



HAL
open science

Mise en place de l'administration de la naloxone par un tiers : expérimentation dans la ville d'Ajaccio

Vincent Canet

► **To cite this version:**

Vincent Canet. Mise en place de l'administration de la naloxone par un tiers : expérimentation dans la ville d'Ajaccio. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02388942

HAL Id: dumas-02388942

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02388942v1>

Submitted on 2 Dec 2019

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

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



THESE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE VENDREDI 29 NOVEMBRE 2019

PAR

Mr CANET VINCENT
Né le 28 avril 1989 à Aubagne

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Mise en place de l'administration de la naloxone par un tiers:
expérimentation dans la ville d'Ajaccio**

JURY :

Président : - Pr. Frédérique GRIMALDI

Directeur: - Pr. Joëlle MICALLEF

Membres : - Dr. Elizabeth FRAUGER
- Dr. Marc SOREAU
- Dr. Noel LANFRANCHI
- Dr. Julien SEITZ



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS :

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGARELPHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIEM. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS :

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS :

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE ALIBERT	Mme Sandrine FRANCO- Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE M. Christophe CURTI	M. Armand GELLIS Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS

Mme Valérie
MAHIOU-LEDDÉ
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice
BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

M. Charles DESMARCHELIER

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Diane BRAGUER
M. Stéphane HONORÉ

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE
Mme Ahlem BOUHLEL
M. Philippe GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET
Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Joseph CICCOLINI
Mme Raphaëlle FANCIULLINO
Mme Florence GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD
Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU
Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD

Mme Nadège NEANT

PHARMACOCINETIQUE

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Frédérique Grimaldi, présidente du jury,
Pour m'avoir fait l'honneur de bien vouloir assurer la présidence de cette thèse ainsi que pour votre enseignement j'espère vous témoigner l'estime que je vous porte.

A Madame le Professeur Joëlle Micallef, ma directrice de thèse,
Qui me faites l'honneur de diriger mon travail. Je vous remercie pour votre aide précieuse durant l'accomplissement de ma thèse, pour avoir accepté d'encadrer mon travail, pour votre disponibilité et votre soutien. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Au Dr. Elizabeth Frauger,
Pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et pour votre soutien, soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Au Dr. Marc Soreau,
Pour votre aide précieuse dans mon travail, pour avoir partagé votre expérience professionnelle et vos multiples conseils durant la rédaction de ma thèse.

Au Dr. Noel Lanfranchi,
Pour votre soutien durant ma thèse, pour être un patron hors-norme, pour me partager votre expérience professionnelle et votre expérience de la vie, pour votre présence malheureusement seulement spirituelle à cette soutenance.

Au Dr. Julien Seitz,
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, merci pour m'avoir accompagné durant toutes ces années à la fac et en dehors.

A mes parents,

Merci d'avoir toujours été là pour moi, de votre soutien éternel au quotidien et de ce que vous avez essayé de m'apporter. J'espère que vous avez conscience de l'amour que j'ai pour vous-même si je ne le montre pas assez souvent.

A mes grands-parents,

Merci de m'avoir toujours aidé, d'avoir essayé de partager votre expérience et des bons moments qu'on a pu passer ensemble.

A mes tantes Christine et Florence,

Merci de m'avoir toujours tenu en si haute estime et de l'affection que vous me portez, de ces moments passés ensemble.

A ma grande tante Lucie,

Merci d'avoir pu venir me soutenir en ce jour, des trop peu nombreux moments qu'on a pu passer ensemble et de ta bienveillance

A mes cousins Amandine, Clémence, Adrien,

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et de votre soutien

A Anne,

Merci d'être une marraine formidable, de m'avoir toujours soutenu et aidé, de ton expérience de la vie que tu as essayé de partager avec moi, de tous ces bons moments passés en famille

A Pascal,

Merci d'être un parrain formidable même si j'attends toujours ce fameux tableau, merci des moments que nous avons pu partager

A Max,

Mon meilleur ami, mon frère, mon complice, mon acolyte...

Pour tous ces moments depuis tant années, ce qu'on a pu vivre apprendre et découvrir ensemble, pour ton soutien et ta loyauté infaillible, pour ton esprit hors-norme et tes « meme » de Marseille, pour tes plans poutargue et truffe prémices de soirées inoubliables, pour savoir me ramener sur terre, pour encore tant d'années à l'image de celle déjà écoulées.

A Pierre et Ju (tu y as encore droit),

mes fidèles acolytes de fac qui m'ont accompagné durant tant d'années et sans qui elle n'aurait pas été pareille, merci pour avoir pu trouver des amis si précieux et si incroyables dont j'admire toujours la force de vivre, la bienveillance et la loyauté. Merci à Pierre qui restera à jamais mon binôme (même si ce fut bref).

