

**Université de Limoges**  
**Faculté de Pharmacie**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement  
le 1er décembre 2017  
par

**Marine SISTERNE**

née le 6 janvier 1994, à Perpignan

# **La Naloxone intranasale : un antidote des overdoses aux opioïdes à emporter à domicile**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

M. le Docteur André NGUYEN

M. le Professeur Nicolas PICARD

M. le Docteur Laurent DURENGUE

Président

Directeur

Co-directeur

Juge







**Université de Limoges**  
**Faculté de Pharmacie**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement  
le 1er décembre 2017  
par

**Marine SISTERNE**

née le 6 janvier 1994, à Perpignan

# **La Naloxone intranasale : un antidote des overdoses aux opioïdes à emporter à domicile**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX  
M. le Docteur André NGUYEN  
M. le Professeur Nicolas PICARD  
M. le Docteur Laurent DURENGUE

Président  
Directeur  
Co-directeur  
Juge



## Liste des enseignants

---

### PROFESSEURS :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### MAITRES DE CONFERENCES :

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE





<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>GRIMAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :**

<b>ROUMIEUX</b> Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

<b>CHEMIN</b> Guillaume	(01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE
-------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------



**FABRE** Gabin

01.10.2015 au 31.08.2016)  
CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

**PROFESSEURS EMERITES :**

**BUXERAUD** Jacques

**DREYFUSS** Gilles

**LOUDART** Nicole



## Remerciements

---

**A mon Président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Franck Saint-Marcoux,**

*Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,  
Pour la richesse de votre enseignement et le savoir que vous m'avez transmis,  
Soyez assuré, de toute mon estime, mon respect et ma sincère gratitude.*

**A mon Directeur de thèse,**

**Monsieur le Docteur André Nguyen,**

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce sujet,  
Pour votre enseignement et votre gentillesse,  
Pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre confiance quant à ce travail,  
Recevez mes très sincères remerciements et ma plus grande reconnaissance.*

**A mon Co-directeur de thèse,**

**Monsieur le Professeur Nicolas Picard,**

*Pour votre enseignement et vos compétences,  
Pour votre disponibilité et votre aide durant la réalisation de ce travail,  
Recevez mes vifs remerciements.*

**A mon Jury,**

**Monsieur le Docteur Laurent Durengue,**

*Pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury,  
Pour tous les savoirs que vous m'avez transmis et pour votre bienveillance,  
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.*



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	17
<b>I. Partie 1 : Généralités au sujet de l'addiction aux opioïdes .....</b>	<b>18</b>
I.1. Les opioïdes .....	18
I.1.1. Généralités.....	18
I.1.1.1 Epidémiologie .....	18
I.1.1.2 De l'usage de drogues naturelles aux drogues synthétiques .....	20
I.1.1.3 Définition pharmacologique et classification.....	22
I.1.2. Les différents utilisations.....	26
I.1.2.1 Usage récréatif / illicite .....	26
I.1.2.2 Utilisation thérapeutique/licite .....	27
I.1.2.3 Mésusage .....	30
I.1.2.4 Trafic.....	33
I.1.3. Pharmacologie .....	35
I.1.3.1 Le système opioïde .....	35
I.1.3.2 Effets cliniques/somatiques induits par les opioïdes sur ce système .....	37
I.1.3.2.1. Effets recherchés .....	38
I.1.3.2.2. Effets non recherchés .....	38
I.1.3.3 L'intoxication aiguë ou <i>overdose</i> .....	39
I.2. Le concept d'addiction .....	41
I.2.1. Présentation du concept .....	41
I.2.1.1 Définition selon Goodman .....	41
I.2.1.2 L'addiction comme résultante de l'interaction entre plusieurs facteurs .....	42
I.2.1.3 Les comportements de consommation de substances psychoactives : passage d'une approche catégorielle à une approche dimensionnelle .....	43
I.2.1.4 Parcours du patient addict : le cercle de Prochaska et DiClemente.....	46
I.2.2. Physiopathologie.....	48
I.2.2.1 Le système dopaminergique de la récompense.....	48
I.2.2.2 Dérèglement de ce système : le fonctionnement neuropsychologique du cerveau addict .....	49
I.2.3. Particularités de l'addiction aux opioïdes .....	50
I.2.3.1 Les spécificités de la dépendance aux opioïdes .....	50
I.2.3.2 Le parcours de consommation et la dynamique de la dépendance aux opioïdes .....	51
I.2.3.3 Les comorbidités/complications et dangerosité des opioïdes.....	52
<b>II. Partie 2 : La Naloxone .....</b>	<b>54</b>
II.1. Présentation de la Naloxone.....	54
II.1.1. Généralités.....	54
II.1.1.1 Découverte et développement.....	54
II.1.1.2 Obtention .....	55
II.1.2. Propriétés pharmacologiques .....	56
II.1.2.1 Pharmacodynamie.....	56

II.1.2.2 Pharmacocinétique.....	58
II.1.2.3 Toxicité .....	59
II.1.3. Utilisation.....	59
II.1.3.1 Naloxone seule.....	59
II.1.3.2 Naloxone en association .....	62
II.2. Spécificités de la naloxone par voie nasale.....	64
II.2.1. L'administration intranasale de médicaments .....	64
II.2.1.1 Anatomie et physiologie nasale.....	64
II.2.1.2 Mécanisme d'absorption.....	65
II.2.1.3 Avantages et inconvénients.....	67
II.2.2. Propriétés de la naloxone par voie nasale.....	67
II.2.2.1 La naloxone : un bon candidat pour l'administration intranasale.....	67
II.2.2.2 Pharmacologie.....	69
II.2.2.2.1. Première étude chez l'animal.....	69
II.2.2.2.2. Etudes chez l'homme.....	70
II.2.3. Effets cliniques .....	72
II.2.3.1 Effets recherchés.....	72
II.2.3.1.1. Etat de conscience du patient.....	72
II.2.3.1.2. Signes vitaux.....	74
II.2.3.2 Effets indésirables .....	74
II.2.3.2.1. Effets liés à l'administration intranasale.....	74
II.2.3.2.2. Effets liés à la naloxone .....	75
II.2.4. Modalités d'utilisation .....	76
II.2.4.1 Principes généraux de prise en charge d'une <i>overdose</i> .....	76
II.2.4.2 Spécificités du dispositif intranasal .....	77
II.2.5. Résumé : comparaison des différentes voies d'administration de la naloxone.....	79
<b>III. Partie 3 : Les programmes de distribution de naloxone et le rôle du pharmacien ...</b>	<b>81</b>
III.1. Les programmes de distribution de naloxone dans le monde .....	81
III.1.1. Situation internationale.....	81
III.1.1.1 Première mise en œuvre aux Etats-Unis.....	81
III.1.1.2 Autres programmes internationaux .....	86
III.1.2. De nombreuses initiatives en Europe .....	87
III.1.2.1 Danemark .....	87
III.1.2.2 Estonie.....	88
III.1.2.3 Allemagne.....	89
III.1.2.4 Irlande.....	89
III.1.2.5 Italie .....	90
III.1.2.6 Norvège .....	90
III.1.2.7 Espagne .....	92
III.1.2.8 Angleterre .....	92
III.1.2.9 Ecosse.....	93
III.1.3. Principes de réussite des programmes.....	95
III.2. Situation en France.....	97
III.2.1. Spécialité NALSCUE® : de l'ATU à la mise sur le marché .....	97
III.2.1.1 Plusieurs formes envisagées.....	97
III.2.1.2 Personnes concernées.....	98

III.2.1.3 Une première étape : l'ATU de cohorte .....	99
III.2.1.3.1. Description du dispositif .....	99
III.2.1.3.2. Modalités de prescription .....	100
III.2.1.3.3. Modalités de dispensation .....	102
III.2.1.3.4. Pharmacovigilance.....	103
III.2.1.3.5. Résultats .....	104
III.2.1.4 Mise sur le marché de NALSCUE®.....	105
III.2.2. Rôle du pharmacien d'officine.....	105
III.2.2.1 Historique : Pharmacien et opioïdes.....	105
III.2.2.2 Pharmacien et naloxone .....	107
III.2.2.2.1. Patients concernés .....	107
III.2.2.2.2. Dispensation de NALSCUE® : déroulé de l'entretien .....	109
Conclusion.....	111
Références bibliographiques.....	112
Annexes .....	122
Serment de Galien .....	153



## Table des illustrations

Figure 1 : Les niveaux d'usage de drogues illicites en population adulte en fonction du sexe et de l'âge (en %) .....	18
Figure 2 : Evolution de l'usage actuel des principales autres drogues illicites entre 1992 et 2014, parmi les 18-64 ans (en %) .....	19
Figure 3 : Evolution du nombre de décès par surdose de stupéfiants et médicaments opioïdes en France, 1985-2012 .....	20
Figure 4 : <i>Papaver somniferum L.</i> .....	21
Figure 5 : Patient atteint du « syndrome de Popeye » caractérisé par un œdème des mains .....	31
Figure 6 : Différence entre myosis (gauche) et mydriase (droite) .....	40
Figure 7 : Critères de Goodman pour le diagnostic de troubles addictifs .....	41
Figure 8 : Interactions entre les facteurs de risques liés à l'individu, au produit et à l'environnement .....	42
Figure 9 : La pyramide de Skinner .....	44
Figure 10 : Critères de troubles liés à l'utilisation de substance (« Substance use Disorder ») selon le DSM V de 2013 .....	45
Figure 11 : Evolution de la représentation des comportements de consommation de substances psychoactives : passage à l'approche dimensionnelle avec le DSM-5 de 2013 .....	46
Figure 12 : Cercle de Prochaska et DiClemente .....	47
Figure 13 : Le système de la récompense ou système mésocorticolimbique .....	49
Figure 14 : Schéma synthétique de fonctionnement du cerveau addict.....	50
Figure 15 : Synthèse de la naloxone.....	55
Figure 16 : Représentation générale de la relation concentration effet d'un agoniste seul (courbe bleue) ou en présence de concentrations croissantes d'un antagoniste compétitif (courbe rouge). CE <sub>50</sub> : « concentration efficace 50 » .....	57
Figure 17 : Représentation générale de la relation concentration effet d'un agoniste seul (courbe bleue) ou en présence de concentrations croissantes d'un antagoniste non compétitif (courbe rouge). CE <sub>50</sub> : « concentration efficace 50 » .....	57
Figure 18 : Naloxone utilisable par voie parentérale .....	60
Figure 19 : Place de la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés .....	63
Figure 20 : Anatomie des voies aériennes supérieures .....	65
Figure 21 : Concentrations plasmatiques moyennes de naloxone après administration nasale (o), intraveineuse (•) et intraduodénale (□) de 30µg de naloxone .....	70
Figure 22 : Profil concentration-temps pour 0,5mg (o) et 2mg (□) de poudre de naloxone à partir d'un comprimé de SUBOXONE® .....	71



Figure 23 : Fiche pratique d'utilisation NALSCUE® .....	78
Figure 24 : Evolution du nombre de décès par <i>overdoses</i> et du nombre de programmes de distribution de naloxone aux Etats-Unis entre 1979 et 2010 .....	82
Figure 25 : Etats américains ayant adoptés des lois visant à élargir l'accès à la naloxone (rouge) .....	83
Figure 26 : Affiches américaines de sensibilisation à l'usage de naloxone .....	84
Figure 27 : Auto-injecteur EVZIO® (haut) et inhalateur NARCAN® (bas) approuvés aux Etats-Unis.....	85
Figure 28 : Taux de mortalité liée à l'usage de drogues chez les adultes (15-64 ans) déclarés en 2015 et 2014 dans les pays européens .....	87
Figure 29 : Estimations nationales de la prévalence annuelle (nombre de cas pour 1000 habitants) de l'usage problématique d'opioïdes selon les données les plus récentes .....	90
Figure 30 : Seringue de naloxone munie d'un adaptateur nasal (MAD300®) utilisée en Norvège.....	91
Figure 31 : « Carte patient » utilisée lors de la dispensation de NALSCUE® .....	102
Figure 32 : Les différentes modalités de déclaration d'effets indésirables liés à NALSCUE® dans le cadre de l'ATU de cohorte .....	104
Figure 33 : Kit stérile type Steribox® disponible en officine .....	106
Figure 34 : Brochure américaine de présentation du dispositif NARCAN® et de sensibilisation à la gestion d'une <i>overdose</i> .....	108
Figure 35 : Etapes de formation suivies par le pharmacien lors de la délivrance de NALSCUE®.....	109



## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Les principaux opiacés .....	23
Tableau 2 : Principaux opioïdes semi-synthétiques .....	24
Tableau 3 : Principaux opioïdes synthétiques .....	25
Tableau 4 : Peptides opioïdes endogènes .....	26
Tableau 5 : Traitements de substitution aux opiacés disponibles en France .....	28
Tableau 6 : Synthèse des principaux effets des morphiniques .....	37
Tableau 7 : Principales comorbidités liées aux opioïdes .....	52
Tableau 8 : Comparaison des demi-vies d'élimination de la naloxone et des principaux morphiniques utilisés en anesthésie par voie intraveineuse .....	61
Tableau 9 : Résumé des principaux facteurs influençant l'absorption nasale des médicaments .....	66
Tableau 10 : Principaux avantages et inconvénients de la voie nasale .....	67
Tableau 11 : Comparaison de la biodisponibilité de l'administration intraveineuse, nasale et intraduodénale de naloxone après analyse de l'aire sous la courbe .....	69
Tableau 12 : Tableau comparatif des résultats des études pharmacocinétiques disponibles dans le RCP du NALSCUE® .....	71
Tableau 13 : Echelle de Glasgow adulte et enfant.....	73
Tableau 13 : Tableau comparatif de la pharmacocinétique de la naloxone en fonction de sa voie d'administration (intranasale versus intraveineuse).....	79
Tableau 15 : Tableau récapitulatif des principaux programmes européen de distribution de naloxone.....	94
Tableau 16 : Principales modalités d'inclusion et de suivi des patients par le médecin dans le dispositif d'ATU de cohorte du NALSCUE® .....	101

## Liste des abréviations

---

AES : Accident d'Exposition au Sang

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques chez les Usagers de Drogues

CAP : Centre Anti-Poison

CDC : Centers of Disease Control

CE50 : Concentration efficace 50

CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CIM : Classification Internationale des Maladies

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DGS : Direction Générale de la Santé

DL50 : Dose Létale 50

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ELSA : Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide Gamma Amino Butyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

IM : Intramusculaire

IN : Intranasal

IV : Intraveineux

MSSO : Médicament de Substitution aux Opiacés

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale



ONU : Organisation des Nations Unies

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations

RCP : Résumé des Caractéristiques Produit

RDR : Réduction des risques

RTU : Restriction Temporaire d'Utilisation

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

SC : Sous-cutané

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine



## Introduction

---

Une politique de réduction des risques liés à l'usage des drogues s'est développée à la fin des années 1980, dans un contexte d'épidémie de contamination par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les injecteurs d'héroïne. Ce dispositif privilégie des stratégies de soin et de prévention visant à limiter au maximum les risques sanitaires (infection, décès, etc) et sociaux (exclusion, précarité, etc) liés à l'usage de substances psychoactives et particulièrement, des substances illicites. Cette politique a, en particulier, permis la diminution de la transmission des infections à VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), VHC (Virus de l'Hépatite C) et VHB (Virus de l'Hépatite B).

Dans le domaine de l'addictologie, les pharmaciens ont été parmi les premiers acteurs à participer à cette politique de réduction des risques avec :

- délivrance de seringues en pharmacies dès 1987
- délivrance de kits d'injection stériles, Stéribox® à partir de 1992
- dispensation des traitements de substitution à l'officine : Méthadone et Buprénorphine Haut dosage (BHD) à partir de 1995
- participation à des réseaux entre professionnels de santé

L'année 2017 marque un tournant dans cette politique de réduction des risques avec la mise à disposition aux utilisateurs de drogues de kits de naloxone qui pourront être conservés à domicile et auto-administrés ou utilisés par leur entourage. La naloxone était déjà utilisée comme antidote des *overdoses* aux opioïdes depuis de nombreuses années, en particulier par les services d'urgence, mais en 2014, en lien avec un nombre important d'*overdoses* liés aux opioïdes, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé « *une mise à disposition large du produit quelque soit sa voie d'administration* ».

Après plus d'une année de distribution dans le cadre d'une ATU (Autorisation Temporaire d'utilisation), le dispositif NALSCUE® destiné à l'administration de naloxone par voie intranasale a ainsi obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en Juillet 2017. Il sera prochainement disponible dans les pharmacies d'officines et le pharmacien sera amené à délivrer le dispositif. Il devra alors accueillir le patient et prodiguer les conseils nécessaires au bon usage du dispositif.

Dans la première partie de cet exposé, nous rappellerons les principes de l'addiction aux opioïdes en s'intéressant tout d'abord aux opioïdes impliqués dans ce phénomène puis en définissant le concept général de l'addiction. La seconde partie présente la naloxone et compare la voie nasale aux autres voies d'utilisation du produit. Enfin, la dernière partie s'intéresse aux programmes de distribution de naloxone dans le monde avant de décrire la situation française et les conditions de mise à disposition du dispositif NALSCUE® ainsi que le rôle du pharmacien.



## I. Partie 1 : Généralités au sujet de l'addiction aux opioïdes

### I.1. Les opioïdes

#### I.1.1. Généralités

##### I.1.1.1 Epidémiologie

Les opioïdes constituent une famille de produits dérivés de l'opium, substance provenant de la culture du pavot. La morphine (ou sulfate de morphine) est le produit de référence de cette famille et le terme opioïde désigne aujourd'hui l'ensemble des substances ayant un effet de type morphinique. Tous les opioïdes présentent un très fort potentiel de dépendance (aussi bien psychique que physique). En France, ils se rencontrent sous diverses formes, tout d'abord comme substances illicites, produites clandestinement, telles que l'héroïne ou l'opium. L'héroïne, dont l'action est très rapide et l'effet plus puissant que celui de la morphine, reste l'opioïde le plus recherché en tant que drogue. Mais il existe également une gamme de médicaments à base d'opioïdes qui sont produits légalement par laboratoires pharmaceutiques (comme la codéine, la morphine ou la méthadone). Bien que les effets ressentis par l'usager soient beaucoup moins intenses que ceux de l'héroïne (à dose thérapeutique, ils ne provoquent pas d'effet « flash » c'est à dire de montée rapide et intense du plaisir ressenti), ces médicaments opioïdes font parfois l'objet d'usage en tant que drogue [1].

#### Très peu d'expérimentation en population générale

La consommation d'héroïne reste marginale en France par rapport à celle d'autres drogues illicites comme le cannabis ou la cocaïne. En 2014 la prévalence de l'expérimentation est de 1,5% chez les 18-64 ans (2,5% parmi les hommes contre 0,6% parmi les femmes) avec un pic atteignant 2,2% chez les 45-54 ans. L'usage actuel apparaît très rare et concerne seulement 0,2% des personnes interrogées [2][3].

		18-64 ans			18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans
		Ensemble	Hommes	Femmes					
Cannabis	Vie	42	50	33	54	59	47	35	19
	Année	11	15	7	28	17	8	4	2
	Mois	6	9	4	17	11	5	2	1
	Régulier	3	5	2	8	5	3	1	0
	Quotidien	2	2	1	4	3	1	1	0
Cocaïne	Vie	5,6	8,3	3,1	7,1	10,2	6,4	4,2	1,4
	Année	1,1	1,5	0,7	3,1	2,2	0,6	0,4	0,1
Poppers	Vie	7,3	9,9	4,7	11,7	11,5	8,2	5,7	1,1
	Année	0,9	1,3	0,4	2,5	1,2	0,5	0,6	0,1
MDMA/ecstasy	Vie	4,3	6,1	2,5	7,0	8,5	5,3	1,9	0,2
	Année	0,9	1,2	0,6	3,8	1,3	0,2	0,0	0,0
Amphétamines	Vie	2,3	3,4	1,3	2,9	3,6	2,2	1,8	1,3
	Année	0,3	0,4	0,2	1,1	0,5	0,1	0,0	0,0
Champignons hallucinogènes	Vie	4,8	6,8	2,8	6,6	8,4	5,4	3,2	1,3
	Année	0,3	0,4	0,3	1,6	0,5	0,0	0,0	0,0
LSD	Vie	2,6	4,2	1,2	3,3	3,9	3,1	2,1	1,2
	Année	0,3	0,4	0,2	1,0	0,4	0,1	0,1	0,0
Produits à inhaler	Vie	2,2	3,1	1,4	2,5	2,5	2,8	2,9	0,5
	Année	0,1	0,1	0,0	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0
Héroïne	Vie	1,5	2,5	0,6	1,3	1,8	1,7	2,2	0,6
	Année	0,2	0,2	0,1	0,3	0,3	0,2	0,0	0,1
Crack	Vie	0,6	1,0	0,2	0,7	1,2	1,0	0,3	0,0
	Année	0,1	0,2	0,0	0,3	0,2	0,1	0,0	0,0

Figure 1 : Les niveaux d'usage de drogues illicites en population adulte en fonction du sexe et de l'âge (en %) [2]

## Un plafonnement des usages d'héroïne depuis 2010

Après une baisse consécutive à l'émergence des traitements de substitution aux opiacés, l'héroïne a connu une nouvelle phase de diffusion dans les années 2000, la part de ses consommateurs ayant doublée entre 2000 et 2005 (passant de 0,1% à 0,2%) [4]. Cette tendance semble s'équilibrer car la consommation d'héroïne apparaît comme stable depuis 2010 [3].

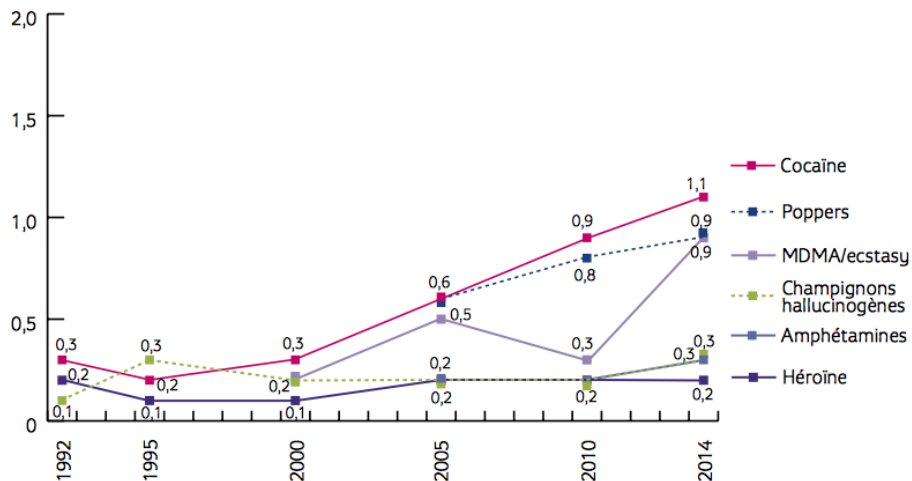


Figure 2 : Evolution de l'usage actuel des principales autres drogues illicites entre 1992 et 2014, parmi les 18-64 ans (en %) [2]

## Le rôle majeur de la surdose d'opioïdes dans la mortalité liée aux drogues

Après avoir fortement chuté à la fin des années 1990 grâce à la diffusion des dispositifs de réduction des risques et des traitements de substitution aux opiacés, les décès par surdose ont de nouveau augmenté entre 2003 et 2010, en lien avec une augmentation de l'usage d'héroïne et un élargissement des consommations d'opioïdes [3]. Bien que depuis 2011, la tendance soit à la baisse, le nombre de ces décès reste encore aujourd'hui sous estimé, certains pouvant être classés en « *cause inconnue* ». [5]

En 2014, les résultats de l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) confirment la responsabilité majeure des opioïdes dans les décès liés aux drogues. Ils sont en effet impliqués dans plus de 90% des décès de l'enquête avec une responsabilité majeure des opioïdes licites (65% des décès). Parmi ces opioïdes licites, les médicaments de substitution aux opiacés (Buprénorphine Haut Dosage = BHD et méthadone) sont principalement en cause (56% des décès). La méthadone est à elle seule impliquée dans près de la moitié des décès en 2014 (44%). Ce chiffre est en augmentation par rapport à 2013 (39% de décès liés à la méthadone) alors que le nombre de décès lié à la buprénorphine haut dosage est en baisse (16% en 2013 versus 12% en 2014). Le nombre de décès liés aux opioïdes licites (hors MSO) est lui aussi en baisse (9% en 2014 versus 12% en 2013). Après avoir diminué pendant plusieurs années, on note une ré-ascension du nombre de décès impliquant l'héroïne (26% en 2014 versus 20% en 2013). [6] [7] (voir annexes 1 et 2)

Ces décès par usage de substances illicites ou de médicaments opioïdes sont le plus souvent liés à l'association de plusieurs produits [8]. Ces données doivent cependant être interprétées avec prudence compte tenu de la non exhaustivité du recensement des décès par surdose par le dispositif DRAMES et de certaines limites de la base de données sur les causes médicales de décès [1].

Cette tendance est confirmée par le rapport Européen sur les drogues de 2016 selon lequel les opioïdes seraient impliqués dans 82% des surdose mortelles [9].

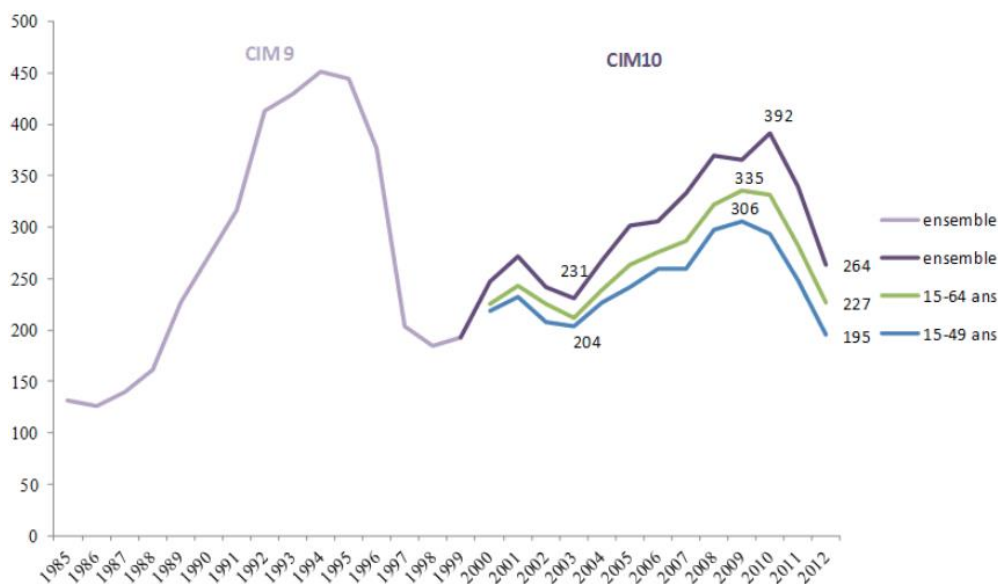


Figure 3 : Evolution du nombre de décès par surdose de stupéfiants et médicaments opioïdes en France, 1985-2012 [5]

### I.1.1.2 De l'usage de drogues naturelles aux drogues synthétiques

La consommation de substances psychoactives est ancestrale. Il y a longtemps que l'Homme a découvert les effets de certaines plantes, la médecine grecque antique utilisait l'opium et en signalait déjà les dangers. Ces produits, dont les usages variaient selon les cultures et les traditions, étaient utilisés pour soigner ou lors des fêtes, rituels ou cérémonies afin de modifier l'état de conscience et renforcer les liens entre les individus ou avec les entités spirituelles peuplant leur environnement [10].

### L'usage ancien des drogues

Les opiacés naturels, extraits du suc de la capsule de pavot (*Papaver somniferum*), sont connus depuis plusieurs millénaires. En faisant fermenter ce suc par l'*Aspergillus niger*, puis en le desséchant, on obtient l'opium, qui est un mélange d'alcaloïdes d'opiacés. Des archéologues ont découvert sur les bords du lac de Zurich, des grains de pavot datant d'environ 6000 ans [11]. Les cultures de pavot existaient il y a 3 000 à 4 000 ans en Asie du Sud-Est et en Europe. Il est possible qu'au début, on ait utilisé les grains de pavot



uniquement pour l'alimentation, car ils sont très énergétiques. Bien qu'on ne sache pas exactement depuis quand l'homme utilise l'opium, des textes antiques mentionnent l'utilisation de l'opium comme médicament contre les douleurs et les diarrhées ainsi que pour calmer « *les enfants qui crient trop forts* » [12].



Figure 4 : *Papaver somniferum* L. [13]

### **L'époque moderne : L'avènement de la chimie organique et l'isolement des alcaloïdes**

Les opiacés purs sont connus depuis le début du dix-neuvième siècle. En 1803, Desrosne découvre le « *sel d'opium* » qui est un mélange de morphine et de narcotine. En 1804, Séguin arrive à extraire des cristaux de morphine. En 1806, le pharmacien allemand Sertürner publie ses travaux sur la morphine et c'est à lui qu'on attribue classiquement la découverte de la morphine, qui est la substance principale de l'opium [11].

Après plusieurs réactions chimiques, on obtient un opioïde semi-synthétique. L'héroïne (ou diacétyl-morphine) est ainsi synthétisée pour la première fois en 1894 par un chimiste allemand, Heinrich Dreser qui préconise de l'utiliser pour soigner la toux et les douleurs des personnes atteintes de tuberculose. Elle est alors considérée comme susceptible de se substituer à la morphine. Très vite cependant, une utilisation abusive se généralise et les dangers de l'héroïne se révèlent. En 1923, la Société des Nations déclare le produit dangereux et de faible intérêt thérapeutique. En 1924, l'utilisation non médicale de l'héroïne est prohibée aux Etats-Unis et pour y être totalement interdite en 1956. En France, l'héroïne n'est plus utilisée comme médicament depuis les années 1920. Tous ses usages sont interdits par la loi depuis 1963. La morphine reste seulement autorisée dans un cadre médical (comme analgésique), toute consommation ou trafic hors de ce cadre étant interdit par la loi [10].

Les opioïdes synthétiques (comme la méthadone) sont eux fabriqués depuis plus de 50 ans. Leur structure chimique est peu comparable à celle des opiacés naturels ou semi-synthétiques, mais leur action est identique. Les opioïdes agissent de la même manière que les peptides opioïdes endogènes. Ces derniers ont été découverts par Hughes dans les années 70, et ont été baptisés endorphines [11].



### I.1.1.3 Définition pharmacologique et classification

#### Opiacé

Ce terme renvoie à une définition chimique. Il regroupe toutes les substances extraites de l'opium, c'est-à-dire extraites du suc de la capsule de pavot (*Papaver somniferum*). Ces substances sont retrouvées dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques pour leurs actions analgésiques ou antitussives.

#### Opiöide

Ce terme renvoie à une définition pharmacologique. Il définit toutes les substances se comportant en ligand vis-à-vis des récepteurs opioïdes. Il regroupe les substances opiacées (naturelles) et des substances de synthèse ou endogènes de nature peptidique dont les effets sont similaires à ceux de l'opium sans y être chimiquement apparentés. La stimulation des récepteurs opioïdes par ces substances peut entraîner [11][14] :

- Une action comparable à celle d'un opiacé : l'opioïde est alors qualifié d'agoniste entier (exemple : la méthadone)
- Une action partiellement comparable à celle d'un opiacé ; on parle alors d'opioïde agoniste partiel ou agoniste/antagoniste (exemple : la buprénorphine)
- Un blocage du récepteur qui n'est plus disponible pour un opiacé ; il est alors dit que l'opioïde est un antagoniste (exemple : la naloxone)

#### Classification

Actuellement les opioïdes sont classés en [13] :

- Opiöides exogènes :
  - Opiöides naturels : les opiacés (ils sont extraits du suc du pavot, il en existe une vingtaine et les principaux sont repris dans le tableau 1)
  - Opiöides semi-synthétiques (tableau 2)
  - Opiöides synthétiques (tableau 3)
- Peptides opioïdes endogènes : molécules endogènes ayant un effet agoniste des récepteurs opioïdes qui ont pour principale caractéristique d'être des peptides neurotransmetteurs. Ils permettent la transmission nerveuse entre la paroi intestinale, la moelle épinière et le système limbique (tableau 4)



Tableau 1 : Les principaux opiacés [11]

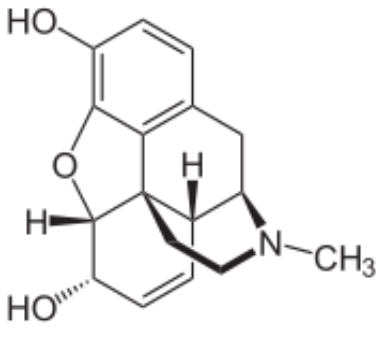
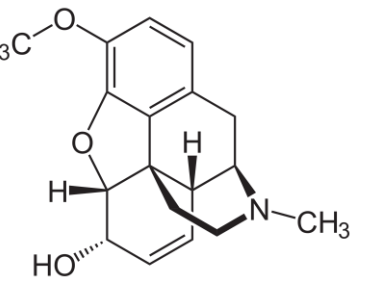
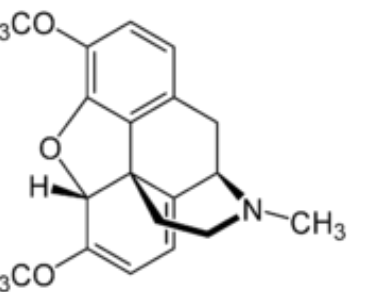
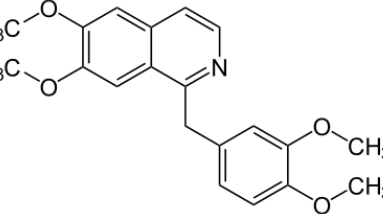
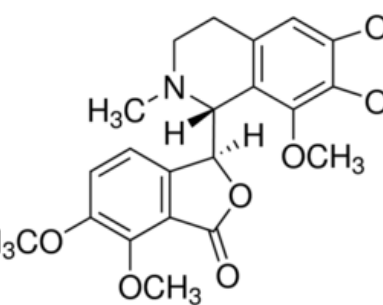
Morphine		<p>Alcaloïde de l'opium ayant une action agoniste morphinique</p> <p>On en trouve 10-17% dans l'opium</p> <p>Analgésique opiacé naturel</p> <p>Durée d'action : 4-5 heures ou 6-10 heures en forme retard</p> <p>Élimination : 3 heures (pour toutes les formes)</p> <p>Dose minimale mortelle : 25mg intraveineuse ou 50mg Per Os</p>
Codéine		<p>Alcaloïde de l'opium ayant une action agoniste morphinique</p> <p>On en trouve 1-4% dans l'opium</p> <p>Utilisée comme antitussif et analgésique</p> <p>Durée d'action : 4-6 heures</p> <p>Élimination : 3-4 heures</p>
Thébaïn ou Thébaïne		<p>Alcaloïde de l'opium ayant une faible action agoniste morphinique</p> <p>Produit de base pour la synthèse de la naloxone, la naltrexone et la buprénorphine.</p>
Papavérine		<p>Alcaloïde de l'opium sans effet morphinique.</p> <p>Spasmolytique</p> <p>Inhibiteur de la phosphodiesterase</p>
Noscapine		<p>Alcaloïde de l'opium sans effet morphinique.</p> <p>On en trouve 2-9% dans l'opium</p> <p>Antitussif ne développant pas de dépendance.</p>

Tableau 2 : Principaux opioïdes semi-synthétiques [11]

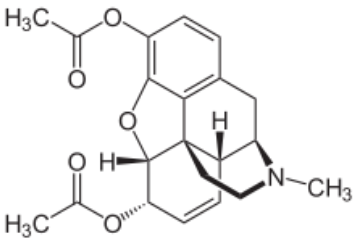
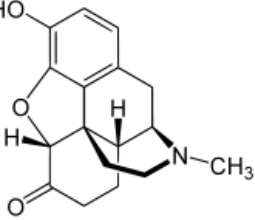
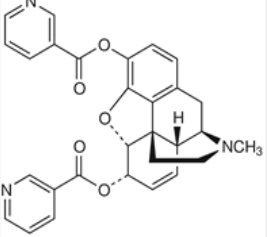
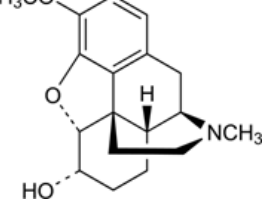
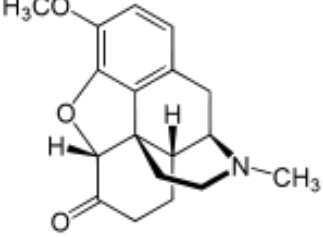
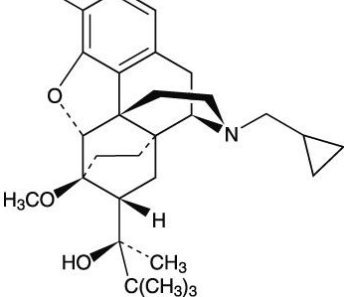
<p>Héroïne ou Diamorphine</p>		<p>Analgésique obtenu par acétylation de la morphine            Durée d'action : 4-5 heures            Élimination : 0-5 heures            Dose minimale mortelle : 25mg intraveineuse</p>
<p>Hydromorphone</p>		<p>Analgésique            Durée d'action : 4-5 heures            Élimination : 2-5 heures</p>
<p>Nicomorphine</p>		<p>Analgésique            Durée d'action : 4-5 heures            Élimination : 2-3 heures</p>
<p>Dihydrocodéine</p>		<p>Antitussif (analgésique)            Durée d'action : 4-5 heures            Élimination : 4 heures</p>
<p>Hydrocodone</p>		<p>Antitussif            Durée d'action : 8-10 heures            Élimination : 4 heures</p>
<p>Buprénorphine</p>		<p>Analgésique            Effet analgésique : 6-8 heures            A forte dose, évite l'apparition d'un syndrome de sevrage durant 48 heures            Élimination : 5 heures            Agoniste/antagoniste            Synthétisée à partir du thébain</p>

Tableau 3 : Principaux opioïdes synthétiques [11]

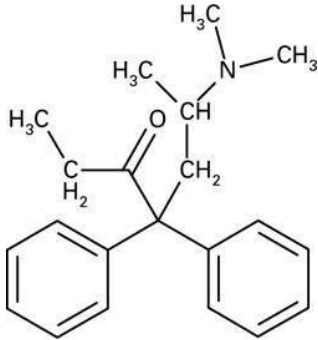
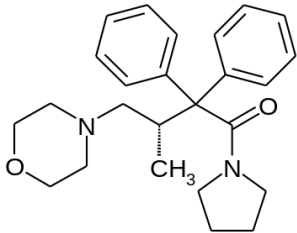
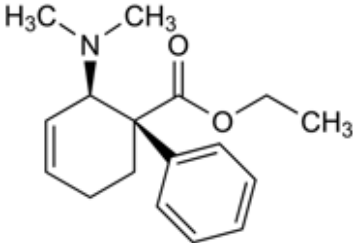
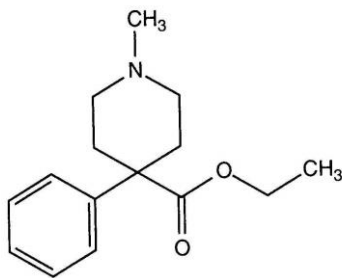
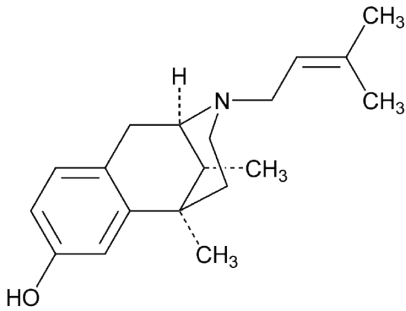
Méthadone		<p>Analgésique</p> <p>Effet analgésique : 8-48 heures</p> <p>Evite l'apparition d'un syndrome de sevrage durant 24 heures généralement</p> <p>Elimination : 15-22 heures</p> <p>Dose minimale mortelle : 25 mg intraveineuse ou 50 mg Per Os</p>
Dextromoramide		<p>Analgésique</p>
Tilidine		<p>Analgésique</p> <p>Durée d'action : 4-6 heures</p> <p>Elimination : 3-5 heures</p>
Péthidine		<p>Analgésique</p> <p>Durée d'action : 2-4 heures</p> <p>Elimination : 2,5-3 heures</p>
Pentazocine		<p>Analgésique</p> <p>Durée d'action : 3 heures</p> <p>Elimination : 2-3 heures</p> <p>Effet agoniste sur le récepteur <math>\kappa</math> et antagoniste sur le récepteur <math>\mu</math></p>

Tableau 4 : Peptides opioïdes endogènes [11]

β-endorphine	Peptide formé par 31 acides aminés	A base de POMC, qui est également le précurseur de l'ACTH
Enképhaline	Peptide de 5 acides aminés Met-Enképhaline : Tyr-Gly-Gly-Phe- <b>Met</b> Leu-énképhaline : Tyr-Gly-Gly-Phe- <b>Leu</b>	A base de pro-énképhaline
Dynorphine	Peptide de 17 ou 18 acides aminés	A base de pro-dynorphine

## I.1.2. Les différents utilisations

### I.1.2.1 Usage récréatif / illicite

Les opioïdes peuvent être utilisés dans un but récréatif ou festif avec une utilisation de plaisir, de détente ou de bien-être. Leur utilisation est alors illicite, la fabrication, la vente et la consommation de ces produits étant dans ce cadre-là interdites.

