

Naloxone, pour qui, comment et quelle forme utiliser ?

Alexandre Remus, Centre Pénitentiaire Bordeaux Gradignan (33)
Aurélie Kreiss, Argos, SCMR de l'association Ithaque, Strasbourg (67)
Béatrice Cherrih Pavec, ELSA Charleville Mézières (08)
Bernard Bertrand, CAARUD le 108 – CSAPA CAET, Bourges (18)
Gregory Pfau, CSAPA Charonne, Paris (75)
Mustapha Benslimane, CSAPA-CAARUD NOVA DONA, Paris (75)
Nadia Cerise, CAARUD L'échange, Nancy (54)
Pierre Chappard, CSAPA Trait d'Union, Villeneuve la Garenne (92)

L'utilisation de la naloxone dans la prévention des overdoses opiacées n'est pas une idée nouvelle : la molécule, commercialisée pour la première fois dans les années 70, bénéficie d'un large recul d'utilisation, notamment dans le contexte des urgences. Son efficacité en tant qu'antidote aux overdoses opiacée est bien établie [1].

Au regard de cette utilisation bien établie, l'idée d'une mise à disposition aux usagers de drogues en kit « take-home » 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 [1].

En 2014, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a édité des recommandations en faveur d'une mise à disposition large de la naloxone, quelle que soit la voie d'administration (intramusculaire, intraveineuse, intranasale), qui doit s'accompagner systématiquement d'une information des usagers [2].



En France, la DGS (Direction Générale de la Santé) a préconisé en 2008 la mise à disposition des kits, préconisations confortées l'année d'après par un avis favorable de la Commission National des Stupéfiants et Psychotrope de l'ANSM [3]. Mais, c'est depuis 2015 que l'actualité s'est faite plus concrète avec la mise en place de l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) pour un kit intranasal (NASLCUE® firme Indivior), dont les conditions d'accès restent, pour l'heure (mai 2017), limitées.

2017 est une année charnière : plusieurs dispositifs vont être commercialisés. Nalscue® dans le cadre d'une AMM (donc plus facilement accessible, notamment dans les Caarud) et le kit d'Ethypharm, destiné à une administration par voie intramusculaire - Prenoxad®. Nous avons été sollicités par la firme en tant qu'experts pour recueillir un avis sur différents aspects : documents qui seront exigés par les autorités de santé, contours des programmes d'information qui accompagneront la remise des kits ou profil des usagers les plus à même de bénéficier de cet outil de RDR&D.

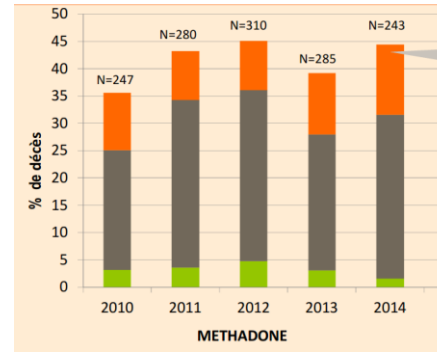
Avec l'autorisation de la firme et de chaque participant réuni au printemps 2017, il nous a paru pertinent de faire part de nos réflexions au plus grand nombre. **La mise en place des programmes naloxone n'en est qu'à ses balbutiements en France et soulève de nombreuses interrogations.**

Quelques généralités concernant les overdoses

Dans un rapport récent, l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) revient sur les 140 000 décès par overdose survenus depuis 1995 (6 000 à 8 000 décès par an), chiffre malheureusement sous-estimé [1].

Les opiacés, seuls ou en association, sont les principaux responsables puisqu'ils sont retrouvés dans 70% des cas. L'héroïne est la plus fréquemment citées, mais l'on retrouve également d'autres opiacés tels que le fentanyl et dérivés de fentanyl (fentanylloïdes), la méthadone ou le tramadol avec des variabilités importantes selon les pays [1].

En France, le panorama est légèrement différent : chaque année, le dispositif DRAMES fait un état des lieux de la mortalité par abus de substances. Comme au niveau européens, les opiacés sont retrouvés dans près de ¾ des cas, à ceci près qu'il s'agit la plupart du temps de décès liés à un médicament de substitution opiacée. Sur les 283 décès rapportés en 2013 : 40% concernaient la méthadone et 16% la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) [4].



Cette mortalité par MSO est à mettre en lien avec la baisse continue de mortalité par héroïne observée depuis plusieurs années, suggérant qu'il ne s'agit pas forcément de décès de patients dans le cadre d'un suivi médical mais plutôt d'usagers, parfois peu dépendants aux opiacés, et dont l'usage de ces MSO se fait dans une recherche d'effets psychotropes ou de défonce. Il peut s'agir également d'usage après des périodes de sevrage qui rendent les usagers vulnérables aux risques d'overdose, par perte de tolérance. La présence de co-consommations de benzodiazépines ou d'alcool, majorant le risque d'overdose est très fréquente. L'existence de comportements suicidaires dans une population d'usagers, subissant des conditions de vie précaire et présentant fréquemment des comorbidités psychiatriques est aussi parfois en cause.

Quel intérêt de la naloxone dans la prévention des décès par overdose ?