A Florent,

Toi qui me supporte depuis notre 1ere P1, qui m'impressionne toujours autant par son énergie et sa droiture, qui est un modèle d'équilibre de vie et de travail et qui ne laisse que des miettes, pour ton hospitalité et ta générosité sans borne, pour tes fameux whisky-pastis légendaires

A Pauline et Alizée,

Mes supers voisines et mes meilleures amies, qui ont rendu mon quotidien tellement meilleur durant toutes ces années. Pour avoir toujours été là pour moi, pour ces beaux et durs moments qu'on a pu partager

A l'animal,

Pour m'avoir supporté toutes ces années, pour ta loyauté sans faille et pour ton esprit si vif et si enrichissant, pour ces moments qu'on a vécu et ces périples dans ta 306 4x4.

A mes copains en Corse,

Alexandre, Benji & Laura, , Antoine & Caro, Charles & Aurélie, Débo, Maii, Prampoi, Antone...

Pour tous ces bons moments passés avec vous

A mes copains de Fac,

Polo, Caro, Oliv & Hugo, Ju & Laure, Vladou, Marie (ma chère binôme !) Tom & Julie, Ella, Maga, Anaïs

Pour avoir embelli mon quotidien durant tant d'années et encore tant à venir.

A mes copains de Marseille,

Fu et Maxou, Vic, John, Adé, Kevin, Jean-Charles & Ambre, Bob, Benji, Quent

A mes copains de Nice,

Marion, Eva,

et mention spéciale à la team double V

A l'équipe de la Pharmacie Lanfranchi,

Catali, Prescillia, Kristel et Dumè, merci d'être de formidables collègues dans ces journées parfois très compliquées mais toujours agréables.

Je dédie cette thèse à ma chère marraine le Dr. Anne Galeani qui je le sais aurait souhaité pouvoir être présente

REMERCIEMENTS	8
INTRODUCTION	13
PREMIERE PARTIE : OPIACES ET OPIOÏDES	14
I. HISTORIQUE	14
II. PHARMACOLOGIE	16
III. ASPECT CLINIQUE ⁸	21
DEUXIEME PARTIE : PHARMACODEPENDANCE	23
I. ADDICTION.....	23
1. DETERMINER UN TROUBLE ADDICTIF	23
2. EXPLIQUER UN TROUBLE ADDICTIF.....	25
2.1 FACTEURS LIES A L'INDIVIDU.....	25
2.2 FACTEURS LIES A L'ENVIRONNEMENT	27
2.3 FACTEURS LIES A LA SUBSTANCE.....	27
3. COMPLICATIONS D'UN TROUBLE ADDICTIF AUX OPIOÏDES	28
II. SITUATION ACTUELLE	31
1. EUROPE.....	32
2. FRANCE	35
3. CORSE	37
III. PRISE EN CHARGE	39
1. ORGANISMES REFERENTS.....	39
1.1 AU NIVEAU INTERNATIONAL.....	39
1.2 EN FRANCE	40
2. DEMARCHES CLEFS DE LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES ADDICTIFS DUS A L'ABUS DE SUBSTANCE OPIOÏDES	40
2.1 TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES.....	40
2.2 TRAITEMENT D'UNE OVERDOSE.....	41
TROISIEME PARTIE : NALOXONE	43
I. POINT SUR LA NALOXONE	43
1. PHARMACOLOGIE	43
1.1. PHARMACODYNAMIE	43
1.2. PHARMACOCINETIQUE	43
1.3 PRECAUTIONS D'EMPLOI	44
2. CLINIQUE.....	45
3. NOUVELLES FORMES THERAPEUTIQUES	46
3.1 NALSCUE®	46
3.2 PRENOXAD®	49
3.3 AUTRES SPECIALITES	51
II. NALOXONE ADMINISTRABLE PAR LE TIERS	51
1. PROTOCOLES EUROPEENS	51

2.	PROTOCOLES EN FRANCE : NALSCUE®	54
III.	INTRODUCTION DU NALSCUE® A AJACCIO (AU CSAPA LORETTO).....	57
1.	PRESENTATION DE LA STRUCTURE	57
2.	PROTOCOLE DE DISPENSATION DE NALSCUE® AU CSAPA LORETTO	58
3.	RESULTATS	61
4.	DISCUSSION	62
	CONCLUSION.....	67
	RESUME	68
	BIBLIOGRAPHIE	71
	LISTE DES TABLEAUX	74
	LISTE DES FIGURES	74
	ANNEXES.....	75
	SERMENT DE GALIEN	80

Introduction

Historiquement la consommation d'opioïdes est très ancrée culturellement en France.

En effet c'est en France que la morphine a été créée pour la première fois. Par ailleurs le commerce illégal d'héroïne était dominé au niveau mondial jusque dans les années 70 par la « French Connection » basée à Marseille et contrôlé par des familles mafieuses Corse et Marseillaises.

Si pendant une période il y avait dans la croyance populaire l'idée d'une « protection » du peuple corse vis-à-vis de cette consommation on s'aperçoit aujourd'hui au contraire qu'il y a une consommation très importante d'opioïdes dans cette région.

La ville d'Ajaccio est particulièrement touchée par cette consommation.

Pourtant à l'heure actuelle la question de « drogue » est un sujet fort en Corse et majoritairement tabou et sujet à tensions.