### L'opium

L'opium est obtenu par incision des capsules de pavot : le latex qui en découle est simplement séché à l'air pour former une masse noirâtre riche en morphine. Il est traditionnellement fumé ou inhalé sous forme de vapeur. L'opium fumé connu une extraordinaire vogue au début du XX<sup>ème</sup> siècle, dans les années précédant la première guerre mondiale. En plus des propriétés analgésiques et anesthésiantes de l'opium les consommateurs décrivent « *une mise à distance de l'environnement et un détachement des contingences extérieures* ». Cet opiacé est actuellement peu consommé en tant que drogue illicite et reste principalement produit pour la fabrication d'héroïne [9][12][15].

### L'héroïne

L'héroïne reste l'opioïde le plus recherché en tant que drogue et le plus consommé en France. Cet opioïde puissant est obtenu à partir de la morphine extraite du pavot. Après transformation chimique de l'opium (sève contenue dans le fruit du Pavot à opium) grâce à l'utilisation d'ammoniaque ou d'acide chlorhydrique, on obtient la morphine « *base* » qui est elle même transformée par utilisation d'anhydride acétique en héroïne « *base* ». Elle sera ensuite transformée (par utilisation d'acide chlorhydrique) en héroïne « *pure* » très concentrée et très dangereuse. L'héroïne est ensuite mélangée avec des produits de coupe qui sont le plus souvent relativement « *neutres* » (lactose, glucose, ...) mais qui peuvent parfois être toxiques (quelques rares cas d'héroïne avec de la strychnine, substance toxique utilisée dans la « *mort aux rats* » ont été rapportés). Les produits de coupe peuvent aussi

être des médicaments tranquillisants (comme les benzodiazépines) qui, en renforçant l'effet dépresseur respiratoire de l'héroïne, peuvent augmenter le risque d'*overdose*. L'héroïne proposée sur le marché est ainsi généralement de l'héroïne « *recoupée* » qui a subi plusieurs mélanges successifs (actuellement, les échantillons d'héroïne brune saisis par la police présentent un taux de pureté moyen de 15%) [3][16].

L'héroïne peut prendre différentes formes (poudres, granulés, cailloux, ...), différentes couleurs (blanche, brune, beige, grise, rosâtre, ...) et peut être présentée sous différents noms (rabla, came, tar, dré, poudre, horse, blanche, brune, brown sugar, ...). L'héroïne peut être utilisée de diverses façons, la plus popularisée par les médias demeurant l'injection intraveineuse qui expose à des risques importants (notamment la contamination par le virus du sida ou des hépatites B et C). L'injection provoque l'effet de flash recherché par les usagers. Depuis quelques années, la forme injectée diminue au profit de la forme sniffée (reniflée avec une « paille »). La drogue passe alors dans le sang au travers de la muqueuse nasale. L'héroïne peut également être fumée dans une pipe à eau ou une pipe classique, mélangée à du tabac ou du cannabis. Une autre modalité d'usage appelée « *chasser le dragon* » consiste à inhaler les vapeurs de l'héroïne « *base* » chauffée à la flamme, le plus souvent sur du papier d'aluminium [10][17][18].

### **I.1.2.2 Utilisation thérapeutique/licite**

Outre l'usage récréatif, les opioïdes sont retrouvés à l'officine et entrent dans la composition de nombreux médicaments. En juillet 2017, l'ANSM a supprimé l'exonération de la réglementation des substances vénéneuses pour la codéine, le dextrométhorphan, l'éthylmorphine et la noscapine. Toutes les spécialités contenant des opioïdes nécessitent désormais une ordonnance. [13]

### **Les médicaments de substitution aux opiacés**

La substitution repose sur le principe de remplacer l'héroïne par un médicament opiacé dans le but de répondre à plusieurs objectifs :

- Réduire la consommation d'héroïne
- Améliorer l'humeur, le comportement et l'état de santé du patient
- Possibilité pour le patient d'accéder aux soins et pouvoir ainsi instaurer un suivi global de son état de santé
- Réinsertion affective et sociale de la personne
- Abstinence à terme

Actuellement en France, deux molécules sont disponibles pour le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés, la méthadone et la Buprénorphine Haut Dosage (BHD), elles entrent dans la composition de trois spécialités pharmaceutiques (voir tableau 5). Elles sont utilisées dans le cadre d'une prise en charge globale : médicale, sociale et psychologique [14]. A l'heure actuelle, 170 000 personnes bénéficient de prescription de traitement de substitution aux opiacés en ville ou dans les CSAPA (Centre de Soin d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) [3].

Tableau 5 : Traitements de substitution aux opiacés disponibles en France [14] [19]

	Buprénorphine Haut Dosage (BHD)	Association BHD et naloxone	Chlorhydrate de méthadone	
			Forme sirop	Forme gélule
<b>Princeps</b>	Subutex®	Suboxone®	Méthadone®	Méthadone®
<b>Dose initiale</b>	4 à 8 mg/jour	2 à 4 mg/jour	10 à 40 mg/jour	Posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop
<b>Palier d'augmentation</b>	1 à 2 mg par palier de 1 à 3 jours pendant 10-15 jours puis palier de 4 à 7 jours	Jour 1 : 2 à 4 mg Jour 2 : 2 à 8 mg Jour 3 : 2 à 8 mg	5 à 10 mg par palier de 1 à 3 jours, sans jamais excéder 50% de la dose initiale pendant 10-15 jours puis palier de 4 à 7 jours	
<b>Modalités de prise</b>	En prise unique sublinguale	En prise unique sublinguale	En prise unique orale	En prise unique orale
<b>Prescripteur</b>	Tout médecin	Tout médecin	Primoprescription en centre de soins et d'accompagnement en prévention en addictologie (CSAPA) ou en établissement de santé sauf service des urgences, relais en ville possible	Primoprescription par les mêmes prescripteurs que pour la forme sirop. Relais en ville possible avec ordonnance de délégation du primo-prescripteur
<b>Prescription</b>	28 jours	28 jours	14 jours	28 jours
<b>Délivrance (recommandée)</b>	7 jours, sauf mention expresse	7 jours, sauf mention expresse	7 jours, sauf mention expresse	7 jours, sauf mention expresse
<b>Liste</b>	Liste I, assimilé stupéfiant	Liste I, assimilé stupéfiant	Stupéfiant	Stupéfiant
<b>Remarque</b>	Délais de 24h après la dernière prise d'opiacés (Syndrome de manque)	Contre indiqué chez la femme enceinte	Pour la délivrance, une prescription initiale hospitalière et une ordonnance relais sont nécessaires	Relais de la forme sirop chez les patients traités depuis au moins 1 an et stabilisés au plan médical et des conduites addictives





## Autres opioïdes licites

Cette catégorie renferme de nombreuses substances, utilisées majoritairement pour leurs propriétés analgésiques et antitussives. On y retrouve [19] :

- La morphine : puissant analgésique, elle est utilisée dans le traitement des douleurs intenses et retrouvée dans de nombreuses spécialités (ACTISKENAN®, SKENAN®, SEVREDOL®, ORAMORPH®, ...). Après les médicaments de substitution aux opiacés, c'est la principale substance licite impliquée dans les décès liés aux abus de médicaments [8].
- La codéine : elle est utilisée dans la prise en charge des douleurs d'intensité modérée à sévère seule (DICODIN LP®) ou en association (CODOLIPRANE®, NEOCODION®, KLIPAL CODEINE®, LINDILANE®, PRONTALGINE®, ...). On la retrouve aussi dans de nombreux sirops où elle est utilisée comme antitussif dans le traitement des toux sèches de par son action dépressive sur les centres respiratoires (PADERYL®, DINACODE®, EUPHON®, POLERY®, TUSSIPAX®, ...). Ces médicaments étaient pour la plupart disponibles en pharmacie sans ordonnance jusqu'en juillet 2017 et faisaient l'objet d'un usage détourné important. Depuis les premiers signalement en 2013, ce mésusage augmentait comme le signalait l'ANSM dans un courrier adressé aux pharmaciens en mars 2016 [20][21].
- Le fentanyl : il présente un effet analgésique rapide, de courte durée d'action et très puissant (environ 100 fois plus puissant que celui de la morphine). On l'utilise en thérapeutique pour son action analgésique dans les douleurs intenses (ABSTRAL®, ACTIQ®, BREAKYL®, DUROGESIC®, EFFENTORA®, INSTANYL®, MATRIFEN®, PECFENT®, RECIVIT®, ...).
- L'oxycodone : son action antalgique est similaire à celle de la morphine, on la retrouve dans des spécialités destinées au traitement des douleurs intenses (OXYCONTIN®, OXYNORM®, OXYNORMORO®).
- Le tramadol : c'est un analgésique central dont l'effet est dû à la synergie d'un effet opioïde (dû à la fixation sur les récepteurs opioïdes  $\mu$ ) et d'un effet monoaminergique central (dû à une inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale). Il est utilisé dans la prise en charge des douleurs modérées à intenses (CONTRAMAL®, MONOALGIC®, ZAMUDOL®, TOPALGIC®, ZUMALGIC®, IXPRIM®, ...).
- La pholcodine : elle est utilisée comme antitussif (BIOCALYPTOL®, DIMETANE®, POLERY®, HEXAPNEUMINE®). Son action dépressive sur les centres respiratoires est moindre que celle de la codéine.
- L'hydromorphone : elle est utilisée comme analgésique dans la prise en charge des douleurs cancéreuses (SOPHIDONE®).
- La péthidine : elle est utilisée comme analgésique dans la prise en charge des douleurs intenses (PETHIDINE RENAUDIN®).
- La nalbuphine : c'est un analgésique central semi-synthétique de type agoniste/antagoniste morphinique. Son action analgésique est équivalente à celle de la morphine, elle est donc employée dans les douleurs intenses (NALBUPHINE RENAUDIN®, ...)

- La buprénorphine : cette substance agoniste/antagoniste morphinique utilisée dans le traitement de substitution aux opiacés a aussi une action antalgique et peut être utilisée dans les douleurs modérées à intenses (seulement dans la spécialité TEMGESIC®).
- Le dextrométhorphan : utilisé comme antitussif dans la prise en charge des toux sèches (ATUXANE®, CLARIX®, PULMODEXANE®, TUSSIDANE®, ...).
- L'éthylmorphine : utilisée comme antitussif dans la prise en charge des toux sèches (SIROP PETRER'S®, ...)
- La noscapine : utilisée comme antitussif dans la prise en charge des toux sèches en association avec la prométhazine (TUSSISEDAL®).
- Le lopéramide : analogue structurel des opiacés, il est utilisé en thérapeutique comme anti-diarrhéique (ARESTAL®, IMODIUM®, ...).

### I.1.2.3 Mésusage

Le mésusage est défini comme le mauvais usage d'une chose et correspond à l'utilisation d'une substance de manière non conforme aux recommandations (notamment celles du résumé des caractéristiques du produit).

Comme en témoignent les résultats de l'enquête DRAMES de 2014, les opioïdes licites sont impliqués dans 65% des décès en relation avec l'abus de médicaments ou de substances (dont 56% imputables aux médicaments de substitution aux opiacés et 9% aux autres opioïdes licites) et sont donc à l'origine d'un mésusage important [8].

Dans le cadre des opioïdes, cet usage détourné concerne donc en particulier les MSO (Médicaments de Substitution aux Opiacés) qui ont vu émerger ce mésusage en parallèle de leur développement. Le mésusage est ainsi très vite apparu comme un des problèmes associés au traitement par BHD (en particulier sous sa forme princeps SUBUTEX®) mais concerne aussi la méthadone au fur et à mesure que se développe sa prescription. Le mésusage de BHD peut revêtir plusieurs formes : un usage ne répondant pas aux recommandations du médecin prescripteur (injection, sniff voir co-usage non préconisé d'autres substances psychoactives) ou une utilisation en dehors de toute prescription (même si elle se fait par voie sublinguale). Il peut également s'agir d'un détournement en vue d'alimenter le marché noir dans le cadre d'un trafic [1] [22].

### Les différentes pratiques

Le terme « mésusage » regroupe [1] [14] [23] :

- L'autosubstitution : il s'agit d'un usage de type « *thérapeutique* » où le médicament vient se substituer pour tout ou partie à la consommation antérieure d'héroïne dans le but d'en arrêter ou d'en réduire la consommation mais en dehors de tout protocole et prescription médical. Cette étape précède fréquemment la demande « *officielle* » de traitement.
- L'usage « toxicomaniac » : le médicament est alors utilisé comme une drogue parmi d'autres. De nombreuses personnes fréquentant les CAARUD recherchent la

« *défonce* » en marge de la finalité thérapeutique. Le médicament (le plus souvent la BHD) est alors utilisé en sniff ou en injection. Cette pratique peut concerner des personnes préalablement dépendantes aux opiacés mais aussi d'autres pour lesquelles la BHD est le premier opiacé consommé ou le premier à l'origine d'une dépendance (usage non substitutif). La part des usagers qui indiquent consommer ces médicaments hors suivis médicaux atteint 21% pour la BHD comme pour la méthadone. Cependant à l'échelle de la population française, cette pratique paraît très rare.

- L'association problématique à d'autres produits (benzodiazépines à doses non thérapeutiques, alcool) : elle majore le risque d'effets indésirables en particulier la survenue de détresse respiratoire.
- Le recours à une voie d'administration autre que sublinguale (pour la BHD) : Cet usage détournée est actuellement le plus problématique. L'injection est pratiquée par 35% des consommateurs de BHD vus dans les CSAPA et par 51% de ceux rencontrés dans les CAARUD. Même bien insérés dans un processus de soins, certains usagers de drogues ne parviennent pas à renoncer à la pratique de l'injection. Le sniff concerne 24% des consommateurs de BHD (que ce soit dans les CSAPA ou les CAARUD). La « *chasse au dragon* » est utilisée plus rarement (6% des usagers dans les CAARUD).

Or cette utilisation de voies d'administration autres que sublinguales présente plusieurs risques. Tout d'abord, elle augmente la dose de médicament nécessaire durant la journée. Mais surtout, l'injection de SUBUTEX® entraîne de très fréquentes complications comme des pathologies d'origine infectieuses et virales (abcès, bactériémies, endocardites, hépatites B et C, sida, ...) ou une altération veineuse. En effet, l'amidon de maïs présent dans les comprimés de SUBUTEX® provoquerait un blocage des petits réseaux entraînant une inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique veineux à l'origine d'un gonflement irréversible et généralement bilatéral des mains et des avant bras surnommé « *gant de boxe* » ou « *syndrome de Popeye* ». Le sniff de BHD peut quant à lui entraîner des lésions voir une destruction des cloisons nasales. L'injection de la méthadone après dilution du sirop dans de l'eau reste une pratique très marginale.



Figure 5 : Patient atteint du « *syndrome de Popeye* » caractérisé par un œdème des mains [24]

## Un mésusage important pour les médicaments opioïdes

Ainsi, dans un communiqué du 30 juin 2015, la Commission Addictions de l'Académie Nationale de Médecine dénonce les dérives de la prescription de Buprénorphine, soulignant que le produit est souvent utilisé en injection intraveineuse. Pour la Fédération d'Addiction, l'amélioration du système français de substitution passe par :

- l'élargissement de la prescription de méthadone à des médecins de ville habilités : les médecins généralistes obtiennent des résultats positifs pour créer une relation confiance avec le patient,
- la mise en place d'une substitution injectable de BHD : conservation de la voie injectable « habituelle » pour les toxicomanes tout en diminuant les complications liées au mésusage,
- l'ouverture de salles de consommations à moindre risque : diminution des complications liées à la pratique intraveineuse,
- l'élargissement de la qualification de médicament de substitution au sulfate de morphine.

Elle rappelle aussi que la SUBOXONE® (association de buprénorphine et de naloxone) mise sur le marché en 2006 dans le but de réduire le mésusage de la buprénorphine n'est pas une alternative à l'injection car d'après la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé « *il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité en l'absence de données françaises notamment sur la diminution des injections IV par rapport au SUBUTEX®* ». L'impact de la SUBOXONE® sur le marché noir est plus intéressante car sa revente sur le marché ou en prison est beaucoup plus difficile à cause de sa réputation de difficilement injectable [25][26][27].

Mais cet usage détourné concerne aussi minoritairement les médicaments opioïdes utilisés en thérapeutique comme analgésiques et antitussifs. Les principales substances incriminées sont la morphine, en particulier la spécialité SKENAN®, et la codéine. Des cas de mésusages sont aussi rapportés avec le fentanyl, l'oxycodone et le tramadol.

L'usage de morphine hors du cadre thérapeutique n'est pas un phénomène nouveau. Il apparaissait comme relativement maîtrisé depuis les années 2000 mais depuis 2011, il existe un accroissement de la demande. Cette hausse de la demande s'accompagne fréquemment de fortes pressions auprès des médecins généralistes prescripteurs qui ne sont pas toujours en capacité de résister.

Deux hypothèses pour expliquer cette augmentation de morphine :

- la pénurie d'héroïne qui survient depuis 2011 en Europe et qui s'est traduite en France par une baisse du rapport pureté/prix de l'héroïne. Les usagers se sont alors reportés vers ce médicament jugé proche,
- la recherche d'un « *autre mode de substitution* » par les usagers notamment chez les patients qui ne sont pas satisfaits par la BHD ou la méthadone. Le sulfate de morphine est à la fois considéré comme « *injectable* » et à l'origine d'un effet « *flash* », deux éléments auxquels les anciens toxicomanes en traitement ont du mal à renoncer. Ainsi, il semble que ce soit plus généralement la prise en charge thérapeutique qui se trouve interrogée à travers cette consommation détournée de

morphine car aucun traitement de substitution aux opiacés (TSO) ne se présente sous forme injectable [28].

Les mésusages sont aussi fréquents avec la codéine, qui a été disponible jusqu'en juillet 2017 sans prescription médicale dans de nombreuses spécialités. Fin 2013, une étude menée par questionnaires distribués en pharmacie auprès de 295 patients soulignait l'importance de patients dépendants à la codéine. En effet, parmi les 118 patients prenant des médicaments sans ordonnances contenant l'association paracétamol et codéine, 25,4% en utilisaient tous les jours (alors que la durée recommandée est normalement de 10 jours) et 19,5% en prenaient même tous les jours depuis plus de 6 mois. Un mésusage avéré été constaté dans 6,8% des questionnaires avec par exemple une patiente de 38 ans qui en prenait à dose maximale tous les jours depuis 3 ans pour un « *effet anxiolytique et par habitude* » [29].

Depuis quelques années, plusieurs médicaments utilisés comme antitussifs font aussi l'objet d'usage détourné à des fins récréatives et de « *défonce* », en raison de leurs propriétés psychoactives, majoritairement parmi les adolescents et les jeunes adultes sans antécédent connus de toxicomanies. Fin 2014, l'ANSM mettait ainsi en garde les professionnels de santé contre l'usage détourné de dextrométorphane [30]. En mars 2016, l'ANSM alerte de nouveau les professionnels de santé au sujet de l'utilisation de sirops à base de codéine pour fabriquer une boisson appelée « *purple drank* » dans laquelle ils sont mélangés à du soda. [20] [21]

#### I.1.2.4 Trafic

L'héroïne est l'opiacé le plus répandu sur le marché européen des drogues. Deux formes d'héroïne importée sont disponibles en Europe, la plus courante étant l'héroïne brune (forme « *base* » produite essentiellement en Afghanistan, et la plus rare, l'héroïne blanche (forme chlorhydrate) qui provenait généralement d'Asie du Sud-Est mais qui est désormais aussi produite en Afghanistan ou dans les pays voisins. Parmi les autres opiacés saisis par les services répressifs européens en 2014 figuraient l'opium et certains médicaments opiacés : la morphine, la BHD, le tramadol et le fentanyl. Certains opiacés utilisés en thérapeutique sont détournés du système de distribution pharmaceutique légal pour le trafic, tandis que d'autres sont produits spécialement pour le marché illicite.

L'Afghanistan reste le premier producteur d'opium illicite au monde. La majeure partie de l'héroïne consommée en Europe est fabriquée dans ce pays ou en Iran est au Pakistan voisins. Cependant, la découverte de laboratoires transformant la morphine en héroïne en Espagne il y a quelques années indique que cette drogue peut aussi être fabriquée en Europe.

Il existe quatre voies d'acheminement de l'héroïne en Europe (voir annexe 3), les deux plus importantes étant :

- La « *route des Balkans* » : elle passe par la Turquie pour arriver aux pays des Balkans (Bulgarie, Roumanie ou Grèce) et continue vers l'Europe occidentale (France), centrale et méridionale. Une ramification par les Syrie et l'Irak de cet itinéraire est récemment apparue.





- La « *route du Sud* » : après un passage par l'Iran ou le Pakistan, les cargaisons d'héroïne arrivent en Europe par le sud en transitant ou non par l'Afrique

Après une décennie de relative stabilité, les marchés de plusieurs pays d'Europe occidentale ont connus une période de relative pénurie en 2011 et 2012 du fait du démantèlement de grosses structures de trafic. Actuellement les saisies d'héroïne augmentent en France et en Europe et se situent de nouveau à des niveaux élevés (annexe 4). Les tendances indiquent aussi une amélioration de la pureté de l'héroïne en France (le prix moyen de l'héroïne brune est en hausse depuis 2011 après une chute de 70€ à 40€ le gramme en 10 ans et les échantillons saisis par la police présentent un taux de pureté moyen de 15%, en hausse depuis 2012), élément qui, conjugué à l'augmentation des saisies et à d'autres évolutions, peut laisser entrevoir une éventuelle hausse de la disponibilité de cette drogue [3] [9].

Bien que l'héroïne reste l'opiacé le plus répandu sur le marché des drogues, les substances utilisées en thérapeutique sont de plus en plus détournées de leur usage, alimentant ainsi les réseaux de trafic.

Ce détournement est important pour les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO) qui sont revendus après prescription sur le marché noir local voire international. Ce trafic a connu une croissance importante au début des années 2000 pour atteindre fin 2012 une proportion comprise entre 21% et 25% du trafic du marché noir des opioïdes. Bien que la part de BHD détournée ait diminué depuis la mise en place en 2004 d'un plan de contrôle de l'Assurance Maladie relatif aux consommations de Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO), certaines observations montrent que la BHD est toujours facilement accessible au marché noir soutenu par une activité diffuse de « petite revente » d'une part et de trafic plus centralisé d'autre part (organisé par des personnes qui n'en consomment pas). Le marché de la méthadone a progressé depuis 2005 mais reste généralement limité à des pratiques d'échanges et de dépannage entre usagers [1] [31].

Le trafic de sulfate de morphine est lui limité, il est en général le fait d'usagers se livrant à de petits trafics. Certains d'entre eux peuvent être traités dans le cadre d'un protocole ce qui leur permet de revendre une partie de leur consommation (soit parce qu'ils ont réussi à obtenir une prescription supérieure à leurs besoins, soit parce qu'ils diminuent leur consommation). D'autres usagers (dont certains sous protocoles) pratiquent le nomadisme médical (qui peut s'étendre au delà de la région) et alimentent ainsi le marché noir en consultant plusieurs médecins. Enfin, rarement, certains usagers ont recours au trafic de carte vitale ou à la menace [28].

Les petits trafics de SKENAN® destinés aux usagers précaires sont ainsi connus depuis plusieurs années mais des signalements récents mettent en évidence le trafic de médicaments prescrits comme antalgiques ou antitussifs (tramadol, codéine, fentanyl, oxycodone). Ces pratiques concerneraient plutôt des personnes socialement insérées [32].

Il faut enfin noter que le trafic délibéré impliquant les prescripteurs est rare compte tenu des régulations par l'Assurance Maladie qui peut, le cas échéant, agir vers les usagers, les médecins ou les pharmaciens. En 2013, trois médecins ont cependant été mis en examen car ils étaient suspectés d'avoir prescrit abusivement du SUBUTEX® et du SKENAN® dans le cadre d'un trafic de carte vitale et d'avoir pratiqué des consultations fictives (aucune

responsabilité du pharmacien n'est rapportée) [28]. En 2014, un pharmacien et un médecin généraliste ont été mis en examen dans une affaire de trafic de SUBUTEX®, le pharmacien aurait profité des prescriptions abusives du médecin et enfreins à plusieurs reprises la législation des stupéfiants [33].

### I.1.3. Pharmacologie

#### I.1.3.1 Le système opioïde

Les récepteurs opioïdes sont classés en fonction de leur structure moléculaire, de leur répartition dans le système nerveux central et de leur affinité avec les opioïdes (aussi bien endogènes qu'exogènes). On en retient 3 types principaux :

- Les récepteurs  $\mu$  (mu comme morphine) parmi lesquels on distingue deux sous types : 1 et 2. Ces récepteurs ont une forte affinité avec la  $\beta$ -endorphine endogène.
- Les récepteurs  $\delta$  (delta comme DALD-enképhaline) parmi lesquels on distingue deux sous types : 1 et 2. Ces récepteurs ont une forte affinité avec les enképhalines et la  $\beta$ -endorphine au niveau endogène.
- Les récepteurs  $\kappa$  (kappa comme Kétocyclazine) parmi lesquels on distingue deux sous types : 1 et 2. Ces récepteurs ont une forte affinité avec les dynorphines au niveau endogène.

On retrouve d'importantes concentrations de récepteurs opioïdes aux endroits suivant :

- le système de la récompense : impliqué dans le mécanisme des addictions comme nous le verrons dans la seconde partie,
- le système de la transmission de la douleur (au niveau de la moelle épinière et des ganglions dorsaux),
- les voies nigrostriales : impliquées dans la coordination de la motricité fine et la coordination motrice extrapyramidale,
- l'amygdale : impliquée dans le système de la mémoire et des émotions
- l'hypothalamus : impliqué dans de nombreuses fonctions comme la fonction alimentaire
- l'hippocampe : intervenant dans la mémoire

Ainsi la localisation des différents types de récepteurs est hétérogène dans le corps ce qui va être en partie expliquer les différents effets des opioïdes. Les effets neurologiques des opioïdes dépendant du type de récepteurs auxquels ils se lient, de la localisation et de la connexion anatomique de la cellule nerveuse sollicitée, des contacts synaptiques que celle-ci établit dans le système nerveux et enfin du type de neurotransmetteur qu'utilise le neurone.



## Les récepteurs $\mu$

Ils sont particulièrement nombreux à la surface des cellules situées autour du système limbique (regroupant plusieurs structures impliquées dans le contrôle des émotions) en particulier au niveau du noyau accumbens ; dans les terminaisons axonales du système dopaminergique mésolimbique ; dans la partie ventrale du tégumentum qui constitue le point de départ de la voie dopaminergique mésolimbique ; dans l'hypothalamus et l'hypophyse. Au niveau du système nerveux périphérique, on les retrouve dans les ramifications de la musculature lisse du tube digestif.

Ce type de récepteur intervient :

- dans l'euphorie ;
- dans le phénomène de dépendance ;
- dans l'analgésie (récepteurs  $\mu_1$  localisé au niveau supraspinal et  $\mu_2$  au niveau spinal) ;
- dans la dépression respiratoire ( $\mu_2$ ) ;
- dans la sédation ;
- dans le myosis ;
- dans les troubles de la mobilité du tube digestif ( $\mu_2$ ).

Des recherches faites chez des souris transgéniques dépourvues de récepteurs  $\mu$ , montrent que chez elles, les opioïdes n'ont pas d'effet analgésique et n'entraînent pas de dépendance [34].

## Les récepteurs $\delta$

Ils se situent aux niveaux spinal et supraspinal. Ils sont localisés sur les interneurons comme ceux du noyau accumbens et sur les neurones de projection du néocortex. Ces récepteurs interviennent dans l'euphorie et dans l'analgésie.

## Les récepteurs $\kappa$

Ils se concentrent principalement au niveau spinal. On les trouve aussi au niveau de certaines régions du système nerveux central. Ces récepteurs entraînent une dysthymie (humeur dépressive) et interviennent dans l'analgésie spinale et la sédation.

L'affinité d'une molécule avec les différents types de récepteurs est très variable et peut même être très faible voire inexistante vis-à-vis de certains d'entre eux. Ce phénomène explique les différences observées entre les molécules en terme d'intensité ou de type d'effet.





Parmi les opioïdes il existe ainsi :

- Des agonistes entiers ou agonistes vrais : la liaison au récepteur provoque une réaction comparable à celle d'un opiacé. Exemples : héroïne, méthadone
- Des agonistes partiels ou agoniste/antagoniste : ils se lient aux récepteurs mais ne stimulent que partiellement la cellule, entraînant ainsi un effet partiellement comparable à celui d'un opiacé. Ils entrent en compétition avec les agonistes vrais au niveau du récepteur et peuvent empêcher ceux-ci d'exercer leur action, ils ont alors un effet antagoniste. En l'absence d'agonistes vrais, ils n'ont pas d'activité agoniste complète. Exemple : la buprénorphine a une activité agoniste partielle sur les récepteurs  $\mu$ .
- Des antagonistes : ils se fixent sur les récepteurs et les bloquent. Ils peuvent ainsi empêcher l'accès des agonistes au récepteur ou les en chasser. Exemple : la naloxone ou la naltrexone

Cependant à haute concentration, les opioïdes perdent la majeure partie de leur sélectivité et se lient aussi aux récepteurs auxquels ils ne se lient pas « *habituellement* ». En conséquence, lorsque les opioïdes sont administrés à forte doses, on peut observer des effets aspécifiques [11][14].

### I.1.3.2 Effets cliniques/somatiques induits par les opioïdes sur ce système

Les effets des opioïdes se manifestent au niveau de nombreux organes, et peuvent être résumés par le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Synthèse des principaux effets des morphiniques [14]

Cibles	Effets
<b>Systeme nerveux central (SNC)</b>	Effets souhaités : ivresse morphinique (euphorie voire dysphorie dose dépendante, bien-être, somnolence, analgésie) Effets non souhaités : convulsions, panique, tremblements, délires
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	Hypotension, syncope, accélération de la fréquence cardiaque
<b>Appareil digestif</b>	Vomissements, constipation
<b>Autres</b>	Myosis serré (mydriase si état de manque), dépression respiratoire, inhibition de la toux



### I.1.3.2.1. Effets recherchés

Le ressenti des effets peut varier en fonction du mode de prise, du produit, de la dose et des caractéristiques de la personne en particulier sa fréquence de consommation.

Trois grandes « phases » sont généralement décrites par le consommateur [10] [16] [35] :

1. La « montée » ou « flash » : sensation soudaine de chaleur. « Montée » très rapide et brève d'effets physiques et psychiques (5 à 10 secondes) qui se produit quand la substance arrive au cerveau.
2. Le « plateau » : caractérisé par une sensation d'euphorie, de calme, de stupeur rêveuse, d'apaisement, de diminution des sentiments d'angoisse et d'anxiété. Cette phase peut durer 3-4 heures pour l'héroïne. Ces sensations constituent un danger particulier des opioïdes car le consommateur a l'impression provisoire que la consommation est bénéfique pour lui car il va mieux alors qu'en réalité ses conditions de vie peuvent se dégrader progressivement (santé, travail, relations sociales).
3. La « descente » : Les effets disparaissent progressivement et le besoin de dormir se fait sentir. Après la phase de « descente », le retour à l'état sans drogue peut être pénible associant fatigue, déprime et impression de « gueule de bois ».

### I.1.3.2.2. Effets non recherchés

Les effets recherchés lors des premières prises ont tendance à diminuer par la suite tandis que les effets non recherchés ont tendance à augmenter (en particulier les effets liés au manque).

De nombreux effets indésirables peuvent ainsi apparaître dès la première prise de ce produit [10] [14] [16] :

- Ralentissement du rythme respiratoire
- Convulsions, tremblements, délires
- Hypotension, bradycardie, syncope
- Nausées, vomissements, constipation
- Perturbation des cycles du sommeil
- Altération de l'odorat et du toucher (anesthésie liée aux effets de la drogue)
- Altération de l'appétit
- Modification du désir sexuel
- Impuissance (chez l'homme)
- Perturbation du cycle hormonal féminin, pouvant provoquer une aménorrhée



Cependant, le principal problème pour le consommateur d'opiacés reste le syndrome de manque. Celui-ci survient rapidement en particulier avec l'héroïne pour laquelle quelques jours de consommation répétée peuvent suffire. Parmi tous les syndromes de sevrage ou d'abstinence connus, le sevrage aux opioïdes est le plus systématique et le plus spectaculaire traduisant l'importance de la dépendance physique avec ces produits. Le délai de survenue de ce syndrome est variable selon le produit. Les premières manifestations apparaissent en général 3 à 16 heures après la prise d'héroïne ou de morphine et l'évolution se déroule en plusieurs phases sur 5 à 8 jours (voir annexe 5). Pour la méthadone, la BHD ou la codéine, dont les demi-vies d'élimination sont différentes, le délai d'apparition des symptômes est plus tardif (2 à 3 jours pour la BHD) et leur durée allongée : 2 à 3 semaines pour la codéine, 3 à 7 semaines pour la méthadone et de quelques jours à 1 mois pour la BHD. Ce sevrage est responsable d'un « *syndrome de manque* » pouvant être dissocié en plusieurs phases [12] [16] [36] :

- Une première phase (généralement celle des premières 24 heures) avec une montée progressive de l'anxiété, de l'irritabilité et de l'envie d'opioïdes. Parallèlement il y a apparition des premiers symptômes physiques : d'abord bâillement, larmoiements, rhinorrhée, sueurs, hypersialorrhée, hypersudation puis mydriase, piloérection (« *chair de poule* »), frissons, sensation de chaud/froid et anorexie
- Une deuxième phase (les deux jours suivants), marquée par une intensité croissante de l'anxiété, de l'insomnie, du malaise et l'apparition de douleurs viscérales diffuses (spasmes coliques et intestinaux, lombalgies, sensation de tension ou d'impatience des membres inférieurs). Le sujet peut alors être très irritable et agité. Il est hypertendu et a de nombreux troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée). Il y a aussi apparition de signes au niveau biologique : hémococoncentration, hyperleucocytose, hyperglycémie.
- La dernière phase (les jours suivants) durant laquelle la symptomatologie diminue progressivement d'intensité pour disparaître petit à petit.

### I.1.3.3 L'intoxication aiguë ou *overdose*

Toute substance est susceptible de provoquer une intoxication aiguë mettant en danger le fonctionnement vital, cela n'est qu'une question de dose. Pour les opioïdes, comme pour les substances provoquant une importante tolérance du système nerveux central, un sujet qui consomme habituellement de fortes concentrations élève le seuil de l'intoxication de son organisme mais, en même temps, se rapproche de plus en plus de ce seuil. C'est pourquoi le franchissement de la dose toxique est très fréquent avec ces produits.

La survenue d'une *overdose* est en général le résultat de plusieurs facteurs : un surdosage accidentel (par exemple si la substance est très concentrée), l'association à d'autres substances (dans les produits de coupe en particulier) ou bien une perte de tolérance au produit après un sevrage volontaire ou imposé. Ce risque d'*overdose* existe même si la quantité de substance consommée est faible et dès la première utilisation de substance par le consommateur.

Le tableau clinique associe :

- des signes de dépression respiratoire : dyspnée voire apnée, cyanose généralisée (entraînant une hypoxémie puis une hypoxie cérébrale)
- un myosis serré bilatéral (pupille en « tête d'épingle ») : cf figure 6
- une hypotension artérielle, une bradycardie et une hypothermie
- un coma de profondeur variable

C'est une urgence médicale absolue car il y a une évolution rapide vers un arrêt cardiaque, un œdème aigu du poumon ou une pneumopathie pouvant entraîner le décès de la personne. Les personnes atteintes de troubles chroniques au niveau cardio-pulmonaire ou rénal sont plus sensibles à cette toxicité [12] [37] [38] [35].



Figure 6 : Différence entre myosis (gauche) et mydriase (droite) [39]



## I.2. Le concept d'addiction

### I.2.1. Présentation du concept

#### I.2.1.1 Définition selon Goodman

Goodman, propose en 1990 des critères de définition du « trouble addictif » :

- A. Echecs répétés de résister à l'impulsion d'entreprendre un comportement spécifique.
- B. Sentiment de tension augmentant avant de débiter le comportement.
- C. Sentiment de plaisir ou de soulagement en entreprenant le comportement.
- D. Sentiment de perte ou de contrôle pendant la réalisation du comportement.
- E. Au moins cinq des items suivants :
  1. Fréquentes préoccupations liées au comportement ou aux activités préparatoires à sa réalisation.
  2. Fréquence du comportement plus importante ou sur une période de temps plus longue que celle envisagée.
  3. Efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter le comportement
  4. Importante perte de temps passée à préparer le comportement, le réaliser ou récupérer de ses effets.
  5. Réalisation fréquente du comportement lorsque des obligations occupationnelles, académiques, domestiques ou sociales doivent être accomplies.
  6. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison du comportement.
  7. Poursuite du comportement malgré la connaissance de l'exacerbation des problèmes sociaux, psychologiques ou physiques persistants ou récurrents déterminés par ce comportement.
  8. Tolérance : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence du comportement pour obtenir l'effet désiré ou effet diminué si le comportement est poursuivi avec la même intensité
  9. Agitation ou irritabilité si le comportement ne peut être poursuivi
- F. Certains symptômes de trouble ont persisté au moins un mois ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.

Figure 7 : Critères de Goodman pour le diagnostic de troubles addictifs [40]

En résumé, l'addiction se caractérise donc par [40]:

- l'impossibilité répétée de contrôler un comportement ;
- la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives.

D'après Goodman, ce comportement « *peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur* » [12].



Cette définition privilégie l'approche par le comportement et non par le produit. Ce qui signe l'addiction, ce n'est donc pas le produit en lui-même mais l'utilisation que le sujet en fait. Tout utilisateur de substances psychoactives, même chronique, ne présente forcément pas un comportement addictif. Ceci a pour avantage d'intégrer à la définition les addictions « sans drogues » comme l'addiction au sport, au travail, le jeu pathologique ou encore les achats compulsifs mais aussi de déstigmatiser les utilisateurs en évitant l'utilisation de termes à connotation psychopathologique (comme « *alcoolisme* » ou « *toxicomanie* ») [12] [40] [41].

### I.2.1.2 L'addiction comme résultante de l'interaction entre plusieurs facteurs

Il s'agit :

- Des facteurs de risque liés au produit (P) ;
- Des facteurs individuels de vulnérabilité (I) ;
- Des facteurs de risque environnementaux (E).

L'addiction peut alors être vue comme l'interaction entre le produit, l'individu et l'environnement (P x I x E).

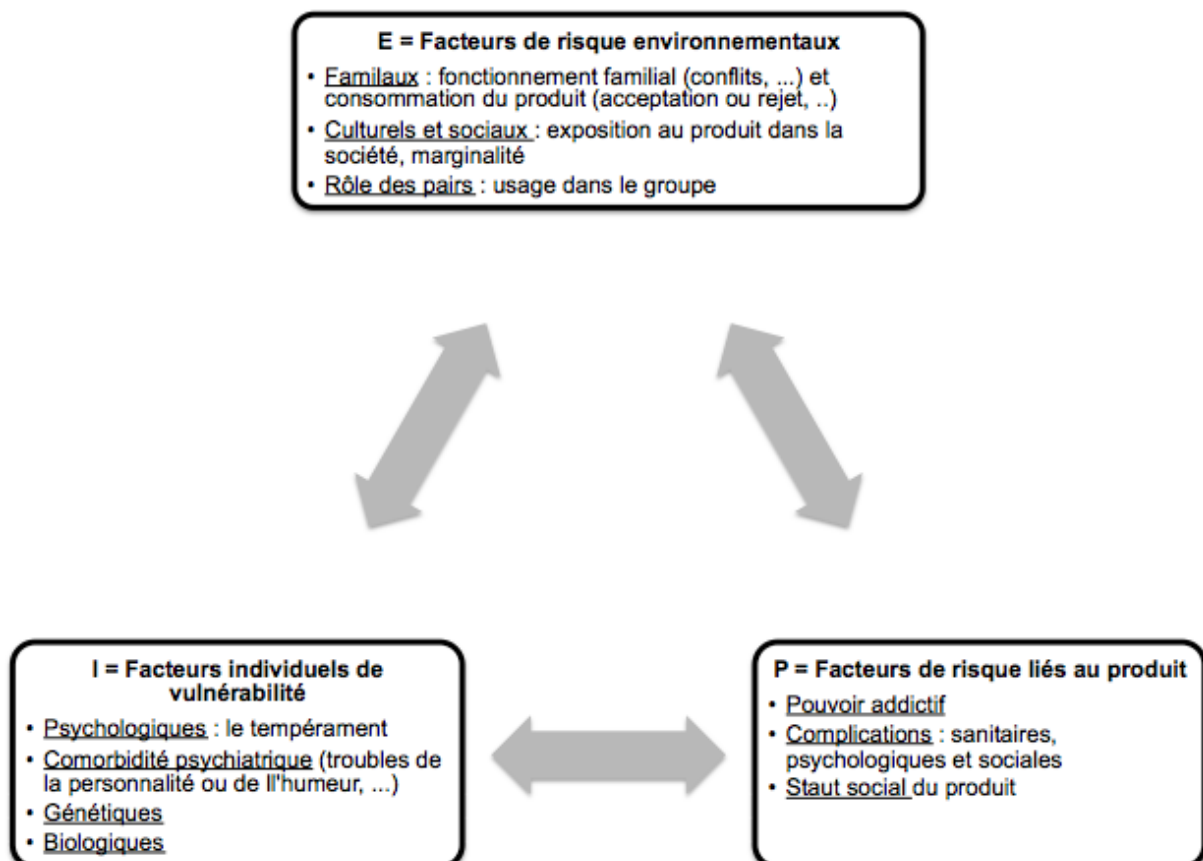


Figure 8 : Interactions entre les facteurs de risques liés à l'individu, au produit et à l'environnement [40]

La bonne connaissance de ces facteurs est essentielle car elle permet des actions de prévention ciblées sur l'individu ou le contexte de vulnérabilité (voir annexe 6). Le repérage de ces éléments (individuels, environnementaux et liés au produit) est important pour le diagnostic ainsi que pour le pronostic d'une addiction. En effet, ces facteurs constituent des facteurs de risque d'usage nocif mais également des indicateurs de gravité lorsque la consommation est installée. [40]

### **I.2.1.3 Les comportements de consommation de substances psychoactives : passage d'une approche catégorielle à une approche dimensionnelle**

L'approche catégorielle (retrouvée dans les deux principales classifications internationales des troubles mentaux : CIM-10 de 1992 et DSM-IV de 1991) définit différents comportements de consommation de substances psychoactives, applicables qu'elle que soit la substance concernée [12] [40] [42] :

- Usage simple : il n'entraîne pas de dommages et ne serait donc être pathologique ;
- Usage à risques : dans lequel une consommation apparemment réglée peut entraîner des dommages. Ces usages à risque peuvent être divisés en deux catégories :
  - le risque situationnel : conduite d'automobiles, de motos, de machines, grossesse
  - Le risque quantitatif : consommation régulière et excessive de substances psychoactives
- Abus (ou usage nocif) : caractérisé par la concrétisation des dommages liés à la prise de risque. Surviennent alors des atteintes somatiques, psychiques ou sociales ;
- Dépendance : pathologie caractérisée par une perturbation importante et prolongée du fonctionnement neurobiologique et psychologique de l'individu. On en distingue deux types :
  - La dépendance physique : besoin irrésistible obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle est caractérisée par un syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et l'apparition d'une tolérance (nécessité d'augmenter les doses de produit pour avoir le même effet)
  - La dépendance psychique : définit par le besoin de maintenir ou de retrouver la sensation de plaisir, de bien-être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le consommateur est privé de produit.