Le contexte de survenue des overdoses permet de souligner l'intérêt de la naloxone qui ne se limite pas à ses propriétés pharmacologiques [1].

- Dans 70% des cas, des personnes sont présentes et en capacité d'agir (pairs ou membres de la famille pouvant appeler les secours ou prodiguer les gestes d'urgence par exemple) ;
- La survenue d'une overdose n'est pas immédiate. Elles sont souvent progressives (installation sur une période de 2 à 3 heures), des signes d'alertes pouvant être observés précocement.

Plusieurs circonstances peuvent laisser penser à une overdose [5] : personne inconsciente avec présence de drogues, de matériel d'injection ou de boîtes de médicament à proximité... Les signes cliniques d'une overdose opiacée les plus caractéristiques étant :

- Personne inconsciente ou forte somnolence ;
- Absence de réaction à la parole, à des bruits forts ou quand on tente de la réveiller ;
- Respiration faible (inférieure à 12 battements par minute), irrégulière ou absente ;
- Lèvres bleues ;
- Pâleur ou peau bleue ;
- Pupilles très resserrées (dites en tête d'épingle) ;
- Production de sons divers (gargouillis, ronflements, sons étouffés).

Cependant, quand les usagers sont interrogés, il leur est parfois difficile de faire la distinction entre les effets recherchés du produit (qui peuvent aller jusqu'à la perte de connaissance) et l'overdose, la limite pouvant être floue entre les deux.

La diffusion des kits doit s'accompagner d'une information sur l'utilisation des dispositifs, les gestes de premiers secours ou encore les facteurs de risque d'overdose [1] [2]. Ce temps d'échange permet d'aborder le sujet des consommations, des prises de risque et des moyens disponibles pour les prévenir. **L'idéal serait que l'utilisateur, en adoptant les précautions suffisantes, ne se retrouve pas en situation d'utiliser le kit.**

Quoi qu'il en soit, la place de la naloxone doit s'intégrer dans une approche plus globale.

- **Elle ne peut se substituer aux services d'urgence** et vise plutôt à donner du temps, permettant à la personne de rester en vie le temps de l'arrivée des secours [6] ;
- Si le produit à l'origine de l'overdose est un **TSO (méthadone et BHD ont une forte affinité pour les récepteurs)**, cas le plus fréquent en France [4], **la naloxone peut s'avérer inefficace, notamment si le kit est insuffisamment dosé.**
- L'arrivée de drogues opiacées à base de fentanyl ou de dérivés encore plus rapides, plus puissants, doit nous questionner sur l'efficacité de la naloxone, à des dosages initialement prévus pour des overdoses à l'héroïne [1].

Par ailleurs, chaque mise à disposition d'un nouvel outil de RDR&D (*échange de seringues, traitements de substitution, Salles de consommation à moindre risque...*) **soulève son lot d'interrogations de la part des intervenants du champ spécialisé mais surtout du grand public [7] :**

- N'encourage-t-il pas les pratiques à risques ? Les usagers se disant qu'ils peuvent consommer en prenant des risques en ayant de la naloxone « au cas où » ;
- La diffusion des kits n'envoie-t-elle pas un message contradictoire par rapport au soin ?

Les retours d'expérience des différents programmes à travers le monde font état de résultats positifs qui contrebalancent ces risques présumés.

En Ecosse, seul pays où la diffusion de la naloxone se fait à un niveau national, les kits (par voie intramusculaire en l'occurrence) ont permis de diviser par 2 les taux de mortalité dans les 4 semaines suivant une sortie d'hospitalisation ou d'incarcération [1] [8] :

- Près de 6 500 kits ont été diffusés entre 2013 et 2014 (5 400 en milieu libre et 1 100 aux sortants de prison) ;
- La prescription médicale est facultative et les usagers n'ont pas de frais à avancer ;
- Les taux de mortalité post-incarcération sont passés de 9,8% à 4,7%. La diminution a été similaire en sortie d'hospitalisation et s'est faite en parallèle de la diffusion croissante des kits [1].

Quelques informations ont également été recueillies au moment du renouvellement [10] (*en revanche peu recueillies sur l'utilisation*) :

- La majorité des renouvellements intervenaient à péremption des kits ou en cas de perte ;
- L'auto-administration ne concernait que 2 % des cas (*la plupart des dispositifs étaient utilisés par ou chez un tiers*) ;
- Le nombre d'overdoses « reversées » n'a pas été communiqué.

Les résultats de ce nouvel outil imposent de nous interroger sur nos perceptions. La remise des kits naloxone offre l'opportunité de nouveaux échanges avec le patient, et questionne sur la meilleure façon de les diffuser et de les utiliser.

En situation d'overdose, comment réagir et à quel moment administrer la naloxone ?

