p.
- [18] Reynaud M. Les dépendances. Paris: Flammarion; 2006.
- [19] Rook EJ, van Ree JM, van den Brink W, Hillebrand MJ, Huitema AD, Hendriks VM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high doses of pharmaceutically prepared heroin, by intravenous or by inhalation route in opioid-dependent patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:86-96.
- [20] Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction* 2003;98:7-22.
- [21] Dervaux A, Laqueille X. Addictions à l'héroïne et à la cocaïne. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie*; 2009 [37-396-A-10].
- [22] Bouvet R, Baert A, Morel I, Le Gueet M. Décès et héroïne : proposition d'un guide d'aide au diagnostic. *Rev Med Leg* 2011;2:147-57.
- [23] Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev* 2005;57:1-26.
- [24] Mignat C, Heber D, Schlicht H, Ziegler A. Synthesis, opioid receptor affinity, and enzymatic hydrolysis of sterically hindered morphine 3-esters. *J Pharm Sci* 1996;85:690-4.
- [25] Benyamina A, Reynaud M, Blecha L, Karila L. Pharmacological treatments of opiate dependence. *Curr Pharm Des* 2011;17:1384-8.
- [26] Strang J, McCambridge J, Best D, Beswick T, Beam J, Rees S, et al. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *BMJ* 2003;326:959-60.
- [27] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. DSM-5TM Washington: APA; 2013.
- [28] Krantz MJ, Mehler PS. Treating opioid dependence. Growing implications for primary care. *Arch Intern Med* 2004;164:277-88.
- [29] Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997;278:45-7.
- [30] Anderson K. Bronchospasm and intravenous street heroin. *Lancet* 1986;1:1208.
- [31] Oliver RM. Bronchospasm and heroin inhalation. *Lancet* 1986;1:915.
- [32] Hughes S, Calverley PM. Heroin inhalation and asthma. *BMJ* 1988;297:1511-2.
- [33] Merigan K, Blahok K. The role of pharmacology and forensics in the death of an asthmatic. *J Anal Toxicol* 1995;19:522-8.
- [34] Cygan J, Trunsky M, Corbridge T. Inhaled heroin-induced status asthmaticus: five cases and a review of the literature. *Chest* 2000;117:272-5.
- [35] del los Santos-Sastre S, Capote-Gil F, Gonzales-Castro A. Airway obstruction and heroin inhalation. *Lancet* 1986;2:1158.
- [36] Gaeta TJ, Hammock R, Spevack TA, Brown H, Rhoden K. Association between substance abuse and acute exacerbation of bronchial asthma. *Acad Emerg Med* 1996;3:1170-2.
- [37] Boto de los Bueis A, Pereira Vega A, Sanchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Ayerbe Garcia R, Garcia Jiménez D, et al. Bronchial hyperreactivity in patients who inhale heroin mixed with cocaine vaporized on aluminum foil. *Chest* 2002;121:1223-30.
- [38] Ghodse AH, Myles JS. Asthma in opiate addicts. *J Psychosom Res* 1987;31:41-4.
- [39] Choi H, Krantz A, Smith J, Trick W. Medical diagnoses associated with substance dependence among inpatients at a large urban hospital. *Plos One* 2015;10:e0131324.
- [40] Krantz AJ, Hershow RC, Prachand N, Hayden DM, Franklin C, Hryhorczuk DO. Heroin insufflation as a trigger for patients with life-threatening asthma. *Chest* 2003;123:510-7.
- [41] Weeks MA, Clark EP, Mycyk MB. Characteristics of heroin-dependent patients seeking asthma care in the ED. *Am J Emerg Med* 2016;34:895-8.
- [42] Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G, Chatté G, Tamberou C, Belhassen M, et al. Interruptions et changements de posologie des corticoïdes inhalés par les patients asthmatiques : « enquête en pharmacie ». *Rev Mal Respir* 2015;32:8-17.
- [43] Doshi V, Shenoy S, Ganesh A, Rishi MA, Molnar J, Henkle J. Profile of acute asthma exacerbation in drug users. *Am J Ther* 2017;24:e39-43.
- [44] Boyd CJ, McCabe SE, Teter CJ. Asthma inhaler misuse and substance abuse: a random survey of secondary school students. *Addict Behav* 2006;31:278-87.
- [45] Baxter JD, Samnaliev M, Clark RE. Patterns of health care utilization for asthma treatment in adults with substance use disorders. *J Addict Med* 2008;2:79-84.
- [46] Levine M, Iliescu ME, Margellos-Anast H, Estarziou M, Ansell DA. The effects of cocaine and heroin use on intubation rates and hospitalization in patients with acute asthma exacerbations. *Chest* 2005;128:1951-7.
- [47] Doshi V, Shenoy S, Ganesh A, Lankala S, Henkle J. Near fatal asthma in an inner city population. *Am J Ther* 2016;23:e1375-80.
- [48] Tataris KL, Weber JM, Stein-Spencer L, Aks SE. The effect of prehospital nebulized naloxone on suspected heroin-induced bronchospasm. *Am J Emerg Med* 2013;31:717-8.