La « *pyramide de Skinner* », aussi appelée « *pyramide des usages* » met en évidence ces différents types de comportements en rendant compte de la proportion des différents types d'usage au sein de la population [13].

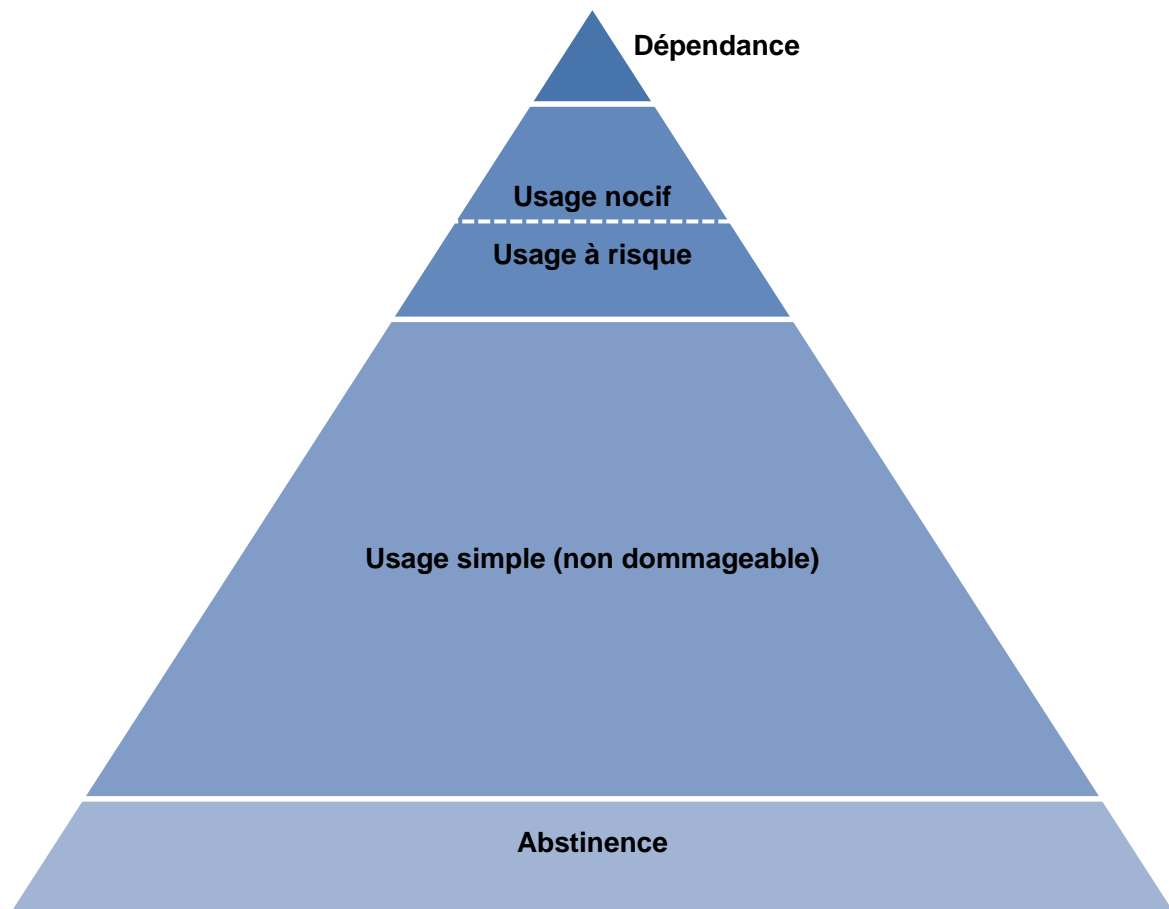


Figure 9 : La pyramide de Skinner [13]

Contrairement à sa version précédente (DSM-IV de 1991), le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), publié mi-2013, a aboli les notions « *d'abus* » et de « *dépendance* » pour les remplacer par les critères de « *troubles liés à l'utilisation de substance* » (Substance Use Disorder en anglais) avec des niveaux de gravité.

L'utilisation problématique conduisant à des dommages cliniques significatifs ou une détresse se manifeste par l'apparition d'au moins deux signes de la liste sur une période d'un an. La sévérité dépend ensuite du nombre de critères : faible en dessous de 3 critères, modérée entre 3 et 4 critères et sévère au dessus de 4 critères. La notion de « *craving* » est une nouveauté de ce DSM V, elle correspond à une envie impérieuse de consommer pour retrouver un plaisir passé et éviter une tension présente, c'est donc une traduction de la dépendance psychique.





1. Incapacité à gérer sa propre consommation : l'utilisateur consomme en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
2. Présence d'un désir persistant ou d'efforts infructueux pour diminuer ou contrôler sa consommation ;
3. Temps de plus en plus important consacré à la recherche du produit, son utilisation ou la récupération de ses effets ;
4. Notion de « craving » caractérisé par une envie impérieuse, un désir fort ou un besoin pressant de consommer le produit ;
5. Utilisation récurrente entraînant un échec à remplir les obligations professionnelles, scolaires ou domestiques ;
6. Poursuite de la consommation malgré la conscience des problèmes (sociaux ou interpersonnels) qu'elle engendre ou exacerbe ;
7. Abandon ou réduction des activités sociales, culturelles ou des loisirs en raison de l'importance que prend le produit dans la vie quotidienne ;
8. Utilisation récurrente du produit dans des situations où il représente un danger physique ;
9. Poursuite de la consommation malgré la conscience ou l'expérience des effets néfastes physiques ou psychologiques qui peuvent en résulter ;
10. Tolérance (ou accoutumance) impliquant soit une augmentation des doses de produit pour obtenir un effet similaire, soit un effet nettement diminué si les doses sont maintenues en l'état ;
11. Apparition d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt du produit ou prise de produit pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

NB : Les critères 10 et 11 ne s'appliquent pas aux personnes prenant le produit sous surveillance médicale

Figure 10 : Critères de troubles liés à l'utilisation de substance (« *Substance use Disorder* ») selon le DSM V de 2013 [43]

Depuis 2013, l'ensemble des usages susceptibles d'entraîner ou non un trouble est regroupé sous le terme de « *conduites addictives* ». Le passage de l'usage au trouble, bien que non systématique, n'est souvent pas perçu par l'utilisateur qui pense maîtriser sa consommation. Cela justifie pour les acteurs de prévention une action le plus en amont possible, d'abord pour éviter l'entrée en consommation, puis, si elle n'a pu être évitée pour éviter l'apparition d'un trouble ou réduire sa sévérité.

Le concept a ainsi évolué vers une approche dimensionnelle grâce à un continuum de degrés de sévérité de la dépendance et de la nocivité, indépendamment des niveaux de consommation. Cet élargissement du périmètre du diagnostic et l'élargissement de son seuil d'entrée permet d'inclure des formes cliniques jusque-là non reconnues par le DSM-IV [10] [12] [13] [43].



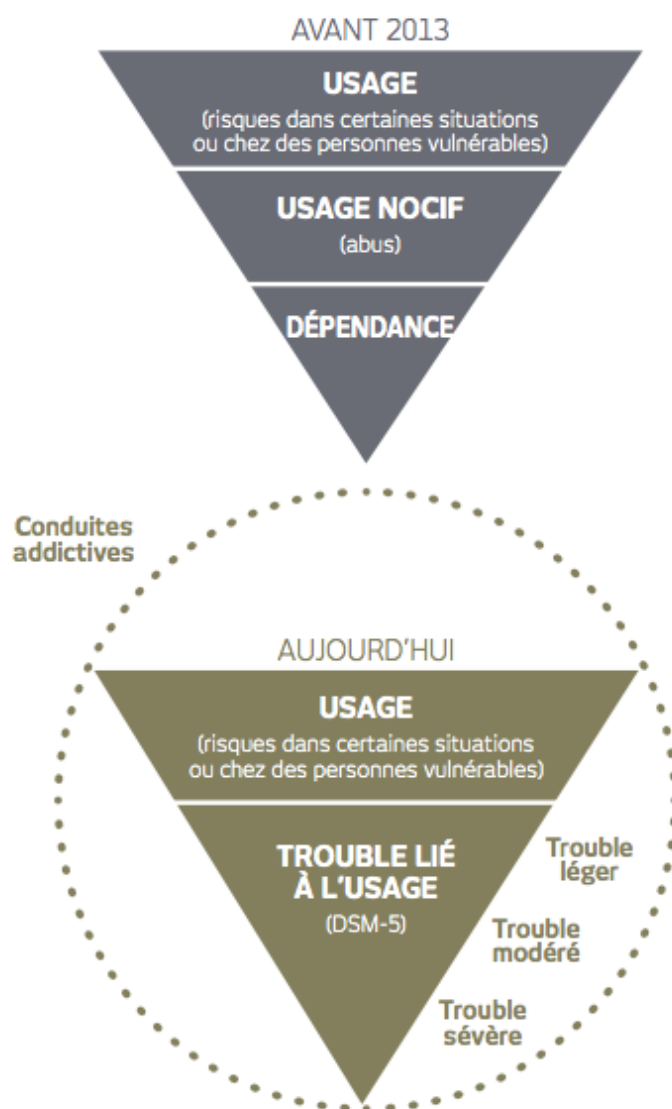


Figure 11 : Evolution de la représentation des comportements de consommation de substances psychoactives : passage à l'approche dimensionnelle avec le DSM-5 de 2013 [10]

#### I.2.1.4 Parcours du patient addict : le cercle de Prochaska et DiClemente

En 1982, Prochaska et DiClemente (deux chercheurs du « *Texas Research Institute of Mental Sciences* »), définissent six stades de changement par lesquels passent les individus pour modifier leur comportement addictif : la pré-contemplation, la contemplation, la préparation (ou détermination), l'action, le maintien et la régression.

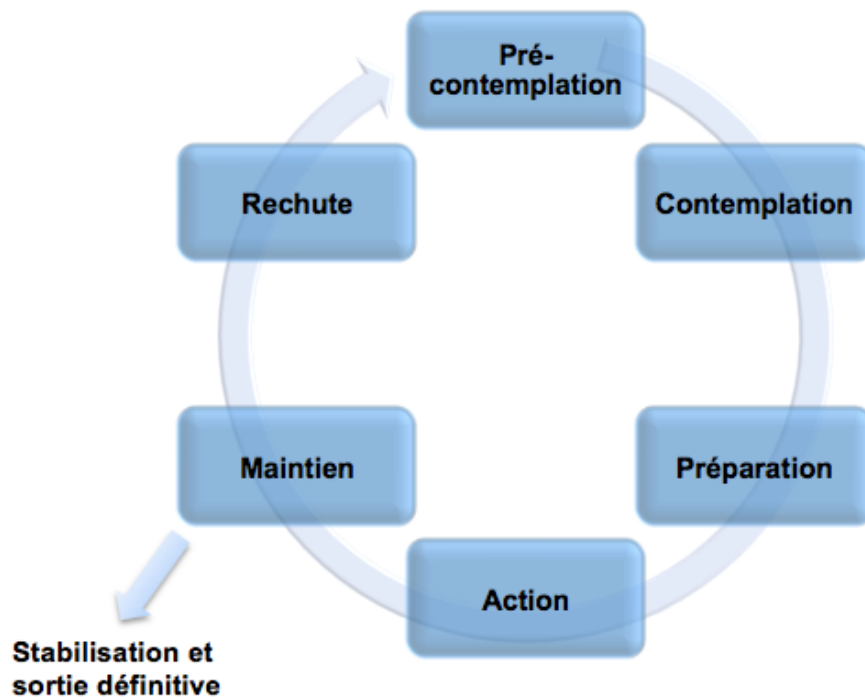


Figure 12 : Cercle de Prochaska et DiClemente [40]

### La pré-contemplation

C'est une phase de déni pour le consommateur vis à vis des conséquences négatives de son comportement. Il est donc « *heureux* » et n'a pas l'intention de modifier son comportement dans les mois à venir. Le consommateur peut se retrouver à ce stade par réelle ignorance des conséquences de son comportement ou bien car de nombreuses tentatives de changement ont abouti à une perte de confiance dans sa capacité de changer.

### La contemplation

C'est le stade du consommateur indécis et ambivalent. Le consommateur a l'intention de changer son comportement car il a une prise de conscience des conséquences négatives qui en découle. Il reste cependant « *bloqué* » car il a autant conscience des avantages que des inconvénients liés au changement. Cette phase peut durer très longtemps, il est commun de parler de « *contemplation chronique* ».

### La préparation

Après réflexion, le consommateur a pris la décision de changer en se fixant un objectif. Il a l'intention de passer à l'action dans un futur proche (habituellement le mois qui suit).

### L'action

Ce stade est marqué par l'arrêt du comportement. Il découle des réflexions et des modifications dans le style de vie du consommateur qui ont eu lieu les mois précédents.



## Le maintien

C'est le stade de prévention de la rechute. Au cours de cette phase, l'individu inscrit les nouveaux comportements dans ses habitudes et les intègre dans sa vie. Si l'individu arrive à maintenir ces nouveaux comportements il est donc en mesure de se stabiliser et de sortir définitivement du processus addictif.

## La régression ou rechute

La régression apparaît quand l'individu retourne à un stade précédant du processus de changement. La rechute est une forme de régression : l'individu passe alors du stade de l'action ou de la maintenance à un stade précédent. Cette rechute est fréquente, permettant de progresser, elle fait partie intégrante du processus de changement. Il est donc essentiel de préparer l'individu à cette phase qui peut entraîner un découragement et un abandon de la tentative d'arrêt [40].

## I.2.2. Physiopathologie

### I.2.2.1 Le système dopaminergique de la récompense

Les structures impliquées dans les comportements addictifs se situent principalement au niveau du système mésocorticolimbique aussi appelé « système de récompense et de punition » (ou « *d'approche/évitement* » ou encore de « *plaisir/souffrance* »), impliqué dans le circuit du plaisir et de la gestion des émotions (voir figure 13).

La dopamine est le neurotransmetteur clé de ce système de récompense. La libération de dopamine peut résulter des récompenses naturelles comme la nourriture, l'affection ou l'activité sexuelle (l'activité neuronale ne dure alors que quelques instants) mais aussi de l'administration d'une drogue (entraînant une libération prolongée de dopamine en quantité supra-physiologique). La notion de seuil dopaminergique est importante, celui-ci variant en fonction de la récompense :

- Il augmente dans l'anticipation, l'attente de la récompense ou du plaisir
- Il augmente encore d'avantage lors de la récompense
- A l'obtention de la récompense le taux de dopamine retourne à son état basal
- L'absence de récompense malgré un signal annoncé entrainera une diminution de l'activité dopaminergique qui sera en dessous de ce seuil entraînant une sensation de mal être et d'anxiété

La voie mésolimbique implique un ensemble de neurones dopaminergiques situés dans le tronc cérébral au niveau de l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) qui projettent via le faisceau médian, vers les structures du système limbique (comme le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe. Ce circuit anatomique est impliqué dans les effets de renforcement, dans la mémoire et les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin, d'affection et de relation mais aussi de drogues.



La voie mésocorticale inclut des projections de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur. Il est impliqué dans les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle. Concernant la prise de drogues, il serait responsable de la recherche compulsive de produit au détriment des autres intérêts et désirs [40] [44] [45].

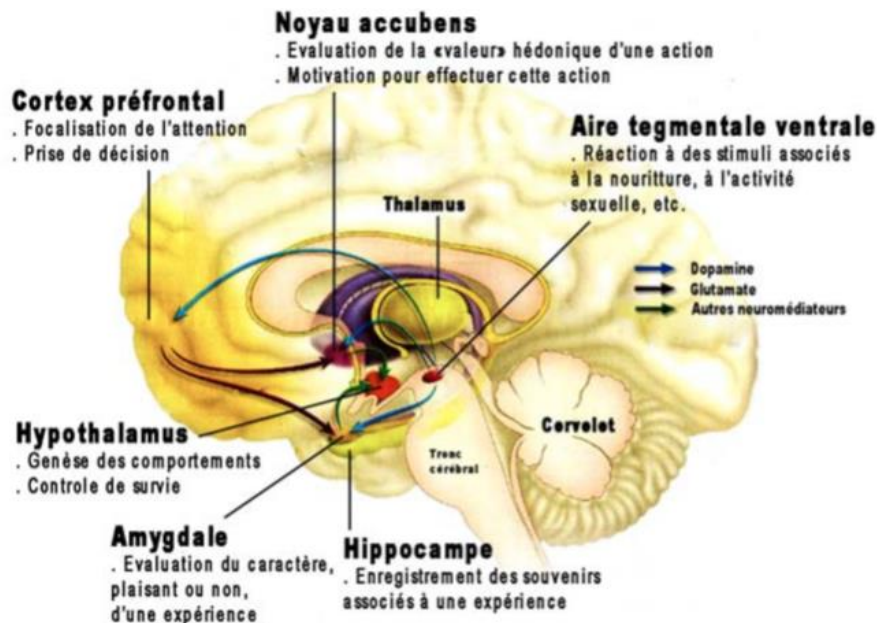


Figure 13 : Le système de la récompense ou système mésocorticolimbique [46]

### I.2.2.2 Dérèglement de ce système : le fonctionnement neuropsychologique du cerveau addict

Bien que l'addiction soit un processus complexe résultant de l'interaction entre plusieurs facteurs (liés au produit, à l'environnement et à l'individu), il faut savoir que la neuropsychologie, la neurobiologie et l'imagerie ont permis d'objectiver que le cerveau addict ne fonctionne pas selon la norme. Il existe en effet chez l'individu addict une altération de certains mécanismes cérébraux qui explique la difficulté que les personnes concernées ont à contrôler leurs comportements de consommation.

Toutes les substances psychoactives susceptibles d'entraîner une dépendance amènent une hyperdopaminergie. Pour les opioïdes cela se produit de manière indirecte, la liaison aux récepteurs opioïdes inhibe les récepteurs aux GABA qui inhibent eux-mêmes les récepteurs dopaminergiques de l'ATV entraînant ainsi une augmentation de la transmission dopaminergique. De plus, il n'y a pas de phénomène d'habituation pour la prise de drogue (contrairement aux récompenses naturelles), chaque prise de produit entraîne donc une libération dopaminergique. Pour compenser cette sur-stimulation répétée du système dopaminergique mésocorticolimbique lors de la prise chronique de drogues, il y a activation de systèmes de compensation destinés à rétablir l'équilibre de l'organisme, c'est ce qu'on appelle les mécanismes opposants.

Il ne faut pas croire que nous possédons des récepteurs pour les drogues car elles agissent au contraire comme des leurres pharmacologiques, elles altèrent le fonctionnement des récepteurs en mimant l'action des neurotransmetteurs naturels. Par action sur le système de la récompense, l'effet brutal du produit remplace ainsi la modulation naturelle et subtile des émotions.

Chez un sujet addict, un déséquilibre survient entre le circuit de la récompense, le circuit de la motivation et du sens, les voies de la mémoire et le contrôle cortical et intellectuel (l'équilibre entre ces circuits aboutissant aux actions adaptées à notre situation émotionnelle et nos besoins). En effet, en cas d'addiction, on assiste à un renforcement de la valeur du produit (survalorisation du besoin, motivation à s'en procurer) et à l'envahissement des circuits de mémoire entraînant une déconnexion (partielle voire totale) du circuit de contrôle inhibiteur cortical (exercé au niveau du cortex pré-frontal). Le cerveau devient donc hypersensible à la drogue et accorde beaucoup moins d'importance aux autres objectifs, intérêts et motivations, devenus secondaires par rapport au besoin obsédant du produit [40] [44] [47] [45].

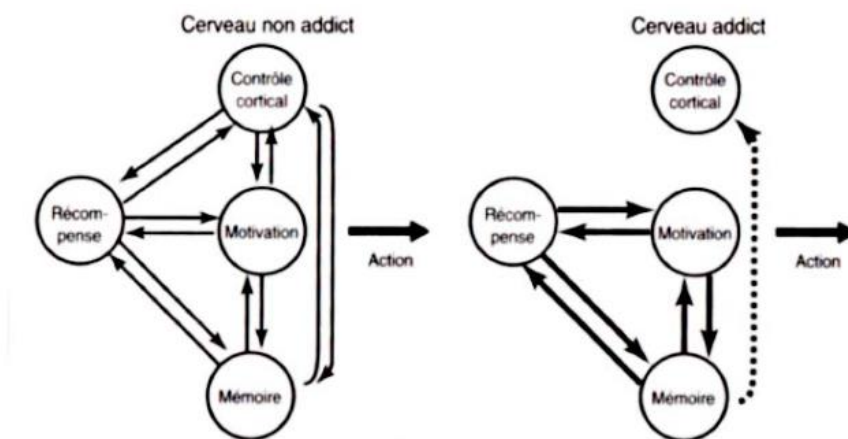


Figure 14 : Schéma synthétique de fonctionnement du cerveau addict [40] [46]

### I.2.3. Particularités de l'addiction aux opioïdes

#### I.2.3.1 Les spécificités de la dépendance aux opioïdes

Les opioïdes présentent un profil pharmaco-clinique particulier :

- leur toxicité cellulaire est nulle ou très faible jusqu'à de très hautes concentrations
- leur potentiel de modification psychique est au contraire parmi les plus élevés, sur un versant sédatif et « *narcotique* », antalgique et anxiolytique, sans effets hallucinatoires ni de désinhibition, mais apportant un sentiment d'apaisement et d'euphorie. Cette action est liée à la grande concentration des récepteurs opioïdes dans le système limbique ;

- Le potentiel addictif des opioïdes est un des plus élevés parmi les substances connues (niveau comparable à celui de la nicotine), ce qui constitue leur dangerosité principale.

Ce profil, associant une très forte intensité des effets psychiques de sédation et une capacité à provoquer en un temps court une dépendance, permet de comprendre leurs effets nocifs et leurs complications majeures (en particulier l'*overdose*). Deux conséquences découlent de cela : l'intensité particulière du syndrome de sevrage et la dissimulation de psychopathologies sous-jacentes (en raison de leur effet anxiolytique important).

La dépendance aux opioïdes est souvent qualifiée de « *totale* » ou « *complète* » car elle répond à tous les critères de définition fixés par l'OMS (tolérance, dépendance physique et dépendance psychique) [12].

### I.2.3.2 Le parcours de consommation et la dynamique de la dépendance aux opioïdes

La dépendance aux opioïdes conduit l'utilisateur dans un parcours de longue durée aux étapes assez stéréotypées [12] [41] :

1. La « lune de miel » : elle correspond à la phase de découverte des effets opioïdes. Souvent, l'utilisateur est paradoxalement « *malade comme un chien* » (à cause des nausées et des vomissements) mais est en même temps dans un état intérieur de bien-être incomparable. Pour certains usagers, cette première expérimentation constitue une véritable révélation car ils se sentent, sous l'effet du produit, immédiatement libérés du poids des tensions externes et internes. L'utilisateur prend de la drogue pour le plaisir et contrôle sa prise mais la tolérance (il lui faut de plus en plus de drogue pour avoir le même effet) et la dépendance (caractérisés par l'envie immédiate de reconsommer du produit) apparaissent très tôt.

Certains utilisateurs en restent là mais le risque est élevé que les consommations se répètent et se rapprochent. Cette phase a une durée variable, la survenue du premier état de manque en signe généralement la fin.

2. La phase de tentative de gestion de la dépendance : les expériences de manque apparaissent et l'utilisateur qui prenait jusque-là de la drogue par plaisir consomme aussi par besoin dans le but de supprimer son manque physique (et donc supprimer le malaise de la privation).
3. La « lune de fiel » : elle apparaît lorsque le sujet n'est plus en mesure de quitter l'univers de la drogue et qu'il n'a plus de contrôle sur sa consommation. La consommation de drogue n'apporte alors plus (ou peu) de plaisir et la seule préoccupation de l'utilisateur est de ne pas être en manque (cette sensation est alors omniprésente). Durant cette période se multiplient les sevrages et les rechutes, aboutissant généralement à l'épuisement du patient.





### I.2.3.3 Les comorbidités/complications et dangerosité des opioïdes

On en retrouve plusieurs types, les co-morbidités psychiatriques, somatiques et sociales. Elles peuvent être résumées par le tableau ci-dessous :

Tableau 7 : Principales comorbidités liées aux opioïdes [14] [44] [47] [48]

<b>Co-morbidités psychiatriques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles anxio-dépressifs</li> <li>• Troubles bipolaires</li> <li>• Troubles du sommeil (mode de vie désorganisé, ...)</li> <li>• Troubles de la personnalité : personne « antisociale », « borderline »</li> <li>• Agressivité</li> </ul>	
<b>Co-morbidités somatiques</b>	<b>Liées au produit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumopathie d'inhalation</li> <li>• <i>Overdose</i></li> <li>• Dégradation de l'état physique</li> </ul>
	<b>Liées au mode de vie du sujet</b> (Absence de suivi médical, de couverture sociale, défaut d'hygiène, marginalisation promiscuité)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathologies cutanées : parasitoses (poux, gale), lésions cutanées localisées (abcès, nodule, ...)</li> <li>• Pathologies dentaires : candidoses, lésions bucco-dentaires,</li> <li>• Maladies sexuellement transmissibles</li> <li>• Maladies infectieuses (contagiosité élevées) : tuberculose, tétanos</li> </ul>
	<b>Liées à l'injection intraveineuse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infectieuses : endocardite infectieuse (lié au passage dans la circulation sanguine de germes pathogènes), candidoses disséminées (liées à l'usage de citron pour solubiliser l'héroïne avant de l'injecter), infections cérébrales (liées aux injections septiques), infections ostéoarticulaires</li> <li>• Virales : Hépatites B et C, virus de l'immunodéficience humaine (VIH)</li> </ul>
	<b>Liées à l'état physique antérieur de la personne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etat carenciel</li> <li>• Pathologies médicales chroniques : diabète, ...</li> <li>• Pathologie psychiatrique sous jacente</li> </ul>
<b>Co-morbidités sociales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Désinsertion socio-professionnelle : perte du travail</li> <li>• Désinsertion sociale : absence de droits sociaux</li> <li>• Absence de logement ou logement précaire</li> <li>• Eclatement familial : placement des enfants, ...</li> <li>• Criminalité : vol, trafic</li> </ul>	





## Cas particulier de la grossesse

Les grossesses de patientes ayant une addiction aux opioïdes sont des grossesses à risques en raison de mode de vie lié à la toxicomanie (absence de suivi médical), de la malnutrition, du risque infectieux (VIH, VHB, VHC), du mauvais état général et de la précarité sociale.

Plusieurs complications obstétricales sont liées à ces facteurs de risques :

- Avortement spontané
- Prématurité
- Risque de malformations liées aux intoxications associées (alcool)
- Retard de croissance intra-utérin
- Mort foetale in-utéro

Lorsque la grossesse parvient à son terme, la complication principale est le syndrome de sevrage du nouveau né (lié au passage de la barrière placentaire) qui peut être grave voire fatal, nécessitant donc une prise en charge par un service de néonatalogie. Il se traduit cliniquement par des troubles neurologiques (trémulation, hyperactivité, hyperexcitabilité, hypertonie, convulsions et troubles du sommeil), respiratoires (polypnée, encombrement nasal), digestifs (rejets, diarrhée entraînant une déshydratation) et des signes généraux (fièvre, hypersudation, éternuements) [14] [44] [45] [47].



## II. Partie 2 : La Naloxone

---

### II.1. Présentation de la Naloxone

#### II.1.1. Généralités

##### II.1.1.1 Découverte et développement

Pendant des milliers d'années, l'homme a utilisé le pavot de façon empirique, sans expérimentation scientifique. Au XIX<sup>ème</sup> siècle, des chimistes ont pu en déterminer les caractéristiques particulières grâce à la découverte des alcaloïdes qu'il contient. Après la découverte de la morphine en 1806, de nombreux dérivés morphiniques sont isolés ou synthétisés (codéine en 1832, papavérine en 1848, héroïne en 1874) mais les antagonistes opioïdes n'apparaissent qu'au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle.

La naloxone est ainsi synthétisée en 1961 et recommandée comme antidote des *overdoses* aux opioïdes par la FDA (Food and Drug Administration) en 1971.

C'est à cette même période que l'ONU (Organisation des Nations Unies), en réponse à une vague de « *nouvelles toxicomanies* » touchant en particulier les jeunes, instaure un système mondial de contrôle des stupéfiants dans le but de lutter contre la consommation de drogues. Ce système se traduit par une série de conventions qui régissent la production et la distribution nationale de drogues :

- Convention unique sur les stupéfiants de 1961
- Convention sur les substances psychotropes de 1971
- Convention contre le trafic illicite des stupéfiants et des substances psychotropes de 1988

Depuis le début de son utilisation en 1963, de nombreux travaux réalisés sur cette molécule n'ont fait que restreindre ses indications. En plus de son indication principale dans le traitement de l'intoxication par les morphinomimétiques, la naloxone était auparavant également utilisée dans les intoxications par les benzodiazépines ou l'alcool. Certaines études montrant l'intérêt thérapeutique mineur de la naloxone dans ces anciennes indications ainsi que l'apparition d'un antagoniste spécifique aux benzodiazépines (Flumazénil - ANEXATE®) ont amené à une remise en question de son utilisation.

La naloxone figure actuellement sur la liste principale des « *médicaments essentiels* » de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui répertorie les médicaments ayant la meilleure efficacité, la meilleure innocuité et le meilleur apport coût/efficacité pour les maladies dites « *prioritaires* ». [49] [50] [51] [52] [53]



### II.1.1.2 Obtention

La naloxone est un alcaloïde dérivé de l'oxymorphone. L'oxymorphone peut être produite à partir de deux molécules extraites du pavot (*Papaver somniferum*) : la morphine ou la thébaïne.

La substitution du groupe méthyl de l'azote tertiaire de l'oxymorphone par un groupe alkyl confère à la naloxone ses propriétés antagonistes.

Cette modification biochimique lui procure une liposolubilité près de 20 fois supérieure à celle de la morphine. Le tropisme tissulaire et notamment cérébral de la naloxone est donc supérieur à celui de la morphine. [54]

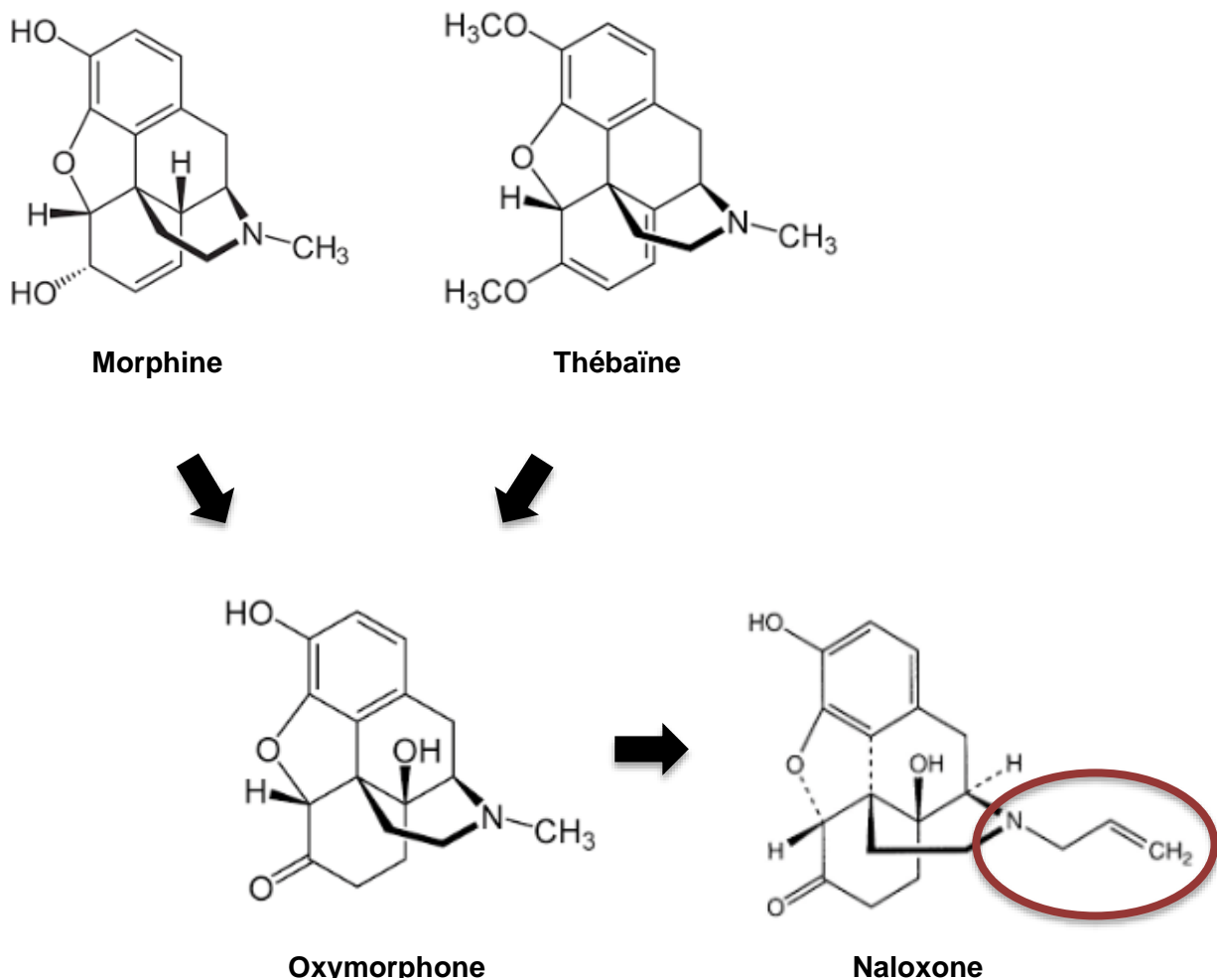


Figure 15 : Synthèse de la naloxone



## II.1.2. Propriétés pharmacologiques

### II.1.2.1 Pharmacodynamie

La naloxone est un antagoniste complet (sans effet agoniste) et spécifique des morphinomimétiques. A dose thérapeutique, elle agit exclusivement sur les récepteurs morphiniques  $\mu$  avec une action semblable sur les sous-groupes  $\mu_1$  (responsable de l'analgésie, localisé surtout au niveau médullaire) et  $\mu_2$  (responsable de la dépression respiratoire, localisé surtout au niveau bulbaire).

A forte dose, la naloxone peut cependant être active sur tous les types de récepteurs aux opiacés ( $\mu$ ,  $\sigma$ ,  $\kappa$ ) ainsi que sur d'autres systèmes de neuromédiateurs (antagoniste GABAergique et cholinergique) pouvant ainsi provoquer certaines réactions inattendues (excitation, convulsions, etc).

La naloxone est le seul antagoniste des récepteurs morphiniques  $\mu$  dépourvu d'activité agoniste propre. Elle se distingue ainsi du groupe des « *agonistes-antagonistes mixtes* » (comme la nalbuphine) qui ont un effet antagoniste au niveau des récepteurs  $\mu$  et agoniste (partiel ou complet) au niveau des récepteurs  $\sigma$  et/ou  $\kappa$  mais aussi des « *agonistes partiels* » (comme la buprénorphine) qui ont une forte affinité pour le récepteur  $\mu$  tout en ayant une activité intrinsèque plus faible de les agonistes complets.

L'antagonisme de la naloxone est de type « *compétitif* » ou « *surmontable* » c'est-à-dire qu'elle agit en compétition avec l'agoniste morphinique sur le même récepteur cellulaire sans en modifier la nature et la réactivité. La naloxone, de part sa forte affinité (10 à 30 fois celle de la morphine) pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ , va prendre la place de l'agoniste sans diminuer son activité intrinsèque lorsque celui-ci est fixé (pas d'effet allostérique). Une augmentation de la concentration d'agoniste permet donc de retrouver son action pharmacologique antérieure. L'action de l'antagoniste dépend donc de sa concentration (cf figure 15).



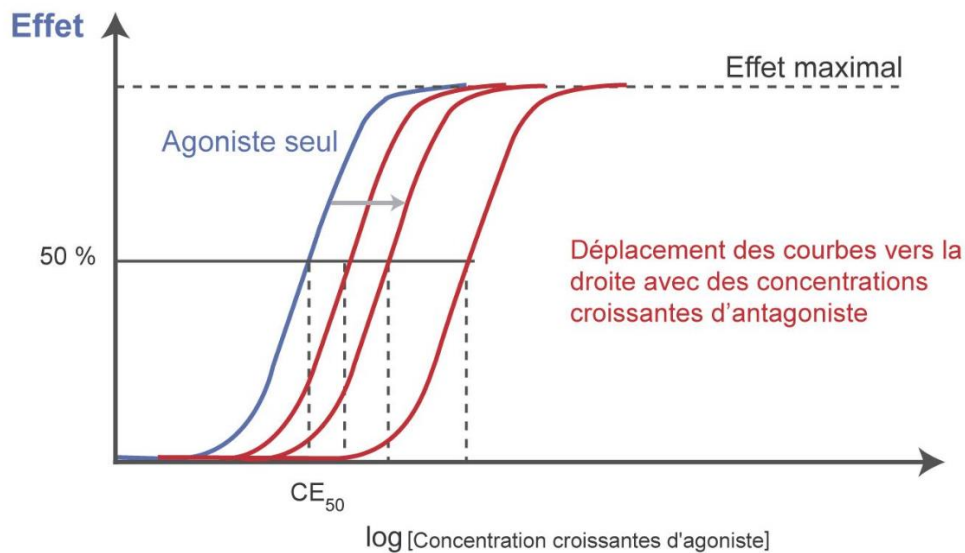


Figure 16 : Représentation générale de la relation concentration effet d'un agoniste seul (courbe bleue) ou en présence de concentrations croissantes d'un antagoniste compétitif (courbe rouge).  
 $CE_{50}$  : « concentration efficace 50 » [55]

Elle s'oppose ainsi aux antagonistes « *irréversibles* » ou « *insurmontables* » qui agissent sur un site de fixation différent de l'agoniste (effet allostérique) et diminuent ainsi l'activité maximale de l'agoniste ainsi que son affinité pour le récepteur (cf figure 16).

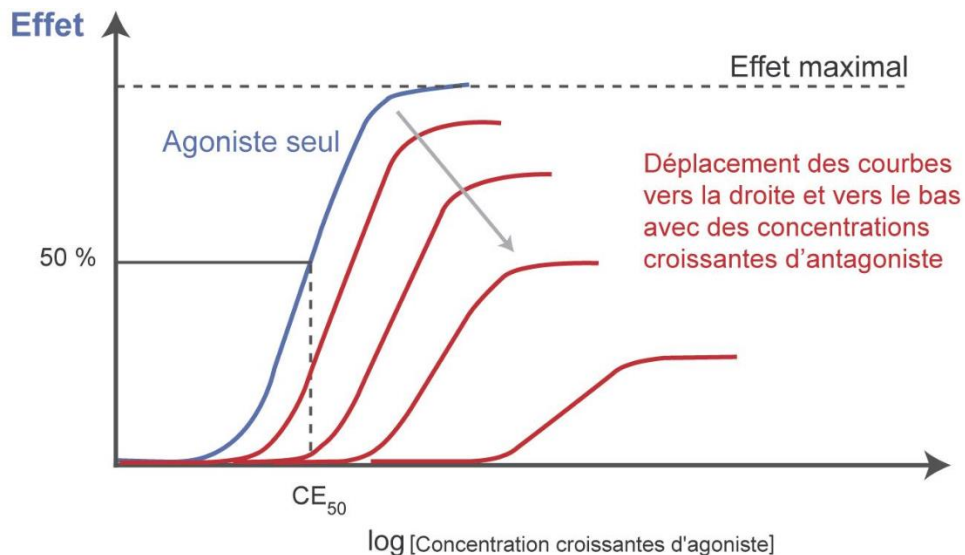


Figure 17 : Représentation générale de la relation concentration effet d'un agoniste seul (courbe bleue) ou en présence de concentrations croissantes d'un antagoniste non compétitif (courbe rouge).  
 $CE_{50}$  : « concentration efficace 50 » [55]



Administrée seule et à dose thérapeutique, la naloxone n'a donc pas de propriétés pharmacologiques intrinsèques, chez un sujet sain non algique non morphinisé, elle n'a aucun effet au niveau cardiovasculaire, respiratoire ou psychosensoriel. Son activité intervient lorsqu'elle est utilisée chez des sujets ayant reçu des morphinomimétiques par antagoniste de leurs effets (dépression respiratoire, myosis, analgésie).