Comme évoqué précédemment, les dispositifs de naloxone en « take-home » n'ont pas pour vocation de se substituer au service d'urgence. **Face à une overdose, ils permettent de gagner du temps et doivent être utilisés rapidement. Mais pour que leur efficacité soit optimale, l'administration doit s'accompagner des bons réflexes, dont il faut s'assurer la pleine appropriation par les usagers (et leur entourage) avant qu'ils y soient confrontés [1] [2].**

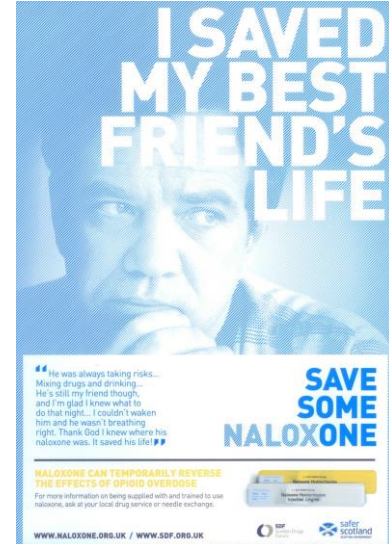
Face à une personne en situation d'overdose, le premier réflexe est d'appeler les services de secours [10]

L'objectif est de permettre aux premiers secours d'arriver le plus tôt possible. L'administration de la naloxone et les éventuels gestes de premiers secours s'effectuant le temps de leur arrivée. Il faut ensuite évaluer l'état de conscience de la personne (*en lui parlant fort ou en lui frottant le sternum*) et dégager ses voies respiratoires. Pour cela, l'utilisateur devra être allongé sur le dos, en inclinant sa tête vers l'arrière et en soulevant son menton.

L'évaluation de la respiration s'effectue en positionnant l'oreille au niveau de la bouche de la personne en regardant ses pieds. Si l'utilisateur respire :

- *On peut voir sa poitrine se soulever ;*
- *Entendre des bruits de respiration ;*
- *Sentir son souffle sur la joue.*

Dans les informations fournies par les firmes qui proposent le kit nasal ou le kit intramusculaire, la conduite à tenir varie légèrement [11] [12].



Si la victime respire : Position Latérale de Sécurité (PLS) et administration de la naloxone

Si la personne est inconsciente mais qu'elle n'est pas en arrêt respiratoire, elle doit être mise en PLS (pour éviter un étouffement du aux vomissements par exemple). Une dose de naloxone (0,4 mg) doit être administrée (chaque seringue de PRENOXAD® en contenant 5 – **attention à ne pas administrer la totalité de la seringue d'un coup !**) et renouvelée toutes les 2 à 3 minutes le temps que l'utilisateur reprenne conscience ou que les secours arrivent [12].

Pour le kit NALSCUE® qui contient 4 pulvérisateurs, la 1ère dose est de 1,8mg : administration d'une pulvérisation dans chaque narine, soit 2 pulvérisateurs au total. Il faut ensuite surveiller les réactions de la personne avant de la mettre en PLS [13]. Si nécessaire, répéter l'opération à l'aide des 2 pulvérisateurs restants, 3 à 5 minutes après.

Si la personne s'arrête de respirer, il faudra effectuer les gestes de premiers secours.

Si la victime ne respire pas ou s'arrête de respirer : gestes de premiers secours et naloxone

Face à un arrêt respiratoire, les recommandations de l'OMS insistent sur l'importance d'une ventilation assistée en plus de l'administration de la naloxone [2].

Les gestes de premiers secours alternent **30 compressions thoraciques** (« massage cardiaque ») et **2 insufflations** (« bouche-à-bouche »). Ils doivent être pratiqués même si la personne n'y a pas été formé (mieux vaut un massage cardiaque imprécis que pas de massage cardiaque du tout) [13].

Entre chaque séquence de compressions thoraciques et d'insufflations, une dose de naloxone doit être administrée, en répétant ces gestes jusqu'à la reprise de conscience et l'arrivée des secours.

Ne pas laisser la personne seule et rester auprès d'elle jusqu'à l'arrivée des secours [1]

Il est indispensable de ne pas laisser la personne seule. Si elle reprend connaissance, il est possible qu'elle ne se rende pas compte de la situation ou qu'elle fasse un syndrome de sevrage (nausées, douleurs, qui peuvent s'accompagner d'agitation voire d'agressivité). Si la personne est tentée de reprendre un opiacé ou d'autres drogues pour atténuer le syndrome de sevrage, il est indispensable de l'en dissuader au risque d'aggraver la situation.

De même, l'action de la naloxone se manifeste en quelques minutes, mais son effet est de courte durée. Si l'utilisateur a pris un opiacé de longue durée d'action (comme les TSO), **il risque d'être de nouveau en dépression respiratoire lorsque la naloxone cessera de faire effet.**

A qui doivent être remis les kits de naloxone [1] [2] [7] ?

Le profil des usagers les plus à même de bénéficier des kits naloxone est intimement lié aux facteurs de risque auxquels ils sont exposés. Le risque d'overdose est plus important dans certaines situations :

- **En cas de poly-consommation** (opiacés associés à de l'alcool, des benzodiazépines ou d'autres drogues) ;
- **Si l'opiacé est injecté**, en tenant compte du fait qu'une overdose peut tout aussi bien survenir s'il est sniffé ou fumé ;
- **Si la tolérance est faible ou s'est réduite** : patient peu dépendant consommant de l'héroïne peu coupée, sortie d'incarcération ou d'hospitalisation ou encore à l'issue d'un sevrage ;
- Et, même s'ils réduisent considérablement le risque d'overdose, **les TSO peuvent accroître le risque de décès dans certaines situations** : les premières semaines d'instauration ou d'arrêt du traitement ou si la prise du médicament s'effectue hors cadre de soin (dans un objectif de défonce – en particulier lorsqu'il s'agit de la méthadone).