- [49] Darke S, Ross J. Fatal heroin overdoses resulting from non-injecting routes of

- administration, NSW, Australia, 1992-1996. *Addiction* 2000;95:569-73.
- [50] Thiblin I, Eksborg S, Petersson A, Fugelstad A, Rajs J. Fatal intoxication as a consequence of intranasal administration (snorting) or pulmonary inhalation (smoking) of heroin. *Forensic Sci Int* 2004;139:241-7.
- [51] Levenson T, Greenberger PA, Donoghue ER, Lifshultz BD. Asthma deaths confounded by substance abuse. An assessment of fatal asthma. *Chest* 1996;110:604-10.
- [52] Weitzman JB, Kanarek NF, Smialek JE. Medical examiner asthma death autopsies: a distinct subgroup of asthma deaths with implications for public health preventive strategies. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:691-9.
- [53] Hlavaty L, Hansma P, Sung L. Contribution of opiates in sudden asthma deaths. *Am J Forensic Med Pathol* 2015;36:49-52.
- [54] Mohiuddin M, Zacharisen MC, Poulos C, Levy MB. Asthma deaths outside the hospital in an urban community from 2004 to 2008. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:412-7.
- [55] Escamilla R, Pecoul J, Hermant C, Besombes JP, Krempf M. La fonction respiratoire chez l'héroïnomane avec et sans infection par le VIH. Étude de 107 cas avec un suivi à 6 mois chez 36 sujets. *Rev Mal Respir* 1992;9:425-9.
- [56] Tang J, Chou J, Zhang AZ, Yang HY, Costa E. Met5-enkephalin-arg6-phe7 and its receptor in lung. *Life Sci* 1983;32:2371-7.
- [57] Withington DE, Patrick JA, Reynolds F. Histamine release by morphine and diamorphine in man. *Anaesthesia* 1993;48:26-9.
- [58] Barke KE, Hough LB. Opiates, mast cells and histamine release. *Life Sci* 1993;53:1391-9.
- [59] Doenicke A, Moss J, Lorenz W, Hoernecke R. Intravenous morphine and nalbuphine increase histamine and catecholamine release without accompanying hemodynamic changes. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:81-9.
- [60] Edston E, van Hage-Hamsten M. Bêta-Tryptase measurements post-mortem in anaphylactic deaths and in controls. *Forensic Sci Int* 1998;93:135-42.
- [61] Shaikh WA. Allergy to heroin. *Allergy* 1990;45:555-6.
- [62] Agius R. Opiate inhalation and occupational asthma. *BMJ* 1989;298:323.
- [63] Ulinski S, Półczynski C, Gorski P. Occupational rhinitis and bronchial asthma due to morphine: evidence from inhalational and nasal challenges. *Allergy* 1996;51:914-8.
- [64] Galli A, Ranaudo E, Giannini L, Costagli C. Reversible inhibition of cholinesterases by opioids: possible pharmacological consequences. *J Pharm Pharmacol* 1996;48:1164-8.
- [65] Whale CI, Molyneux AW, Ward MJ. Inhaled heroin causing a life-threatening asthma exacerbation and marked peripheral eosinophilia. *Br J Hosp Med (Lond)* 2007;68:332-3.
- [66] Wang D, Luo J, Du W, Zhang LL, He LX, Liu CT. A morphologic study of the airway structure abnormalities in patients with asthma by high-resolution computed tomography. *J Thorac Dis* 2016;8:2697-708.
- [67] O'Donnell AE, Selig J, Aravamuthan M, Richardson MS. Pulmonary complications associated with illicit drug use. An update. *Chest* 1995;108:460-3.
- [68] Nguyen ET, Silva CI, Souza CA, Müller NL. Pulmonary complications of illicit drug use: differential diagnosis based on CT findings. *J Thorac Imaging* 2007;22:199-206.
- [69] Venkatanarasimha N, Rock B, Riordan RD, Roobottom CA, Adams WM. Imaging of illicit drug use. *Clin Radiol* 2010;65:1021-30.
- [70] Gotway MB, Karpel SR, Hanks DK, Leung JW, Dawn SK, Gean AD, et al. Thoracic complications of illicit drug use: an organ system approach. *Radiographics* 2002;22:5119-35.
- [71] Goldstein DS, Karpel JP, Appel D, Williams Jr MH. Bullous pulmonary damage in users of intravenous drugs. *Chest* 1986;89:266-9.
- [72] Weisbrod GL, Rahman M, Chamberlain D, Herman SJ. Precocious emphysema in intravenous drug abusers. *J Thorac Imaging* 1993;8:233-40.
- [73] Walker PP, Thwaite E, Amin S, Curtis JM, Calverley PM. The association between heroin inhalation and early onset emphysema. *Chest* 2015;148:1156-63.
- [74] Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:539-61.
- [75] Hashimoto S, Matsumoto K, Gon Y, Ichiwata T, Takahashi N, Kobayashi T. Viral infection in asthma. *Allergol Int* 2008;57:21-31.
- [76] Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax* 2016;71:158-74.