Son action dépend de la dose, de la puissance du morphinomimétique à antagoniser et de l'intervalle séparant l'administration des deux produits. [54] [55] [56]

## II.1.2.2 Pharmacocinétique

### Absorption et distribution

Par voie orale ou sublinguale, la naloxone n'expose qu'à peu ou pas d'effet pharmacologique car elle est métabolisée presque entièrement lors de son premier passage hépatique. L'action de la naloxone s'exerce donc par voie parentérale.

Après administration, la naloxone, très liposoluble, traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique. Aux concentrations sériques maximales (soit environ 15 minutes après injection), les concentrations cérébrales sont une fois et demie plus élevées que les concentrations plasmatiques.

Environ 54% de la naloxone est fixée aux protéines plasmatiques. Cette fixation n'est pas modifiée pour des concentrations allant de 9 ng/mL à 2,5 µg/mL, en conséquence, les interactions en rapport avec une modification de la fixation protéique sont peu importantes.

La fixation de la naloxone sur les récepteurs opiacés est rapide, le délai d'action varie de 30 secondes à 2 minutes après administration intraveineuse à 3 minutes après administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Le volume de distribution de la naloxone varie de 1,8 à 3L/kg. [53] [54]

### Métabolisme et élimination

La dégradation de la naloxone s'effectue au niveau du foie, en deux étapes successives :

1. N-Désalkylation avec réduction du groupe 6 cétonique
2. Glucuroconjugaison du groupement hydroxyl en 3 qui donne naissance à différents métabolites inactifs, en particulier le 2-naloxone glucuronide

Sa demi-vie plasmatique varie de 45 à 90 minutes et sa durée d'action de 20 à 30 minutes par voie intraveineuse à 3 heures par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

L'élimination de naloxone et de ses métabolites est rapide et s'effectue principalement par voie urinaire : 25% de la dose totale dans les 6 premières heures et 70% en 72 heures.



La naloxone franchit la barrière placentaire. Chez le nourrisson il faut noter qu'en raison d'une immaturité du système de glucurono-conjugaison, le métabolisme de la naloxone est ralenti et l'effet de la substance prolongé (demi-vie d'élimination de plus de 3 heures).

Il n'existe pas de données quant aux modifications induites par les différents états pathologiques (insuffisance hépatique ou rénale) sur la pharmacocinétique de la naloxone. [13] [53] [54] [56]

### **II.1.2.3 Toxicité**

L'index thérapeutique de la naloxone est très large, elle peut donc être utilisée à forte dose sans danger.

Sa toxicité aiguë est faible, la DL50 (dose létale 50) est de 150mg/kg chez la souris, de 109mg/kg chez le rat et de 80mg/kg chez le chien.

Certains effets indésirables (de mécanisme mal connu) peuvent survenir à très forte dose (jusqu'à 1mg/kg soit environ 200 fois la dose usuelle) : augmentation de la tension artérielle et du rythme respiratoire, tachycardie, anxiété, anorexie, frissons, fourmillement des extrémités. La naloxone devra ainsi être administrée avec prudence chez les malades atteints d'affections cardiovasculaires graves, de rares cas d'œdèmes pulmonaires ont été rapportés lors de la réversion des effets des morphinomimétiques par naloxone.

Ces incidents cardiovasculaires sont accompagnés d'une élévation des catécholamines plasmatiques et pourraient résulter d'une levée brutale des effets des morphiniques, d'un antagonisme de l'analgésie induite par les morphiniques et d'un réveil brutal. Ces effets délétères apparaissent d'autant plus qu'il existe une hypercapnie et une hypoxie avant l'administration de naloxone. Il est donc particulièrement important de corriger autant que possible les effets déresseurs des morphinomimétiques par une ventilation assistée et une oxygénation avant l'administration de naloxone. [53] [54]

### **II.1.3. Utilisation**

#### **II.1.3.1 Naloxone seule**

La naloxone seule est retrouvée sous forme de chlorhydrate dans plusieurs spécialités, NARCAN® ainsi que ses génériques NALOXONE AGUETTANT® et NALOXONE MYLAN® (ce dernier est disponible uniquement à l'hôpital).

La naloxone appartient à la liste I des substances vénéneuses.

Ces différentes spécialités sont présentées sous forme d'ampoules de 1mL contenant 0,4mg de naloxone et sont administrées par voie parentérale (intraveineuse, intra-musculaire

ou sous cutanée). Cette forme concentrée peut nécessiter une dilution (dans du sérum physiologique ou du sérum glucosé à 5%) pour une administration plus souple lors du traitement.

La solution injectable peut être conservée 3 ans sous réserve d'être stockée à l'abri de la lumière. [53]



Figure 18 : Naloxone utilisable par voie parentérale [57]

La naloxone seule est indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans dans [54] [56] [58] :

1. La confirmation de non-dépendance aux opiacés chez le toxicomane sevré pour lequel un traitement par antagoniste morphinique de longue durée d'action est envisagé (naltrexone) :

Après une ou plusieurs administrations de naloxone (0,2mg +/- 0,6mg après 2-3 minutes +/- 1,6mg si nécessaire), le sujet est surveillé pour détecter l'apparition d'un syndrome de sevrage (larmolements, rhinorrhée, bâillements, vomissements, mydriase, crampes, etc).

Ce syndrome de sevrage traduisant une prise récente de morphinique (inférieure à 5-7 jours pour l'héroïne et à 10 jours pour la méthadone) est incompatible avec l'instauration d'un traitement par naltrexone.

2. Les dépressions respiratoires secondaires dues aux morphinomimétiques en fin d'intervention chirurgicale à but thérapeutique ou diagnostique :

La naloxone reverse les effets des morphinomimétiques et notamment la dépression respiratoire de façon dose-dépendante. Son efficacité dépend de la puissance de l'agoniste utilisé pour l'anesthésie (par exemple le fentanyl est plus puissant que la morphine). Le chlorhydrate de naloxone est alors utilisé à une posologie de 1 à 2 µg/kg pour permettre la levée de la dépression respiratoire tout en conservant une analgésie correcte. Des réinjections de doses identiques sont faites si nécessaire à quelques minutes d'intervalle jusqu'à obtention de l'effet recherché puis la perfusion est utilisée pour prolonger l'effet.



Il est important de garder à l'esprit que la naloxone a une demi-vie plus courte que la plupart des morphiniques (voir tableau ci dessous). Le risque de remorphinisation secondaire (avec dépression respiratoire) impose donc un schéma posologique particulier : administration d'une perfusion continue de naloxone après le bolus initial. Le but étant d'antagoniser les effets déresseurs respiratoires des morphiniques sans provoquer un syndrome de sevrage. L'administration de naloxone impose donc la nécessité d'une surveillance rapprochée du malade en salle de réveil.

Tableau 8 : Comparaison des demi-vies d'élimination de la naloxone et des principaux morphiniques utilisés en anesthésie par voie intraveineuse [54]

<b>Naloxone</b>	<b>45 à 90 minutes</b>
<b>Morphine</b>	4 à 6 heures (plus si imprégnation)
<b>Péthidine</b>	3 à 4 heures
<b>Phénopéridine</b>	2 à 3 heures
<b>Fentanyl</b>	3 à 5 heures
<b>Alfentanil</b>	1 à 2 heures
<b>Sufentanil</b>	2,5 à 3 heures

### 3. Le traitement des intoxications secondaires à des morphinomimétiques :

La naloxone est indiquée dans le traitement pharmacologique spécifique des *overdoses* aux opiacés. Cette intoxication est une urgence vitale, le principal objectif est la correction de l'insuffisance respiratoire aiguë induite par les morphiniques.

Une dose initiale de 0,4mg à 2mg de naloxone est injectée puis des réinjections successives de 0,1mg sont pratiquées toutes les 2-3 minutes jusqu'à normalisation des paramètres (en particulier une ventilation respiratoire suffisante). Si l'amélioration clinique est jugée suffisante (jugée sur l'obtention d'une fréquence respiratoire supérieure à 12 cycles/minutes), l'administration de la dose initiale sera renouvelée à intervalle de 2 ou 3 minutes sans dépasser une dose totale de 10mg.

L'utilisation de la naloxone dans cette indication est délicate. En effet, une réversion trop brutale de l'imprégnation morphinique peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage, délétère pour le patient. Au contraire, si la dose ou la durée d'utilisation de naloxone sont insuffisantes, le patient est exposé à un risque de remorphinisation secondaire se traduisant ici par une récurrence de la symptomatologie d'*overdose* lors de l'élimination de la naloxone. Pour éviter ce risque, il est possible d'utiliser la naloxone diluée et administrée sous forme de perfusion continue (2/3 de la dose initiale par heure). Une surveillance étroite du patient pendant plusieurs heures est nécessaire.

De plus, il faut garder à l'esprit que la naloxone est généralement associé à un traitement symptomatique (mécanique) reposant sur une oxygénothérapie (au masque

ou après intubation trachéale) voire une assistance respiratoire artificielle. En cas d'*overdose* compliquée, un traitement du collapsus ou des convulsions peut aussi s'avérer nécessaire.

#### 4. Les diagnostics différentiels des comas toxiques :

La naloxone peut aider au diagnostic étiologique d'une intoxication d'origine inconnue. L'usage de la naloxone se fait ici avec une technique de titration.

Trois injections successives de naloxone sont réalisées (1 ampoule à 0,4mg/mL toute les 5 minutes généralement). Si le coma persiste, des réinjections plus importantes peuvent être faites jusqu'à une dose totale de 10mg.

En l'absence de modifications cliniques type « *syndrome de sevrage* », l'hypothèse d'une intoxication morphinique est à écarter.

### II.1.3.2 Naloxone en association

La naloxone est utilisée en association à la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) dans la spécialité SUBOXONE®. Ce médicament se présente sous deux dosages différents : SUBOXONE® 2mg/0,5mg et SUBOXONE® 8mg/2mg qui contiennent respectivement 0,5mg ou 2mg de naloxone sous forme de chlorhydrate de la naloxone dihydraté.

Cette spécialité appartient à la liste I des substances vénéneuses. En raison de son appartenance au groupe des « *assimilés stupéfiants* », sa prescription se fera sur une ordonnance sécurisée et sera limitée à 28 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours. Elle se présente sous forme de comprimés administrés par voie sublinguale.

La SUBOXONE® est un Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO) indiqué chez les adultes et les adolescents de plus de 15 ans dans la prise en charge des dépendances aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique (cf figure 19). Dans cette spécialité, la naloxone vise à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse.

En effet, la naloxone, inactive par voie sublinguale, n'exercera son effet qu'en cas d'usage détourné. Si la SUBOXONE® est injectée, la naloxone se fixera rapidement sur les récepteurs opioïdes et prendra la place de la buprénorphine sur ces mêmes récepteurs. La buprénorphine ne pourra exercer son action sur les récepteurs (réduction du « *craving* » lié à la consommation d'opioïdes) et un syndrome de manque pourra apparaître. Le patient ressentira alors un pic de concentration mais l'effet euphorisant sera faible. Cela se traduit par une moindre valeur de ce produit sur les marchés parallèles et permet ainsi de limiter l'usage détourné. [13] [25] [56]



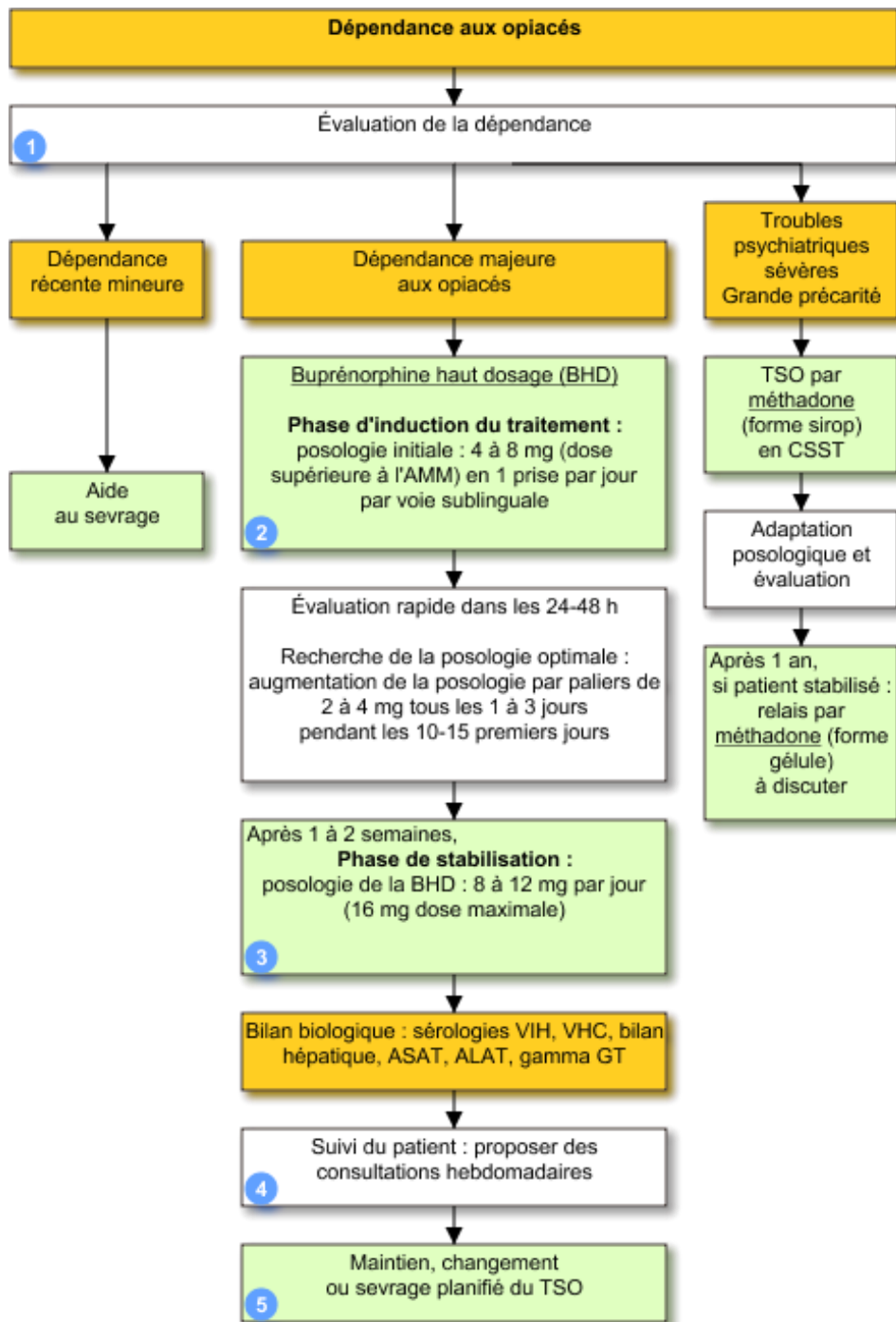


Figure 19 : Place de la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés [59]



## II.2. Spécificités de la naloxone par voie nasale

La thérapie intranasale est pratiquée dans le monde entier depuis l'Antiquité, notamment en médecine ayurvédique. En Asie, des inhalateurs contenant des extraits de bois de santal et d'Aloès étaient utilisés comme ant-émétiques ; des papyrus égyptiens rapportent l'utilisation de médicaments intra-nasaux pour traiter l'épistaxis et la rhinite ; les indiens d'Amérique du Nord inhalaient des feuilles de *Ranunculus acris* pour soulager les maux de tête.

Au cours des dernières décennies, la voie nasale a suscité un intérêt généralisé en tant que voie prometteuse et alternative à l'administration orale ou parentérale de médicaments.

La voie nasale présente en effet plusieurs avantages, elle permet notamment une action des médicaments au niveau local ou général sans être invasive pour les patients. Le taux d'absorption des médicaments est souvent comparé à celui obtenu par voie intraveineuse en raison d'une vascularisation riche et de la perméabilité élevée de la muqueuse nasale.

En 2016, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a homologué en France une présentation intranasale de naloxone (NALSCUE®, solution pour pulvérisation nasale). [60] [61] [62] [63]

### II.2.1. L'administration intranasale de médicaments

#### II.2.1.1 Anatomie et physiologie nasale

Les fosses nasales sont deux couloirs aériens creusés dans les os de la face (maxillaires), ouverts en avant vers l'extérieur par les narines et en arrière sur le rhinopharynx. Elles prennent donc part à l'ensemble des voies aériennes. Ces fosses nasales sont séparées par une cloison verticale cartilagineuse : la cloison nasale. L'intérieur de la cavité nasale est recouvert d'une muqueuse bordée par un épithélium de type respiratoire (avec des cellules ciliés et calciformes) et doté de nombreuses glandes à mucus. La sous-muqueuse a une riche vascularisation sanguine et lymphatique. Chez l'adulte, les fosses nasales ont un volume total d'environ 15mL et une surface de 150cm<sup>2</sup>.

Cette cavité nasale a essentiellement une fonction protectrice, elle permet la filtration, le réchauffement et l'humidification de l'air inhalé avant qu'il n'atteigne les voies respiratoires inférieures. On lui reconnaît aussi des fonctions ventilatoires, sécrétoire et olfactives. [62] [64] [65] [66]

Anatomiquement, la cavité nasale peut être séparée en trois régions fonctionnelles différentes [67] :

1. La région vestibulaire : située juste à l'intérieur des narines, elle est recouverte d'un épithélium stratifié, kératinisé et squameux doté de glandes sébacées. Cette zone permet la filtration des particules inhalées grâce aux poils nasaux. Sa surface varie de 10cm<sup>2</sup> à 20cm<sup>2</sup>. Elle est considérée comme la région la moins importante en ce qui concerne l'absorption des médicaments.



2. La région respiratoire : C'est la plus grande partie de la cavité nasale, avec une surface d'environ 130cm<sup>2</sup>. Elle se compose de trois cornets, structures osseuses étroites et courbes (inférieurs, moyens et supérieurs), responsables de l'humidification et de la régulation de la température de l'air inhalé. Sous les cornets se situent les méats par lesquels communiquent les fosses nasales avec les sinus.

De part sa forte vascularisation, cette région est considérée comme le lieu principal d'absorption des médicaments.

3. La région olfactive : Située dans le toit de la cavité nasale et sur la partie supérieure de la cloison nasale. Elle se compose d'une épaisse lamina de tissu conjonctif sur lequel repose un épithélium olfactif permettant le sens de l'odorat. Des cils sont aussi présents dans cette région, ils sont non-mobiles contrairement à ceux de la région vestibulaire. Sa surface varie de 10cm<sup>2</sup> à 20cm<sup>2</sup>.

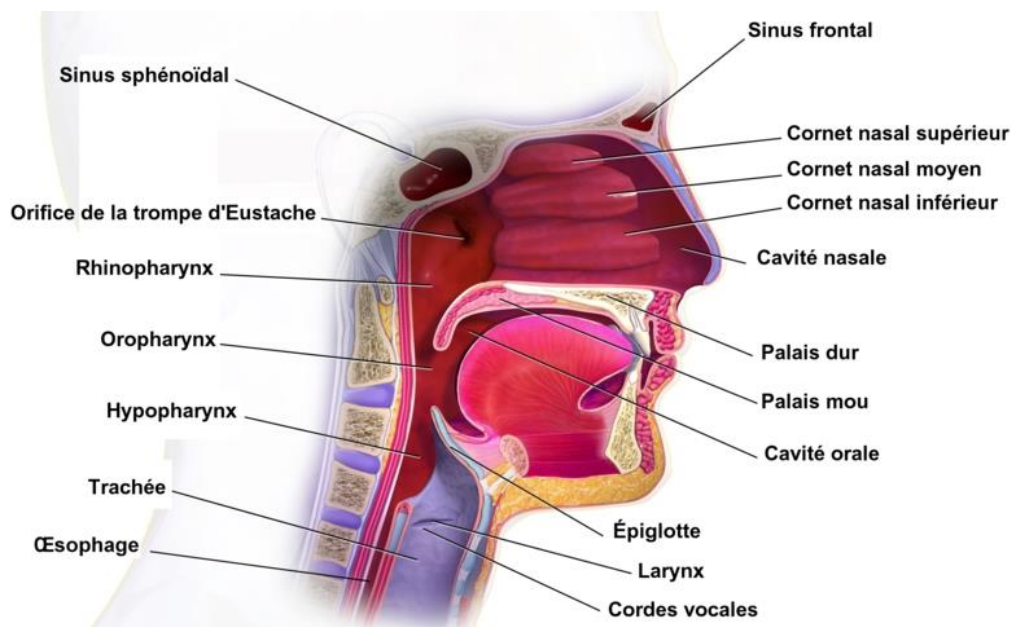


Figure 20 : Anatomie des voies aériennes supérieures [65]

### II.2.1.2 Mécanisme d'absorption

L'absorption systémique des médicaments par la muqueuse nasale est bien documentée pour de nombreux médicaments, à usage local ou général.

La première étape pour qu'un médicament soit absorbé dans la cavité nasale est le passage à travers la couche de mucus. Ce passage sera d'autant plus facile si la molécule est de faible poids moléculaire et qu'elle est peu ionisée. En effet, la mucine, principale protéine du mucus, a tendance à se lier avec les molécules volumineuses ou chargées et entraver leur diffusion.

Deux mécanismes permettent l'absorption des médicaments à travers la muqueuse nasale :

- Voie paracellulaire : diffusion passive des molécules hydrosolubles selon un gradient de concentration. L'absorption avec cette voie est assez lente.
- Voie lipophile transcellulaire : transport actif pour les molécules lipophiles. Cette voie est dépendante du taux de lipophilie de la molécule.

L'absorption nasale est rapide et l'effet clinique apparaît vite. Cependant l'absorption intranasale est dépendante de nombreux facteurs (cf tableau 9). [60] [62] [67]

Tableau 9 : Résumé des principaux facteurs influençant l'absorption nasale des médicaments [61] [67]

<p><b>Facteurs biologiques</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Changement biochimique</u> : +/- présence d'enzymes qui détruisent le médicament</li> <li>• <u>Caractéristiques structurelles</u> : la présence de microvillosités augmente l'absorption des médicaments</li> </ul>
<p><b>Facteurs physiologiques</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Clairance muco-ciliaire</u> : une diminution de la clairance augmente l'absorption des médicaments</li> <li>• <u>Sécrétions nasales</u> : une augmentation de leur viscosité et leur vitesse de sécrétion diminue l'absorption des médicaments</li> <li>• <u>pH de la cavité nasale</u> : absorption optimale si pH nasal &lt; pKa médicament</li> <li>• <u>Flux sanguin</u> : il augmente l'absorption des médicaments</li> <li>• <u>Conditions pathologiques</u> : rhume, atrophie diminuent absorption</li> </ul>
<p><b>Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques du médicament</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Poids moléculaire et taille</u> : plus la molécule est petite, meilleure est l'absorption</li> <li>• <u>Solubilité</u> : une bonne solubilité dans les sécrétions nasales améliore l'absorption</li> <li>• <u>Coefficient de partage et pKa</u> : meilleur absorption des molécules non ionisées</li> <li>• <u>Stabilité</u> : +/- métabolisme par les enzymes nasales</li> </ul>
<p><b>Facteurs liés à la formulation</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Forme galénique</u> : solution ou suspension préférable à la poudre</li> <li>• <u>pH</u> : pH optimal du médicament situé entre 4,5 et 6,5</li> <li>• <u>Osmolarité</u> : isotonique préférable</li> <li>• <u>Viscosité</u> : elle augmente le temps de séjour du médicament donc l'absorption et interfère avec les cils</li> </ul>



### II.2.1.3 Avantages et inconvénients

Tableau 10 : Principaux avantages et inconvénients de la voie nasale [62] [67] [68]

Avantages	Inconvénients
Non invasif	
Indolore	Clairance mucociliaire s'opposant à l'absorption
Rapidité d'action	Barrière enzymatique pour certaines substances
Facilement accessible	Effets indésirables locaux spécifiques
Action locale ou systémique	Volume de distribution restreint dans la cavité nasale
Évite la dégradation des médicaments dans le tube digestif	Absorption limitée pour les molécules de haut poids moléculaire
Effet de premier passage hépatique moindre voire inexistant car passage direct dans la circulation systémique	Faible surface d'absorption
Biodisponibilité plus élevée donc dose de substance nécessaire plus faible	

L'administration intranasale offre donc non seulement plus de confort au patient mais permet aussi certains avantages en terme de pharmacocinétique. En raison de la richesse en vaisseaux sanguins des fosses nasales, le taux d'absorption et la concentration plasmatique de certains médicaments sont équivalents à ceux obtenus par voie intraveineuse.

La principale limite de cette voie d'administration reste la variabilité liée à la substance administrée. Les molécules de faible poids moléculaires, non ionisées et dont la solubilité et bonne dans les sécrétions nasales sont les plus adaptées à la voie nasale.

## II.2.2. Propriétés de la naloxone par voie nasale

### II.2.2.1 La naloxone : un bon candidat pour l'administration intranasale

Le chlorhydrate de naloxone est un excellent candidat pour l'administration intranasale car il satisfait à de nombreux critères nécessaires pour cette voie d'administration. [67] [69]

#### Poids moléculaire et taille

La naloxone a un poids moléculaire de 327,27g/mol. Sous forme de chlorhydrate (forme utilisée en thérapeutique), son poids moléculaire varie de 363g/mol (chlorhydrate de





naloxone anhydre –  $C_{19}H_{22}ClNO_4$ ) à 400g/mol (chlorhydrate de naloxone dihydraté –  $C_{19}H_{22}ClNO_4 + 2H_2O$ ).

L'absorption des médicaments par voie nasale est optimale pour les petites molécules, en particulier lorsque leur poids moléculaire est inférieur à 1000g/mol. Le chlorhydrate de naloxone sera donc bien absorbé par voie nasale.

### **Solubilité**

Le chlorhydrate de naloxone se présente sous forme de poudre cristalline blanchâtre hygroscopique et dont le point de fusion se situe aux alentours de 200-205°C. Cette poudre est soluble dans l'eau, plus légèrement dans l'alcool mais insoluble dans l'éther ou le chloroforme.

Compte tenu de ces propriétés et en particulier de son importante solubilité dans l'eau, le chlorhydrate de naloxone sera aussi facilement soluble dans les sécrétions nasales. Cette solubilité appropriée améliore la dissolution et l'absorption de la molécule.

### **Lipophilie**

La muqueuse nasale étant principalement de nature lipophile, la nature du médicament joue donc un rôle important dans l'absorption. L'absorption est généralement proportionnelle à la lipophilie de la substance.

Comme nous l'avons vu précédemment, le groupement alkyl de la naloxone lui confère une lipophilie particulièrement importante lui permettant à la fois une bonne absorption nasale, mais aussi un passage facile à travers les membranes biologiques et donc une bonne diffusion dans le corps.

### **Coefficient de partage et pKa**

L'absorption nasale d'un médicament est optimale lorsque le pKa du médicament est supérieur au pH nasal car la molécule sera alors sous forme non ionisée. Le pH de la cavité nasale varie de 5,5 à 6,5 chez les adultes et de 5,5 à 7 chez les enfants.

Avec un pKa de 7,9 le chlorhydrate de naloxone est ainsi présent sous forme non ionisé dans les fosses nasales, ce qui améliore son absorption.

### **Stabilité**

La stabilité biologique, physique et chimique des médicaments joue un rôle crucial dans tous les processus d'absorption qui doivent être maintenus avant que le médicament soit disponible dans la circulation systémique. Le chlorhydrate de naloxone n'est pas métabolisé par des enzymes de la cavité nasale et sa stabilité n'est donc pas réduite ou altérée par cette voie d'administration.





## Dose administrée

En raison de la petite taille de la cavité nasale, le volume admissible d'une solution de médicament par voie nasale est faible et ne doit pas dépasser 20mg par dose et 0,25mL de produit par narine.

La solution pour pulvérisation nasale homologuée en France, NALSCUE® répond bien à cet impératif avec une dose administrée de 0,9mg de substance pour 0,1mL de solution.

## II.2.2.2 Pharmacologie

Les propriétés pharmacodynamiques de la naloxone utilisée par voie nasale sont inchangées par rapport aux voies d'administration « classiques » du médicament. Nous nous intéresserons donc ici aux propriétés pharmacocinétiques liées à cette voie d'administration.

### II.2.2.2.1. Première étude chez l'animal

Les premières données concernant la pharmacocinétique de la naloxone par voie nasale proviennent d'une étude réalisée chez les rongeurs.

La naloxone est rapidement et complètement absorbée par voie nasale chez le rat. La demi-vie d'élimination plasmatique varie de 40 à 45 minutes. La biodisponibilité nasale de naloxone (calculée à partir du rapport des aires sous la courbe) était de 101% par rapport à la voie intraveineuse (voir tableau et figure ci dessous).

La voie nasale est donc considérée comme aussi efficace que la voie parentérale chez les rongeurs. [70]

Tableau 11 : Comparaison de la biodisponibilité de l'administration intraveineuse, nasale et intraduodénale de naloxone après analyse de l'aire sous la courbe [70]

Voie d'administration	Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps (ng.mL <sup>-1</sup> .min)	Biodisponibilité relative (%)
Intraveineuse	1498,7 +/- 121,9	100
Nasale	1517,5 +/- 193,5	101
Intraduodénale	22,0 +/- 7,1	1,5



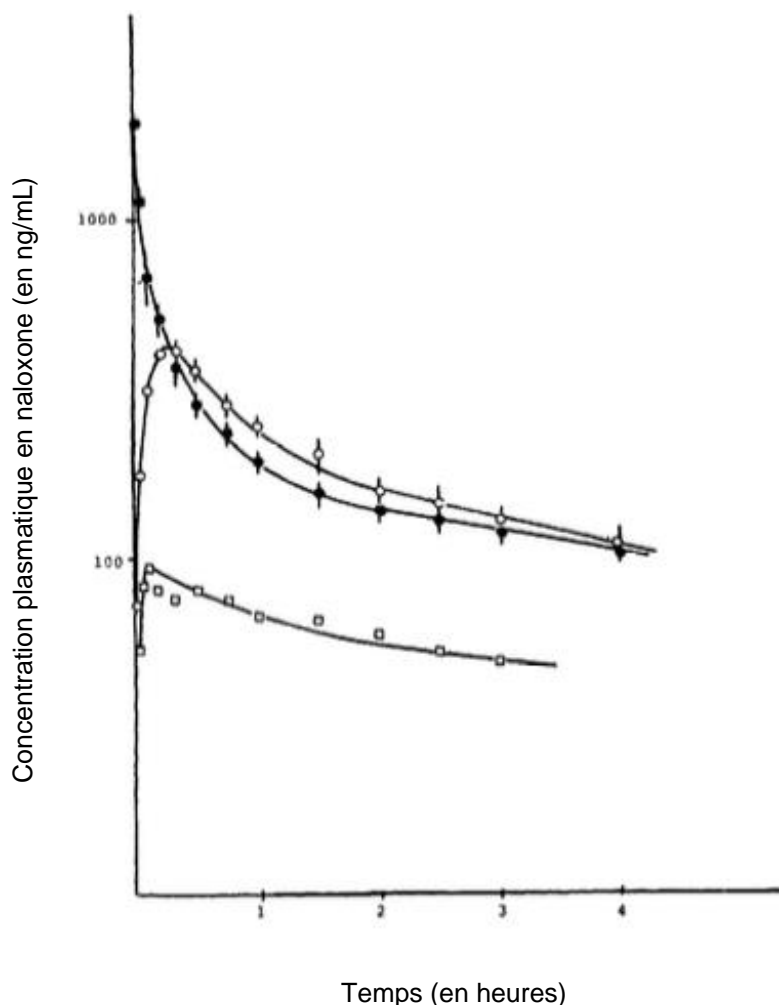


Figure 21 : Concentrations plasmatiques moyennes de naloxone après administration nasale (o), intraveineuse (•) et intraduodénale (□) de 30 $\mu$ g de naloxone [70]

#### II.2.2.2.2. Etudes chez l'homme

Les propriétés pharmacocinétiques de la naloxone intranasale chez l'homme sont peu décrites.

Un article comparant la pharmacocinétique de l'administration intranasale de naloxone à l'administration intramusculaire et intraveineuse chez l'homme, a révélé que la naloxone intranasale présentait une biodisponibilité relative de seulement 4%. Cependant, cette étude est vivement critiquée car la formulation nasale employée ne permettait d'administrer que 0,8mg de naloxone dans un volume de 2ml (1mL par narine) alors qu'il est admis que chaque fosse nasale peut contenir au maximum 0,25mL de produit. La biodisponibilité nasale rapportée de 4% est en lien avec ce volume de distribution non optimisé car on peut supposer qu'une grande partie du produit s'est éloigné du site d'absorption. Cette étude n'est donc pas prédictive de l'absorption intranasale d'une solution concentrée de naloxone conçue pour être accueillie dans les fosses nasales. [69] [71] [72]

Une autre publication fournit un examen plus pertinent du profil pharmacocinétique d'un spray nasal de naloxone. Cette étude apporte des informations sur l'absorption nasale de la

naloxone chez l'homme à partir d'une poudre obtenue en broyant des comprimés sublinguaux de SUBOXONE® (BHD + naloxone). Après administration de 2mg de naloxone, la biodisponibilité absolue était de 30% avec un Tmax à 20 minutes et une Cmax de 1,6ng/mL (cf figure ci-dessous). La principale limite de cette étude est l'utilisation d'une poudre car cette forme est moins bien absorbée au niveau nasal. Une solution de naloxone se comportera différemment et pourra avoir un Tmax et une Cmax légèrement plus élevé que la poudre. [69] [73]

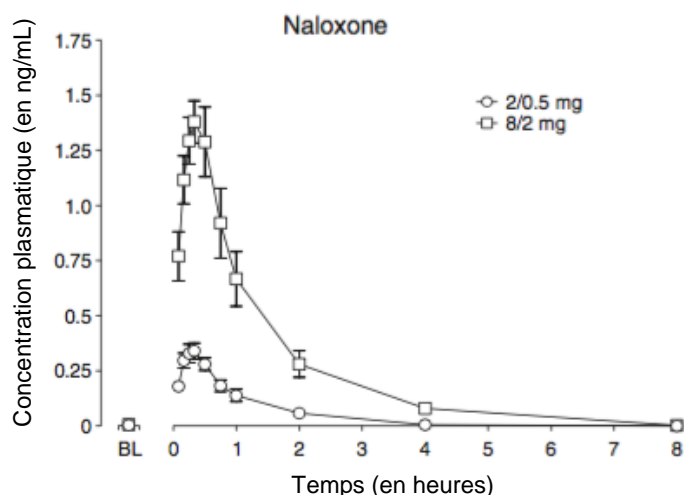


Figure 22 : Profil concentration-temps pour 0,5mg (o) et 2mg (□) de poudre de naloxone à partir d'un comprimé de SUBOXONE® [73]

Plus récemment, le RCP (Résumé des Caractéristiques Produit) du NALSCUE® a rapporté le résultat de deux études pharmacocinétiques conduites chez des volontaires sains.

Les résultats obtenus après administration de 1,8mg de chlorhydrate de naloxone par voie nasale versus 0,4mg par voie intramusculaire sont présentés dans le tableau ci dessous.

Tableau 12 : Tableau comparatif des résultats des études pharmacocinétiques disponibles dans le RCP du NALSCUE® [74] [75]

	Voie intranasale	Voie intraveineuse
<b>Tmax</b>	Environ 20 minutes (de 15 à 45 minutes)	Environ 10 minutes (de 5 minutes à 1 heure)
<b>Cmax</b>	1,78ng/mL (+/- 0,97)	1,05ng/mL (+/- 0,35)
<b>Demi vie plasmatique</b>	1,39 heures (+/- 0,33)	1,34 heures (+/- 0,24)
<b>Temps de réponse clinique</b>	2,56 +/- 0,64 minutes	1,48 +/- 0,58 minutes
<b>Biodisponibilité relative</b>	37%	100%

Ces études permettent d'évaluer la biodisponibilité de la naloxone intranasale à approximativement 37%. Le Tmax est atteint plus rapidement par voie intraveineuse que par voie intranasale mais semble cependant plus variable après administration intraveineuse. Ceci explique que le temps de réponse clinique soit un peu plus élevé par voie intranasale. La Cmax est quand à elle légèrement plus élevée par voie intranasale. Enfin, la demi-vie plasmatique a des valeurs très proches avec les deux voies d'administration.

La distribution de la naloxone est similaire par voie nasale et intraveineuse : distribution rapide dans l'organisme et faible liaison aux protéines plasmatiques. Le métabolisme est, lui aussi, inchangée entre ces deux voies d'administration.

L'élimination de la naloxone sera légèrement plus longue après administration nasale qu'après administration intraveineuse : par voie nasale, 25 à 40% de la naloxone est éliminée par voie urinaire dans les 6 heures, 50% en 24 heures et 60 à 70% en 72 heures. [74] [75]

Les données pharmacologiques actuellement disponibles suggèrent donc que la naloxone présente une bonne biodisponibilité à travers la muqueuse nasale avec des courbes d'action et de biodisponibilité plasmatiques de profil similaires à la voie intraveineuse.

### **II.2.3. Effets cliniques**

#### **II.2.3.1 Effets recherchés**

Les effets cliniques de la naloxone peuvent être évalués à partir l'état de conscience et des signes vitaux présentés par le patient. Une amélioration de ces critères traduit une réversion des effets du surdosage en opioïdes. Il est ainsi possible de comparer l'amélioration clinique du patient après administration nasale et intraveineuse de naloxone.

Plusieurs études comparant les effets de l'administration intranasale et intraveineuse de naloxone chez les patients intoxiqués par des opioïdes ont ainsi démontré que les deux voies d'administration présentaient la même efficacité pour inverser les effets cliniques du surdosage en opioïdes. [75] [76] [77]

##### **II.2.3.1.1. Etat de conscience du patient**

L'*overdose* aux opioïdes entraîne une modification de l'état de conscience du patient et généralement une perte de connaissance.

L'état de conscience d'un patient admis en réanimation est apprécié avec des échelles descriptives de son état (conscience, léthargie, obnubilation, stupeur, coma) et avec le score de Glasgow (*GCS - Glasgow Coma Scale*).



L'échelle de Glasgow permet d'évaluer les capacités oculaires motrices et verbales du patient (voir tableau ci-dessous). Le score obtenu varie de 3 (coma profond ou mort) à 15 (conscience normale). Entre 10 et 14 le patient est considéré comme somnolent ou dans un coma léger et de 9 à 7 dans un coma lourd.

Cette échelle permet ainsi aux médecins d'évaluer la gravité du coma et de choisir la meilleure stratégie thérapeutique pour maintenir les fonctions vitales du patient.

Tableau 13 : Echelle de Glasgow adulte et enfant

Activité	Score	Description
<b>Ouverture des yeux</b>	4	Spontanée
	3	A la demande
	2	A la douleur
	1	Aucune
<b>Réponse verbale</b>	5	Orientée
	4	Confuse
	3	Paroles inappropriées
	2	Sons incompréhensibles
	1	Aucune
<b>Réponse motrice</b>	6	Obéit aux commandes
	5	Localise la douleur
	4	Retrait à la douleur
	3	Flexion normale (décortication)
	2	Extension normale (décérébration)
	1	Aucune

Une publication récente a permis de démontrer que les patients ayant reçus de la naloxone intranasale présentaient un niveau de conscience significativement plus élevé que ceux ayant reçu la naloxone par voie intraveineuse. Pour la naloxone intranasale, le score de Glasgow était en moyenne de 9,7 (+/- 1,6) avant administration et de 14,3 (+/- 0,73) après administration contre 9,4 (+/- 1,3) avant et 13,2 (+/- 1,5) après administration intraveineuse. Ce résultat peut être expliqué par le transport direct de la naloxone de la muqueuse nasale au système nerveux central. [75]

### **II.2.3.1.2. Signes vitaux**

L'overdose aux opioïdes entraîne une dépression respiratoire et des troubles cardiaques (troubles du rythme cardiaque et hypotension) évoluant rapidement vers un arrêt cardio-respiratoire.

L'évaluation de plusieurs signes vitaux, cardiaques et pulmonaires, est donc un bon facteur pronostic de l'efficacité de la naloxone et de la réversion des effets des opioïdes :

- Pression artérielle
- Fréquence cardiaque
- Fréquence respiratoire
- Saturation en oxygène du sang artériel

Une étude récente a montré une différence significative dans l'amélioration de la fréquence cardiaque après administration intranasale de naloxone par rapport à la voie intraveineuse. Cependant, la pression artérielle, la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène n'étaient pas significativement différentes entre les deux voies d'administration. [75]

L'effet clinique de la naloxone intranasale est donc considéré comme équivalent à celui de la naloxone administrée par voie parentérale.

### **II.2.3.2 Effets indésirables**

Le chlorhydrate de naloxone est un médicament bien toléré, aussi bien lorsqu'il est administré par voie nasale que parentérale.

Les effets indésirables les plus fréquents, communs aux deux voies d'administration, sont bénins et de courte durée : céphalées, nausées et vomissements. [74]

#### **II.2.3.2.1. Effets liés à l'administration intranasale**

Comme nous l'avons vu précédemment, l'administration intranasale de médicaments peut être responsable d'effets indésirables locaux spécifiques.