En remettant un kit, on sensibilise l'utilisateur sur ses risques d'overdose et sur la manière de réagir. En pratique, la situation la plus courante est probablement celle de l'utilisation par un tiers plus que par l'utilisateur lui-même. **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 naloxone à disposition ;
- Pour les membres de la famille, qui peuvent être amenés à intervenir dans le cadre du domicile (*même si en pratique la venue en famille au CAARUD / CSAPA n'est pas la situation la plus fréquente !*)

Les CAARUD semblent être un lieu privilégié pour la remise de ces outils, puisque les intervenants y sont en lien avec les consommateurs les plus à risque. Malheureusement, la législation actuelle (printemps 2017) ne permet pas la remise de kit par un non professionnel de santé.

Il peut aussi arriver en CAARUD d'être sollicité en urgence par des usagers ayant trop consommé. La présence de kits naloxone peut aussi permettre une utilisation sur place (*à l'image des SCMR dans lesquelles ampoules de naloxone et d'adrénaline sont disponibles en cas d'overdose*).

La diffusion en CSAPA peut soulever des appréhensions de la part des équipes qui auraient le sentiment d'envoyer un message contradictoire [7]. Suivi en CSAPA ne signifie pas pour autant que le patient ne prend pas de risque (*persistance de la consommation en complément de la prise du TSO, consommation simultanée de plusieurs produits, risques liés à la rechute après diminution du TSO...*). **La remise de kits naloxone doit aussi y être envisagée si on poursuit l'objectif de toucher l'ensemble des personnes à risque...**

En pratique, comment remettre les kits naloxone ?

Les kits « take-home » de naloxone n'étant pas encore pleinement disponibles début 2017, il n'est pas encore possible au moment de la rédaction de cet article de faire part d'un retour d'expérience à ce sujet.

Effectivement, dans le cadre de l'ATU [14] :

- Une « accréditation » préalable auprès du laboratoire est nécessaire, avec venue du laboratoire pour une présentation et engagement de l'équipe d'assurer la diffusion des kits ;
- Un certain nombre de messages doit être diffusé et plusieurs brochures doivent être remises aux usagers et à leur entourage ;
- La première mouture de l'ATU, imposait une dispensation des kits uniquement dans les pharmacies hospitalières... avec des procédures complexes sur un plan administratif ou pour assurer le remboursement des kits.

Les conditions de l'ATU se sont quelques peu assouplies depuis janvier 2017 (*n'importe quel CSAPA, même non rattachée à une pharmacie hospitalière peut en disposer*). **Nous avons, pour certains d'entre nous, effectué une première demande de kit et sommes dans les toutes premières phases de réflexions quant à la manière de les remettre et d'informer les usagers.** La firme Indivior a proposé la mise à disposition gratuite de 9 000 kits mais, quelques mois plus tard, seulement quelques centaines de kits étaient remis aux usagers, preuve s'il en fallait, du frein lié aux conditions 'administratives' de l'ATU.

En CAARUD, la loi actuelle ne permet pas de remettre des kits alors qu'il s'agit paradoxalement des structures les plus en lien avec des usagers à risque. Cette difficulté se fait d'autant plus pesante que nos partenaires locaux ne sont pas toujours en mesure de diffuser les kits en raison de leurs pratiques (*CSAPA ou ELSA à orientation tabac et alcool par exemple*).

Les intervenants des Equipes de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA) sont aussi des acteurs privilégiés dans l'identification des personnes à risques. Ces équipes sont parfois sollicitées par les services d'urgence qui accueillent des usagers en situations d'overdose. Elles interviennent alors le lendemain de l'admission pour rencontrer le patient, échanger sur ses conduites à risque tout en ayant la possibilité de le mettre en lien avec les autres acteurs locaux, CSAPA et CAARUD. En dehors de ces situations d'urgence, une hospitalisation peut être l'occasion de prendre le temps d'aborder la question des overdoses. Les ELSA peuvent alors proposer aux personnes à risque une formation et une dispensation de naloxone.

Le suivi en prison peut se prêter à une remise des kits naloxone et à une sensibilisation aux overdoses. Sur le centre pénitentiaire de Bordeaux, les dispositifs sont reçus et conservés au SMPR ou à l'UCSA (*ce qui laisse la possibilité de les utiliser si un usager fait une overdose en détention*). Ils sont ensuite remis à l'usager à la sortie d'incarcération. A terme, il pourrait être intéressant de permettre leur utilisation par les surveillants (*présents aussi en dehors des heures d'ouverture du SMPR ou de l'UCSA*), même si cela peut soulever d'autres problèmes (*dont le fait d'amener l'administration pénitentiaire à reconnaître l'existence de l'usage de produits en détention*).

Les lieux dans lesquels des kits naloxone peuvent être remis sont multiples. Un préalable indispensable est d'être en mesure d'identifier les personnes à risque en leur posant la question : quels produits consomment-elles ? De quelle façon ? Nous devons être en mesure de poser ces questions de façon spontanée pour identifier les prises de risque et affiner nos propositions d'outils de RDR&D. L'information transmise dans le cadre de la remise des kits occupe également une place primordiale.