Les décès liés aux overdoses d'opioïdes sont facilement évitable par l'administration d'un antidote spécifique : la naloxone.

Jusqu'alors uniquement applicable par un médecin par voie injectable, de nouvelles formes d'administration ont vu le jour avec des dispositifs administrables par un tiers sans qualification médicale.

Ces spécialités entrent dans des programmes de « Take-Home Naloxone » qui sont maintenant déployés à grande échelle notamment en Europe et en France.

Ces démarches s'intègrent dans des politiques globales de prévention de la mortalité associée aux opioïdes avec notamment un élargissement de l'utilisation de naloxone pour prévenir les décès dus aux overdoses.

Cela explique l'engouement très fort du CSAPA Loretto à Ajaccio pour de nouvelles pratiques de lutte contre les problèmes aigus liés à la surconsommation de substances opioïdes.

Le CSAPA Loretto a procédé une expérimentation dans la ville d'Ajaccio en déployant un protocole de dispensation de Nalscue®.

A l'annonce brutale du retrait du laboratoire Indivior© sur l'approvisionnement de Nalscue en France il est temps de faire le bilan sur ce qu'a apporté cette démarche afin de se préparer à recevoir dans les meilleures conditions possible les nouveaux dispositifs similaire actuellement en cours de déploiement en France comme le Prenoxad® par exemple.

Nous allons ici évaluer cette expérimentation avec le Nalscue® après avoir expliqué sa place dans la thérapeutique et pourquoi ce débat concernant les dangers des substances opioïdes est d'une importance capitale en 2019.

PREMIERE PARTIE : OPIACES ET OPIOÏDES

I. HISTORIQUE

Le terme « Opiacé » renvoie à une définition chimique qui regroupe toutes les substances contenant de l'opium, en étant dérivé et/ou ayant une action comparable à celui-ci (obtenu via synthèse).

Elles font partie intégrante de notre environnement actuel que ce soit dans un contexte médical (prise en charge des mécanismes algiques) ou récréatif (gestion des risques associés à la prise détournée légale ou illégale) de par leur puissantes capacités « psychoactives ».¹

Pourtant la percée de toutes les substances dérivées dans la société d'aujourd'hui fait suite à une longue histoire de découverte et domestication du pavot (*Papaver somniferus*) dont il est extrait remontant à plus de 5000 ans (Des tablettes gravées par les Sumériens, actuel Irak remontant à 3000 avant JC montrent déjà son utilisation).

Il est vraisemblablement issu du sud-est du bassin méditerranéen.¹

Sa culture s'est ensuite étendue au monde entier où il a longtemps été utilisé de manière empirique, en particulier en Europe et en Asie où son commerce a suscité des conflits économiques majeurs entre Chine, France et Angleterre au XIX^{ème} siècle.

Il faut attendre les progrès de la chimie pour que les alcaloïdes de la morphine soient isolés en 1803 par le français Jean-François Derosne.²

Ensuite c'est l'allemand F.W. Serturmer qui publie son travail sur l'isolement de morphium (en référence à Morphée) et que la morphine soit créée qui entraîne rapidement la synthèse du panel d'opiacés actuels.

Chronologie des opiacés principaux :

- 1817 : Morphine
- 1832 : Codéine
- 1848 : Papavérine
- 1897 : Héroïne (Synthétisée par Felix Hoffman & Heinrich Dreser au sein du laboratoire Bayer® qui en déposa le nom « Heroin »)³
- 1947 : Methadone⁴

¹ « Une substance psychoactive s'entend d'une substance qui, lorsqu'elle est ingérée ou administrée, altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l'affect »³³

Figure 1: Héroïne laboratoire Bayer



Pour les antagonistes opioïdes cela n'arrive qu'à partir de la fin du XXème siècle .
Chronologie des antagonistes aux opiacés principaux :

- 1961 : Naloxone
- 1965 : Naltrexone
- 1965 : Buprenorphine (agoniste-antagoniste)⁵

Il est intéressant de noter que les découvertes sur les antagonistes opioïdes suivent une temporalité similaire à celle de l'évolution des politiques internationales au sujet des opioïdes. Elles font en effet suite à la Convention unique de 1961(amendée par le protocole de 1972)⁶ sur les stupéfiants dont l'objectif est de limiter la production et le commerce de substances interdites en établissant une liste de ces substances, qualifiées de « stupéfiants ».²

² Pour une liste exhaustive des substances « stupéfiantes », voir annexes.