Plusieurs manifestations indésirables ont ainsi été rapportées après administration intranasale de chlorhydrate de naloxone :

- Dysgeusie (altération du goût) avec goût amer, métallique, salé ou inhabituel dans la bouche : effet indésirable très fréquent
- Parosmie (altération de l'odorat) : effet indésirable fréquent
- Congestion nasale : effet indésirable fréquent
- Hypersécrétion du sinus paranasal : effet indésirable fréquent



Ces effets locaux sont donc légers et peu nombreux. Cependant, aucune information n'est fournie sur la persistance ou non de ces effets. [74] [78]

#### **II.2.3.2.2. Effets liés à la naloxone**

Plusieurs mises en garde spécifiques à la naloxone doivent être gardées à l'esprit quelque soit la voie d'administration du produit.

##### **Durée d'action**

La durée d'action de la plupart des opioïdes est en général plus longue que celle du chlorhydrate de naloxone ce qui conduit à un risque de résurgence de la dépression respiratoire et des autres symptômes après une première amélioration.

Une ré-administration du produit peut donc s'avérer nécessaire.

Cette précaution est particulièrement importante lors d'un surdosage par agonistes partiels ou agonistes-antagonistes mixtes des opioïdes (par exemple la buprénorphine). Ces molécules ayant une forte affinité aux récepteurs opioïdes, des doses importantes de naloxone peuvent être requises en raison d'une lente vitesse de liaison et de dissociation avec les récepteurs.

##### **Syndrome de sevrage**

Le chlorhydrate de naloxone antagonise les effets des opioïdes de manière dose-dépendante et peut ainsi précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage. Ce syndrome de sevrage ne met pas en jeu le pronostic vital mais peut être particulièrement important.

Les principaux symptômes sont les suivants : courbatures, diarrhées, tachycardie, fièvre, transpiration, bâillements, nausées, vomissements, nervosité, agitation.

A ce sujet, une différence entre les voies d'administration est rapportée dans plusieurs études. De part une action plus rapide et une biodisponibilité plus élevée, la naloxone administrée par voie intraveineuse serait responsable de plus de syndrome de sevrage et en particulier d'une agressivité plus importante que lorsqu'elle est administrée par voie nasale.

##### **Effets cardiovasculaires**

L'administration chlorhydrate de naloxone expose à un risque de troubles cardiovasculaires, en particulier tachycardie, hypotension, hypertension, fibrillation ventriculaire voire œdème pulmonaire et même arrêt cardiaque. Ces effets indésirables sont rapportés chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires. L'administration de naloxone devra donc être particulièrement surveillée chez cette population.

Au vu de ces précautions, une surveillance étroite du patient s'avère nécessaire lors de l'administration de chlorhydrate de naloxone aussi bien par voie nasale que parentérale. [74]



## II.2.4. Modalités d'utilisation

Le décès consécutif à une *overdose* d'opioïdes est évitable en appliquant quelques règles élémentaires de secourisme et en administrant en temps utile à la victime le chlorhydrate de naloxone.

### II.2.4.1 Principes généraux de prise en charge d'une *overdose*

Dans de très nombreux cas d'*overdose* aux opiacés, un ami ou un membre de la famille est présent. En attendant les premiers soins médicaux, l'entourage du patient a donc un rôle essentiel dans la prise en charge d'une *overdose*.

Face à une symptomatologie évocatrice associant troubles de la conscience (coma calme hypotonique et hyporéflexique), bradypnée (respiration lente et superficielle < 12 cycles par minute), myosis (bilatéral, serré et punctiforme) et parfois cyanose, l'entourage devra pratiquer les premiers secours [79] [80] :

- **Appeler immédiatement et systématiquement les structures d'urgence** (15, 18 ou 112) en indiquant le lieu de l'incident, l'état de la victime et la chronologie des événements
- **Stimuler vivement la victime** en lui parlant et en la secouant doucement
- **Libérer les voies aériennes** : allonger la victime sur le dos, faire basculer prudemment la tête en arrière, soulever le menton et défaire la ceinture ou tout ce qui est susceptible de gêner la respiration (chemise serrée, etc)
- **Vérifier la respiration** toutes les 2 minutes
- **Ne pas hésiter à administrer la naloxone** même en cas de doute
- En attendant l'arrivée des secours, **placer la victime en position latérale de sécurité** si elle respire normalement (10 à 12 cycles par minute)
- En cas d'**arrêt cardio-respiratoire** (la victime ne respire plus, le pouls n'est pas perçu), **pratiquer un massage cardiaque** (ou réanimation cardio-pulmonaire) : placer les mains au milieu de la poitrine, à la base du sternum sans appuyer sur les côtes, réaliser 30 compressions (comprimer verticalement en enfonçant la cage thoracique de 4-5cm) en alternance avec 2 insufflations (une fois que la bouche est ouverte et placée hermétiquement sur celle de la victime, souffler jusqu'à ce que la poitrine commence à se soulever). Un défibrillateur automatisé externe (DAE) peut être utilisé.
- **Surveiller la victime** jusqu'à l'arrivée des secours





#### **II.2.4.2 Spécificités du dispositif intranasal**

La naloxone administrée par voie intranasale est indiquée dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connus ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire. Elle est employée dans l'attente d'une prise en charge par une structure d'urgence et ne se substitue pas aux soins dispensés par la structure d'urgence.

Le NALSCUE® est une solution pour pulvérisation nasale se présentant en récipient unidose. Chaque pulvérisateur contient 0,9mg de chlorhydrate de naloxone anhydre dans un volume de 0,1mL de solution. Cette dose est destinée à être administrée dans une seule narine et une dose complète de NALSCUE® correspond donc à 1,8mg de chlorhydrate de naloxone (0,9mg par narine).

Chaque boîte contient 4 pulvérisateurs soit 2 doses.

Après appel des secours, une première dose de 2 pulvérisations NALSCUE® (1 pulvérisateur par narine) est administrée. L'heure d'administration doit être notée.

Si l'état du patient ne s'améliore pas (fréquence respiratoire < 10-12 inspirations par minute), ou si après une légère amélioration, la fréquence respiratoire ou l'état du patient se dégrade, une deuxième dose correspondant à 2 autres pulvérisations (1 pulvérisateur par narine) doit être administrée après 3 à 5 minutes d'intervalle. [74] [80]



## ÉTAPE 1

Appelez **immédiatement** et systématiquement le 15 ou le 112 pour prévenir les services de secours.



Nalscue® ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.

## ÉTAPE 2

Allongez la personne sur le dos.

Tenez la tête et le cou de la personne afin qu'elle puisse respirer normalement.



## ÉTAPE 3

Sortez les 2 pulvérisateurs de Nalscue® de la boîte, un pulvérisateur pour chaque narine.



Un pulvérisateur est à usage unique et ne peut délivrer qu'un seul spray. **Ne pas tester avant utilisation.**

## ÉTAPE 4

Tenez le pulvérisateur délicatement entre les doigts et le pouce.

Ne pressez pas encore le piston.



## ÉTAPE 5

Placez le pulvérisateur complètement dans la narine de la personne vers les parois de la narine, à l'opposé de la cloison nasale.

Appuyez maintenant fermement sur le piston avec le pouce jusqu'au "click".



Répétez les étapes 3 et 4 en utilisant le deuxième pulvérisateur dans l'autre narine.



## ÉTAPE 6

Noter l'heure d'administration de Nalscue®.

## ÉTAPE 7

Restez avec la personne et surveillez ses réactions.

La personne doit être capable de respirer, sans aide, à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute.

Si les symptômes ne s'améliorent pas au bout de 3-5 minutes après l'administration de Nalscue® ou si les signes de surdosage réapparaissent, répétez le processus (étapes 2 à 4) avec 2 nouveaux pulvérisateurs.

## ÉTAPE 8

Placer la personne en position latérale de sécurité, c'est-à-dire légèrement sur le côté.



## ÉTAPE 9

Attendez l'arrivée des secours et remettez-leur les pulvérisateurs usagés.

Une surveillance du patient de plusieurs heures en milieu hospitalier est nécessaire.

Figure 23 : Fiche pratique d'utilisation NALSCUE® [80]



## II.2.5. Résumé : comparaison des différentes voies d'administration de la naloxone

Lorsqu'elle est utilisée avec des molécules soigneusement sélectionnées, la voie intranasale présente de nombreux avantages (rapidité d'action, bonne biodisponibilité plasmatique, transport direct vers le système nerveux central à travers la muqueuse olfactive, élimination du premier métabolisme de passage) et relativement peu d'inconvénients (effets indésirables liés à cette voie d'administration peu nombreux).

Malgré un profil pharmacocinétique proche de la voie intraveineuse, la voie intranasale présente une biodisponibilité relative de seulement 37% (voir tableau 13). La naloxone devra donc être présentée sous une forme plus concentrée pour pouvoir obtenir un effet optimal par voie nasale.

Le temps de réponse est meilleur par voie intraveineuse que par voie intranasale mais cette rapidité d'action est contrebalancée par la difficulté d'obtenir un accès intraveineux chez le toxicomane. En plus d'être long et difficile, l'obtention de cet accès intraveineux expose à un risque d'accident d'exposition au sang (AES) du personnel médical après piqure par une aiguille. La voie nasale apporte donc un réel bénéfice par rapport aux risques qui incombent à la voie intraveineuse, sachant qu'actuellement, la prévalence du VHC (virus de l'hépatite C) est de 64% et celle du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) de 13% chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

Les effets cliniques des deux formes sont, dans de nombreuses études, considérés comme significativement semblables. Bien que certains effets indésirables soient spécifiques à la voie nasale, la plupart sont communs aux deux formes.

Tableau 14 : Tableau comparatif de la pharmacocinétique de la naloxone en fonction de sa voie d'administration (intranasale versus intraveineuse)

	Voie intranasale	Voie intraveineuse
<b>Tmax</b>	20 minutes	10-15 minutes
<b>Cmax</b>	1,78ng/mL	1,05ng/mL
<b>Demi vie plasmatique</b>	60 à 100 minutes	45 à 90 minutes
<b>Temps de réponse</b>	2 minutes 30	1 minute 30
<b>Métabolisme</b>	Similaire	
<b>Élimination (urinaire)</b>	25 à 40% éliminée dans les 6 heures, 50% en 24 heures et 60 à 70% en 72 heures	25% éliminée dans les 6 heures et 70% en 72h
<b>Biodisponibilité relative</b>	37%	100%



L'importante responsabilité des opioïdes dans les décès liés aux abus de médicaments ou de substances a renouvelé l'intérêt pour la naloxone, en particulier en le mettant à disposition des premiers intervenants (parents ou proches des usagers).

Bien que l'administration intraveineuse ou intramusculaire par un professionnel de santé soit préférable, la voie nasale est une solution alternative qui permet une administration et une prise en charge précoce de la victime de surdosage évitant ainsi une évolution potentiellement fatale. [3] [63] [69] [71] [75] [81]



### III. Partie 3 : Les programmes de distribution de naloxone et le rôle du pharmacien

---

#### III.1. Les programmes de distribution de naloxone dans le monde

Au regard de l'utilisation bien établie de la naloxone dans les soins médicaux depuis plus de 40 ans, l'idée d'une mise à disposition aux usagers de drogues de kit « à emporter à domicile » (« *take-home* » naloxone) est beaucoup plus récente. Evoquée pour la première fois en 1992, la diffusion des kits s'est faite progressivement sous l'impulsion d'ONG et de groupes d'auto-support. Les années suivantes ont vu la mise en place, partout dans le monde, de programmes naloxone déclinés de façon variable selon le pays, la législation et la culture de ceux qui les mettent en œuvre.

En 2014, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a édité des recommandations en faveur d'une mise à disposition large de la naloxone pour les usagers de drogues, quelle que soit sa voie d'administration (intramusculaire, intraveineuse, intranasale) qui doit systématiquement s'accompagner d'une information des usagers. [82] [83]

##### III.1.1. Situation internationale

###### III.1.1.1 Première mise en œuvre aux Etats-Unis

Le taux de mortalité par *overdose* augmente de façon constante aux Etats-Unis depuis 1979. En 2008, le nombre de décès par *overdose* a même dépassé pour la première fois le nombre de décès lié aux accidents de la route. Les opioïdes sont les principales substances impliquées (60% des cas) avec une importante part de décès liée à des médicaments antalgiques disponibles sur ordonnance tels que l'oxycodone ou le fentanyl. Si bien qu'en 2012, les CDC (*Centers of Disease Control*) parlent « *d'épidémie* » pour caractériser cette vague de décès par *overdose* d'opioïdes. En réponse à ce phénomène, les Etats-Unis ont été les premiers à lancer des programmes de distribution de naloxone.

##### Historique

En 1996, dans un contexte de réduction des risques mené depuis plusieurs années, a lieu la première mise à disposition de kits de naloxone à emporter à domicile à Chicago. En raison d'une forte demande des utilisateurs, le volume de distribution des kits augmente jusqu'en 1999 (voir figure ci-dessous) pour être transformée en 2001 en un programme officiel dans plusieurs régions (Nouveau-Mexique, San Francisco, etc). Beaucoup de ces programmes fonctionnaient initialement sans autorisation légale, limitant ainsi considérablement leur impact.



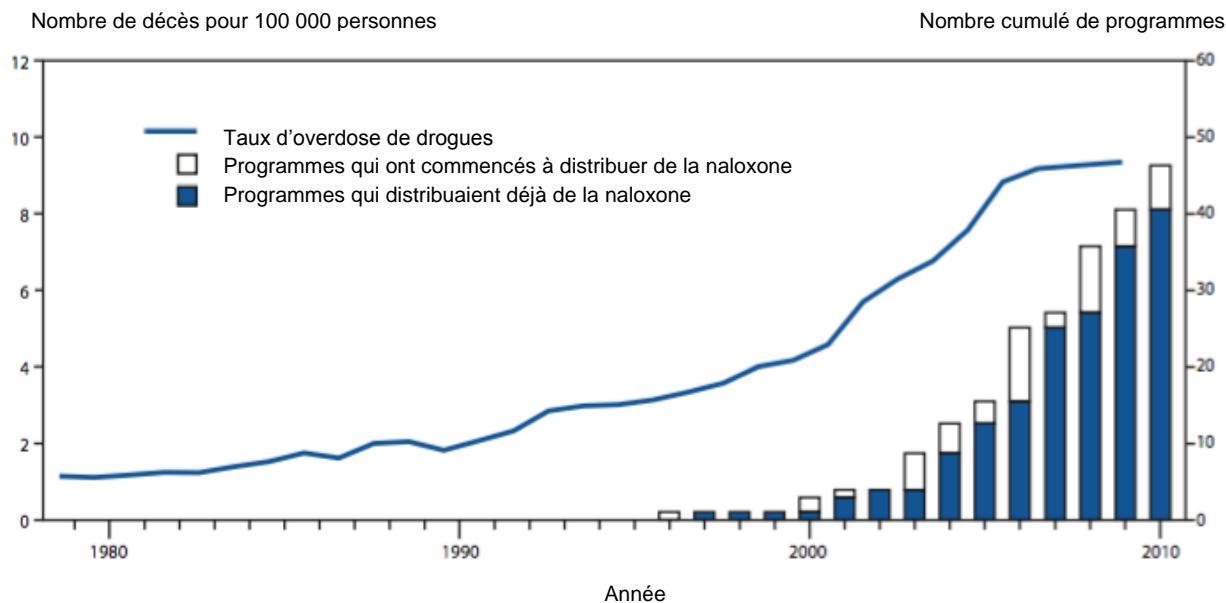


Figure 24 : Evolution du nombre de décès par *overdoses* et du nombre de programmes de distribution de naloxone aux Etats-Unis entre 1979 et 2010 [84]

L'adoption de nouvelles lois visant à élargir l'accès à la naloxone a par la suite entraîné une augmentation du nombre de programmes qui se sont étendus à 37 états américains (voir figure ci-dessous). L'objectif de ces lois est de protéger de toute poursuite judiciaire les personnes administrant la naloxone en situation d'urgence et d'exclure toute responsabilité médicale d'un prescripteur de naloxone. Au-delà de la législation propre à chaque état, le Sénat Américain et la Chambre des représentants ont depuis 2015 introduit une loi sur le recouvrement complet des addictions CARA (« *Comprehensive Addiction Recovery Act* ») qui fournit des ressources et des programmes incitatifs pour une large diffusion de la naloxone au niveau local et national.

Malgré l'émergence des nombreux programmes aux Etats-Unis (644 recensés mi-2014), deux principaux obstacles empêchent toujours une plus large diffusion des kits de naloxone : le prix de ces kits et leur prescription médicale obligatoire. [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93]







L'évaluation la plus complète d'un programme a été menée par le *Massachusetts Department of Public Health*. Au début des années 2000, devant un nombre d'*overdoses* croissant, des intervenants de la réduction des risques ont commencé à distribuer de la naloxone à emporter à domicile sans autorisation. Jusqu'en 2005 ils ont référencé le nombre de kits distribués et le nombre d'*overdoses* traitées pour présenter leurs résultats dans une lettre adressée au maire de Boston. A la suite de quoi, la Commission de Santé Publique de Boston (BPHC) a autorisé la mise en place d'un programme officiel de distribution de kits de naloxone intranasale.

Actuellement, ce programme propose un programme éducatif sur la gestion des *overdoses* et la naloxone dans de nombreux sites (site d'échange de seringue, clinique de gestion des traitements méthadone, refuges pour sans-abri, services d'urgences). En 2014, le programme avait ainsi permis de former 4 926 utilisateurs de drogues dont 7,6% (373 personnes) ont eu recours à l'utilisation de la naloxone. De plus, une étude de 2013 a permis de constater que les taux de mortalité par *overdoses* étaient significativement plus faible (95%) dans les communautés où avait été distribuée les kits de naloxone par rapport à celles qui n'en avaient pas mais aussi que la formation proposée lors de la distribution des kits permettait de réduire significativement la mortalité. [86] [95] [96] [97] [98] [99] [100]

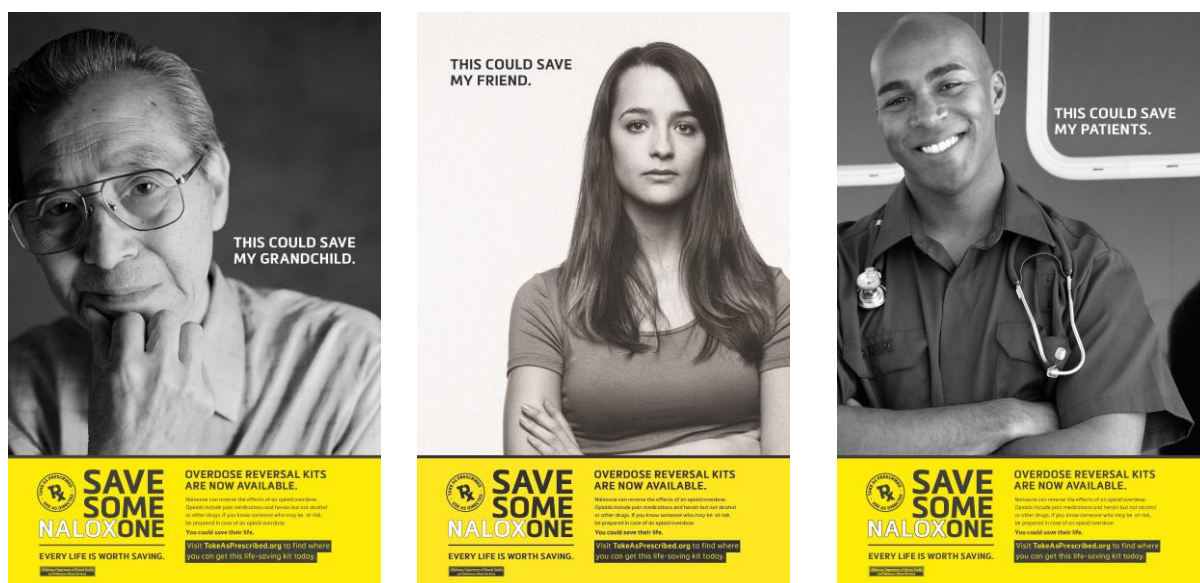


Figure 26 : Affiches américaines de sensibilisation à l'usage de naloxone [85]



## Evolution des kits de naloxone utilisés

C'est seulement en 1971 que la FDA (*Food and Drug Administration*) approuve l'utilisation de naloxone, les voies d'administration sont alors intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Alarmé par l'épidémie de SIDA, les cliniciens cherchent à l'époque à éviter le risque de blessure par piqûres d'aiguilles dans la population des utilisateurs d'opioïdes, à haut risque de contamination, et envisagent en conséquence, la mise à disposition de naloxone par voie nasale. Des kits de naloxone intranasale non approuvés (constitués par une seringue pré-remplie destinée à l'administration intramusculaire et un embout permettant l'administration nasale) voient alors le jour et commencent à être utilisés.

En 2014, la FDA a approuvée un nouvel auto-injecteur destiné à l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de naloxone (EVZIO® dosé à 0,4mg/mL – prix 375\$) qui fournit des instructions vocales pour guider l'utilisateur. Plus récemment, en novembre 2015, elle a aussi approuvée la mise sur le marché d'un inhalateur permettant l'administration intranasale de 4mg de naloxone (NARCAN® dosé à 4mg/mL – prix 62,50\$) disponible depuis 2016 dans les pharmacies sur prescription médicale) mais a rejeté la mise sur le marché du spray nasal NALSCUE® disponible en France (en lien avec une concentration du produit trop faible selon l'autorité). (voir figure ci-dessous) [63] [101]



Figure 27 : Auto-injecteur EVZIO® (haut) et inhalateur NARCAN® (bas) approuvés aux Etats-Unis

### III.1.1.2 Autres programmes internationaux

Plusieurs autres programmes internationaux de naloxone ont aussi vu le jour ces dernières années [86] [102] [103] :

1. **Canada** : Il existe des programmes de distribution de naloxone dans plusieurs régions. A Vancouver et dans les régions voisines, un programme a permis de distribuer plus de 1 200 kits de naloxone et 125 inversions de surdosages ont été rapportées. Enfin, une étude récente rapporte la formation de 209 personnes et la réversion de 17 surdosages dans un programme mis en place à Toronto.
2. **Australie** : Du milieu à la fin des années 1990, l'Australie a connu une augmentation de l'offre d'héroïne accompagnée d'une hausse de sa consommation et d'une augmentation rapide des décès par *overdose*. Le nombre de décès, alors très préoccupant, amène le gouvernement à chercher une stratégie de réponse à ce phénomène. La distribution de kits de naloxone, déjà mise en place dans d'autres pays, est alors proposée mais une baisse brutal du marché de l'héroïne et donc du nombre d'*overdose* en 2000 entraîne un ralentissement de la mise en place du projet.

Le premier programme de distribution de kits de naloxone ne sera mis en place qu'en Décembre 2011. Une étude préliminaire rapporte que 140 utilisateurs de drogues injectables ont été formés et que 23 *overdoses* ont été traitées.

L'accès à la naloxone a été facilité, en décembre 2012, par un programme gouvernemental australien permettant aux habitants d'acheter les kits de naloxone pour un prix d'environ 4,20€ (auparavant le kit coutait 43€) et par sa mise à disposition aux usagers sans prescription médicale, depuis février 2016.

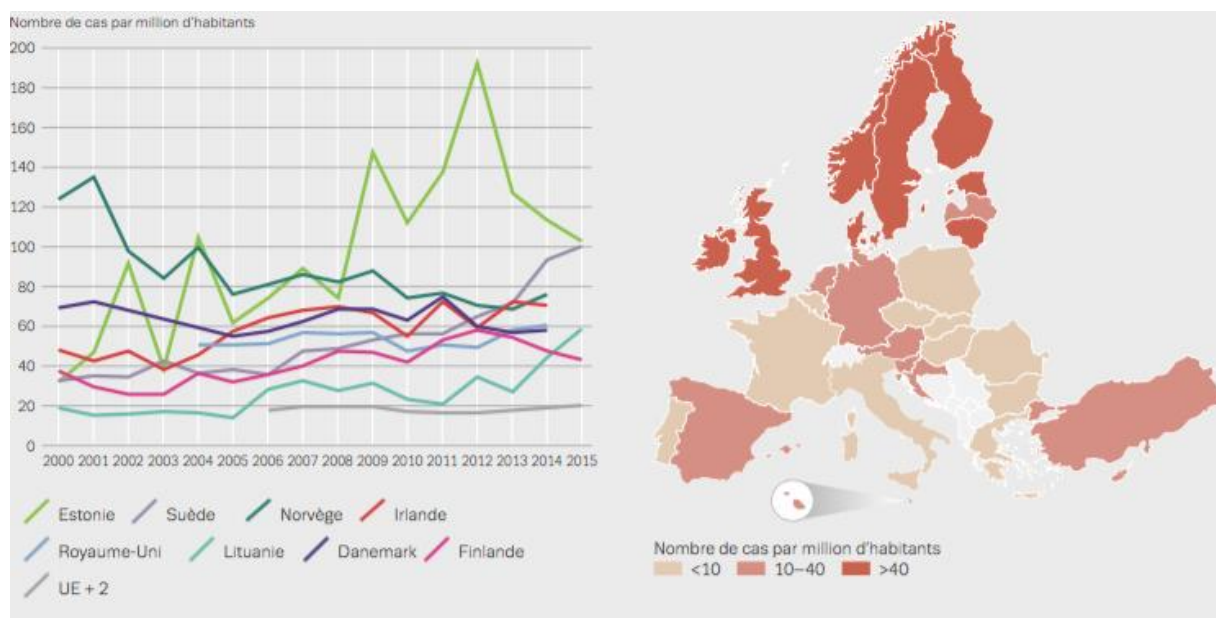
3. **Autres pays** : Au cours des 5 dernières années, des programmes de distribution de naloxone à emporter à domicile ont été mis en place dans plusieurs pays « à *revenus faibles et intermédiaires* » tels que l'Afghanistan, la Chine, la Géorgie, l'Inde, le Kazakhstan, le Kirghizstan, le Tadjikistan, l'Ukraine ou le Vietnam. Ces programmes sont considérés comme un élément central dans la prévention des *overdoses* mais leur financement dépend fortement de l'aide des pays étrangers. Les kits de naloxone sont généralement distribués dans les cliniques. Dans certaines zones rurales où les services médicaux sont limités, les kits sont directement fournis aux utilisateurs et à leur entourage. Une étude de 2014 comparant le nombre de kits de naloxone utilisés rapporté au nombre total de kits distribués présente des résultats prometteurs avec une forte proportion de kits utilisés en cas de surdosage (47% au Kirghizstan et 78% au Tadjikistan).



### III.1.2. De nombreuses initiatives en Europe

L'héroïne et ses métabolites sont impliqués dans la majorité des surdoses mortelles signalées en Europe (81%des cas), souvent en association à d'autres substances. Les taux de mortalité les plus élevés s'observent dans le nord de l'Europe avec en tête l'Estonie (103 décès par million d'habitants), la Suède (100 décès par million d'habitants), la Norvège (76 décès par million d'habitants) et l'Irlande (71 décès par million d'habitants). (Voir figure ci-dessous).

La réduction des décès par *overdose* représente ainsi un défi majeur en santé publique en Europe. Les réponses ciblées dans ce domaine sont axées soit sur la prévention des surdoses, soit sur l'amélioration des chances de survie en cas *d'overdose*. Des programmes de distribution de naloxone destinée à une administration à domicile ont ainsi été mis en place dans 10 pays européens (France incluse). Les kits de naloxone fournis comprennent généralement des seringues pré-remplies de cette substance sauf en Norvège et au Danemark où un adaptateur permet d'administrer la naloxone par voie nasale.



#### III.1.2.1 Danemark

Selon les dernières estimations, il y a environ 13 000 utilisateurs de drogues par voie injectable au Danemark. Entre les années 1990 et 2000, le nombre de décès par *overdoses* a augmenté pour atteindre un pic de 275 décès par an.

En raison du nombre élevé de surdoses liées aux opioïdes (méthadone et héroïne en particulier), le ministère de la Santé Danois décide en 2012 de lancer le premier programme de distribution de naloxone à domicile. Ce programme est basé sur les résultats positifs d'un essai pilote mené dans la capitale. Il est mis en place en Mars 2013 dans 4 villes du pays connues pour leur importante utilisation d'opioïdes (Copenhague, Aarhus, Odense et Glostrup). Ce programme fait partie d'un objectif plus vaste de réduction des risques dans le

pays. Il est financé par le gouvernement qui prévoit de l'étendre à d'autres municipalités si les résultats sont satisfaisants.

Les utilisateurs d'opioïdes et les témoins potentiels (famille, amis, service sociaux) peuvent participer au programme.

Après une formation sur la prévention et la gestion des *overdoses*, les participants reçoivent le kit contenant une seringue de naloxone dosée à 2mg/mL avec atomiseur nasal ainsi qu'un certificat de formation, une carte avec des instructions de gestion des *overdoses* et une carte de données à retourner à l'équipe du programme après utilisation du dispositif. Le kit de naloxone utilisé est particulier car les trois premières doses du dispositif sont destinées à être administrés par voie nasale et, en cas de non réponse, les doses suivantes devront être administrées par voie intramusculaire.

#### Résultats (octobre 2014) :

- 100 personnes formées comme formateurs
- 121 usagers de drogues ayant reçus la formation
- 7 cas de réversions d'*overdoses*.

L'efficacité de la distribution des kits de naloxone reste difficile à évaluer en raison d'une baisse de la mortalité par *overdose* amorcée avant puis maintenue en parallèle du déroulement du programme. La principale limite à une plus large diffusion des kits reste la nécessité d'une prescription médicale. [86]

### **III.1.2.2 Estonie**

Avec 103 décès par million d'habitants en 2017, l'Estonie a le taux de mortalité par *overdose* le plus élevé de l'Europe chez les adultes âgés de 15 à 64 ans (voir annexe 8 et figure 28). La plupart de ces décès sont liés à l'utilisation de fentanyl, un analgésique opioïde disponible uniquement sur ordonnance.

En 2013 l'Institut National pour le Développement de la Santé (NIHD) a lancé le premier programme de distribution de naloxone à domicile dans les deux comtés du pays ayant la plus forte prévalence d'usage de drogues par voie intraveineuse (Harju et Viru).

Toutes les personnes de plus de 16 ans à risques d'*overdoses* (y compris ceux recevant un traitement de substitution aux opiacés) ainsi que leurs familles peuvent participer au programme mais aussi les personnes fournissant les patients en traitement de substitution ainsi que les acteurs participants à la réduction des risques.

Les participants reçoivent une formation sur la gestion des *overdoses*, l'administration de naloxone et la prévention des maladies infectieuses puis doivent passer un test de connaissance sur la prévention des *overdoses* avant de recevoir leur kit importé du Royaume-Unis (PRENOXAD® - destiné à l'injection intramusculaire).

La distribution des kits ne se fait pas à l'aide de prescription individuelle mais est basée sur des listes de patients à risques. Le programme est financé intégralement par le gouvernement.



#### Résultats (octobre 2014) :

- 552 kits distribués
- 72 renouvellements de kits
- 71 réversions d'*overdoses*

Les objectifs futurs pour le développement du programme sont d'augmenter la distribution de kits (avec un objectif de 1 000 kits) et d'élargir le programme à d'autres régions du pays. Le gouvernement prévoit aussi d'impliquer la police estonienne dans le programme. [86]

#### **III.1.2.3 Allemagne**

En 1999, la première distribution de naloxone à domicile est lancée pour les patients qui fréquentent le programme d'échanges d'aiguilles et de seringues mené dans le pays (Fixpunkt). Le projet a continué jusqu'en 2002 mais n'a pu obtenir un financement. La distribution des kits a cependant pu continuer en très faible volume. En Allemagne, les utilisateurs de kits de naloxone sont protégés par la loi selon le principe « *d'assistance obligatoire aux personnes en danger* ».

#### Résultats (au cours des 16 mois de distribution) :

- 124 kits distribués
- 22 utilisateurs ont administrés de la naloxone
- 29 *overdoses* reversées [86]

#### **III.1.2.4 Irlande**

Avec un taux de mortalité par *overdose* bien supérieur à celui de la moyenne européenne (71 décès par million d'habitants en Irlande versus 21,3 décès par million d'habitants en moyenne en Europe – voir figure 28 et annexe 8), l'Irlande se positionne parmi les pays les plus touchés de l'Europe. La majorité des décès par surdosage enregistrés ces dernières années étaient liés aux opioïdes avec une majorité d'*overdoses* liée à la méthadone qui était présente dans plus de cas que l'héroïne.

En 2014, l'*Irish Health Service Executive* finance le premier programme de distribution de naloxone. Ce programme a débuté en Mai 2015 et se limite pour l'instant à la distribution de naloxone sur un échantillon de 600 utilisateurs d'opioïdes.

Les utilisateurs souhaitant participer au programme doivent assister à une formation vidéo et valider un questionnaire de connaissances sur la gestion, la compréhension des signes et des facteurs de risques d'*overdose*, l'administration de naloxone avant de recevoir leur kit.

Aucun résultat n'est encore disponible à ce jour. [86] [105]





### III.1.2.5 Italie

L'Italie est un des pays européens où l'usage problématique d'opioïdes est le plus élevé (environ 5 cas par million d'habitants en 2015 – voir figure ci-dessous et annexe 7). En 2016, 304 décès induits par la drogue ont été signalés, le taux le plus bas depuis 1999. Les opioïdes sont impliqués dans plus de la moitié des décès mais la prévalence de leur utilisation varie considérablement en fonction des régions.

La distribution de la naloxone à domicile a été introduite dans les villes de Bologne, Padoue et Turin dès 1996. A Padoue, environ 150 flacons de naloxone ont été distribués aux patients recevant de la méthadone durant les 18 premiers mois, entraînant une diminution des décès liés aux *overdoses*. Malgré ces résultats encourageants, le programme a été petit à petit abandonné.

La disponibilité actuelle de la naloxone varie selon les régions. L'Italie est pour l'instant le seul pays où les pharmaciens peuvent délivrer des kits de naloxone sans ordonnance (elle n'est pas disponible en libre accès mais doit être demandée au pharmacien). [86]

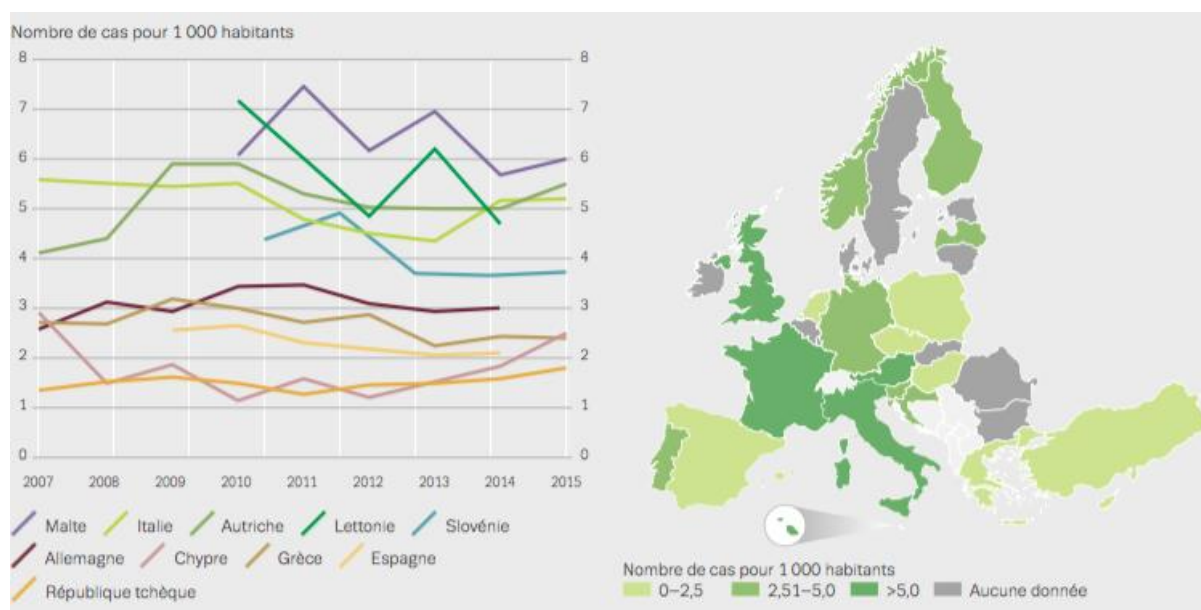


Figure 29 : Estimations nationales de la prévalence annuelle (nombre de cas pour 1000 habitants) de l'usage problématique d'opioïdes selon les données les plus récentes [104]

### III.1.2.6 Norvège

La Norvège est un des pays européens ayant le plus fort taux de mortalité liée aux drogues avec 76 décès par million d'habitants en 2016 (voir figure 28 et annexe 8). Le nombre d'utilisateurs d'opioïdes à haut risque est estimé à 7 700 dans le pays, ils sont impliqués dans la majorité des décès par *overdose*.

En avril 2014, le ministère de la Santé Norvégien a lancé une campagne nationale de prévention des *overdoses* impliquant, depuis Juin 2014, la distribution de naloxone dans les deux plus grandes villes du pays (Bergen et Oslo) pour une période de 2 ans.

La naloxone distribuée est utilisée par voie nasale à l'aide d'une seringue pré-remplie et d'un dispositif médical permettant l'administration nasale. Les seringues pré-remplies sont importées d'Angleterre avant que le dispositif médical permettant l'administration nasale y soit ajouté (voir figure ci-dessous). Ces seringues ont dû recevoir une approbation spéciale de l'autorité pharmaceutique norvégienne avant que le programme ne puisse débuter

Le projet vise les utilisateurs de drogues, leurs proches (famille, amis), les membres de la police et les membres des établissements de soins. Les kits peuvent être remis par du personnel non médical et sont ainsi disponibles dans des centres d'accueil par exemple.

Après une session de formation d'environ 10 minutes, les participants reçoivent un kit contenant une seringue (sans aiguille) de 2mg/mL de naloxone munie d'un adaptateur nasal (MAD300®). Ce kit est disponible sans prescription et n'est pas remboursé. Le prix est d'environ 20€.

#### Résultats (Octobre 2014) :

- 456 kits de naloxone avaient été distribués dont 12 aux membres de police et 11 aux membres de famille
- 76 renouvellements ont été effectués

Les objectifs futurs comprennent l'extension de la distribution de naloxone dans les prisons (en post-incarcération) et dans les unités de désintoxication.

La principale limite rencontrée dans ce programme a été l'augmentation du prix du dispositif de 50% par le fabricant après la validation réglementaire du projet. [87] [106] [107]

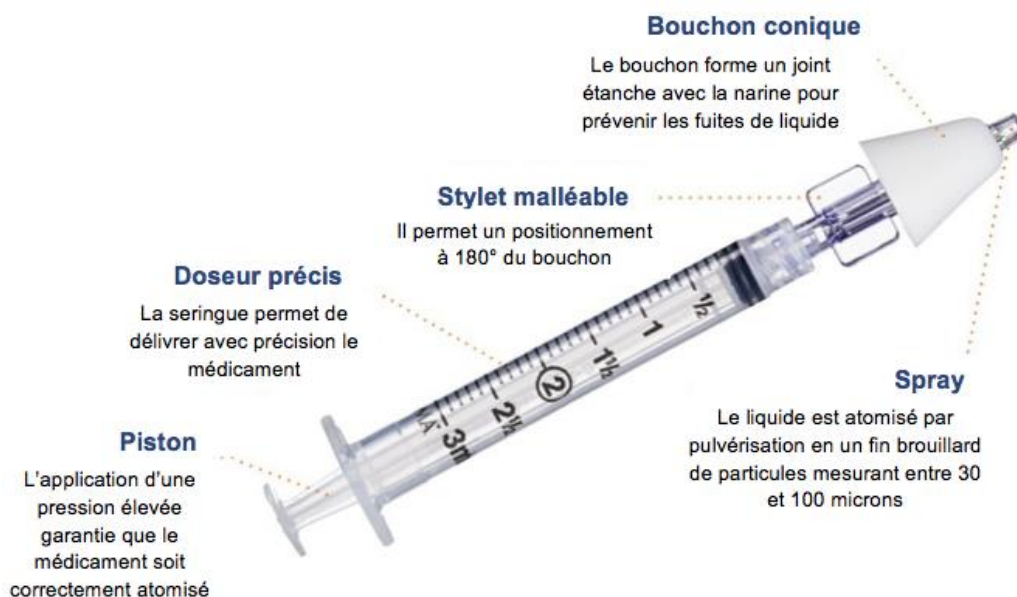


Figure 30 : Seringue de naloxone munie d'un adaptateur nasal (MAD300®) utilisée en Norvège



### III.1.2.7 Espagne

Une étude de 2015 estime que la ville de Barcelone a le taux de mortalité le plus élevé de l'Espagne. Dans cette ville, la distribution de naloxone « *sans autorisation* » commence en 2001. Cette distribution aurait permis d'empêcher 60 *overdoses* mais pour des raisons légales le projet d'un plus vaste programme est abandonné à l'époque.

En 2008, l'Agence de Santé Publique de Barcelone et l'Agence de Santé Publique de la Catalogne lancent un programme officiel de distribution de naloxone dans des centres de traitement de la toxicomanie, de désintoxication ou encore des salles de consommation de drogues.

La plupart des participants reçoivent une formation concernant la prévention et la gestion des *overdoses* (sur place ou en ligne). Les usagers de drogues par voie injectable reçoivent en plus une incitation financière pour participer à ces formations.