Quelle formation pour accompagner la remise des kits naloxone [1] [2] [7] ?

La meilleure manière de former les usagers et les thématiques à couvrir sont des axes de réflexion majeurs. Il faut être à la fois complet mais succinct, précis mais compréhensible, en informant les usagers tout en les faisant participer. Le concours d'une personne concernée par la problématique (ayant vécu ou assisté à une overdose) serait une plus-value non négligeable, voire indispensable.

La formation est un élément indispensable accompagnant la remise des kits. Elle peut se décliner sous différentes formes. De la formation à minima (5 min) sur la base de la lecture active d'une brochure à la formation complète (1 heure, voire plus), seul ou en groupe, avec information sur la conduite à tenir et ateliers pratiques sur les gestes de premiers secours et les techniques d'administration.

Pour faire face au manque de temps et renforcer l'impact de nos messages de prévention, il est nécessaire de les prioriser. Différentes thématiques doivent être abordées, avec les usagers, les équipes soignantes et pourquoi pas avec les intervenants potentiellement en contact avec des usagers (*brigades de proximité, pompiers, gardiens de prison, SAMU social...*).

La formation doit aider à sensibiliser sur des thématiques clés tout en revenant sur certaines idées reçues [1] :

- *Quels sont les facteurs de risque d'overdose et comment les éviter ?*
- *Comment reconnaître les overdoses ? (quels en sont les signes ?)*
- *Comment réagir en cas d'overdose ? (appeler les secours, évaluer l'état de conscience de la victime)*
- *Comment utiliser les kits ?*
- *Comment sensibiliser aux gestes de premier secours (massage cardiaque, bouche-à-bouche), sachant que l'apprentissage de ces gestes devrait être une formation à part entière*
- *Comment mettre la personne en position latérale de sécurité (PLS) ?*
- *Que faire avant que les secours arrivent ? (rester avec personne, la dissuader de reconsommer...)*

Ces éléments peuvent être déclinés par différents moyens [1] : remise de brochure, présentation d'un diaporama, consultation d'une vidéo sur internet, à la condition qu'ils restent didactiques et compréhensibles par tous (*déclinaison dans différentes langues par exemple*). Il existe aussi des applications pour smartphone, une grande partie ayant été développée par des ONG.

La remise d'un kit Nalscue® s'accompagne d'une « **carte patient** », probablement en lien avec la procédure d'ATU (*incitant à contacter le médecin traitant*). Un doute persiste quand à la pertinence de ce type de support [14] dans la période post-ATU qui devrait voir s'amplifier la mise à disposition des kits de naloxone. Quid du risque de stigmatisation (*si la personne est contrôlée par la police par exemple*) ? Mais c'est vrai aussi par le simple fait d'avoir un kit sur soi.

Quel que soit le temps consacré et les supports diffusés, la formation doit permettre une participation active des personnes et éviter le tout « descendant ». Il est aussi possible de former des « **usagers experts** » en les mettant à contribution pour sensibiliser des personnes de leur entourage (*personnes ayant des consommations à risque mais qui ne serait pas en lien avec nos structures*).

La qualité d'une formation se construit au travers d'une évaluation de son impact : des questionnaires, tels que le « OOKS » (Opioid Overdose Knowledge Scale) existent pour aider à évaluer son niveau de connaissance sur les overdoses et l'utilisation de la naloxone [15].

Enfin, l'intérêt d'une formation grand public reste à déterminer : elle semble moins pertinente en France où les overdoses opiacées sont moins nombreuses par rapport à d'autres pays (*Grande-Bretagne, Etats-Unis...*) [4] [16].

Quelle place respective des kits par voie Intramusculaire (IM) ou Intranasale (IN) ?

Avec l'arrivée de la naloxone avec deux voies d'administration distinctes, la question reste entière sur la place respective de ces kits :

- *Quelle voie d'administration privilégier selon les personnes ? (Type d'opiacé consommé ? Lieu dans lequel s'effectue la remise du kit ? ...)*
- *Sur quelles données pouvons-nous nous appuyer pour orienter les choix des patients ?*
- *Devons nous privilégier le kit intranasal d'apparence plus « pratique » ou celui par voie intramusculaire dont l'utilisation est plus largement éprouvée ?*

Les kits intramusculaires sont ceux pour lesquels nous bénéficions du plus grand recul [1] : la naloxone par voie intramusculaire est encore aujourd'hui considérée comme le « Gold-Standard ». Diffusés largement depuis les années 90, les kits IM sont majoritairement utilisés dans de nombreux pays (*aux Etats-Unis, 51% des programmes utilisent exclusivement la voie IM, contre 37% seulement pour la voie intranasale*) [17].

L'expansion de la voie non injectable s'est amorcée principalement à partir des années 2 000, catalysée par l'action d'ONG qui ont mis à disposition des kits artisanaux : fixation d'un embout plastique permettant de pulvériser le contenu d'ampoules destinées à la voie intraveineuse [1].