II. PHARMACOLOGIE

Le terme « Opioïde » a une visée pharmacologique : il définit toutes les substances se comportant en ligand aux récepteurs éponymes impliqués dans ce système. Il comprend donc entre autre les opiacés

1. Le système opioïde

1.1 Recépteurs

On retient 4 types de récepteurs aux opioïdes classés en fonction de leur affinité avec les opioïdes, leur localisation ainsi que leur structure moléculaire :

- Les récepteurs μ (mu pour morphine) ayant une forte affinité avec la β -endorphine endogène. (sous type 1 et 2)
- Les récepteurs δ (delta pour DALD-enképhaline) ayant une forte affinité avec les enképhalines et la β -endorphine au niveau endogène. (sous type 1 et 2)
- Les récepteurs κ (kappa pour Kétocyclazine) ayant une forte affinité avec les dynorphines au niveau endogène.
- ORL1 (pour Opioid Receptor Like 1) ayant une affinité pour la nociceptine et l'orphanine

Le récepteur μ est le médiateur principal de l'action des opioïdes alors que δ et κ agissent par modulation de l'action sur les récepteurs μ .

On retrouve des récepteurs opioïdes principalement au sein du système de la récompense, du système de la transmission de la douleur, des voies nigrostriales, de l'amygdale, de l'hypothalamus et de l'hippocampe

La localisation hétérogène des différents récepteurs

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.

1.2 Ligands

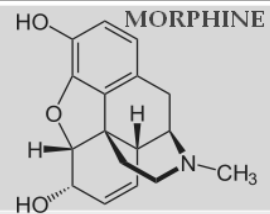
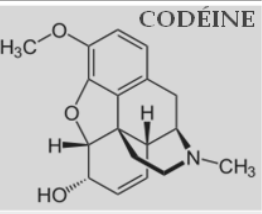
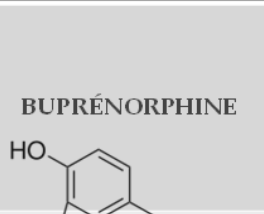
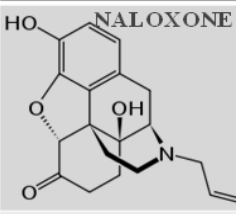
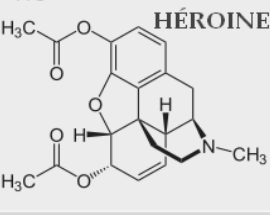
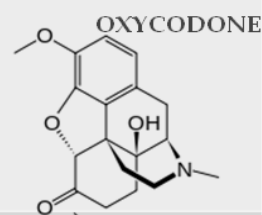

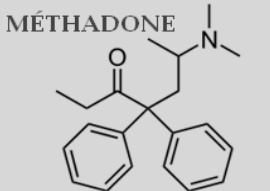
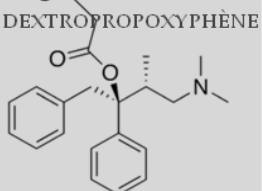
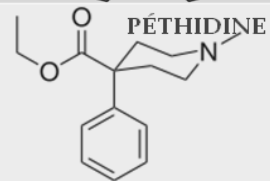
Parmi les opioïdes il existe ainsi

- 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 μ .
- 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

Ces substances comportent à la fois :

- des opioïdes exogènes naturels (les opiacés: extraits de l'opium), synthétiques (ex : méthadone) et héli-synthétiques (ex : héroïne)
- des opioïdes endogènes dont la nature peptidique et les effets sont similaires sans y être chimiquement apparentés

Figure 2: Principaux opioïdes

Structure de base	Agonistes forts	Agonistes mineurs à modérés	Agonistes Antagonistes mixtes	Antagonistes
PHÉNANTHRÈNES	MORPHINE 	CODÉINE 	BUPRÉNORPHINE 	NALOXONE 
	HÉROÏNE 	OXYCODONE 		NALTREXONE 
PHÉNYL-HEPTYLAMINES	MÉTHADONE 	DEXTROPROPOXYPHÈNE 		
PHÉNYL-PIPERIDINES	PÉTHIDINE 			

2. Pharmacodynamie⁷

Tableau 1: Principaux opiacés et données pharmacologiques

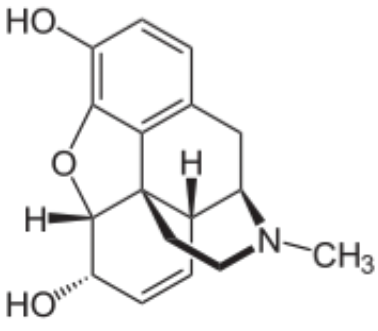
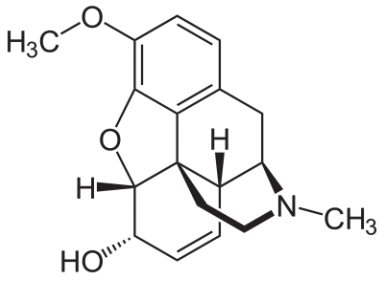
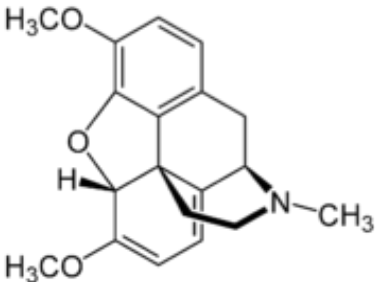
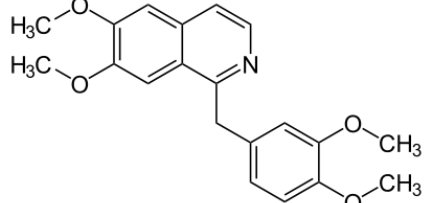
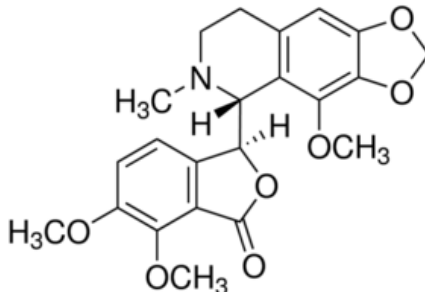
Morphine		<p>Alcaloïde de l'opium ayant une action agoniste morphinique</p> <p>On en trouve 10-17% dans l'opium Analgésique opiacé naturel</p> <p>Durée d'action : 4-5 heures ou 6-10 heures en forme retard</p> <p>Élimination : 3 heures (pour toutes les formes)</p> <p>Dose minimale mortelle : 25mg intraveineuse 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 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 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 et données pharmacologiques