#### Résultats (Décembre 2013) :

- 1007 professionnels et 4738 utilisateurs de drogues injectables formés
- 5830 kits de naloxone distribués
- Couverture de la population cible satisfaisante : 44% de la population cible aurait participé au programme

Il est difficile de voir si la diminution des décès par *overdose* en Catalogne est liée au programme de distribution de kits de naloxone car la tendance était déjà à la baisse avant le début du programme. Les principaux obstacles rencontrés lors de ce programme ont été une réticence de certains services médicaux à distribuer des kits de naloxone et une peur des autorités par les utilisateurs transportant de la naloxone. Le programme catalan veut par la suite mettre en place des sessions de formation plus courtes et impliquant plus l'entourage des usagers de drogues et élargir l'accès à la naloxone dans les prisons. [86]

### III.1.2.8 Angleterre

La distribution de naloxone a d'abord été mise en place dans une clinique de l'île de Jersey entre 1998 et 2000. Durant cette période, 101 toxicomanes ont été formés à la gestion des *overdoses* et ont reçus des kits de naloxone à emporter à domicile entraînant ainsi 5 réversions de surdosages.

Puis en 2001, la prescription de naloxone à emporter à domicile a été mise en place par des services spécialisés dans le traitement des addictions à Londres. Enfin, depuis 2013, une nouvelle réglementation envisage de rendre disponible la naloxone sans prescription médicale. Les kits distribués sont constitués de seringues pré-remplies destinées à être administrées par voie intramusculaire.

Depuis 2005, la naloxone a été ajoutée à la liste des médicaments « *pouvant être administrés par voie injectable par n'importe qui en cas d'urgence* » aux côtés de l'adrénaline ou du glucagon par exemple. Une nouvelle réglementation devrait de plus rendre disponible la naloxone sans prescription médicale.





En 2008, le Conseil de recherches médicales du Royaume-Uni a financé un essai pilote appelé « *N-ALIVE* » (pour « *NALoxone InVEstigation* ») qui évalue l'impact de la fourniture de naloxone aux détenus sur leur mortalité à leur sortie de prison. L'objectif était de comparer le taux de décès par *overdose* dans les 12 semaines après la libération chez les détenus ayant reçus ou non des kits de naloxone. Tout prisonnier de plus de 18 ans avec une durée minimale de 7 jours d'emprisonnement et un antécédent d'injection d'héroïne pouvait participer au projet. L'essai a débuté en mai 2012 et a inclus 16 prisons d'Angleterre. Les participants ont reçus un kit de naloxone (seringue) et un DVD de formation sur la gestion des *overdoses* et l'administration de naloxone. La randomisation pour l'essai a pris fin en décembre 2014, de nombreux kits ont été distribués et 1 685 usagers ont été recrutés dans cet essai. Les résultats ne sont pas encore disponibles mais une recommandation a déjà émergée : « *la fourniture de naloxone aux détenus post incarcération doit être poursuivie et élargie à tous les usagers ayant des antécédents d'injection d'opioïdes* ». [86] [87] [108] [109] [110]

### III.1.2.9 Ecosse

L'Ecosse est un des pays d'Europe où l'usage problématique d'opioïdes est le plus élevé, il est en effet rencontré chez environ 8 habitants pour 1000 (voir figure 29 et annexe 7).

Trois études pilotes ont ainsi été lancées à partir de 2007 dans trois grandes villes du pays : Glasgow, Lanark et Inverness. En 2011, l'adoption d'une nouvelle loi a rendu disponible la naloxone sans ordonnance et ainsi facilité l'introduction d'un programme national de distribution de naloxone (SNPP « *Scottish National Naloxone Programme* »). Ce programme national est un des plus développé d'Europe car la diffusion des kits de naloxone (administrée par voie intramusculaire) s'étend au niveau national.

Ce programme comprend la distribution de naloxone chez les usagers de drogues et leur entourage mais aussi dans les prisons.

Depuis 2013, une nouvelle réglementation rend disponible la naloxone sans prescription médicale et sans avance des frais par les usagers. Le gouvernement écossais finance le programme de manière centralisée et tous les fournisseurs sont remboursés pour le nombre de kits délivrés.

#### Résultats (entre 2013 et 2014 – période de 12 mois) :

- 6 472 kits distribués : 83% dans la communauté (5395) et 17% (1077) aux prisonniers à leur libération
- Division de moitié de la mortalité chez les détenus dans les 4 semaines suivant leur sortie de prison ou d'hospitalisation : Diminution (passage de 9,8% à 4,7%) des taux de mortalité post-incarcération et post-hospitalisation

Cette diminution de la mortalité par *overdose* s'est faite en parallèle de la diffusion croissante des kits aux usagers. La majorité des renouvellements de kits est intervenue pour des cas de perte ou de péremption. Il a aussi été rapporté que l'auto-administration n'a eu lieu que dans 2% des cas, la plupart des dispositifs étaient donc utilisés par un tiers. [82] [86] [87] [111]

Tableau 15 : Tableau récapitulatif des principaux programmes européen de distribution de naloxone

Pays	Danemark	Estonie	Allemagne	Irlande	Italie	Norvège	Espagne	Angleterre	Ecosse
<b>Site</b>	4 villes	2 régions	Berlin		3 villes	2 villes	Catalogne	Ile de Jersey	Tout le pays
<b>Début</b>	Mars 2013	2013	1999	Mai 2015	1996	Juin 2014	2008	1998	2011
<b>Voie d'administration</b>	Voie nasale +/- injectable	Voie injectable	Voie injectable	Voie injectable		Voie nasale 2mg/2mL	Voie injectable	Voie injectable	Voie IM 2mg/2mL
<b>Nombre de kits distribués</b>	121	552	124 (16 mois)		150	456	5 830	101	6 472 (12 mois)
<b>Nombre de personnes formées</b>	121 usagers 100 professionnels						1007 usagers 4738 professionnels	101 usagers	
<b>Impact sur la mortalité</b>	7 overdoses inversées	71 overdoses inversées	29 overdoses reversées		Diminution		Diminution	5 overdoses inversées	Division par deux de la mortalité post-incarcération



### III.1.3. Principes de réussite des programmes

De très nombreux programmes de distribution de naloxone existent donc actuellement, en grande partie sous forme d'essais pilotes. La variabilité des programmes mis en place dans chaque pays reflète la nécessité d'adapter chaque programme aux conditions économiques, au contexte local et à la réglementation du pays.

En dépit de ces différences structurelles, certains enseignements communs peuvent être tirés pour la mise en œuvre de futurs programmes [86] [83] [87] :

- Le soutien gouvernemental facilite le déploiement juridique et financier des programmes (Danemark, Estonie, Massachusetts, Ecosse)
- L'accompagnement et les sessions de formations brèves et gratuites permettent aux usagers de mieux connaître les *overdoses* pour les prévenir ou les gérer au mieux (Etats-Unis, *etc*)
- La distribution de naloxone et la formation de l'entourage des usagers de drogues et du personnel soignant favorisent une mise à disposition plus large des kits (Angleterre, Ecosse)
- Les personnes sortant de prison ou de cure de sevrage sont à cibler ainsi que celles impliquées dans des groupes d'entraide car la diffusion communautaire est la plus efficace. Au contraire, la famille n'est pas forcément une cible à privilégier car la consommation de drogues se fait le plus souvent avec ou à proximité d'autres usagers que dans le périmètre familial (Ecosse, Angleterre)
- L'absence de prescription individuelle et l'exonération de la liste des substances vénéneuses permettent une mise à disposition plus large du produit (Ecosse, Italie)
- Le soutien des forces de l'ordre et en particulier de la police locale diminue la peur des utilisateurs de contacter les secours et favorise ainsi le succès du programme (Estonie, Norvège)
- La distribution de naloxone dans les établissements de santé favorise la durabilité du programme (Norvège)
- L'implication de groupes d'utilisateurs facilite la sensibilisation et l'acceptation du projet (Massachusetts, Norvège)
- Les services de premiers secours tels que les services d'ambulances ou la police représentent un nombre important de personnes pouvant être formés et ainsi entrer dans le dispositif (Angleterre et Etats-Unis)
- L'évolution du programme peut être favorisée par le développement d'une législation particulière (Etats Unis)
- La dépendance à l'égard d'un produit ou d'un fabricant de naloxone peut créer un risque financier pour le pays (Norvège)
- La diffusion de la naloxone à grande échelle est indispensable pour avoir un réel impact sur la mortalité par surdosage (Ecosse)

Certains obstacles peuvent aussi être soulignés :

- Le prix ne doit pas être une limitation à l'accès à la naloxone (Norvège)
- Le financement des programmes peut être compliqué (Allemagne)
- Difficulté de prise de rendez-vous avec les usagers en vue de la formation (Danemark)

Des études réalisées en 2009 et 2016 ont mis en évidence que, dans les études conduites dans de très nombreux pays, la mise à disposition de la naloxone directement aux usagers de drogues n'a induit aucune incitation à la consommation de drogue. Une diminution des injections a même été constatée dans certains programmes grâce aux campagnes de sensibilisation des usagers sur les risques de l'usage d'opioïdes. Les études ont également mis en évidence l'absence de récurrence, de dépression respiratoire, le faible nombre de syndromes de sevrage et peu d'effets indésirables ont été observés. Ces programmes de distribution prévoyaient tous un programme de formation qui était aussi l'occasion de faire passer des messages aux usagers de drogues.

Au regard de ces recommandations, la France semble avoir plusieurs atouts pour permettre la réussite d'un programme de distribution de naloxone. En effet, un arrêté du 13 octobre 2015 (Journal officiel du 16 octobre 2015) permet d'exonérer la naloxone administrée par voie nasale de la liste I des substances vénéneuses et donc de la rendre disponible sans ordonnance. Par ailleurs une demande de dérogation a été déposée pour permettre une dispensation sans prescription par des structures sans professionnels de santé (CSAPA, milieu pénitentiaire, etc). [83] [87] [112] [113]



## III.2. Situation en France

Pour réduire la mortalité par *overdoses* liée aux opioïdes en France, le lancement de programmes de distribution de naloxone est recommandé dès 2008 par la Direction Générale de la Santé (DGS) et le Comité technique des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) puis en 2009 par la Commission Nationale des Stupéfiants et des substances psychotropes de l'ANSM. Faute de soutien politique, la mise en place du premier programme est seulement votée en Février 2015 par la Commission nationale des stupéfiants et des substances psychotropes. [83] [86]

### III.2.1. Spécialité NALSCUE® : de l'ATU à la mise sur le marché

La spécialité NALSCUE® (laboratoire Indivior) est disponible en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) depuis novembre 2015. Ses conditions d'accès sont restées limitées pendant plusieurs années mais 2017 est une année charnière car la spécialité vient d'obtenir son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en juillet et devrait ainsi être plus facilement accessible.

#### III.2.1.1 Plusieurs formes envisagées

Dans ses recommandations de 2014 visant à élargir l'accès à la naloxone, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) précise que cet antidote est efficace par voie intraveineuse (IV), intramusculaires (IM), sous-cutanée (SC) et intranasal (IN).

Trois scénarios sont ainsi envisagés en France :

- La mise à disposition d'ampoules injectables : ces ampoules seraient alors disponibles sur prescription médicale (de ville ou d'hôpital) avec une délivrance en ville, en Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) en inscrivant la substance sur la liste des rétrocessions ou en CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie). La forme envisagée est alors un kit contenant 1 ou 2 ampoules. Une formation des usagers serait alors nécessaire.
- La mise à disposition de seringues pré-remplies : aucune AMM n'existe en France pour cette forme. Le cadre réglementaire envisagé est alors une ATU de cohorte s'accompagnant d'une prescription hospitalière ou d'une prescription par des médecins investigateurs et d'une délivrance hospitalière par les PUI ou le CSAPA.
- La mise à disposition d'une forme pour administration par voie nasale : Aucune spécialité ne possède d'AMM mais un dispositif médical permettant l'administration nasale à partir de seringues pré-remplies est disponible dans plusieurs pays. Le cadre réglementaire envisagé est alors soit la RTU (Restriction Temporaire d'Utilisation) via une prescription médicale (de ville ou hospitalière) et une délivrance en officine ou en PUI avec l'ajout du dispositif médical permettant l'administration nasale soit la prescription et la délivrance en CSAPA ou bien la recherche biomédicale avec une prescription par des médecins investigateurs et une délivrance par une PUI ou un CSAPA après reconditionnement avec le dispositif médical.



Des inconvénients incombant à chaque forme sont ensuite soulevés. L'Organisation Mondiale de la Santé considère que la voie intraveineuse est efficace et appropriée seulement dans un contexte médical et plus généralement que la voie parentérale nécessite du matériel d'injection stérile, mais aussi que la capacité de résorption de la muqueuse nasale est limitée et nécessite des formulations concentrées en naloxone.

En 2015, après plusieurs mois de réflexion, la forme envisagée pour une mise à disposition de la naloxone auprès des usagers est un spray nasal. Un avis favorable est aussi émis pour la distribution de naloxone injectable qui a l'avantage de permettre une mise à disposition plus rapide du produit. La voie nasale est ainsi réservée préférentiellement à l'administration de naloxone par les usagers de drogues et les tiers alors que la voie injectable est plutôt retenue pour l'administration de naloxone par le personnel médical. [87] [114]

### III.2.1.2 Personnes concernées

Le profil des usagers les plus à même de bénéficier des kits de NALSCUE® est intimement lié aux facteurs de risque auxquels ils sont exposés.

Le risque *d'overdoses* est ainsi plus important dans certaines situations [82] :

- **En cas de poly-consommation** : opiacés associés à d'autres drogues, de l'alcool ou des médicaments dépresseurs respiratoires comme les benzodiazépines
- **En cas d'injection de l'opioïde** même si une *overdose* peut aussi survenir s'il est fumé ou sniffé
- **En cas de tolérance au produit faible ou réduite** : c'est par exemple le cas pour les patients peu dépendant consommant de l'héroïne peu « *coupée* », pour les sorties d'incarcération ou d'hospitalisation ou encore pour les patients sortant d'un sevrage d'opioïdes.
- **En cas d'utilisation de Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO)** : bien qu'ils réduisent considérablement le risque *d'overdose*, ils peuvent augmenter le risque de décès quand ils sont utilisés hors du cadre de soin (mésusage et utilisation dans un objectif de « *défonce* » – en particulier pour la méthadone) ou lors des premières semaines d'instauration ou d'arrêt du traitement.

En remettant un kit à l'usager de drogues, il est sensibilisé sur les risques *d'overdose* et sur la manière de réagir. Mais en pratique, la situation la plus courante est probablement celle de l'utilisation par un tiers plus que par l'usager lui-même. En effet, dans 70% des cas, des personnes sont présentes et en capacité d'agir (entourage ou membre de la famille pouvant appeler les secours ou prodiguer les gestes d'urgence par exemple).

Il peut donc être pertinent de remettre des kits à l'entourage des usagers :

- Pour couvrir un groupe à risque : parmi plusieurs usagers, au moins un ou deux ayant un kit de naloxone à disposition
- Pour les membres de la famille : ils peuvent être amenés à intervenir dans le cadre du domicile

La mise à disposition des kits aux professionnels de santé a été recommandée par la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes dès 2015. La dispensation se veut être la plus large possible avec une mise à disposition dans les pharmacies d'officines et par des structures ne comprenant ni médecins, ni pharmaciens telles que les CAARUD. [83]

### **III.2.1.3 Une première étape : l'ATU de cohorte**

L'ATU de cohorte du NALSCUE® est officiellement notifiée le 5 novembre 2015 et la mise à disposition des premiers kits lancée le 27 juillet 2016.

#### **III.2.1.3.1. Description du dispositif**

L'ATU de cohorte désigne une mise à disposition précoce d'un médicament n'ayant pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle, qui n'est accordée que si le médicament répond à certains critères :

- Il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché
- Son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été soumis en vue d'une demande d'AMM. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé. Le laboratoire Indivior s'est ainsi engagé à déposer sa demande d'AMM pour NALSCUE® avant le 30 Novembre 2016.
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée

Contrairement à un essai clinique, l'ATU n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament. De plus, cette ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée à tout moment par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions ci-dessus ne sont plus remplies.

Le médicament ne bénéficiant pas d'une AMM, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM.

C'est pourquoi cette ATU est accompagné d'un « Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations » (PUT) précisant :

- Le suivi des patients inclus dans l'ATU : les données collectées sont ensuite transmises et analysées par le laboratoire Indivior et un rapport transmis à l'ANSM.
- Les informations nécessaires à l'utilisation du médicament afin d'en assurer le bon usage (Résumé des Caractéristique Produit RCP notamment)
- Les modalités de prescription, de dispensation, et de surveillance des patients
- Le rôle de tous les acteurs du dispositif

Un exemplaire de ce protocole est remis par le laboratoire Indivior aux médecins et pharmaciens d'établissements de santé en faisant la demande ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et aux Centres Anti-Poison (CAP). Il est aussi disponible sur le site internet.

L'ATU du NALSCUE® est gérée informatiquement sur un site internet spécifique [102] (une gestion papier reste néanmoins possible). Cette gestion électronique permet plus de rapidité et de sécurité dans les différentes étapes de l'ATU (enregistrement des professionnels de santé souhaitant participer à l'ATU, inclusion des patients, approvisionnement en NALSCUE® et recueil des informations). [79] [115]

### **III.2.1.3.2. Modalités de prescription**

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, NALSCUE® peut être prescrit par :

- Les médecins exerçants en Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)
- Les médecins d'unité sanitaire en milieu pénitentiaire
- Les médecins des services d'addictologie
- Les médecins des services d'accueil des urgences
- Les médecins de tout autre service bénéficiant de l'intervention d'une équipe de liaison et des soins en addictologie (ELSA) à l'hôpital

Les médecins souhaitant se fournir en NALSCUE® doivent préalablement compléter une fiche de demande de participation à l'ATU sur le site internet où la transmettre par télécopie (NALSCUE@magigroup.com). Le médecin peut ensuite se rapprocher du pharmacien dispensateur de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) qui doit effectuer des démarches en parallèle.





Pour chaque patient inclus, le médecin prescripteur réalise une consultation d'inclusion et des visites de suivi (à minima tous les 6 mois) dont les modalités sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 16 : Principales modalités d'inclusion et de suivi des patients par le médecin dans le dispositif d'ATU de cohorte du NALSCUE® [115]

	Visite d'inclusion	Visites de suivi
Vérification de l'indication et des contre-indications	X	
Renseignement de la « fiche d'accès au traitement » (cf annexe 10)	X	
Formation du patient +/- de son entourage à l'utilisation de NALSCUE®	X	
Remise de la « note d'information destinée au patient » (cf annexe 9)	X	
Remise de la « carte patient » complétée par le médecin (voir ci-dessous)	X	X (en cas de perte)
Remise de la « fiche pour l'obtention du traitement » complétée par le médecin (cf annexe 11)	X	X (en cas de renouvellement)
Renseignement de la « fiche de suivi du patient » +/- de la « Fiche d'utilisation de NALSCUE® chez un tiers » (cf annexes 12 et 13)		X
Renseignement de la « fiche de déclaration d'effet indésirable » +/- de la « fiche de signalement et de suivi de grossesse » le cas échéant (cf annexes 14 et 15)		X

Lors de la visite d'inclusion avec son médecin, le patient reçoit donc une carte patient qu'il devra conserver avec lui (voir figure ci-dessous). Cette carte résume les modalités d'utilisation de NALSCUE® et contient les coordonnées du médecin traitant à contacter en cas d'utilisation du produit. Une note d'information destinée au patient est également remise avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension du dispositif. Cette note d'information doit être lue par le patient qui devra ensuite la porter à la connaissance de son entourage et de son médecin traitant. Préalablement à la remise du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée doit être informé sur l'utilisation du médicament, sa procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration d'effets indésirables.



Nom du patient \_\_\_\_\_  
 Numéro patient \_\_\_\_\_  
 Je suis inclus dans une ATU de cohorte **Nalscue® (naloxone intranasale)**, indiqué chez l'adulte et l'enfant dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes.  
 La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes.  
**Ce médicament peut me sauver la vie en cas de surdosage aux opioïdes.**  
 Toute personne proche, (ami, famille) est en mesure de m'administrer ce médicament selon le schéma figurant dans la notice.  
 Avant toute utilisation de Nalscue®, appeler le service d'urgence en composant le 15 ou le 112.  
 Administrer une pulvérisation dans chaque narine (1 dispositif pour chaque narine). Après 3 à 5 minutes, en absence d'amélioration de la respiration ou de l'état d'éveil, administrer une pulvérisation dans chaque narine avec deux nouveaux dispositifs.  
 Il est important de prévenir mon médecin qui m'a prescrit ce médicament et qui assure mon suivi. Ses coordonnées sont au verso de cette carte.

**Toute personne ayant porté secours à ce patient (témoin, membre de la famille, ami, médecin, service d'urgence) doit impérativement informer son médecin:**

Docteur \_\_\_\_\_  
 Tél.: \_\_\_\_\_  
 Tél. portable: \_\_\_\_\_  
 e-mail: \_\_\_\_\_

Figure 31 : « Carte patient » utilisée lors de la dispensation de NALSCUE® [116]

Une fois la consultation effectuée et le patient inclus, le médecin reçoit un numéro d'enregistrement et des codes d'accès attachés à des droits individuels.

Les visites de suivi auront ensuite lieu au moins tous les 6 mois et le plus rapidement possible après l'utilisation de NALSCUE®. La « fiche de suivi du patient » doit être complétée en cas de surdosage même si NALSCUE® n'a pas été utilisé. La « fiche d'utilisation de NALSCUE® chez un tiers est à compléter en cas d'administration du médicament à une personne non incluse dans l'ATU.

Une formation sur la gestion des *overdoses* et l'utilisation du dispositif est fournie au patient ou à son entourage avant la dispensation du produit, le médecin prescripteur reçoit lui cette formation lors de sa demande de participation à l'ATU. [79] [115] [116]

### III.2.1.3.3. Modalités de dispensation

La délivrance de NALSCUE® dans le cadre de l'ATU de cohorte est réservée aux pharmaciens en charge des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et n'est donc pas autorisée pour les pharmaciens d'officine.



Le dispositif est disponible dans :

- Les PUI autorisées à rétrocéder
- Les CSAPA gérés par un établissement de santé disposant d'une PUI
- Les CSAPA membres d'un groupement de coopération sanitaire ayant mis en commun une PUI d'un établissement de santé

Ces PUI doivent faire une demande de participation à l'ATU de cohorte et d'approvisionnement en traitement sur le site internet de l'ATU (ou à défaut par télécopie) en parallèle des démarches du médecin prescripteur. Les demandes d'approvisionnement se font selon les procédures internes usuelles de chaque établissement.

Le pharmacien ne peut dispenser NALSCUE® qu'aux patients inclus dans l'ATU de cohorte présentant leur carte patient ainsi que la « fiche pour l'obtention du traitement » complétée par le médecin prescripteur. La dispensation de NALSCUE® se fait dans la limite de 4 pulvérisateurs par patient. [79] [115]

#### **III.2.1.3.4. Pharmacovigilance**

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, certains effets indésirables doivent être déclarés immédiatement [79] :

- Effets indésirables graves et non graves
- Cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance
- Erreur médicamenteuse, surdosage, exposition accidentelle
- Défaut d'efficacité
- Utilisation chez les femmes enceintes

Ces effets indésirables doivent être déclarés par les professionnels de santé (médecin, chirurgien dentiste, sage-femme, pharmacien, *etc*) en ayant connaissance mais peuvent aussi être déclarés par les patients ou leur entourage ainsi que par les associations de patients. La procédure de déclaration ainsi que le formulaire utilisé varie en fonction du déclarant (voir figure ci-dessous et annexes 9 et 15).

En cas d'administration de NALSCUE® chez une femme enceinte, un formulaire spécifique supplémentaire devra être complété (cf annexe 14).

Le laboratoire Indivor® collecte ensuite les informations de pharmacovigilance et les synthétise pour transmettre des rapports à l'ANSM. [79] [115]



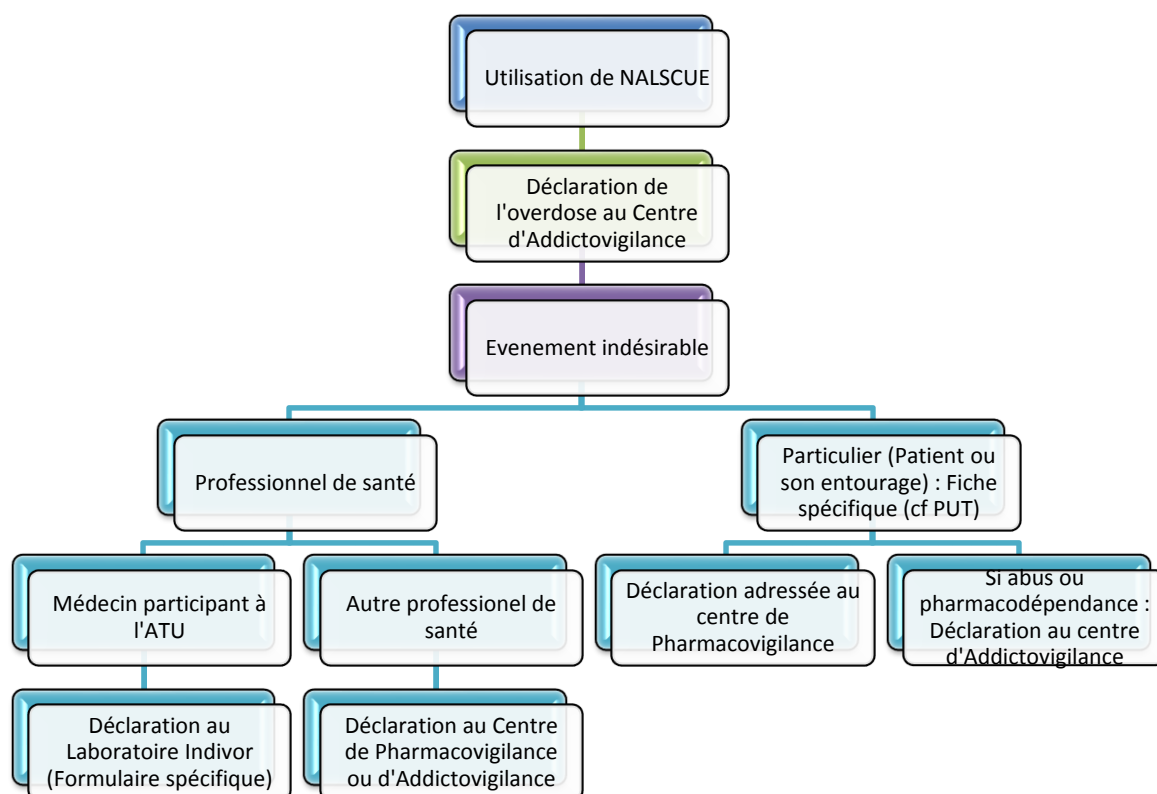


Figure 32 : Les différentes modalités de déclaration d'effet indésirables liés à NALSCUE® dans le cadre de l'ATU de cohorte [116]

### III.2.1.3.5. Résultats

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, entre juillet 2016 et juin 2017, les résultats étaient les suivants [117] :

- 287 médecins inscrits
- 141 médecins actifs enregistrés ayant inclus au moins un patient
- 949 patients inclus dans l'ATU
- 644 kits dispensés : dont 622 ayant reçu une dispensation, 21 ayant reçu 2 dispensations et 1 ayant reçu 3 dispensations
- 11 kits utilisés dont 4 patients et 7 tierces personnes → évolution favorable dans 10 cas. Dans le dernier cas, le patient s'est auto-administré le médicament alors qu'il ne présentait pas de signes d'overdoses ce qui a provoqué un syndrome de sevrage

Une extension de l'ATU de cohorte visant à rendre l'antidote plus accessible (« mise à disposition dans les CSAPA quel que soit leur mode de gestion et dans les centres et

structures disposant d'équipes mobiles de soins aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion gérés par des organismes à but non lucratif ») avait de plus été octroyée fin 2016 en raison d'une augmentation importante du nombre d'*overdoses* liées au fentanyl. [118]

#### **III.2.1.4 Mise sur le marché de NALSCUE®**

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, le laboratoire Indivior avait pour obligation de déposer une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'ANSM avant fin novembre 2016. Les données fournies par le laboratoire dans le cadre de la demande d'ATU (à savoir une revue de la littérature et 2 études de bioéquivalence) ont été suffisantes pour démontrer l'usage médical bien établi de la naloxone et ainsi permettre l'approbation du dispositif NALSCUE®. Le dispositif a ainsi obtenu son AMM le 28 juillet 2017.

En attendant la mise en conformité de la notice et de l'étiquetage, dans un délai d'environ 3 mois, les conditions d'accès restent les mêmes que lors de l'ATU mais dès que l'AMM sera effective, le médicament sera disponible sur prescription médicale facultative dans les pharmacies et dans les structures médicales dédiées à la réduction des risques (CSAPA). L'ANSM recommande de plus la formation des intervenants d'urgence (pompier, SAMU) ainsi que du personnel travaillant en milieu pénitentiaire. [118] [119] [120]

### **III.2.2. Rôle du pharmacien d'officine**

Depuis des dizaines d'années, les pharmaciens assurent la délivrance de médicaments à usage préventif ou curatif ainsi que la mise à disposition d'informations et de conseils nécessaires à leur bon usage. Cette profession est une des plus reconnue, considérée comme « honnête » et « éthique » par les patients. Cette perception est en partie attribuable à l'importante implication des pharmaciens en santé publique. La mise à disposition de NALSCUE® dans les officines représente ainsi une formidable opportunité pour les pharmaciens de participer d'avantage à la réduction de la mortalité et de la morbidité liée aux opioïdes. [121]

#### **III.2.2.1 Historique : Pharmacien et opioïdes**

##### **Acteur de la « Réduction Des Risques » (RDR)**

La politique de réduction des risques privilégie des stratégies de soin et de prévention visant à limiter au maximum les risques sanitaires (infections par exemple) et sociaux (exclusion, précarité, *etc*) chez les consommateurs actifs de drogues.

Dans le domaine de l'addictologie, les pharmaciens ont été les premiers acteurs à participer à cette politique avec la délivrance de plusieurs dispositifs dans les officines :

- Matériel d'injection stérile (dès 1987) : seringues, filtres, eau stérile, *etc*



- Stéribox® (depuis 1992) : le kit actuel contient 2 seringues stériles de 1mL, 2 tampons d'alcool, 2 flacons d'eau stérile de 5mL, 1 préservatif, 2 Stéricup (contenant 1 cupule, 1 filtre en coton et un tampon post-injection) et 1 mode d'emploi (voir figure ci-dessous)
- Stérifilt® : filtre étudié pour améliorer la filtration des impuretés lors d'une injection chez les usagers. Il permet ainsi de réduire le risque d'abcès, de phlébites ou d'œdèmes. Il a pour objectif de remplacer le coton des Stéribox®.

Ces dispositifs ont pour but principal de réduire le risque d'infection par le VIH ou les virus des hépatites B et C. [46] [48]



Figure 33 : Kit stérile type Steribox® disponible en officine [122]



## Délivrance des traitements de substitution aux opiacés (TSO)

L'apparition des traitements de substitution en France date des années 90, avec tout d'abord la mise sur le marché de la méthadone (1995) puis de la buprénorphine haut dosage (1996) et enfin de la Suboxone® (2012). Les pharmaciens dispensent actuellement environ 90% des médicaments de substitution aux opiacés (MSO) vendus en France. Même s'il existe toujours quelques rares bassins de population où est difficile de trouver un pharmacien, la profession reste beaucoup plus investie que celle des médecins généralistes. C'est donc en grande partie sur eux que repose le succès de ces traitements de substitution. Le pharmacien a en effet pour rôle d'encadrer et d'accompagner le patient sous TSO. Depuis leur mise sur le marché, ces traitements ont notamment permis de réduire la mortalité par *overdose* ainsi que la contamination par le VIH. [123] [124]

Le pharmacien joue donc déjà un rôle important dans la prise en charge des addictions. Pour permettre une prise en charge optimale du patient « *addict*, » le pharmacien doit collaborer avec d'autres professionnels de santé (médecins en particulier) dans le cadre d'un travail en réseau (Addictlim en Limousin par exemple). [25]

### III.2.2.2 Pharmacien et naloxone

En parallèle de l'autorisation de mise sur le marché du NALSCUE®, l'ANSM émet plusieurs recommandations aux pharmaciens. Ils pourraient notamment réaliser le module de formation auprès des utilisateurs (pour garantir le bon usage du produit mais également communiquer des informations sur la prévention des *overdoses*) et aussi élargir l'accès à la naloxone par le biais d'affiches ou brochures distribuées dans les officines. Cela accroît encore davantage l'implication du pharmacien dans ses nouvelles missions fixées par la loi HPST (Hôpital Santé Patient Territoire) de 2009 et en particulier son rôle dans « *l'éducation thérapeutique et les actions d'accompagnement des patients* ». [119]

#### III.2.2.2.1. Patients concernés

L'intervention du pharmacien d'officine concernant la naloxone doit être adaptée à chaque profil de patient, différentes situations sont donc à distinguer :

1. **Patient usager de drogue se présentant à l'officine sans ordonnance pour acheter du matériel d'injection** (Steribox®, seringue, etc) : le dialogue peut dans ce cas être difficile à amorcer. L'objectif du pharmacien est d'informer de manière concise et rapide le patient sur la mise sur le marché du NALSCUE® dans le but d'en accroître la diffusion. Cela peut se faire par la remise d'une brochure explicative synthétique résumant les gestes à adopter en cas d'*overdoses* et l'utilisation de la naloxone. De telles brochures sont déjà utilisées dans d'autres pays (cf figure 34).





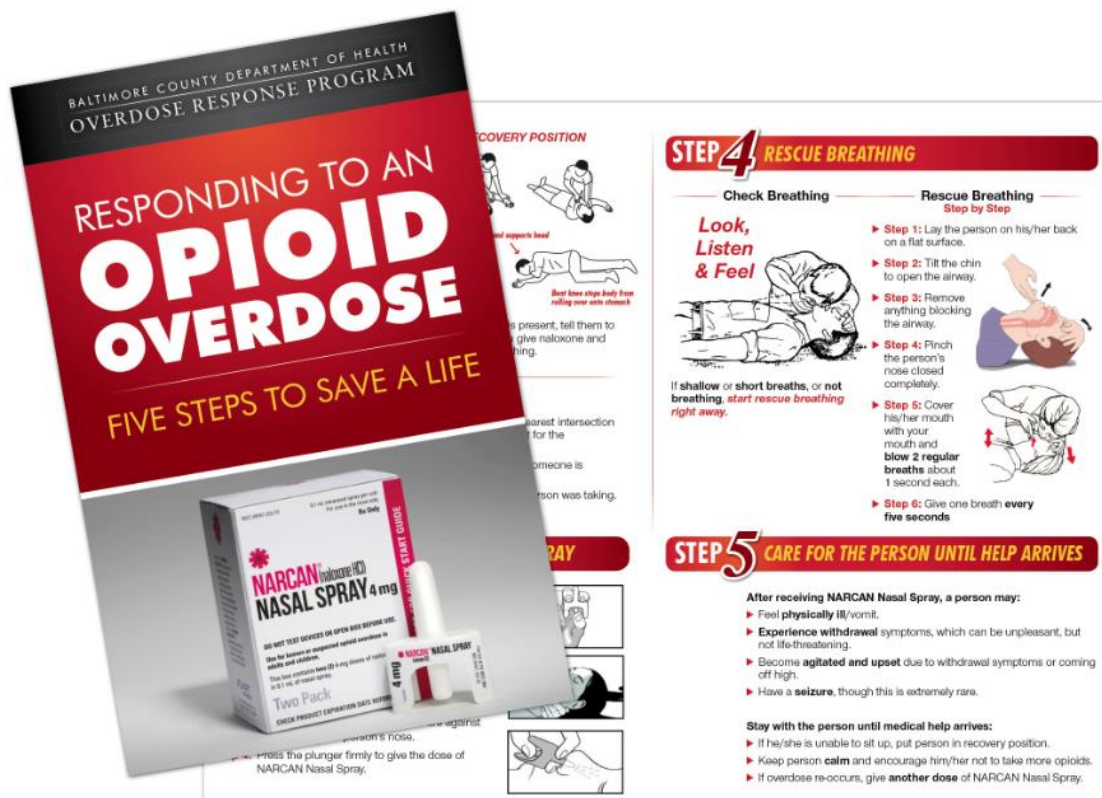


Figure 34 : Brochure américaine de présentation du dispositif NALCAN® et de sensibilisation à la gestion d'une overdose

2. **Patient sous Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO) se présentant à l'officine pour la dispensation de son traitement** : le pharmacien a dans ce cas un rôle particulièrement important car, comme vu précédemment, les traitements de substitutions sont impliqués dans la majorité des décès par overdose. La dispensation du traitement au patient est un moment privilégié car le pharmacien dispose de temps durant lequel il pourra aborder la mise sur la marché de NALSCUE® et présenter brièvement le dispositif au patient. Il pourra ensuite s'orienter vers un entretien si le patient souhaite se procurer le dispositif ou bien vers la remise d'une brochure explicative si le patient ne semble pas intéressé par cela dans l'immédiat.
3. **Patient se présentant à l'officine pour une délivrance de NALSCUE® (avec ou sans prescription médicale)** : le pharmacien proposera alors un entretien pharmaceutique au patient.



### III.2.2.2.2. Dispensation de NALSCUE® : déroulé de l'entretien

#### Accueil du patient

La réussite ou l'échec de cette rencontre conditionne la future relation entre le patient et le pharmacien. Le pharmacien doit créer les conditions favorables aux dialogues : respect, disponibilité, écoute, empathie et non-jugement. Il est important que le pharmacien engage le dialogue avec le patient car cela est propice à l'instauration d'un climat de confiance. Il pourra par exemple échanger avec le patient pour cerner le contexte de sa demande et ainsi répondre au mieux à ses attentes. Pour cet entretien, il est préférable que le pharmacien dirige le patient vers un espace de confidentialité. [13] [123]

#### Formation

Lors de l'entretien, le pharmacien est en charge d'assurer une formation au patient. Cette formation doit être claire, synthétique et facilement compréhensible pour le patient. Il est donc fortement conseillé que le pharmacien s'appuie sur des supports d'informations spécifiques qui seront ensuite remis au patient tels que la « fiche pratique d'utilisation du NALSCUE® » (cf figure 23) ou encore des brochures de formation aux gestes de premiers secours (facilement disponibles sur internet). La remise de ces supports est particulièrement importante pour que le patient forme son entourage qui peut, lui aussi, être amené à utiliser le dispositif. Pour expliquer le fonctionnement du médicament, le pharmacien pourra aussi s'appuyer sur un dispositif de démonstration pour illustrer ses propos et évaluer la bonne compréhension du patient (comme cela se fait déjà avec les dispositifs pour l'asthme).

Cette formation suivra les étapes suivantes :

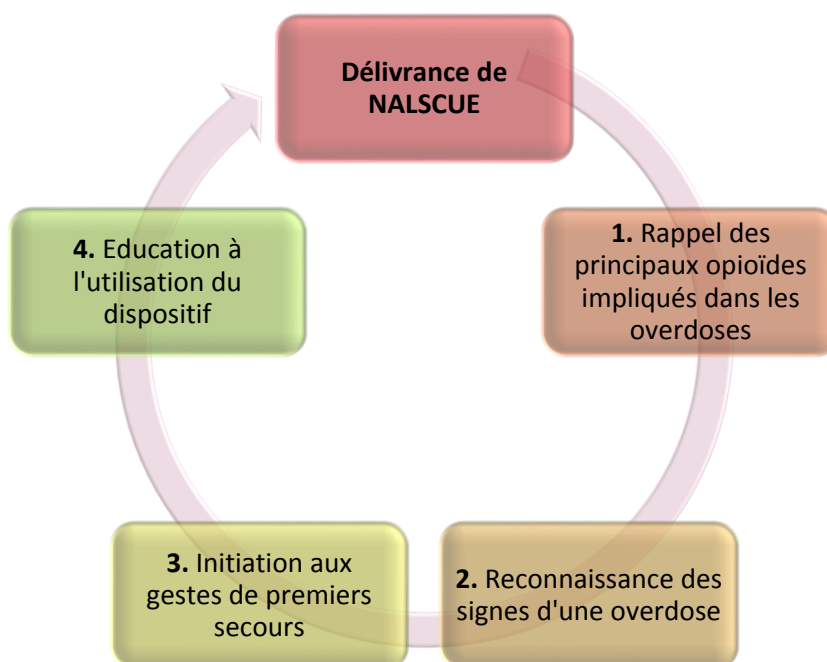


Figure 35 : Etapes de formation suivies par le pharmacien lors de la délivrance de NALSCUE®

## Conseils

Enfin, après avoir délivré le médicament au patient, le pharmacien rappellera quelques messages clés :

- L'utilisation de NALSCUE® ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale
- Le pulvérisateur ne doit pas être testé avant d'administrer le produit
- Mise en garde contre l'apparition d'un syndrome de sevrage : un délai de 3 à 5 minutes doit être respecté avant ré-administration du médicament
- Rappel des règles de conservation du médicament : 30 mois maximum à température ambiante
- Recommander la formation de l'entourage de l'utilisateur

Pour finir, le pharmacien pourra, si besoin orienter vers un autre professionnel de santé : médecin généraliste ou spécialiste, CSAPA, hôpital, réseau en addictologie, ...



## Conclusion

---

L'addiction aux opioïdes est aujourd'hui reconnue comme un véritable problème de santé publique dans le monde. Cette pharmacodépendance entraîne de graves conséquences, aussi bien au niveau psychique que physique. L'un des risques sanitaires majeurs étant la surdose mortelle d'opioïdes, ou *overdose*.