Si des résultats encourageants ont été obtenus, des doutes persistent sur l'efficacité de ces kits, en raison de la faible biodisponibilité de la naloxone (4% pour la voie nasale vs. 32% pour la voie intramusculaire). Les taux de non réponse ont été évalués dans différentes études et font état de plusieurs limites :

- Dans une étude menée auprès d'ambulanciers **en Australie, le taux de réponse (retour à une respiration normale) a été plus faible pour les kits par voie intranasale (63%) par rapport aux kits par voie intraveineuse (82%)** [18]. Les patients recevant la naloxone intranasale avaient plus fréquemment besoin de doses supplémentaires, dites « de secours » (*26% des cas contre 13% des patients ayant reçu la naloxone IM*) [19] ;
- Dans une étude observationnelle menée à Denver aux Etats-Unis, les auteurs ont retrouvé **16% de non réponders parmi les personnes ayant reçu la naloxone par voie intranasale.** [20]

Parmi les facteurs de variabilité cités : l'état incertain des cloisons nasales, l'encombrement éventuel des muqueuses (*rhume, vomi en cas de régurgitations...*), écoulement de la naloxone si le volume administré est trop important, ou encore techniques d'instillation...

De par ces incertitudes, dans les pays où la voie intranasale est majoritaire, si le patient ne répond pas à une première dose de naloxone, les services de premiers secours effectuent systématiquement une injection, jugée plus fiable [1]. Il faut néanmoins rappeler que ces observations sont le fruit d'une utilisation de dispositifs artisanaux, n'ayant pas fait l'objet d'évaluation rigoureuse sur le plan pharmacologique.



Aux Etats-Unis, des réflexions ont été amorcées depuis plusieurs années face à l'épidémie d'overdoses causée par les analgésiques opioïdes (*oxycodone et hydrocodone en premier lieu*). La naloxone a été proposée, parmi d'autres mesures, comme un outil indispensable pour tenter d'infléchir la courbe des

décès. Cependant, de part le profil des personnes concernées (*patients douloureux chroniques, devenus addicts à la suite de prescription d'antalgiques*), la voie intramusculaire a été jugée comme stigmatisante (*l'injection renvoyant à l'image de l'usager de drogue...*). **L'administration par voie intranasale a été proposée en tant qu'alternative dans un pays où la majorité des overdoses surviennent à la suite de prescriptions médicales [21].**

Courant 2015, une nouvelle génération de kit par voie intranasale a été passée au crible de l'agence du médicament américaine, la FDA. Deux kits ont été évalués :

- **Le premier, NARCAN® (firme ADAPT), dosé à 2 mg/ml, a obtenu son AMM. Chaque dose permettant une administration équivalente à 0,4 mg de naloxone par voie intramusculaire. Il devrait arriver courant 2017 en Europe ;**
- **Le deuxième, NALSCUE® (INDIVIOR) a été refusé.** L'agence a estimé que son dosage est trop faible (0,9 mg) et ne permet de garantir une efficacité en ligne avec les exigences en matière de sécurité et d'efficacité. En d'autres termes, il est possible que ce kit ne soit pas suffisant pour reverser une overdose [22] [23].



Pour autant, c'est le kit Nalscue® pour lequel la firme Indivior a déposé une demande d'ATU puis d'AMM qui est diffusé en France depuis mi 2016 à cette date (été 2017).

Au cours de notre réflexion, nous n'avons pas souhaité faire de choix tranché sur la question des kits à privilégier. Nous estimons que les deux dispositifs doivent avoir une place et qu'il appartient avant tout **aux usagers de choisir d'avoir un kit sur eux plutôt qu'un autre pour une auto- ou hétéro-administration.**

Le kit intranasal (dont plusieurs formes sont actuellement en développement) présente des avantages indéniables [1] [7] :

- voie d'administration non invasive ;
- absence de risque de piqûre accidentelle ;
- utilisation qui semble soulever moins d'appréhension du côté des intervenants spécialisés (*mais ce point nécessite d'être conforté directement auprès des usagers !*).

Cependant, le seul kit actuellement disponible ne semble pas suffisamment dosé pour mériter une confiance totale [22] [23] :

- Dosage ne répondant pas aux standards en matière d'évaluation (*ayant justifié un refus aux Etats-Unis*), pouvant se révéler problématique en cas d'overdose, à une forte dose de méthadone par exemple....
- Efficacité incertaine en cas d'altération des cloisons nasales.

Son utilisation promue comme « plus pratique » soulève cependant des questions en matière de technique d'instillation (*pencher la tête du patient ? boucher une narine pendant que l'on administre la naloxone dans l'autre – même si on a du mal à saisir cette nécessité ?...*) **et de transport** (*boite encombrante, 2 pulvérisateurs sont nécessaires pour permettre l'administration d'une dose...*). C'est aussi un « argument marketing » des firmes qui développent cette voie intranasale qu'on doit regarder avec sens critique.

Le kit intramusculaire est considéré comme le « gold-standard » puisqu'il est utilisé comme comparateur pour le développement des dispositifs à autre voie d'administration [1] [2].

- Son efficacité est historiquement éprouvée ;
- l'injection a le mérite de la radicalité : l'ensemble de la dose est administré dans l'organisme, l'injection intramusculaire peut se faire à travers les vêtements.
- des avantages en termes de praticité peuvent aussi être cités : dispositif moins encombrant, chaque kit contient 5 doses minimisant le risque de patient non répondeurs tout en autorisant une administration progressive des doses...