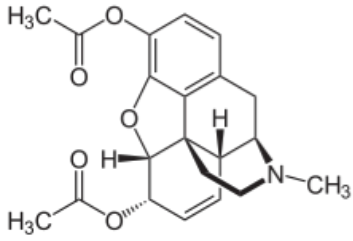
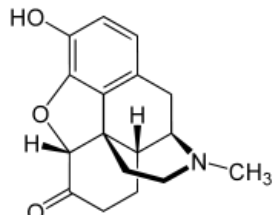
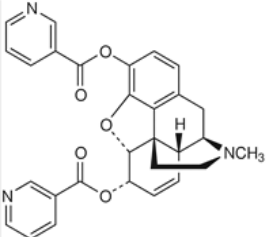
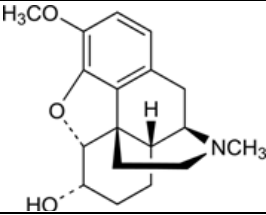
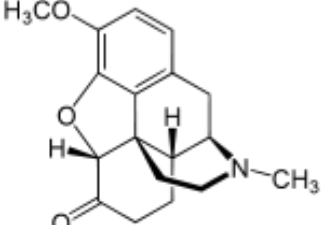
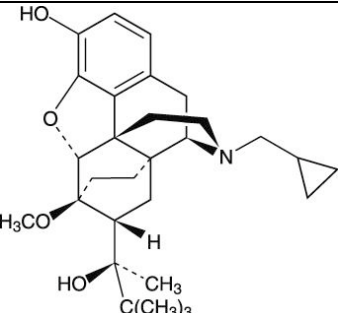
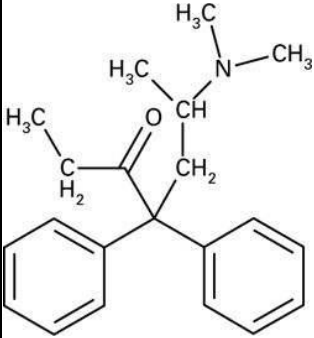
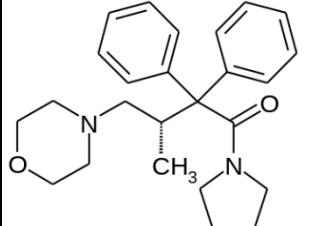
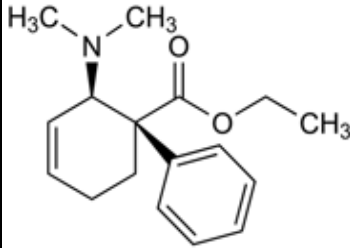
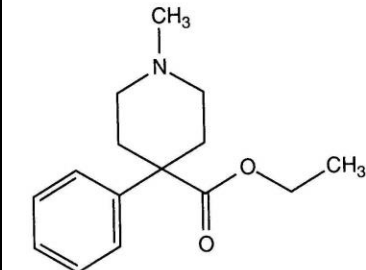
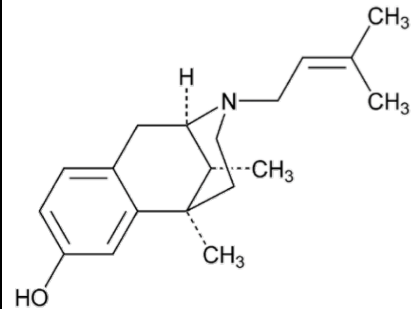
<p>Héroïne ou Diamorphine</p>		<p>Analgésique obtenu par acétylation de la morphine</p> <p>Durée d'action : 4-5 heures</p> <p>Élimination : 0-5 heures</p> <p>Dose minimale mortelle : 25mg intraveineuse</p>
<p>Hydromorphone</p>		<p>Analgésique</p> <p>Durée d'action : 4-5 heures</p> <p>Élimination : 2-5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

Tableau 3: Principaux opioïdes synthétiques et données pharmacologiques

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

III. Aspect Clinique⁸

1. Effets centraux (Système Nerveux Central : SNC)

1.1 Analgésie

Les opioïdes agissent de manière simultanée sur les composants sensoriels (physiques) et émotionnels de la douleur (psychique). Ils agissent sur les douleurs aiguës et chroniques de manière globale dans l'organisme.