- [77] Liao H, Yang Z, Yang C, Tang Y, Liu S, Guan W, et al. Impact of viral infection on acute exacerbation of asthma in out-patient clinics: a prospective study. *J Thorac Dis* 2016;8:505-12.
- [78] Iikura M, Hojo M, Koketsu R, Watanabe S, Sato A, Chino H, et al. The importance of bacterial and viral infections associated with adult asthma exacerbations in clinical practice. *Plos One* 2015;10:e0123584.
- [79] Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1606-13.
- [80] Escamilla R. Désordres immunitaires et toxicoomanies : facteurs étiologiques. *Rev Fr Allergol* 1986;26:179-84.
- [81] Mientjies GH, Miedema F, van Ameijden EJ, van den Hoek AA, Schellekens PT, Roos MT, et al. Frequent injecting impairs lymphocyte reactivity in HIV-positive and HIV-negative drug users. *AIDS* 1991;5:35-41.
- [82] Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des* 2012;18:6034-42.
- [83] Zaki NG, Osman A, Moustafa H, Saad AH. Alterations of immune functions in heroin addicts. *Egypt J Immunol* 2006;13:153-71.
- [84] Saurer TB, IJames SG, Lysle DT. Evidence for the nucleus accumbens as a neural substrate of heroin-induced immune alterations. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;329:1040-7.
- [85] Corbridge T, Cygan J, Greenberger P. Substance abuse and acute asthma. *Intensive Care Med* 2000;26:347-9.
- [86] Self TH, Shah SP, March KL, Sands CW. Asthma associated with the use of cocaine, heroin, and marijuana: a review of the evidence. *J Asthma* 2016;18:1-9.
- [87] Karila L, Petit A, Zarmidini R, Coscas S, Lowenstein W, Reynaud M. Consommation de tabac et trouble lié à l'usage de substances illicites : que devrions-nous faire ? *Presse Med* 2013;42:795-805.
- [88] Aanerud M, Carsin AE, Sunyer J, Dratva J, Gislason T, Jarvis D, et al. Interaction between asthma and smoking increases the risk of adult airway obstruction. *Eur Respir J* 2015;45:635-43.
- [89] McLeish AC, Zvolensky MJ. Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. *J Asthma* 2010;47:345-61.
- [90] Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourque LB, Duann S, et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:209-16.
- [91] Bloom JW, Kallenborn WT, Paoletti P, Camilli A, Lebowitz MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J* 1987;295:1516-8.
- [92] Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW, Lebowitz MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal study in general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:132-7.
- [93] Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, Ramankutty P, Sears MR. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction* 2000;95:1669-77.
- [94] Moore BA, Augustson EM, Moser RP, Budney AJ. Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample. *J Gen Intern Med* 2005;20:33-7.
- [95] Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, McNaughton A, et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* 2007;62:1058-63.
- [96] Rubin RB, Neugarten J. Cocaine-associated asthma. *Am J Med* 1990;88:438-9.
- [97] Rao AN, Polos PG, Walther FA. Crack abuse and asthma: a fatal combination. *N Y State J Med* 1990;90:511-2.
- [98] Osborn HH, Tang M, Bradley K, Duncan BR. New-onset bronchospasm or recrudescence of asthma associated with cocaine abuse. *Acad Emerg Med* 1997;4:689-92.

- [99] Rome LA, Lippmann ML, Dalsey WC, Taggart P, Pomerantz S. Prevalence of cocaine use and its impact on asthma exacerbation in an urban population. *Chest* 2000;117:1324-9.
- [100] Tashkin DP, Kleerup EC, Koyal SN, Marques JA, Goldman MD. Acute effects of inhaled and i.v. cocaine on airway dynamics. *Chest* 1996;110:904-10.
- [101] Cone EJ, Jufer R, Darwin WD, Needleman SB. Forensic drug testing for opiates. VII. Urinary excretion profile of intranasal (snorted) heroin. *J Anal Toxicol* 1996;20:379-92.
- [102] Paranthaman SK, Khan F. Acute cardiomyopathy with recurrent pulmonary edema and hypotension following heroin overdose. *Chest* 1976;69:117-9.
- [103] Sporer KA, Dorn E. Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema: a case series. *Chest* 2001;120:1628-32.
- [104] Sterrett C, Brownfield J, Korn CS, Hollinger M, Henderson SO. Patterns of presentation in heroin overdose resulting in pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 2003;21:32-4.
- [105] Rajmakers PG, Groeneveld AB, de Groot MC, Teule GJ, Thijs LG. Delayed resolution of pulmonary oedema after cocaine/heroin abuse. *Thorax* 1994;49:1038-40.
- [106] Dettmeyer R, Schmidt P, Musshoff F, Dreisvogt C, Madea B. Pulmonary edema in fatal heroin overdose: immunohistological investigations with IgE, collagen IV and laminin - no increase of defects of alveolar-capillary membranes. *Forensic Sci Int* 2000;110:87-96.
- [107] Brander PE, Tukiainen P. Acute eosinophilic pneumonia in a heroin smoker. *Eur Respir J* 1993;6:750-2.
- [108] Dautzenberg B. Pneumologie et substances addictives inhalées : les enjeux. *Rev Mal Respir* 2008;25:1335-7.