Néanmoins :

- Le risque de piqûre accidentelle est réel (*avec son corollaire, le risque d'infection*) ;
- Dans l'urgence, la personne effectuant l'injection peut être amenée à injecter l'intégralité de la seringue d'un seul coup, pouvant provoquer un syndrome de sevrage.
- Enfin, la voie injectable semble soulever une appréhension (*de la part des soignants plus que des usagers !*)
- et des contraintes en termes de récupération des déchets.

Lorsque la proposition d'un kit naloxone est effectuée, **nous devons être en capacité de proposer les deux dispositifs de façon impartiale et complète, en laissant l'utilisateur faire un choix éclairé entre l'intramusculaire et la nasale**. Le succès de la RDR&D passe par l'appropriation des mesures par les communautés. Quel que soit leur choix, les usagers doivent être informés de l'existence, voire de l'utilisation des deux voies d'administration ainsi que de leurs avantages et inconvénients respectifs.

Comment assurer une diffusion optimale des dispositifs de naloxone « take-home » ?

Dernière question à laquelle nous avons tenté de répondre : comment assurer une couverture large des populations à risque, pour espérer un impact concret en termes de réduction de la mortalité par overdose ?

Si NALSCUE® commence à être disponible progressivement, d'autres dispositifs devraient arriver courant 2017, voire en 2018. D'ici leur commercialisation, nous aurons développé une première expérience par l'intermédiaire des kits à usage intranasal dans le cadre de l'ATU. Nous aurons à intégrer dans nos pratiques les autres dispositifs et ne pas nous limiter à un seul outil :

- *PRENOXAD® à usage intramusculaire ;*
- *Et de nouveaux kits par voie intranasale **plus fortement dosés** que Nalsue® (NARCAN®, déjà autorisé aux Etats-Unis [24], et NYXOID®, en cours d'évaluation auprès de l'agence européenne du médicament) [25].*

La commercialisation de kits par des firmes différentes aura, souhaitons-le, un impact sur les prix. Il nous apparaît que le coût d'un kit aux alentours de 100 € est excessif [26].

Par ailleurs, la question reste ouverte sur le lien entre diffusion croissante des kits et diminution des overdoses : **faut-il proposer cette mesure de RDR&D de manière systématique ou au contraire, cibler les populations les plus à risque ?**

De par les conséquences majeures auxquelles peuvent conduire une overdose (décès...) nous pensons que les kits devraient être proposés à tous, quelle(s) que soi(en)t la (les) voies d'utilisation disponibles sur la structure. **L'objectif est avant tout d'instaurer un temps d'échange** pour parler concrètement des overdoses, de leurs circonstances de survenue et des modalités de prévention. Cela permet aux usagers de porter une réflexion sur leurs consommations :

- *Se considèrent-ils comme usagers à risque ?*
- *Savent-ils reconnaître une overdose ?*
- *Ont-ils déjà fait une ou des overdoses ? (parfois sans avoir été capable de le verbaliser...)*
- *Seraient-ils capable d'administrer de la naloxone si une personne de leur entourage venait à faire une overdose ?*

La diffusion large des kits passe aussi par les conditions mise en œuvre concernant leur financement et les structures habilités à les dispenser :

- **La possibilité pour les CAARUD de les proposer et de les remettre** dans le cadre de leur mission de RDR&D. Des dispositions législatives sont en phase de discussion actuellement et devraient autoriser la remise de ces outils par les équipes des CAARUD ;
- **Les kits ne doivent pas être soumis à une prescription médicale obligatoire** (*aussi bien ceux par voie intranasale que ceux par voie intramusculaire*) ;
- **Si leur remise est effectuée en pharmacie de ville, ils doivent être remboursés** pour ne pas limiter leur accès à la seule frange d'utilisateurs pouvant se les offrir ;
- **Leur prix doit se situer à un niveau acceptable**, compatible avec les impératifs de santé publique. Aux Etats-Unis, certains kits sont proposés à des tarifs supérieurs à 500 \$. Gageons que ce ne sera pas le cas en France... [26]

Qui remet les kits ?

Toutes les personnes consommant des opiacés ou recevant un TSO sont potentiellement concernés par l'utilisation des kits et les modalités de prévention des overdoses [1] [3]. De **même, il nous semble pertinent que nos équipes, dans leur intégralité, soient en mesure de les remettre, plutôt qu'une seule personne dédiée.**

Les retours d'expérience à l'étranger sont aussi sources d'enrichissement sur les personnes pouvant remettre, ou utiliser de la naloxone :

- Les équipes travaillant dans des structures gérant des Appartements de Coordination Thérapeutique ;
- Les professionnels potentiellement en lien avec des usagers de drogues : brigades de proximité ou pompiers, avec qui nous échangeons régulièrement ;
- En prison, pour les surveillants, présents à toute heure, y compris en dehors des horaires d'ouverture des structures sanitaires (*UCSA voire SMPR le cas échéant*).
- Les équipes ayant des activités de *reach-out* (« aller vers ») : équipes mobiles de CAARUD, du Samu social...
- Les associations présentes en milieu festif (techno +...)