Tableau 4: Action des récepteurs opioïdes sur l'analgésie⁹

RECEPTEUR	ACTION AGONISTE	ACTION ANTAGONISTE
μ	Analgésie efficacité dans la majorité des modèles de douleur inflammatoire Dépression respiratoire, constipation, récompense, perturbation du système immunitaire, augmentation de la locomotion	Hyperalgésie Aversion Récompense réduite liée à l'alcool, THC et nicotine Réduction du comportement d'attachement
δ	Analgésie, mais faible ou absente sauf externalisation induite (par morphine ou inflammation) Convulsions, antidépresseur/anxiolytique, altération de la mobilité intestinale	Hyperalgésie dans les modèles de douleur inflammatoire chronique Moins de tolérance à l'analgésie morphinique Anxiété accrue, consommation d'alcool et dépression
κ	Analgésie faible, effets hallucinogène et catatonique potentiels Effet aversif, catatonie, hallucinations, hyperthermie	Antagoniste bloque l'analgésie liée au stress Augmentation de la sensibilité à une douleur viscérale chimique Blocage de l'immobilité liée au stress
ORL1	Bloque l'analgésie opioïde et celle liée au stress Analgésique Anxiolytique ; altération de la mémoire et de l'apprentissage	Hyperalgésie à la suite d'une stimulation nociceptive chronique Réponses adaptatives auditives, mémorisation et apprentissage augmentés ; effet antidépresseur

1.2 Euphorie

Ils entraînent la sensation d'« Ivresse » morphinique s'accompagnant d'un « rush » très puissante si ils sont administrés par voie IV (Intra-Veineuse). Cela se traduit par un bien-être et une diminution de l'anxiété. C'est en grande partie à l'origine de l'abus de substances opioïde.

1.3 Sédation

C'est dose dépendant et à forte dose cela peut entraîner des convulsions, de la stupeur, voire un coma.

1.4 Dépression respiratoire

Diminue l'activité respiratoire (dose-dépendant) au niveau du centre respiratoire et diminue également la sensibilité au CO₂ et à l'hypoxie ce qui peut entraîner une acidose respiratoire. Ils diminuent également le réflexe tussif.

1.5 Myosis

Signe caractéristique non soumis à la tolérance qui est donc un bon marqueur d'imprégnation aux opioïdes.

2. Effets périphériques

2.1 Appareil cardiovasculaire

Hypotension, bradycardie, syncope, accélération de la fréquence cardiaque

2.2 Appareil digestif

Vomissement, constipation

2.3 Appareil respiratoire

Dépression respiratoire, inhibition de la toux

2.4 Appareil ophtalmique

Myosis

DEUXIEME PARTIE : PHARMACODEPENDANCE

L'usage de substances psychoactives peuvent entraîner un syndrome de « dépendance »³ après consommation répétée (entraînant des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques)

La dépendance est définie actuellement comme «un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités.»¹⁰ par la 10^e Révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10).

Pour les opiacés, cette pharmacodépendance est assimilée à la « toxicomanie » (du grec : *toxikon*, « poison » et *mania*, « folie »).

La toxicomanie désigne une dépendance physique et/ou psychologique d'une ou plusieurs substances chimiques exogènes, généralement toxiques (analgésiques, stimulants et autres psychotropes) sans justification thérapeutique.

Elle se définit comme l'« habitude de consommer de façon régulière et importante des substances capables d'engendrer un état de dépendance physique et/ou psychique.

Cette pharmacodépendance aux opioïdes est donc marquée par un « abus de substances psychoactives », associé un trouble addictif(ici les opioïdes).

I. ADDICTION

1. Déterminer un trouble addictif

Plusieurs outils, organismes et références internationales¹¹ et nationales permettent de catégoriser un trouble addictif.

1.1 DSM-V

Aux États-Unis, la référence est le DSM-V⁴, établie par l'American Psychiatry Association (APA) qui est fréquemment revue.

Actuellement dans la 5^{ème} édition c'est la référence historiquement prédominante qui est toujours utilisée bien sûr aux USA mais aussi en Europe.

³ En 1964, un Comité d'experts de l'OMS a introduit le terme de «dépendance» en remplacement des termes d'«addiction » et d'«accoutumance».

⁴ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

Les 11 Critères diagnostics du DSM V

- 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 »⁵ 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)

Le taux d'addiction est alors défini en fonction du score obtenu en fonction de ces critères :

- Score < 2 = Pas d'addiction
- Score entre 2 et 3 = addiction légère
- Score entre 4 et 5 = addiction modérée
- Score > 6 = addiction sévère

⁵ de l'américain "désir ardent", "appétit insatiable"). Désir irrépressible et violent d'utiliser une drogue addictive (héroïne, et surtout psychostimulants comme la cocaïne, le crack ou les amphétamines), surgissant parfois longtemps après le sevrage et une période d'abstinence prolongée.⁵⁷

La IVème édition présentait une hiérarchisation des conduites par grade (Usage, usage nocif, dépendance) qui a disparu au profit de cette classification qui classe simplement les troubles addictifs liés à l'usage pouvant survenir dès usage.