En cas d'*overdose* aux opioïdes, un antidote existe : la naloxone. Cette substance, déjà utilisée depuis longtemps par voie intraveineuse dans les services d'urgence, a vu son accès s'élargir ces dernières années. Après une première mise à disposition aux usagers de drogues de kits de naloxone à emporter à domicile aux Etats-Unis à la fin des années 1990, de nombreux pays, notamment européens, ont aussi lancé des programmes de distribution de naloxone. Pour prévenir le risque de blessure et de coupure par les aiguilles chez une population particulièrement à risque de contamination par les virus VHB, VHC et VIH, de nouvelles voies d'administration ont en parallèle vu le jour : auto-injecteur ou dispositif pour administration intranasale.

La molécule a fait son entrée en France fin 2015 sous le nom de NALSCUE®, un dispositif destiné à l'administration nasale de naloxone, dans le cadre d'une ATU avec distribution restreinte du principe actif avant d'obtenir son AMM en juillet 2017. Le dispositif sera donc prochainement disponible en pharmacie d'officine. Cette mise à disposition accroît encore d'avantage l'implication du pharmacien dans ses nouvelles missions fixées par la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) de 2009 et en particulier son rôle dans « *l'éducation thérapeutique et les actions d'accompagnement des patients* ». Le métier de pharmacien est en effet en perpétuelle évolution, ils pourraient notamment former les usagers et leur entourage à l'utilisation du dispositif NALSCUE®.

Ce professionnel de santé a donc un rôle important à jouer dans la prévention des *overdoses* et l'accompagnement des patients addicts car c'est un interlocuteur privilégié pour les patients.

Dans un contexte où le taux mortalité lié aux opioïdes est en augmentation, la mise à disposition de la naloxone n'en est qu'à ses débuts en France et de nouvelles voies d'administration verrons le jour prochainement (auto-injecteur intraveineux ou intramusculaire), développant encore le rôle du pharmacien auprès des usagers de drogues.



## Références bibliographiques

---

- [1] OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies), “Drogues et addictions, données essentielles.” 2013.
- [2] OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies), “Les niveaux d’usage des drogues illicites en France en 2014.” 04-Mar-2015.
- [3] OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies), “Drogues, chiffres clés 2016.” Jun-2015.
- [4] OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies), “Drogues et addictions, synthèse.” 2013.
- [5] “Évolution du nombre de décès par surdose depuis 1985,” *OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies)*, Sep-2015. [Online]. Available: <http://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/evolution-du-nombre-de-deces-par-surdose/>. [Accessed: 24-Sep-2016].
- [6] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, “Enquête DRAMES (Décès en Relation avec l’Abus de Médicaments Et de Substances) 2013.” 2013.
- [7] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, “Enquête DRAMES (Décès en Relation avec l’Abus de Médicaments Et de Substances) 2014.” 2014.
- [8] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, “Enquête DRAMES (Décès en Relation avec l’Abus de Médicaments Et de Substances) 2012.” 2012.
- [9] EMCDDA : European Monitoring Centre for Drug and Addiction, “Rapport européen sur les drogues (2016).” 2016.
- [10] Inpes (Institut national de prévention et d’éducation pour la santé), “Drogues et conduites addictives.” 2015.
- [11] A. Seidenberg and U. Honegger, *Méthadone, héroïne, et autres opioïdes : La prescription d’opioïdes en milieu ambulatoire*. Chêne-Bourg/Genève; Paris: Médecine & Hygiène, 2001.
- [12] A. Morel, J.-P. Couteron, P. Fouilland, and M. Valleur, *L’aide-mémoire d’addictologie*. Paris: Dunod, 2010.
- [13] A. Audinet, “Suboxone® : une nouvelle alternative dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés,” Thèse d’exercice (pharmacie), Limoges, S.I., 2014.



- [14] C. Chevalier, A. Nguyen, I. Nougier, and P. Villéger, "Addiction avec opiacés : le rôle du pharmacien," *Actual. Pharm.*, vol. 54, no. 544, Supplement, p. 5, Mar. 2015.
- [15] M. Chevalier, "Accompagnement du patient addict aux opiacés par le pharmacien d'officine dans le cadre de la loi Hopital Patient Santé Territoire de 2009," Thèse d'exercice (pharmacie), Limoges, 2013.
- [16] Inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé), "16 réponses sur l'héroïne."
- [17] D. Lévy-Chavagnat, "Usage d'héroïne, une problématique renouvelée," *Actual. Pharm.*, vol. 49, pp. 29–33, Dec. 2010.
- [18] OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies), "Profils et pratiques des usagers des CAARUD en 2012." Jan-2015.
- [19] "Base de données en ligne," *Vidal*. [Online]. Available: <https://www.vidal.fr>. [Accessed: 01-Oct-2016].
- [20] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Mise en garde : Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes." Mar-2016.
- [21] "Nette augmentation de l'usage détourné de prométhazine et de codéine : mise en garde de l'ANSM," *Vidal*. [Online]. Available: [https://www.vidal.fr/actualites/19291/nette\\_augmentation\\_de\\_l\\_usage\\_detourne\\_de\\_promethazine\\_et\\_de\\_codeine\\_mise\\_en\\_garde\\_de\\_l\\_ansm/](https://www.vidal.fr/actualites/19291/nette_augmentation_de_l_usage_detourne_de_promethazine_et_de_codeine_mise_en_garde_de_l_ansm/). [Accessed: 01-Oct-2016].
- [22] France, Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie, Institut national de la santé et de la recherche médicale (France), and Centre d'expertise collective, *Médicaments psychotropes: consommations et pharmacodépendances*. Paris: INSERM, Instituts thématiques, 2012.
- [23] OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies), "Buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®)." 2001.
- [24] "Syndrome de Popeye," *Société française de dermatologie*. [Online]. Available: <http://www.sfdermato.org/quizz-du-mois/un-homme-de-37-ans-ancien-toxicomane-est-pris-en-charge-pour-une-infection-du-membre-superieur-gauche-au-decours-de-cet-episode-infectieux-vous-observez-un-oedeme-dur-de-la-main-la-main-droite-a-le-meme-aspect.html>. [Accessed: 10-Jan-2016].
- [25] A. Audinet, A. Nguyen, and P. Villéger, "La buprénorphine/naloxone, une alternative dans la dépendance aux opiacés," *Actual. Pharm.*, vol. 53, no. 539, p. 5, Oct. 2014.



- [26] S. Korsia-Meffre, "Substitution aux opiacés : l'Académie de médecine dénonce un mésusage et des détournements, la Fédération Addiction s'insurge," *Vidal*, 07-Sep-2015. [Online]. Available: [https://www.vidal.fr/actualites/imprimer/15867/substitution\\_aux\\_opiaces\\_l\\_academie\\_de\\_medicine\\_denonce\\_un\\_mesusage\\_et\\_des\\_detournements\\_la\\_federation\\_addiction\\_s\\_insurge](https://www.vidal.fr/actualites/imprimer/15867/substitution_aux_opiaces_l_academie_de_medicine_denonce_un_mesusage_et_des_detournements_la_federation_addiction_s_insurge). [Accessed: 24-Sep-2016].
- [27] MG Addictions, "Réponse de MG Addictions, pôle Médecine Générale de la Fédération Addiction au communiqué de l'Académie de Médecine du 30/06/2015 sur le mésusage et le détournement de Buprenorphine Haut Dosage." Jul-2015.
- [28] OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies), "L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France : Tendances récentes 2012-2013." Jul-2014.
- [29] "Codéine et anti-histaminiques sédatifs disponibles sans ordonnance : risques de mésusage, abus ou dépendance (étude)," *Vidal*. [Online]. Available: [https://www.vidal.fr/actualites/13439/codeine\\_et\\_anti\\_histaminiques\\_sedatifs\\_disponibles\\_sans\\_ordonnance\\_risques\\_de\\_mesusage\\_abus\\_ou\\_dependance\\_etude/](https://www.vidal.fr/actualites/13439/codeine_et_anti_histaminiques_sedatifs_disponibles_sans_ordonnance_risques_de_mesusage_abus_ou_dependance_etude/). [Accessed: 01-Oct-2016].
- [30] "Mise en garde contre l'usage détourné des médicaments à base de dextrométorphane," *Vidal*. [Online]. Available: [https://www.vidal.fr/actualites/14523/mise\\_en\\_garde\\_contre\\_l\\_usage\\_detourne\\_des\\_medicaments\\_a\\_base\\_de\\_dextrometorphane/](https://www.vidal.fr/actualites/14523/mise_en_garde_contre_l_usage_detourne_des_medicaments_a_base_de_dextrometorphane/). [Accessed: 01-Oct-2016].
- [31] OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies), "Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes." Oct-2014.
- [32] OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies), "Substances psychoactives en France : tendances récentes (2014-2015)." Dec-2015.
- [33] "Trafic de Subutex en Moselle : le pharmacien mis en examen," *Le Monde.fr*, 29-May-2014.
- [34] H. W. Matthes *et al.*, "Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene," *Nature*, vol. 383, no. 6603, pp. 819–823, Oct. 1996.
- [35] J. Derricott, N. Hunt, and A. Preston, *L'injection à moindre risque*. Apothicom, 2008.
- [36] F. Pillon, "Les opiacés," *Actual. Pharm.*, vol. 48, no. 483, pp. 18–20, Mar. 2009.
- [37] World Health Organization, Management of Substance Abuse Team, and World Health Organization, *Community management of opioid overdose*. 2014.



- [38] "Informations sur l'overdose d'opioïdes," *OMS (Organisation Mondiale de la Santé)*, Nov-2014. [Online]. Available: [http://www.who.int/substance\\_abuse/information-sheet/fr/#](http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/#). [Accessed: 24-Sep-2016].
- [39] "La dilatation des pupilles," *Décodeur du non-verbal*, 22-Jan-2011. [Online]. Available: <http://www.decodeurdunonverbal.fr/la-dilatation-des-pupilles-lattraction-vs-la-colere/>. [Accessed: 02-Oct-2016].
- [40] M. Reynaud, *Traité d'addictologie*. Paris: Flammarion médecine-sciences, 2006.
- [41] L. Gibier, *Prises en charge des usagers de drogues*. Paris: Doin, 1999.
- [42] L. Karila *et al.*, "Conduites addictives," *EMC - Traité Médecine AKOS*, vol. 3, no. 1, pp. 1–12, Jan. 2008.
- [43] M.-A. Crocq, J. D. Guelfi, P. Boyer, C. B. Pull, M.-C. Pull-Erpelding, and American Psychiatric Publishing, *DSM-5 manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5°. Elsevier Masson, 2013.
- [44] M. Lejoyeux, *Addictologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson, 2008.
- [45] J. C. M. Brust and L. Garcia-Larrea, *Aspects neurologiques de l'addiction*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2007.
- [46] A. Nguyen, "Réseau de santé en addictologie : expérience de la Haute-Vienne place du pharmacien dans ce réseau," Thèse d'exercice (pharmacie), Limoges, S.I., 2011.
- [47] A. Dervaux and X. Laqueille, "Addictions à l'héroïne et à la cocaïne," *EMC - Psychiatr.*, vol. 6, no. 1, p. 19, Jan. 2009.
- [48] I. Noumani, "Place de l'Education Thérapeutique pour les Patients dépendants aux opiacés en officine : outil de travail interdisciplinaire," Thèse d'exercice (pharmacie), Limoges, 2011.
- [49] Le Monde, "Mise à disposition de naloxone pour prévenir les overdoses. De quoi avons nous peur ?," *Un monde cent drogues*. [Online]. Available: <http://drogues.blog.lemonde.fr/2013/09/16/mise-a-disposition-de-naloxone-pour-prevenir-les-overdoses-de-quoi-avons-nous-peur/>. [Accessed: 03-Mar-2017].
- [50] M. Ben Amar, *La toxicomanie*, Les presses de l'université de Montréal. 2015.
- [51] C. Meyers, *Mythologies, histoires, actualités des drogues*. Paris: L'Harmattan, 2007.
- [52] OMS, "Listes modèles OMS des médicaments essentiels." Mar-2011.
- [53] F. Baud, P. Barriot, and B. Riou, *Les antidotes*. Paris: Masson, 1992.
- [54] E. Balagny, Ed., *Les morphiniques*. Paris: Arnette, 1992.



- [55] "Site du collège national de pharmacologie médicale." [Online]. Available: <http://pharmacomedicale.org/pharmacologie/cible-des-medicaments/34-relations-concentration-effets/66-notion-d-antagoniste>. [Accessed: 03-Mar-2017].
- [56] "Naloxone Vidal," *Vidal*. [Online]. Available: <https://www.vidal.fr/substances/imprimer/8896/naloxone/>. [Accessed: 24-Sep-2016].
- [57] B. Hayes, "Trick of the Trade: Naloxone Dilution for Opioid Overdose," *ALiEM (Academix Life in Emergency Medicine)*. [Online]. Available: <https://www.aliem.com/2014/trick-trade-naloxone-dilution/>. [Accessed: 03-Mar-2017].
- [58] "Tox'in : La base de toxicologie VIDAL," *VIDAL*. [Online]. Available: <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/data/toxin/com/vidal/data/toxin/TOXINE.htm>. [Accessed: 03-Nov-2017].
- [59] "VIDAL Recos : Dépendance aux opiacés (traitement de substitution)," *VIDAL*, <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/showReco.html?recold-1696>.
- [60] G. P. Kumar and S. Kiran, "Strategies and prospects of nasal drug delivery systems," *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 3, no. 3, p. 11, 2012.
- [61] M. S. Quraishi, N. S. Jones, and J. D. Mason, "The nasal delivery of drugs," *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, vol. 22, no. 4, p. 13, Aug. 1997.
- [62] M. Chauvin, *Les morphiniques*. Paris: Arnette, 1993.
- [63] "Naloxone (Narcan) nasal spray for opioid overdose," *Med. Lett. Drugs Ther.*, vol. 58, no. 1485, p. 2, Apr. 2016.
- [64] B. Cribier, "Particularités anatomiques et histologiques du nez," *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 139, no. 6–7, Supplement, p. H16, Jun. 2012.
- [65] "Microbiologie médicale - formation des techniciens de laboratoire," *microbiologiemedicale.fr*. [Online]. Available: <http://microbiologiemedicale.fr/>. [Accessed: 12-Mar-2017].
- [66] J. M. Klossek, "La physiologie naso-sinusienne," *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, vol. 38, no. 7, p. 5, Jan. 1998.
- [67] J. Mundlia and M. Kumar, "NASAL DRUG DELIVERY- AN OVERVIEW," *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 6, no. 3, p. 10, 2015.
- [68] N. R. Mathias and M. A. Hussain, "Non-invasive systemic drug delivery: developability considerations for alternate routes of administration," *J. Pharm. Sci.*, vol. 99, no. 1, p. 20, Jan. 2010.
- [69] D. P. Wermeling, "A response to the opioid overdose epidemic: naloxone nasal spray," *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 3, no. 1, p. 27, Jan. 2013.





- [70] A. Hussain, R. Kimura, H. Chong-Heng, and T. Kashihara, "Nasal absorption of naloxone and buprenorphine in rats," *Int. J. Pharm.*, vol. 21, no. 2, p. 5, Jan. 1984.
- [71] J. Strang, R. McDonald, A. Alqurshi, P. Royall, D. Taylor, and B. Forbes, "Naloxone without the needle – systematic review of candidate routes for non-injectable naloxone for opioid overdose reversal," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 163, p. 8, Jun. 2016.
- [72] J. Dowling, G. K. Isbister, C. M. J. Kirkpatrick, D. Naidoo, and A. Graudins, "Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers," *Ther. Drug Monit.*, vol. 30, no. 4, pp. 490–496, Aug. 2008.
- [73] L. S. Middleton, P. A. Nuzzo, M. R. Lofwall, D. E. Moody, and S. L. Walsh, "The pharmacodynamic and pharmacokinetic profile of intranasal crushed buprenorphine and buprenorphine/naloxone tablets in opioid abusers," *Addict. Abingdon Engl.*, vol. 106, no. 8, p. 14, Aug. 2011.
- [74] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Résumé des caractéristiques du produit NALSCUE." 27-Jul-2016.
- [75] A. M. Sabzghabae, N. Eizadi-Mood, A. Yaraghi, and S. Zandifar, "Naloxone therapy in opioid overdose patients: intranasal or intravenous? A randomized clinical trial," *Arch. Med. Sci. AMS*, vol. 10, no. 2, p. 6, Dec. 2014.
- [76] J. Rando, D. Broering, J. E. Olson, C. Marco, and S. B. Evans, "Intranasal naloxone administration by police first responders is associated with decreased opioid overdose deaths," *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 33, no. 9, p. 4, Sep. 2015.
- [77] M. A. Merlin *et al.*, "Intranasal naloxone delivery is an alternative to intravenous naloxone for opioid overdoses," *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 28, no. 3, p. 8, Mar. 2010.
- [78] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Notice NALSCUE 0,9 mg/0,1ml solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose." 26-Jul-2016.
- [79] "Mise à disposition de NALSCUE® dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes," *Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance*, 27-Jul-2016. [Online]. Available: <http://addictovigilance.aphp.fr/2016/07/27/atu-naloxone-nalscue/>. [Accessed: 24-Sep-2016].
- [80] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Fiche pratique NALSCUE 0,9 mg/0,1ml solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose." 26-Jul-2016.
- [81] P. Le Corre, "Administration intranasale des médicaments pour une action systémique," *La lettre du pharmacologue*, vol. 15, no. 9, p. 8, Nov. 2001.
- [82] A. Remus *et al.*, "Naloxone, pour qui, comment et quelle forme utiliser ?," *Le Flyer*, p. 10, Jun. 2017.



[83] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N°21 - Compte-rendu de la séance du 26 novembre 2015." 21-Jan-2016.

[84] E. Wheeler, "Community-Based Opioid Overdose Prevention Programs Providing Naloxone — United States, 2010," *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 61, no. 6, p. 26, Feb. 2012.

[85] "Take as prescribed." [Online]. Available: <http://takeasprescribed.org>. [Accessed: 31-Jul-2017].

[86] EMCDDA : European Monitoring Centre for Drug and Addiction, "Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone." Jan-2016.

[87] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Commission des stupéfiants et psychotropes, séance n°10 Compte-rendu de la séance du 12 février 2015." 25-Apr-2015.

[88] A. K. Gatewood, M. J. Van Wert, A. P. Andrada, and P. J. Surkan, "Academic physicians' and medical students' perceived barriers toward bystander administered naloxone as an overdose prevention strategy," *Addict. Behav.*, vol. 61, p. 7, Oct. 2016.

[89] E. Behar, G.-M. Santos, E. Wheeler, C. Rowe, and P. O. Coffin, "Brief overdose education is sufficient for naloxone distribution to opioid users," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 148, p. 4, Jan. 2015.

[90] T. C. Green, R. Heimer, and L. E. Grau, "Distinguishing signs of opioid overdose and indication for naloxone: an evaluation of six overdose training and naloxone distribution programs in the United States," *Addict. Abingdon Engl.*, vol. 103, no. 6, p. 16, Jun. 2008.

[91] R. L. Balster and S. L. Walsh, "Ensure global access to naloxone for opioid overdose management," *Addiction*, vol. 111, no. 4, p. 2, Jan. 2016.

[92] S. Doyon, S. E. Aks, and S. Schaeffer, "Expanding Access to Naloxone in the United States," *J. Med. Toxicol.*, vol. 10, no. 4, p. 4, Dec. 2014.

[93] C. S. Davis and D. Carr, "Legal changes to increase access to naloxone for opioid overdose reversal in the United States," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 157, p. 9, Jan. 2015.

[94] T. Calás, M. Wilkin, and C. M. Oliphant, "Naloxone: An Opportunity for Another Chance," *J. Nurse Pract. - JNP*, vol. 12, no. 3, p. 7, Mar. 2016.

[95] K. H. Seal *et al.*, "Naloxone distribution and cardiopulmonary resuscitation training for injection drug users to prevent heroin overdose death: A pilot intervention study," *J. Urban Health Bull. N. Y. Acad. Med.*, vol. 82, no. 2, p. 9, Jun. 2005.

[96] K. Dwyer *et al.*, "Opioid Education and Nasal Naloxone Rescue Kits in the Emergency Department," *West. J. Emerg. Med.*, vol. 16, no. 3, p. 4, May 2015.



- [97] D. P. Wermeling, "Opioid harm reduction strategies: focus on expanded access to intranasal naloxone," *Pharmacotherapy*, vol. 30, no. 7, p. 5, Jul. 2010.
- [98] M. A. Yokell, T. C. Green, S. Bowman, M. McKenzie, and J. D. Rich, "Opioid Overdose Prevention and Naloxone Distribution in Rhode Island," *Med. Health R. I.*, vol. 94, no. 8, p. 6, Aug. 2011.
- [99] A. Y. Walley *et al.*, "Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: interrupted time series analysis," *BMJ*, vol. 346, p. 12, Jan. 2013.
- [100] M. Doe-Simkins, A. Y. Walley, A. Epstein, and P. Moyer, "Saved by the nose: bystander-administered intranasal naloxone hydrochloride for opioid overdose," *Am. J. Public Health*, vol. 99, no. 5, p. 4, May 2009.
- [101] K. Traynor, "FDA approves first intranasal naloxone product," *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.*, vol. 73, no. 1, p. 2, Jan. 2016.
- [102] K. Lancaster and A. Ritter, "Making change happen: a case study of the successful establishment of a peer-administered naloxone program in one Australian jurisdiction," *Int. J. Drug Policy*, vol. 25, no. 5, p. 7, Sep. 2014.
- [103] S. Lenton, P. Dietze, A. Olsen, N. Wiggins, D. McDonald, and C. Fowlie, "Working together: Expanding the availability of naloxone for peer administration to prevent opioid overdose deaths in the Australian Capital Territory and beyond," *Drug Alcohol Rev.*, vol. 34, no. 4, p. 8, Jul. 2015.
- [104] EMCDDA : European Monitoring Centre for Drug and Addiction, "Rapport européen sur les drogues (2017)." 2017.
- [105] J. Klimas, M. Egan, H. Tobin, N. Coleman, and G. Bury, "Development and process evaluation of an educational intervention for overdose prevention and naloxone distribution by general practice trainees," *BMC Med. Educ.*, vol. 15, p. 9, Nov. 2015.
- [106] A. Hansen, "Norway tries naloxone in spray form to prevent deaths from drug overdose," *BMJ*, vol. 348, p. 1, Feb. 2014.
- [107] P. P. Lobmaier and T. Clausen, "Radical red tape reduction by government supported nasal naloxone: the Norwegian pilot project is innovative, safe and an important contribution to further development and dissemination of take-home naloxone," *Addict. Abingdon Engl.*, vol. 111, no. 4, p. 2, Apr. 2016.
- [108] J. Strang, M. Kelleher, D. Best, S. Mayet, and V. Manning, "Emergency naloxone for heroin overdose," *BMJ*, vol. 333, no. 7569, p. 2, Sep. 2006.
- [109] A. Sondhi, G. Ryan, and E. Day, "Stakeholder perceptions and operational barriers in the training and distribution of take-home naloxone within prisons in England," *Harm. Reduct. J.*, vol. 13, no. 1, p. 8, Dec. 2016.



- [110] J. Strang, S. M. Bird, and M. K. B. Parmar, "Take-home emergency naloxone to prevent heroin overdose deaths after prison release: rationale and practicalities for the N-ALIVE randomized trial," *J. Urban Health Bull. N. Y. Acad. Med.*, vol. 90, no. 5, p. 14, Oct. 2013.
- [111] C. Matheson *et al.*, "Reducing drug related deaths: a pre-implementation assessment of knowledge, barriers and enablers for naloxone distribution through general practice," *BMC Fam. Pract.*, vol. 15, p. 10, 2014.
- [112] R. McDonald and J. Strang, "Are take-home naloxone programmes effective? Systematic review utilizing application of the Bradford Hill criteria," *Addict. Abingdon Engl.*, vol. 111, no. 7, p. 11, Jul. 2016.
- [113] R. E. Giglio, G. Li, and C. J. DiMaggio, "Effectiveness of bystander naloxone administration and overdose education programs: a meta-analysis," *Inj. Epidemiol.*, vol. 2, no. 1, p. 9, Dec. 2015.
- [114] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Commission des stupéfiants et psychotropes, séance n°12 Compte-rendu de la séance du 15 octobre 2015." 17-Dec-2015.
- [115] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations NALSCUE 0,9 mg/0,1ml solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose." 08-Sep-2016.
- [116] "Traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes : mise à disposition de NALSCUE spray nasal (naloxone)," *Vidal*, 28-Jul-2016. [Online]. Available: [https://www.vidal.fr/actualites/19744/traitement\\_d\\_urgence\\_des\\_surdosages\\_aux\\_opioides\\_mise\\_a\\_disposition\\_de\\_nalscue\\_spray\\_nasal\\_naloxone/](https://www.vidal.fr/actualites/19744/traitement_d_urgence_des_surdosages_aux_opioides_mise_a_disposition_de_nalscue_spray_nasal_naloxone/). [Accessed: 29-Jul-2016].
- [117] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose - Résumé du rapport de synthèse périodique n° 11." 08-Aug-2017.
- [118] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Fiche ATU de NALSCUE." [Online]. Available: <http://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/NALSCUE-0-9-mg-0-1ml-solution-pour-pulverisation-nasale-en-recipient-unidose>. [Accessed: 13-Aug-2017].
- [119] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, séance n°7- compte-rendu de la séance du 16 mars 2017." 16-Mar-2017.
- [120] le Moniteur des Pharmacies, "Naloxone en spray : autorisation de mise sur le marché en France," *Le Moniteur des pharmacie.fr*, 08-Apr-2017. [Online]. Available: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/naloxone-en-spray-autorisation-de-mise-sur-le-marche-en-france.html>. [Accessed: 13-Aug-2017].



[121] T. C. Green, E. F. Dauria, J. Bratberg, C. S. Davis, and A. Y. Walley, "Orienting patients to greater opioid safety: models of community pharmacy-based naloxone," *Harm. Reduct. J.*, vol. 12, p. 9, 2015.

[122] "Kit Steribox," <http://www.pharmaenligne.paris.com>. [Online]. Available: [http://www.pharmaenligne.paris.com/images/produits/document\\_content\\_1395677343829Original.jpg](http://www.pharmaenligne.paris.com/images/produits/document_content_1395677343829Original.jpg). [Accessed: 13-Aug-2017].

[123] P. Viallefont, "Délivrance de la buprénorphine haut dosage et de la méthadone à l'officine," Limoges, 2011.

[124] S. Robinet and M. Wilquin, "20 ans de traitement de substitution aux opiacés," *Le Flyer*, no. 62, p. 4, Apr. 2016.

[125] ONUDC (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime), "Rapport mondial sur les drogues 2016." 2016.



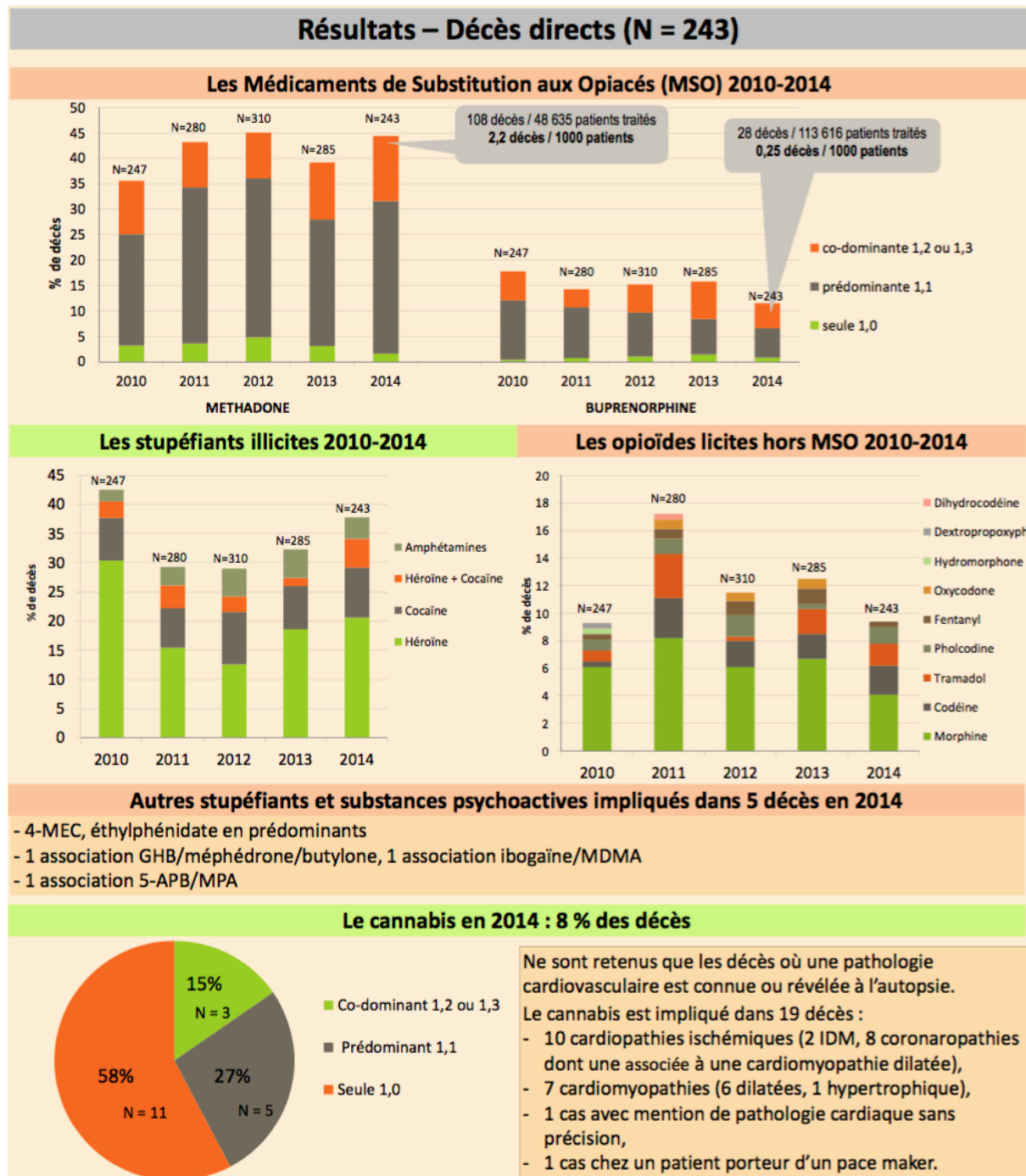
## Annexes

---

Annexe 1. Résultats de l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) de 2014 .....	123
Annexe 2. Tableau récapitulatif des résultats 2012, 2013 et 2014 de l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) .....	124
Annexe 3. Principaux flux du trafic d'opiacés .....	125
Annexe 4. Nombre de saisies d'héroïne et quantités saisies en Europe : tendances et données 2015 ou plus récentes .....	126
Annexe 5. Le syndrome de sevrage à l'héroïne .....	127
Annexe 6. Exemple de facteurs de risques et de protection face à l'addiction .....	128
Annexe 7. Données européennes concernant l'usage d'opiacés .....	129
Annexe 8. Données européennes concernant la morbidité et la mortalité liées aux drogues .....	130
Annexe 9. Note d'information destinée aux patients .....	131
Annexe 10. Fiche d'accès au traitement .....	142
Annexe 11. Fiche pour l'obtention du traitement .....	144
Annexe 12. Fiche de suivi du patient.....	145
Annexe 13. Fiche d'utilisation de NALSCUE® chez un tiers .....	148
Annexe 14. Fiche de signalement et suivi de grossesse .....	150
Annexe 15. Fiche de déclaration d'effets indésirables de NALSCUE dans le cadre de l'ATU de cohorte (professionnel de santé) .....	151



# Annexe 1. Résultats de l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) de 2014 [7]



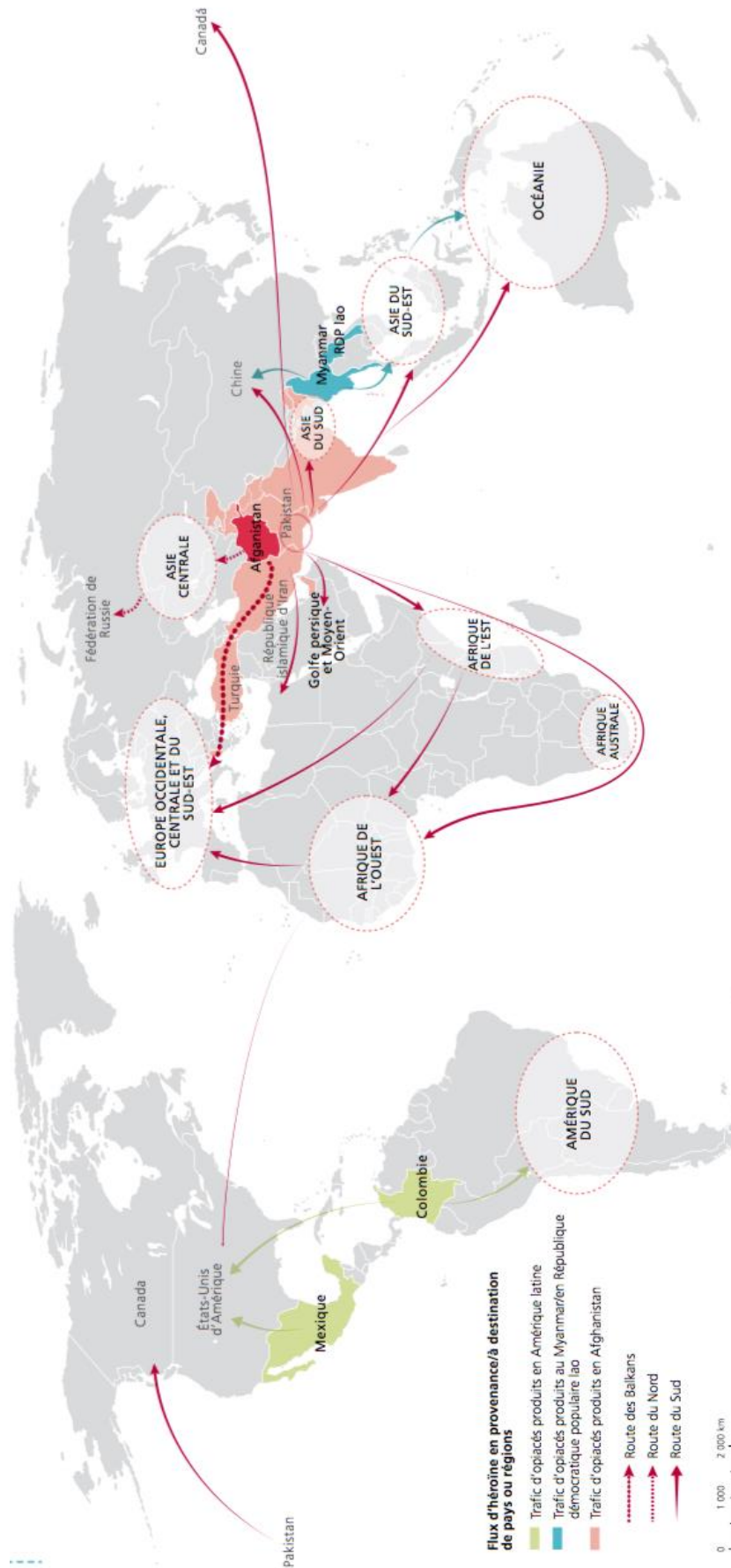
**Annexe 2. Tableau récapitulatif des résultats 2012, 2013 et 2014 de l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) [6] [7] [8]**

		2012	2013	2014
Nombre d'experts		41	32	38
Nombre total de cas inclus		346	328	394
<b>Nombre de décès directs inclus</b>		<b>310</b>	<b>285</b>	<b>283</b>
<b>MSO</b>		<b>60%</b>	<b>54%</b>	<b>56%</b>
Méthadone	Total	45%	39%	44%
	Dont méthadone seule	5%	3%	2%
	Dont méthadone en association	40%	36%	42%
BHD (buprénorphine haut dosage)	Total	15%	16%	12%
	Dont BHD seule	1%	2%	1%
	Dont BHD en association	14%	14%	11%
<b>Stupéfiants illicites</b>		<b>34%</b>	<b>44%</b>	<b>45%</b>
Héroïne		13%	19%	21%
Cocaïne		9%	7%	8%
Héroïne + cocaïne		2,5%	1,4%	5%
Cannabis		5%	11%	8%
Amphétamines		5%	5%	3%
<b>Opioides licites (hors MSO)</b>		<b>12%</b>	<b>11,5%</b>	<b>9%</b>
<b>Mélanges de substances co-dominantes</b>		<b>25%</b>	<b>27%</b>	<b>25%</b>

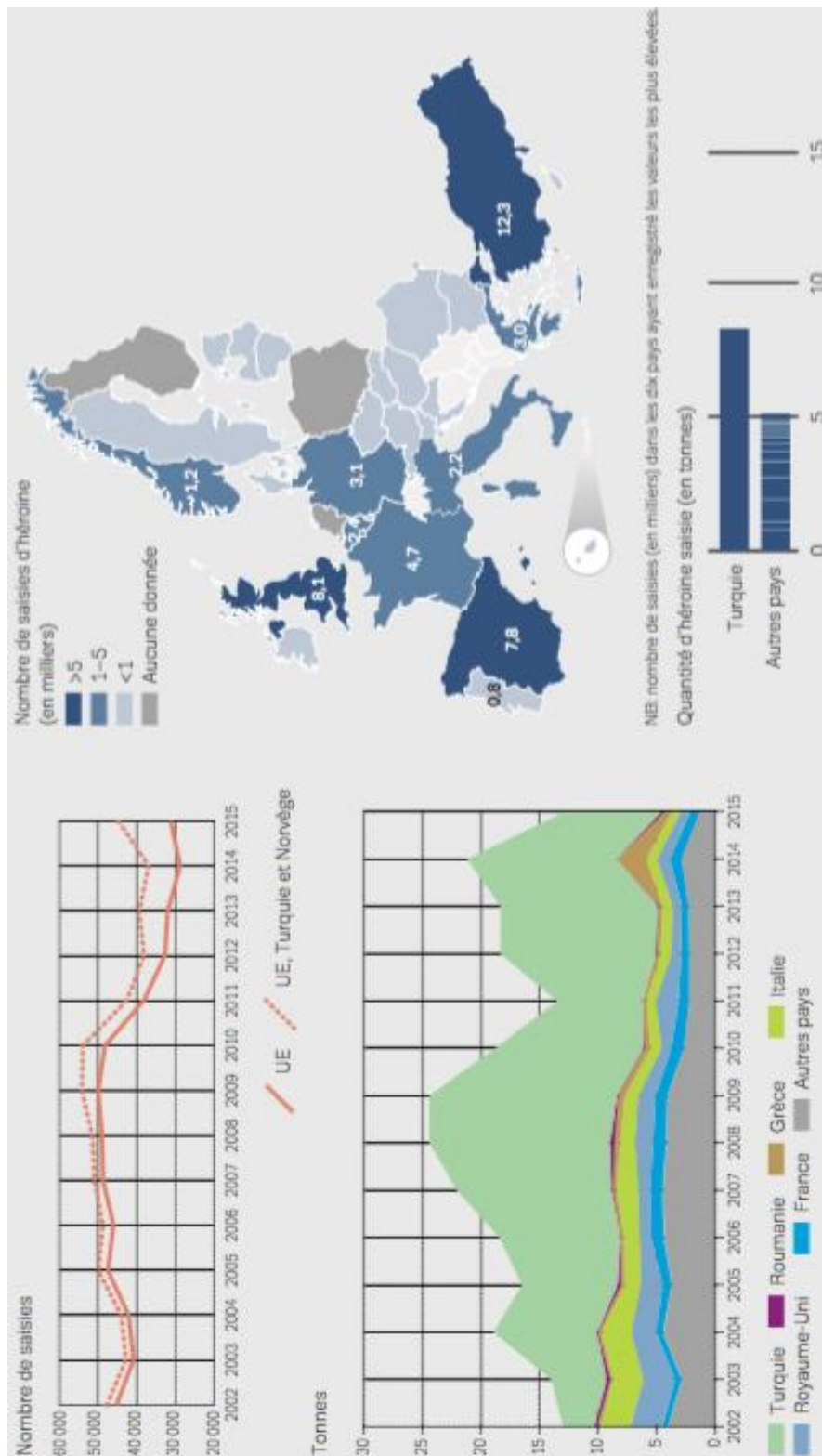




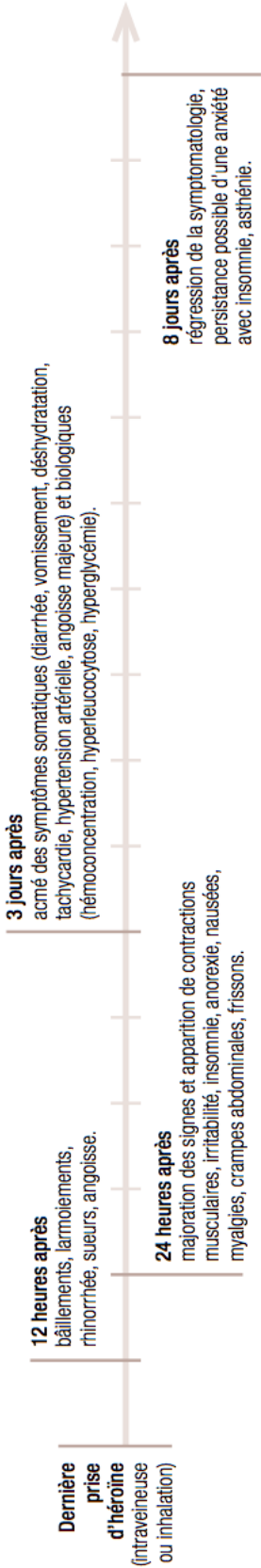
### Annexe 3. Principaux flux du trafic d'opiacés [125]