Et comme cela est déjà réalisé pour l'échange de seringue, **pourquoi ne pas envisager l'envoi postal pour atteindre des personnes qui ne sont pas toujours en lien avec des structures dédiées** (*en raison de leur éloignement ou par souhait de discrétion...*) ?

Bibliographique

- [1] EMCDDA. Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone. 2016. ISSN 2314-9264.
- [2] WHO (2014), Community management of opioid overdose http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf?ua=1&ua=1
- [3] Commission des stupéfiants et psychotropes. Retour sur la séance du 12 février 2015 de la commission des stupéfiants et psychotropes. Séance du 12 février 2015. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/624b2176705c4cc770a9d6e3dee4b2de.pdf
- [4] OFDT. Les décès par surdose : Etat des lieux en France et comparaison européenne. 2016. ISBN : 979-10-92728-13-2.
- [5] Morel A, Chappard P, Coueron JP. L'aide-mémoire de la réduction des risques en addictologie (p.168). Dunod, 2012. 346 p. ISBN 978-2-10-058215-0.
- [6] Commission des stupéfiants et psychotropes. Compte-rendu de la séance du 15 octobre 2015. ANSM.
- [7] Kerensky and Walley. Opioid overdose prevention and naloxone rescue kits: what we know and what we don't know. *Addict Sci Clin Pract* (2017) 12:4 DOI 10.1186/s13722-016-0068-3.
- [8] Horsburgh K, McAuley A. Scotland's national naloxone program: The prison experience. *Drug Alcohol Rev.* 2017 Apr 10. doi: 10.1111/dar.12542.
- [9] NHS. National Naloxone Programme Scotland Monitoring Report 2015/16. Information Services Division Publication Report. 25 October 2016. <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Drugs-and-Alcohol-Misuse/Publications/2016-10-25/2016-10-25-Naloxone-Report.pdf>
- [10] Croix rouge française. L'inconscience. [en ligne] <http://www.croix-rouge.fr/Je-me-forme/Particuliers/Les-6-gestes-de-base/L-inconscience>
- [11] Résumé des caractéristiques produit NALSCUE®
- [12] Résumé des caractéristiques produit PRENOXAD®
- [13] Croix rouge française. L'arrêt cardiaque – les gestes de secours. [en ligne] <http://www.croix-rouge.fr/Je-me-forme/Particuliers/Les-6-gestes-de-base/L-arret-cardiaque-les-gestes-de-secours>
- [14] ANSM. Protocole D'utilisation Thérapeutique Et De Recueil D'informations NALSCUE™ 0,9 mg/0.1ml solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (Chlorhydrate de naloxone). 22 décembre 2016.
- [15] Williams AV, Strang J & Marsden J (2013). Development of Opioid Overdose Knowledge (OOKS) and Attitudes (OOAS) Scales for take-home naloxone training evaluation. *Drug Alcohol Dependence*, 132(1-2):383-6.
- [16] National Records of Scotland <https://www.nrscotland.gov.uk/files/statistics/drug-related-deaths/15/drugs-related-deaths-2015.pdf>
- [17] Wheeler E. et al. Opioid Overdose Prevention Programs Providing Naloxone to Laypersons —United States, 2014. Centers for Disease control and Prevention. *Weekly Report*. Vol. 64 n°23. [online] <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6423.pdf>
- [18] Kelly, A. M., Kerr, D., Dietze, P., Patrick, I., Walker, T. and Koutsogiannis, Z. (2005), 'Randomised trial of intranasal versus intramuscular naloxone in prehospital treatment for suspected opioid overdose', *Medical Journal of Australia* 182, pp. 24–27.
- [19] Kerr, D., Kelly, A. M., Dietze, P., Jolley, D. and Barger, B. (2009), 'Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose', *Addiction* 104, pp. 2067–2074.
- [20] Barton, E. D., Colwell, C. B., Wolfe, T., Fosnocht, D., Gravitz, C., Bryan, T. et al. (2005), 'Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting', *Journal of Emergency Medicine* 29, pp. 265–271.
- [21] US Food and Drug Administration. FDA moves quickly to approve easy-to-use nasal spray to treat opioid overdose. FDA Press release. Nov 2015. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm473505.htm>
- [22] REUTERS. FDA reject's Indivior nasal spray for opioid overdose. 24 Nov 2016. <http://www.reuters.com/article/indivior-fda-idUSL3N13J48620151124>
- [23] Rolland B. Benslimane M. Naloxone, chronique d'un lancement annoncé. *LE FLYER* n°62. Février 2016.
- [24] Drug Delivery Business. Adapt Pharma seeks regulatory nod for naloxone nasal spray in Europe. 21 Février 2017. <http://www.drugdeliverybusiness.com/adapt-pharma-seeks-regulatory-nod-naloxone-nasal-spray-europe/>
- [25] European Pharmaceutical review. Mundipharma announces EU regulatory submission for Nyxoid. 4 Nov 2016. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/45212/news/industry-news/mundipharma-opioid-overdose/>
- [26] Gupta R, Shah N, Ross J. The Rising Price of Naloxone – Risks to Efforts to Stem Overdose Deaths. *N Engl J Med* 375; 23. Dec 2016.