1.2 CIM-10

En France et en Europe la référence est actuellement la CIM-10, établie par l'OMS⁶)

Les 6 critères de la CIM 10 :

- 1 : Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- 2 : Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation)
- 3 : Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- 4 : Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré
- 5 : Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets
- 6 : Poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives

3 des manifestations précédentes doivent avoir été présentes en même temps, au cours de la dernière année pour établir avec certitude un trouble addictif.

2. Expliquer un trouble addictif

La quasi-totalité des troubles addictifs s'explique de manière multifactorielle, pour les produits à haut risque addictif comme les opioïdes c'est encore plus marqué.¹²

2.1 Facteurs liés à l'individu

2.1.1 Génétiques

De nombreuses études ont montré une préposition aux troubles addictifs.

En raison du manque de données humaines et du caractère hautement multifactoriel de ces troubles il n'y a pour l'instant pas de consensus définitif.⁷

Toutefois il a été isolé des gènes impliqués dans la prédisposition aux troubles addictifs dans sa globalité ainsi qu'à des substances spécifiques, dont les opioïdes.

⁶ OMS = Organisation Mondiale de la Santé = WHO

⁷ Une étude récente (2019) a montré qu'il y avait au moins 400 locations génomiques et au moins 566 variantes impliquées dans les troubles addictifs chez l'Homme⁵⁸

D'autres gènes auront également un impact indirect forte sur cette prédisposition, notamment ceux influant sur la neuro-transmission, la neuro-anatomie (lors du développement) et le tempérament des individus.

A ce jour la part génétique dans le risque de développer un trouble addictif est estimée à environ 50%.^{13 14 15}

2.1.2 Neuro-biologiques

Le cortex préfrontal, l'amygdale, le striatum et l'hippocampe sont des zones fondamentales dans le mécanisme des troubles addictifs, notamment impliqués dans le circuit de la récompense et le circuit des habitudes.

La répartition des récepteurs (dopamine, sérotonine, opioïdes...) et le mappage des circuits de neuro-transmetteurs ont de forte variations inter-individuelles.

La vulnérabilité à l'environnement dépend également de ces facteurs hautement variables entres individus.^{16 17 18}

De plus les substances opioïdes administrées de manière chronique vont à leur tour perturber ces systèmes.

2.1.3 Neuro-psychologiques

Globalement le contrôle cortical est altéré ce qui se traduit par une réaction émotionnelle inadaptée entraînant une surexpression du sentiment de besoin et une diminution des mécanismes de rationalisation et de contrôle.¹⁹

Plus spécifiquement c'est expliqué par un dérèglement des systèmes dopaminergique, glutamatergique, opioïde, cannabinoïde, GABAergique, noradrénergique, sérotoninergique qui renvoie donc aux facteurs neuro-biologiques.¹²

Chez un sujet avec un trouble addictif, l'aspect le plus facilement identifiable cliniquement est un déséquilibre entre le circuit de la récompense, de la mémoire et de la motivation. (cela s'explique également par certains facteurs génétiques et neuro-biologique comme vu précédemment).

Le système de la récompense, aussi appelé système mesocorticolimbique, implique un ensemble de neurones dopaminergiques et va réguler les réponses émotionnelles du manque et du besoin.^{20 21 22}

C'est lui qui est responsable de la recherche compulsive de « drogue ».⁸

⁸ Au sens large : opiacés, tabac, jeu...

2.2 Facteurs liés à l'environnement

2.2.1 Proches & pairs

L'un des facteurs déterminants sont les premières expériences associées à une substance. Les interactions familiales et l'éducation pendant l'enfance vont façonner notre gestion du stress pour l'âge adulte.

Des études ont montré que des abus notamment sexuels étaient un facteur clé de troubles addictifs à l'âge adulte. Une consommation de substance parentale était également un élément prédictif fort sur la consommation future d'un individu.²³

L'exposition à des substances addictives va favoriser leur prise, surtout quand la pression de l'entourage est importante.

2.2.2 Media

La prédominance dans les réseaux sociaux de gens avec une vie « parfaite » peut atteindre fortement l'estime de soi d'individus en situation précaire ou de souffrance.

De plus l'exposition permanente dans les séries, films, chansons à diverses substances tend à banaliser certaines pratiques.

2.2.3 Culture

Certaines communautés ont des pratiques admises qui peuvent avoir un fort impact sur la relation avec certaines substances ou comportements.

Cela est valable pour des cultes religieux, des zones géographiques particulière...

Que ça soit par conformisme ou par opposition elles peuvent expliquer certaines conduites chez un individu surtout si il y a été exposé dès l'enfance.