**Annexe 4. Nombre de saisies d'héroïne et quantités saisies en Europe : tendances et données 2015 ou plus récentes [104]**



Annexe 5. Le syndrome de sevrage à l'héroïne [36]



## Annexe 6. Exemple de facteurs de risques et de protection face à l'addiction [46]

	Individuels	Environnementaux
<b>Facteurs de risque</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prédilection génétique</li><li>• Maltraitance pendant l'enfance</li><li>• Troubles de la personnalité</li><li>• Structure familiale perturbée et personnalité dépendante</li><li>• Mauvais résultats scolaires</li><li>• Exclusion sociale</li><li>• Dépression et comportements suicidaire</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Disponibilité des drogues</li><li>• Pauvreté</li><li>• Changements sociaux</li><li>• Influence de la culture des pairs</li><li>• Normes et attitudes culturelles</li><li>• Politiques concernant les drogues, le tabac et l'alcool</li></ul>
<b>Facteurs de protection</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Capacité à surmonter les difficultés</li><li>• Efficacité personnelle</li><li>• Perception des risques</li><li>• Optimisme</li><li>• Comportements favorables à la santé</li><li>• Capacité à résister à la pression sociale</li><li>• Comportements bons pour la santé en générale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Situation économique</li><li>• Maitrise des situations</li><li>• Soutien social</li><li>• Intégration sociale</li><li>• Evènements positifs de la vie</li></ul>



## Annexe 7. Données européennes concernant l'usage d'opiacés [104]

Pays	Estimation de l'usage problématique d'opiacés		Patients admis en traitement au cours de l'année						Patients sous traitement de substitution
			Patients usagers d'opiacés en % des patients admis en traitement			% de patients usagers d'opiacés par injection (principal mode d'administration)			
			Tous les patients admis en traitement	Patients admis en traitement pour la première fois	Patients admis en traitement traités antérieurement	Tous les patients admis en traitement	Patients admis en traitement pour la première fois	Patients admis en traitement traités antérieurement	
Année de l'estimation	Nombre de cas pour 1 000 habitants	% (comptage)	% (comptage)	% (comptage)	% (comptage)	% (comptage)	% (comptage)	comptage	
Belgique	-	-	27,7 (3 234)	10,3 (411)	37,4 (2 773)	14 (409)	8,3 (31)	14,9 (374)	16 681
Bulgarie	-	-	84,8 (1 530)	64,5 (207)	96 (932)	73 (772)	69,9 (116)	75,5 (580)	3 423
République tchèque	2015	1,8-1,9	17 (1 720)	7 (333)	25,9 (1 387)	82,6 (1 412)	79,8 (264)	83,2 (1 148)	4 000
Danemark	-	-	13 (613)	5,5 (124)	20,6 (472)	26,6 (121)	10,5 (11)	31,4 (108)	6 268
Allemagne	2014	2,7-3,3	32,9 (28 669)	13,3 (3 552)	41,4 (25 117)	32,6 (11 392)	29,4 (1 549)	33,2 (9 843)	77 200
Estonie	-	-	93,3 (263)	87,3 (55)	95 (153)	70,7 (183)	67,3 (37)	82,2 (125)	1 166
Irlande	-	-	47,6 (4 515)	25,9 (971)	62,4 (3 403)	38,2 (1 672)	30,9 (293)	39,9 (1 318)	9 917
Grèce	2015	2,1-2,8	69,8 (2 836)	52,9 (834)	80,8 (1 984)	32,4 (914)	26,6 (221)	34,9 (690)	10 082
Espagne	2014	1,6-2,6	24,6 (12 032)	10,5 (2 486)	42,9 (8 056)	13,7 (1 568)	7,4 (178)	15,2 (1 173)	61 859
France	2013-14	4,4-7,4	28 (13 744)	15 (2 378)	48,9 (8 310)	18,5 (2 150)	12,3 (263)	21,1 (1 505)	168 840
Croatie	2015	2,5-4,0	81,3 (6 124)	20,8 (176)	89,1 (5 917)	72,1 (4 377)	36,5 (62)	73,2 (4 299)	5 061
Italie	2015	4,6-5,9	53,3 (25 144)	38,8 (8 040)	64,6 (17 104)	50,8 (10 620)	39,5 (2 521)	55,8 (8 099)	60 047
Chypre	2015	1,9-3,2	25,7 (205)	11,5 (50)	44,2 (142)	48 (97)	46 (23)	48,9 (68)	252
Lettonie	2014	3,4-7,5	53,5 (402)	32,7 (128)	76,1 (274)	92,3 (370)	82,8 (106)	96,7 (264)	609
Lituanie	2007	2,3-2,4	89 (2 268)	66,1 (261)	94 (1 991)	87,2 (1 970)	89,3 (233)	87 (1 724)	596
Luxembourg	2007	5-7,6	56,2 (163)	25 (6)	57,9 (125)	43 (68)	16,7 (1)	42,7 (53)	1 078
Hongrie	2010-11	0,4-0,5	3,6 (156)	1,6 (46)	8,4 (93)	53,5 (77)	48,9 (22)	56 (51)	669
Malte	2015	5,6-6,5	73,2 (1 296)	28,7 (66)	79,8 (1 230)	61,9 (760)	43,9 (25)	62,8 (735)	1 026
Pays-Bas	2012	1,1-1,5	11,5 (1 262)	6,2 (402)	19,3 (860)	6,1 (39)	7,6 (13)	5,6 (26)	7 421
Autriche	2015	5,3-5,6	55,4 (2 016)	26,9 (351)	71,4 (1 665)	32,3 (516)	23 (73)	34,5 (443)	17 599
Pologne	2014	0,4-0,7	16,3 (1 465)	4,8 (208)	27,6 (1 224)	62,1 (902)	40,8 (84)	65,6 (800)	2 564
Portugal	2012	4,2-5,5	49,2 (1 357)	28,9 (458)	76,8 (899)	16,6 (209)	9,9 (40)	19,8 (169)	17 011
Roumanie	-	-	32,6 (1 057)	17,3 (360)	66,3 (686)	88,2 (834)	85,6 (286)	90 (543)	547
Slovénie	2015	3,4-4,1	74,7 (236)	42 (37)	87,7 (199)	44,5 (105)	24,3 (9)	48,2 (96)	3 261
Slovaquie	2008	1,0-2,5	24,1 (602)	14,8 (179)	33,6 (414)	68,5 (402)	51,4 (91)	75,7 (305)	600
Finlande	2012	3,8-4,5	51,7 (339)	38,3 (106)	61,5 (233)	73,3 (247)	65,7 (69)	76,7 (178)	3 000
Suède (*)	-	-	25,2 (8 907)	16,8 (2 101)	29,5 (6 562)	-	-	-	3 679
Royaume-Uni	2010-11	7,9-8,4	49,7 (59 763)	21,7 (8 595)	63,5 (50 984)	31,8 (13 125)	17,5 (929)	34 (12 139)	142 085
Turquie	2011	0,2-0,5	74,2 (8 073)	67,5 (3 627)	80,7 (4 446)	24,7 (1 994)	15,5 (561)	32,2 (1 433)	12 500
Norvège (†)	2013	2,0-4,2	17 (1 005)	-	-	-	-	-	7 498
Union européenne	-	-	<b>37,6 (181 918)</b>	<b>18,3 (32 921)</b>	<b>51,4 (143 189)</b>	<b>36,6 (55 311)</b>	<b>28,2 (7 550)</b>	<b>39 (46 856)</b>	<b>626 541</b>
UE, Turquie et Norvège	-	-	<b>38,2 (190 996)</b>	<b>19,8 (36 548)</b>	<b>52 (147 635)</b>	<b>36 (57 305)</b>	<b>26,7 (8 111)</b>	<b>38,8 (48 289)</b>	<b>646 539</b>

Les données relatives aux patients sous traitement de substitution concernent 2015, ou l'année la plus récente disponible: Danemark, Finlande, Pays-Bas et Espagne 2014; Turquie, 2011.

(\*) Les données concernant les patients admis en traitement pour la première fois et les patients admis en traitement traités antérieurement sont uniquement disponibles pour deux des trois sources de données en Suède et, par conséquent, ne sont pas comparables aux données concernant tous les patients admis en traitement.

(†) Le pourcentage de patients admis en traitement pour des problèmes liés aux opiacés est une valeur minimale qui ne tient pas compte des usagers d'opiacés enregistrés comme des polyconsommateurs.



## Annexe 8. Données européennes concernant la morbidité et la mortalité liées aux drogues [104]

Pays	Décès dus aux drogues (15-64 ans)	Cas de VIH diagnostiqués parmi les usagers de drogues par injection (ECDC)	Estimation de la consommation de drogues par voie intraveineuse		Seringues distribuées par des programmes spécialisés
	Nbre de cas par million d'habitants (comptage)	Nbre de cas par million d'habitants (comptage)	Année de l'estimation	Nbre de cas pour 1 000 habitants	comptage
Belgique	9 (67)	1,3 (15)	2015	2,3–4,6	1 034 242
Bulgarie	4 (17)	3,6 (26)	–	–	364 111
République tchèque	6 (39)	0,4 (4)	2015	6,1–6,4	6 421 095
Danemark	58 (210)	1,4 (8)	–	–	–
Allemagne	22 (1 185)	1,7 (134)	–	–	–
Estonie	103 (88)	41,9 (55)	2009	4,3–10,8	2 136 691
Irlande (*)	71 (213)	10,8 (50)	–	–	393 275
Grèce	0 (0)	6,4 (70)	2015	0,6–1,0	268 157
Espagne (*)	15 (455)	2,1 (96)	2014	0,2–0,3	1 483 399
France (*)	7 (294)	0,9 (58)	2014	2,1–3,2	12 314 781
Croatie	19 (54)	0,5 (2)	2012	0,4–0,6	923 650
Italie	8 (304)	1,8 (112)	–	–	–
Chypre	15 (9)	1,2 (1)	2015	0,3–0,7	164
Lettonie	14 (18)	44,3 (88)	2012	7,3–11,7	524 949
Lituanie	59 (115)	15,1 (44)	–	–	200 630
Luxembourg	31 (12)	24,9 (14)	2009	4,5–6,9	361 392
Hongrie	4 (25)	0,2 (2)	2015	1	188 696
Malte	28 (8)	0 (0)	–	–	340 644
Pays-Bas	16 (182)	0,1 (1)	2008	0,2–0,2	–
Autriche	26 (152)	2,6 (22)	–	–	5 953 919
Pologne	9 (249)	1 (37)	–	–	10 142
Portugal	6 (39)	4,2 (44)	2012	1,9–2,5	1 004 706
Roumanie	2 (21)	7,1 (142)	–	–	1 425 592
Slovénie	22 (30)	0,5 (1)	–	–	500 757
Slovaquie	7 (27)	0,6 (3)	–	–	347 162
Finlande	43 (150)	1,3 (7)	2012	4,1–6,7	5 301 000
Suède	100 (618)	1,5 (15)	2008–11	1,3	281 397
Royaume-Uni (*)	60 (2 528)	2,8 (182)	2004–11	2,9–3,2	–
Turquie	10 (533)	0,2 (13)	–	–	–
Norvège	76 (257)	1,5 (8)	2014	2,2–3,0	2 500 192
Union européenne	<b>21,3 (7 109)</b>	<b>2,4 (1 233)</b>	–	–	–
UE, Turquie et Norvège	<b>20,3 (7 899)</b>	<b>2,1 (1 254)</b>	–	–	–

Du fait de problèmes de codage, de couverture et de sous-déclaration dans certains pays, la prudence est de mise lors de la comparaison des décès dus aux drogues.

(\*) Les données relatives aux seringues distribuées par des programmes spécialisés ont trait à l'année 2014.

(\*) Données relatives aux seringues pour le Royaume-Uni: Angleterre, aucune donnée; Écosse, 4 376 456; Pays de Galles, 3 398 314 (2015 pour ces deux nations); Irlande du Nord, 292 390 (2014).



## Annexe 9. Note d'information destinée aux patients [115]

### NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

A remettre au patient avant toute prescription

#### **AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE** NALSCUE 0,9 mg/0.1ml solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose

Votre médecin vous a proposé un traitement par NALSCUE 0,9 mg/0,1ml solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur NALSCUE 0,9 mg/0,1ml solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (notice destinée au patient)
- 3) une information sur la carte patient que vous devrez garder sur vous
- 4) les modalités de signalement des effets indésirables par vous-même ou par la personne de confiance que vous avez désignée

#### **1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)**

NALSCUE 0,9 mg solution pour pulvérisation nasale, est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 05 novembre 2015. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité du NALSCUE 0,9 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose dans le traitement des surdosages aux opioïdes sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les mois pendant 6 mois puis ensuite tous les trimestres pendant les 6 mois suivants et enfin tous les semestres jusqu'à la fin de l'ATU. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

#### **Confidentialité**

Votre médecin devra remplir régulièrement des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de NALSCUE lors de son utilisation chez vous ou une autre personne. Toutes ces informations confidentielles seront transmises sous forme codée à INDIVIOR France et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Les données vous concernant ne seront identifiées que par la première lettre de votre nom et la première lettre de votre prénom, ainsi que par votre mois et année de naissance et un numéro d'inclusion dans l'ATU. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de NALSCUE avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) et du Centre d'Information et d'Evaluation sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Marseille en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par NALSCUE est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

#### **2) Informations sur NALSCUE 0,9 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (notice destinée au patient)**

Vous trouverez ci-après le texte de la notice d'information de l'utilisateur destinée au patient, disponible également dans chaque boîte de médicament. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter



## Notice : Information de l'utilisateur

### Dénomination du médicament

**NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose**

**Chlorhydrate de naloxone anhydre**

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament et faite la lire à votre entourage :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

### Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ?
3. Comment utiliser NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ?
6. Informations supplémentaires.

### 1. QU'EST-CE QUE NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

#### Classe pharmacothérapeutique

ANTIDOTE

#### Indications thérapeutiques

NALSCUE est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connus ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par les secours.

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ?

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

**Quelles sont les informations les plus importantes que vous devez connaître avant d'utiliser NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ?**

Ayez toujours NALSCUE avec vous pour pouvoir l'utiliser en cas d'urgence liée à un surdosage aux opioïdes.

NALSCUE doit être utilisé tout de suite si les signes ou symptômes d'un surdosage aux opioïdes sont reconnus ou suspectés.

Les signes ou symptômes peuvent être :

- Une somnolence inhabituelle de la personne que l'on n'arrive pas à réveiller en criant ou en la frottant vigoureusement sur la poitrine (sternum)





• Une respiration très lente ou superficielle ou arrêtée  
• La pupille (cercle noir au milieu de l'œil) très petite, on parle parfois de pupilles contractées ou de pupilles en têtes d'épingles.  
Les membres de la famille, le personnel soignant ou toute autre personne qui peut avoir besoin d'utiliser NALSCUE dans le cas d'un surdosage aux opiacés doivent savoir où le médicament est conservé par le patient et comment l'administrer.  
Les secours doivent être systématiquement contactés en composant le 15 ou le 112 avant d'administrer NALSCUE et le patient doit être surveillé jusqu'à l'arrivée des secours.  
Ne pas tester NALSCUE avant la prise ou l'administration.

#### *Contre-indications*

**N'utilisez jamais NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose dans les cas suivants :**

- allergie au chlorhydrate de naloxone ou à l'un des excipients du médicament.
- chez les prématurés et les nouveau-nés à (jusqu'à un mois) en raison de la présence d'alcool benzylique.

#### *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

**Prendre des précautions particulières avec NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose :**

Avant que NALSCUE ne vous soit prescrit et/ou dispensé, précisez toutes les informations concernant votre état de santé, notamment :

- Si vous souffrez de problèmes cardiaques : la prise de NALSCUE nécessite une surveillance particulière.
- Si vous prenez de la buprénorphine : l'amélioration de la fréquence respiratoire par NALSCUE peut être incomplète lors d'un surdosage avec la buprénorphine et peut nécessiter une dose supplémentaire par les services de secours.

NALSCUE peut occasionner un syndrome de sevrage aux opioïdes chez une personne ayant consommé un opioïde. Les symptômes de sevrage sont décrits dans la rubrique 4. **QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

**Prise ou utilisation d'autres médicaments :**

NALSCUE diminue l'effet antalgique des analgésiques morphiniques de palier II et III.

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Sans objet.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, informez votre médecin avant la prescription et/ou la dispensation de ce médicament.

#### **Grossesse**

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez le devenir, il faut savoir que l'utilisation de NALSCUE peut causer des syndromes de sevrage chez le fœtus ou le nouveau-né. Le fœtus ou le nouveau-né doit être mis sous surveillance médicale juste après l'administration de NALSCUE.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Allaitement**

L'allaitement doit être interrompu pendant une période de temps appropriée après administration de NALSCUE chez la femme qui allaite. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.



## Sportifs

Sans objet.

## Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

### Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Les patients qui reçoivent de la naloxone pour traiter les effets des opioïdes doivent être avertis de ne pas conduire d'automobiles ou de machines et de ne pas entreprendre d'activités demandant une attention particulière ou une aptitude physique spécifique.

## Liste des excipients à effet notoire

### Informations importantes concernant certains composants de NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose :

Ce médicament contient 0,5 mg/0,1 ml d'alcool benzylique. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

## 3. COMMENT UTILISER NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ?

### Instructions pour un bon usage

Chaque kit contient 4 pulvérisateurs unidoses pour administration par voie nasale uniquement.

Un pulvérisateur est à usage unique et ne peut délivrer qu'une seule pulvérisation. Ne pas tester avant utilisation.

### Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

- Appelez **immédiatement** et systématiquement le 15 ou le 112 pour prévenir les services de secours.
- Allonger le patient sur le dos
- Utiliser 2 pulvérisateurs, un pulvérisateur par narine : insérez complètement le premier pulvérisateur dans la première narine, vers le côté de la narine opposé à la cloison nasale. Appuyez fermement sur le piston avec le pouce pour administrer le médicament. Utiliser le deuxième pulvérisateur dans l'autre narine.
- Noter l'heure d'administration de NALSCUE.
- Rester auprès du patient, surveiller son état d'éveil et sa fréquence respiratoire : le patient doit être capable de respirer sans aide à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute.
- Si la fréquence respiratoire ou l'état d'éveil du patient ne s'améliore pas au bout de 3-5 minutes après l'administration de NALSCUE, ou si après une légère amélioration, la fréquence respiratoire ou l'état du patient se dégrade, répéter l'administration de 2 nouveaux pulvérisateurs (un pulvérisateur par narine).
- Installer le patient en position latérale de sécurité, c'est à dire légèrement sur le côté.
- Attendez l'arrivée des secours et remettez-leur les pulvérisateurs usagés.
- Les symptômes d'un surdosage aux opioïdes peuvent réapparaître à distance d'une première amélioration. Dans tous les cas, une surveillance du patient de plusieurs heures en milieu hospitalier est nécessaire.

### Symptômes et instructions en cas de surdosage

Sans objet.

### Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Sans objet.

### Risque de syndrome de sevrage

NALSCUE peut occasionner un syndrome de sevrage aux opioïdes chez une personne ayant consommé un opioïde. Les symptômes de sevrage figurent dans la section « effets indésirables » ci-après.

## 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

### Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose est susceptible de provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.



Les effets indésirables suivants ont été rapportés après l'administration de NALSCUE :

**Très fréquemment (plus d'1 cas sur 10) :**

- Altération du goût (goût amer, goût métallique, goût salé, ou goût inhabituel dans la bouche)

**Fréquemment (1 cas sur 100 à moins de 1 cas sur 10) :**

- Maux de tête
- Trouble de la sensibilité tactile telle que fourmillements, picotements, engourdissements
- Trouble de l'odorat
- Congestion nasale

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après commercialisation de naloxone, solution injectable :

**Fréquemment (1 cas sur 100 à moins de 1 cas sur 10) :**

- Maux de tête
- Nausées, vomissements

**Peu fréquemment (1 cas sur 1000 à moins de 1 cas sur 100) :**

- Accélération du rythme cardiaque
- Syndrome de sevrage aux opioïdes incluant entre-autres frissons, nausées, diarrhées, anxiété, agitation, irritabilité, sueurs, tremblements, augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle.

**Rarement (1 cas sur 10000 à moins de 1 cas sur 1000) :**

- Convulsions
- Troubles du rythme cardiaque et de la tension artérielle
- Diminution ou augmentation de la tension artérielle
- Douleurs postopératoires, Difficultés à respirer

**Très rarement (moins de 1 cas sur 10000) :**

- Œdème pulmonaire

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer :

- Les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

**Comment déclarer ?**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables

- Compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire\* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- Le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement\*

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. COMMENT CONSERVER NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ?**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

*Date de péremption*

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, la plaquette, ou le pulvérisateur, après EXP.



La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

#### *Conditions de conservation*

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

#### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

#### *Liste complète des substances actives et des excipients*

**Que contient NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ?**

**La substance active est :** chlorhydrate de naloxone anhydre.....0,9 mg

Pour un récipient unidose (pulvérisateur) de 0,1 mL

#### **Les autres composants sont :**

Acide citrique anhydre, EDTA disodique dihydraté, alcool benzylique (voir rubrique 2.), chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

#### *Forme pharmaceutique et contenu*

**Qu'est ce que NALSCUE 0,9mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose et contenu de l'emballage extérieur ?**

Boîte contenant quatre récipients unidoses (pulvérisateurs) de NALSCUE (2 plaquettes contenant chacune 2 pulvérisateurs).

#### *Nom et adresse du titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

##### Titulaire

**INDIVIOR UK LIMITED**  
103-105 BATH ROAD  
SL1 3UH SLOUGH, BERKSHIRE,  
ROYAUME-UNI  
TEL : 0800 909 972

##### Exploitant

**INDIVIOR FRANCE**  
15 RUE AMPERE  
91748 MASSY CEDEX  
FRANCE  
TEL : 0800 909 972

##### Fabricant

**PENN PHARMA**  
23 - 24 TAFARNAUBACH INDUSTRIAL ESTATE  
TREDEGAR, GWENT, NP22 3AA  
ROYAUME-UNI

#### *Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**



*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.

*Notice d'instruction*

**NOTICE D'INSTRUCTION**

**Etape 1**

**Appelez immédiatement et systématiquement le 15 ou le 112 pour prévenir les services de secours.**



**Etape 2**

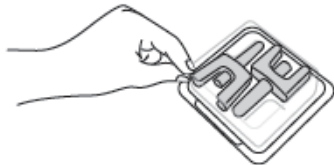
**Allongez la personne sur le dos.**

Tenez la tête et le cou de la personne afin qu'elle puisse respirer normalement.



**Etape 3**

Sortez les **2 pulvérisateurs** de NALSCUE de la boîte, un pulvérisateur pour chaque narine.

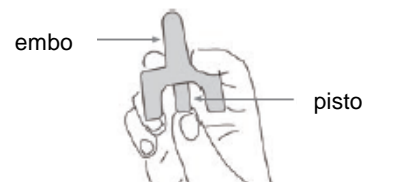


Un pulvérisateur est à usage unique et ne peut délivrer qu'un seul spray. Ne pas tester avant utilisation.

**Etape 4**

**Tenez le pulvérisateur délicatement entre les doigts et le pouce.**

**Ne pressez pas encore le piston.**



Placez le pulvérisateur complètement dans la narine de la personne vers les parois de la narine, à l'opposé de la cloison nasale.

Appuyez maintenant fermement sur le piston avec le pouce jusqu'au "click".



Répétez les étapes 3 et 4 en utilisant le deuxième pulvérisateur dans l'autre narine.



#### **Étape 6**

Noter l'heure d'administration de NALSCUE.

#### **Étape 7**

Restez avec la personne et surveillez ses réactions.

La personne doit être capable de respirer sans aide à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute.

**Si les symptômes ne s'améliorent pas** au bout de 3-5 minutes après l'administration de NALSCUE ou si les signes de surdosage réapparaissent, répétez le processus (étapes 2 à 4) avec 2 nouveaux pulvérisateurs.

#### **Étape 8**

Placer la personne en position latérale de sécurité, c'est-à-dire légèrement sur le côté.



#### **Étape 9**

Attendez l'arrivée des secours et remettez-leur les pulvérisateurs usagés.

Une surveillance du patient de plusieurs heures en milieu hospitalier est nécessaire.



### **3) Informations sur la carte patient**

Le médecin va vous remettre une carte patient indiquant les coordonnées du médecin à contacter en cas d'utilisation de NALSCUE. Il est important que vous ayez toujours cette carte sur vous et que vous la montriez à la personne qui vous a porté secours et au service d'urgence qui vous a pris en charge. Cela permettra d'obtenir des informations utiles sur l'utilisation de NALSCUE.

Si vous perdez cette carte, votre médecin pourra vous en donner une nouvelle.

### **4) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement.

Afin de vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation, vous trouverez ci-après un formulaire mis en place par l'ANSM et également disponible sur le site de l'ANSM : [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)

Une fois rempli, vous devrez l'envoyer par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont jointes.

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous les documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.





**DÉCLARATION PAR LE PATIENT  
D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX  
MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<b>Personne ayant présenté l'événement indésirable</b>	<b>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</b>	<b>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</b>
Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids _____ kg Taille _____ m Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet _____ ans Antécédents du patient _____	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ <div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; margin-top: 5px;"><i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</i></div> <input type="checkbox"/> par le nouveau né directement <input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) <i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i> <input type="checkbox"/> par le père	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

<b>Événement indésirable</b>	<b>Evolution</b>
Date de survenue _____ Jour mois année _____ Durée de l'effet _____ ans Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i>	<input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles _____ <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) : NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser : _____



### Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
  - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
  - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
  - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).





**ANTECEDENTS MEDICAUX**

- Overdose aux opioïdes :  Oui  Non  
Si oui, a eu lieu :  ≤1 an  > 1 an
- Sevrage aux opioïdes  Oui  Non  
Si oui, dernier sevrage a eu lieu :  < 1 mois  entre 1 et 6 mois  > 6 mois

**CONSOMMATION ACTUELLE D' OPIOIDES**

Traitement de substitution en cours :  oui  non

Quels est (sont) le(s) opioïde(s) consommé(s) actuellement et préciser la (les) voie(s) d'administration, s'il y a augmentation récente des doses et le mode d'obtention ?

Cocher l'opioïde(s) consommé(s) – plusieurs réponses possibles	Voie(s) d'administration (orale, sublinguale, nasale, injectable) – plusieurs réponses possibles	Augmentation récente des doses Oui/non	Obtention par prescription Oui/non
<input type="checkbox"/> Héroïne	<input type="checkbox"/> orale <input type="checkbox"/> sublinguale <input type="checkbox"/> nasale <input type="checkbox"/> injectable	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Buprénorphine	<input type="checkbox"/> orale <input type="checkbox"/> sublinguale <input type="checkbox"/> nasale <input type="checkbox"/> injectable	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Méthadone	<input type="checkbox"/> orale <input type="checkbox"/> sublinguale <input type="checkbox"/> nasale <input type="checkbox"/> injectable	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Buprénorphine/naloxone	<input type="checkbox"/> orale <input type="checkbox"/> sublinguale <input type="checkbox"/> nasale <input type="checkbox"/> injectable	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Morphine	<input type="checkbox"/> orale <input type="checkbox"/> sublinguale <input type="checkbox"/> nasale <input type="checkbox"/> injectable	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Fentanyl	<input type="checkbox"/> orale <input type="checkbox"/> sublinguale <input type="checkbox"/> nasale <input type="checkbox"/> injectable	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Oxycodone	<input type="checkbox"/> orale <input type="checkbox"/> sublinguale <input type="checkbox"/> nasale <input type="checkbox"/> injectable	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Autre, préciser	<input type="checkbox"/> orale <input type="checkbox"/> sublinguale <input type="checkbox"/> nasale <input type="checkbox"/> injectable	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

**AUTRES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES CONSOMMEES ACTUELLEMENT**

Dépendance à l'alcool  Oui  Non

Consommation de benzodiazépines  Oui  Non

Si oui,

Occasionnellement  oui  non

Régulièrement  oui  non

Autre consommation :  amphétaminique  cannabis  cocaïne

**FORMATION NALSCUE**

Le patient a-t-il reçu la formation obligatoire ?  oui  non

L'entourage du patient a-t-il reçu la formation ?  oui  non

Cachet et signature du médecin :

**Fiche à compléter par le médecin sur le site internet de l'ATU ou à envoyer par télécopie à INDIVIOR au 04 84 88 13 87 ou par mail nalscue@mapigroup.com**



## Annexe 11. Fiche pour l'obtention du traitement [115]

<b>ATU DE COHORTE</b> NALSCUE™ 0,9 mg/0,1ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose		
Initiales patient :  _ _   _ _	N° Prof. Santé pour l'ATU	Numéro inclusion
<b>FICHE POUR L'OBTENTION DU TRAITEMENT</b> <i>Fiche à compléter par le médecin et par le pharmacien de la PUI</i>		

### Partie à compléter par le médecin

DATE DE PRESCRIPTION (jj/mm/aaaa) : |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Nom du patient :

Prénom du patient :

Numéro de patient :

Un kit (1 boîte de 4 pulvérisateurs) par patient.

Cachet et signature médecin :
-------------------------------

*Partie à conserver par le pharmacien de la PUI*

### Partie à compléter par le pharmacien de la PUI

DATE DE DISPENSATION (jj/mm/aaaa) : |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Un kit remis (1 boîte de 4 pulvérisateurs) au patient.

Cachet et signature du pharmacien de la PUI :
-----------------------------------------------

*Partie à compléter sur le site internet de l'ATU ou à envoyer par télécopie à INDIVIOR au 04 84 88 13 87 ou par mail [nalscue@mapiigroup.com](mailto:nalscue@mapiigroup.com)*



## Annexe 12. Fiche de suivi du patient [115]

<b>ATU DE COHORTE</b>		
<b>NALSCUE™ 0,9 mg/0,1ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose</b>		
	N° Prof. Santé pour l'ATU	Numéro inclusion
<b>FICHE DE SUIVI DU PATIENT</b> <i>Fiche à compléter par le médecin</i>		

Visite
  Informations semestrielles
  Informations par un tiers

DATE DE LA VISITE / INFORMATION : |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|

### PATIENT

Nom du patient (première lettre) : |\_|\_|\_| Prénom (première lettre) : |\_|\_|\_|

- Le patient est perdu de vue  
 Le patient est toujours suivi  
 Le patient est décédé (si par overdose, remplir la rubrique suivante)

Si le patient est toujours suivi :

- Opiode(s) consommé(s) actuellement :  oui  non

Si oui :

- Héroïne  
 Buprénorphine  
 Méthadone  
 Buprénorphine/naloxone  
 Morphine  
 Fentanyl  
 Oxycodone  
 Ne sait pas  
 Autre préciser :

Entourage du patient formé :  oui  non  ne sait pas

Le patient possède sa carte patient  oui  non

Si non, lui remettre une nouvelle carte patient

### Episode d'overdose depuis la dernière visite dans le service

- Overdose Opiode  Oui  Non  Ne sait pas

*Si non, passer directement à la rubrique « renouvellement de la prescription NALSCUE »*

Si oui,

- date de l'overdose : |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|

- Substance à l'origine de l'overdose :

- Héroïne  
 Buprénorphine  
 Méthadone  
 Buprénorphine/naloxone  
 Morphine  
 Fentanyl  
 Oxycodone  
 Ne sait pas  
 Autre préciser :

- Kit de NALSCUE utilisé dans le traitement de l'overdose  Oui  Non



❖ **Si Oui (Kit utilisé)**



- Qui a administré NALSCUE :  
 Entourage  Personnel soignant  auto-administration  autre
- L'utilisation du kit a-t-elle été facile  Oui  Non
- Dose initiale administrée :  
 1 spray dans chaque narine  
 1 spray dans une seule narine  
 2 sprays dans une seule narine  
 Ne sait pas  
 > à 2 sprays

La première dose administrée a-t-elle permis d'améliorer la respiration du patient

oui  non  Ne sait pas

(Respiration sans aide à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute)

- Une dose supplémentaire a-t-elle été administrée  oui  non  Ne sait pas  
Si oui :
  - 1 spray dans chaque narine
  - 1 spray dans une seule narine
  - 2 sprays dans une seule narine
  - Ne sait pas
  - > à 2 sprays

Délai d'administration de la dose supplémentaire :

< 3 min  3-5 min  >5 min  ne sait pas

La dose supplémentaire administrée a-t-elle permis d'améliorer la respiration du patient

oui  non  Ne sait pas

- Les services médicaux d'urgence ont-ils été contactés  oui  non
- Les services médicaux d'urgence sont-ils intervenus  oui  non

Si oui, combien de temps après l'appel

< 15 min  entre 15 min et 30 min  entre 30 min et 1h  > 1h  Ne sait pas

Y-a-t-il eu administration de naloxone par les services d'urgence  oui  non  Ne sait pas

si oui,  voie IM  voie SC  voie IV  dose :

- Le patient a-t-il été hospitalisé en raison de son overdose :  oui  non  
Si oui, durée :  
 entre 24 et 48 h  plus de 48 h

❖ **Si Non (Kit non utilisé)**

Préciser pourquoi le kit n'a pas été utilisé :

- Kit non disponible au moment de l'overdose
- Entourage non informé de la disponibilité du kit
- Entourage non informé du mode d'utilisation du kit
- Administration d'une autre spécialité de naloxone par voie Injectable





**Episode d'overdose chez un tiers**

NALSCUE a-t-il été utilisé dans le traitement de l'overdose chez un tiers:  Oui  Non  
*Si oui, merci de compléter la fiche d'utilisation de NALSCUE chez un tiers*

**DEMANDE DE RENOUELEMENT DE LA DISPENSATION DE NALSCUE**

oui  non

Si non, pourquoi :  le patient a toujours son kit  
 le patient ne souhaite pas de nouveau kit

Si oui, pourquoi :  kit administré  
 kit égaré  
 kit donné

Cachet et signature du médecin :

***A compléter sur le site internet de l'ATU ou à envoyer par télécopie à INDIVIOR au 04 84 88 13 87 ou par mail [nalscue@mapigroup.com](mailto:nalscue@mapigroup.com)***



### Annexe 13. Fiche d'utilisation de NALSCUE® chez un tiers [115]

<b>ATU DE COHORTE</b>		
<b>NALSCUE™ 0,9 mg/0,1ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose</b>		
	N° Prof. Santé pour l'ATU	
<b>FICHE D'UTILISATION DE NALSCUE CHEZ UN TIERS</b> <i>Fiche à compléter par le médecin</i>		

Homme                       Femme

Age :             < 3ans             entre 3 et 15 ans             entre 15-18 ans             > 18 ans

• Date de l'overdose : |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

• Substance à l'origine de l'overdose :

- Héroïne
- Buprénorphine
- Méthadone
- Buprénorphine/naloxone
- Morphine
- Fentanyl
- Oxycodone
- Ne sait pas
- Autre préciser :

• Avez-vous des informations sur l'utilisation de Nalscuc chez le tiers     oui             non

Si oui, compléter les rubriques suivantes :

- Qui a administré NALSCUC :
  - Entourage     Personnel soignant     auto-administration     autre
- L'utilisation du kit a-t-elle été facile     Oui             Non
- Dose initiale administrée :
  - 1 spray dans chaque narine
  - 1 spray dans une seule narine
  - 2 sprays dans une seule narine
  - Ne sait pas
  - > à 2 sprays

La première dose administrée a-t-elle permis d'améliorer la respiration du patient

oui  non  Ne sait pas

(Respiration sans aide à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute)

▪ Une dose supplémentaire a-t-elle été administrée             oui     non     Ne sait pas

Si oui :

- 1 spray dans chaque narine
- 1 spray dans une seule narine
- 2 sprays dans une seule narine
- Ne sait pas
- > à 2 sprays

Délai d'administration de la dose supplémentaire :

< 3 min             3-5 min             >5 min             ne sait pas

La dose supplémentaire administrée a-t-elle permis d'améliorer la respiration du patient

oui     non     Ne sait pas



▪ Les services médicaux d'urgence ont-ils été contactés  oui  non

▪ Les services médicaux d'urgence sont-ils intervenus  oui  non

Si oui, combien de temps après l'appel

< 15 min  entre 15 min et 30 min  entre 30 min et 1h  > 1h  Ne sait pas

Y-a-t-il eu administration de naloxone par les services d'urgence  oui  non  Ne sait pas  
si oui,  voie IM  voie SC  voie IV  dose :

▪ Le patient a-t-il été hospitalisé en raison de son overdose :  oui  non

Si oui, durée :

entre 24 et 48 h  plus de 48 h

Cachet et signature du médecin :

***A compléter sur le site internet de l'ATU ou à envoyer par télécopie à INDIVIOR au 04 84 88 13 87 ou par mail  
nalscue@mapigroup.com***





**Annexe 15. Fiche de déclaration d'effets indésirables de NALSCUE dans le cadre de l'ATU de cohorte (professionnel de santé) [115]**

<b>ATU DE COHORTE</b>		
<b>NALSCUE™ 0,9 mg/0,1ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose</b>		
	N° Prof. Santé pour l'ATU	Numéro inclusion
<b>FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE</b> <i>Fiche à compléter par un professionnel de santé</i>  <b>IMMÉDIATEMENT POUR TOUT EFFET INDÉSIRABLE DE NALSCUE®</b>		

<b>PATIENT</b>					
Nom (1 première lettre)..... Prénom (1 première lettre) .....					
Sexe : M <input type="radio"/> F <input type="radio"/> Taille (m) : ..... Poids (kg) : .....					
Date de naissance : ..... Âge : ..... Département de résidence : .....					
S'il s'agit d'un nouveau-né, les médicaments ont été pris : par le nouveau-né <input type="radio"/> par la mère durant la grossesse <input type="radio"/> lors de l'allaitement <input type="radio"/>					
<b>ANTECEDENTS</b>					
<b>PRODUITS</b>					
Nom commercial (DCI)	voie	posologie	date de début	date de fin	Indication
1 NALSCUE					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
<b>EFFET(S) INDESIRABLE (S) (description détaillée page suivante)</b>					
Verbatim	Date de survenue	Durée	Gravité	Evolution	
			<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		
			<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		
			<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		
			<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		
			<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		
			<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		
			<input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui		



GRAVITE (à compléter si « oui » coché ci-dessus)	EVOLUTION
<input type="checkbox"/> décès <b>préciser la cause du décès dans la section "description"</b> <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> incapacité ou invalidité importantes ou durables <input type="checkbox"/> hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> anomalie/ malformation congénitale <input type="checkbox"/> effet que vous jugez pertinent de déclarer	<input type="checkbox"/> guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> guérison avec séquelle(s) : précisez dans la section "description" <input type="checkbox"/> sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> inconnue <input type="checkbox"/> décès

**DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE/ COMMENTAIRES**

Tout document utile peut être joint (compte-rendu, résultats d'examens complémentaires)

**LIEN DE CAUSALITE AVEC LE PRODUIT**

- certain
- probable
- possible
- improbable
- conditionnel / non classé
- non évaluable

**EXAMENS DE LABORATOIRE dans le cas d'anomalie (s) biologique(s)**

Date	Type d'examen	Résultat

-----

NOM et CACHET DU DECLARANT (lisible): Date : ---/---/----

**A compléter sur le site internet de l'ATU ou à envoyer par télécopie à INDIVIOR au 01 45 72 55 83 ou par mail [PatientSafetyFrance@indivior.com](mailto:PatientSafetyFrance@indivior.com)**

## Serment de Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.







## **La Naloxone intranasale : un antidote des overdoses aux opioïdes à emporter à domicile**

---

Les opioïdes ont un rôle majeur dans la mortalité liée aux drogues, ils sont en effet responsable d'environ deux tiers des décès par surdose dans le monde. Face à ce chiffre alarmant, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande en 2014 une mise à disposition large de la naloxone, antidote des overdoses aux opioïdes, quelque soit sa voie d'administration. De nombreux programmes de distribution de kits naloxone à emporter à domicile existent depuis plusieurs années, en particulier en Europe. L'actualité s'est faite plus concrète en France fin 2015 avec une autorisation temporaire d'utilisation pour le dispositif NALSCUE® destiné à l'administration nasale de naloxone. Le dispositif a ensuite obtenu son autorisation de mise sur le marché en Juillet 2017 et sera prochainement disponible dans les pharmacies d'officine.

Le pharmacien, véritable acteur de santé publique en contact privilégié avec les patients addicts, a un rôle à jouer dans la délivrance du dispositif et la prévention des overdoses.

---

Mots-clés : Addiction, opioïdes, overdose, naloxone, antidote, voie intranasale, pharmacien

## **Intranasal Naloxone : an antidote to opioid overdoses at home**

---

Opioids have a major role in drug-of-abuse related mortality, accounting for about two-thirds of overdose deaths worldwide. Faced with this alarming figure, the World Health Organization (WHO) recommended in 2014 a broad availability of naloxone, an antidote to opioid overdoses, whatever its route of administration. Many distribution programs of "take-home" naloxone kits have existed for several years, especially in Europe. In France, this has been in the more concretely at the end of 2015 with the temporary authorization for use of the device NALSCUE® intended for the nasal administration of naloxone. The device received a formal marketing authorization in July 2017 and will be soon available in community pharmacies.

The pharmacist, an important public health actor, with close contact with addict, patients has a role to play in the delivery of the device and the prevention of overdoses.

---

Keywords : Addiction, opioids, overdose, naloxone, antidote, intranasale, pharmacist