2.3 Facteurs liés à la substance

2.3.1 Spécificités de la dépendance aux opioïdes

Les opioïdes ont un des potentiels addictifs les plus élevés parmi toutes les substances connues. Ce sont des substances psycho-actives puissantes se liant à des récepteurs endogènes très représentés dans le SNC qui induisent une dépendance à la fois physique et psychique.

Cette dépendance se marque comme un état d'adaptation à la drogue qui s'accompagne d'une tolérance et s'exprime par l'apparition d'un syndrome de manque lors du sevrage.

- Tolérance :

Diminution progressive des effets par désensibilisation des récepteurs lors de prise chronique. Cela vaut pour les effets psychiques mais aussi physiques.

- Sevrage :

Le syndrome de sevrage aux opiacés s'accompagne au niveau physique de rhinorrhée, de larmoiements, douleurs musculaires, frissons, piloérection, de crampes musculaires et abdominales. Il peut s'accompagner de convulsions, tachycardie, hypotension, mydriase.

Aux signes physiques, s'ajoutent des symptômes psychiques : anxiété, irritabilité, recherche compulsive de produits, troubles du sommeil, dépression. Le comportement de recherche compulsive est très marqué et persiste après la diminution des symptômes physiques. ⁸

- Dynamique Psychique

Cette dépendance psychique s'inscrit dans une dynamique en 3 étapes :

- ➔ « Lune de miel » : phase paradoxale avec d'une part les effets physiques négatifs (nausées, vomissements...) et d'autre part les effets psychiques positifs (analgésie, sensation de bien-être, de « shoot initial » action anxiolytique...)
- ➔ Tentative de gestion de la dépendance : l'individu qui a poursuivi la prise va commencer à expérimenter la sensation de manque et tenter de la gérer
- ➔ « Lune de fiel » : l'individu devient incapable de gérer sa consommation, la sensation de bien-être associée à la prise s'estompe et il va avoir pour seule préoccupation de ne pas se retrouver en sensation de manque. ²⁴

3. Complications d'un trouble addictif aux opioïdes

Si l'origine du trouble est multifactorielle, les complications le sont d'autant plus. Elles sont associées à des comorbidités au plan socio-culturel, psychiques et somatiques. Certains outils sont utiles dans leur approche.

3.1 Co-Morbidités

3.1.1 Socio-culturelles

Un individu avec une addiction sévère n'aura plus d'autre occupation que de sortir de l'état de manque.

Rapidement sa vie sociale en est impactée.

Son temps et son argent sont employés dans la gestion de son état ce qui entraîne

- Désinsertion professionnelle : l'individu n'est plus capable d'avoir un emploi
- Désinsertion sociale : l'individu perd ses droits sociaux, son logement, sa famille.
- Désinsertion sociétale : l'individu peut vite avoir recours à la criminalité pour obtenir ce dont il a besoin (vol, trafic...)

L'individu se retrouve donc rapidement isolé sans personne de confiance autour de lui.

3.1.2 Psychiques

Que ça soit due aux opioïdes ou à sa situation, des troubles psychiques apparaissent rapidement :

- Anxiété
- Trouble de l'humeur (État anxio-dépressif voir bipolarité)
- Insomnies
- Trouble de la personnalité et du comportement

3.1.3 Somatiques

- Complications liées à l'hygiéno-diététique :
Carences alimentaires, maladies chroniques.
Pathologies cutanées, dentaires, sexuelles (hygiène)

- Complications liées au mode d'administration :
La voie intra-veineuse même si beaucoup moins fréquente aujourd'hui apporte son lot de complications supplémentaires notamment les infections comme les IST et endocardites.

- Complications liées au produit :
Dégradation de l'état physique général (renforcé par les troubles hygiéno-diététiques)
Pneumopathies (dû à la fois au produit et au mode d'administration : inhalation)

Overdose aux opioïdes

Elle est caractérisée par une triade de symptômes

Myosis, Inconscience, dépression respiratoire.

12 respirations par minute ou moins est un signe clinique spécifique d'une intoxication aux opiacés chez un sujet éveillé.

La dépression respiratoire évolue rapidement vers la mort, le coma, ou des dégâts cérébraux permanents de l'individu.

La polyconsommation actuelle, notamment l'association des opioïdes avec de l'alcool et/ou des sédatifs (benzodiazépines ++++) majore fortement le risque d'issue fatale. ²⁵

3.2 Opioid Risk Tool ²²

Outil intéressant qui permet d'évaluer en moins d'une minute les sujets à risque de trouble addictif aux opioïdes prescrits.⁹

Il a été révisé et validé en 2019 aboutissant à une version simplifiée tout aussi efficace particulièrement utile à l'initiation d'un traitement par opioïde.

Le score obtenu permet d'évaluer si l'individu présente un risque d'abus de substances opioïdes faible (< 3), modéré (entre 4 et 7) ou important (> 8).

Ces risques sont classifiés selon le DSM-V.

⁹ Outil qui est donc inutilisable pour l'Héroïne ou les autres opioïdes illicites.

Tableau 5: Opioid Risk Tool

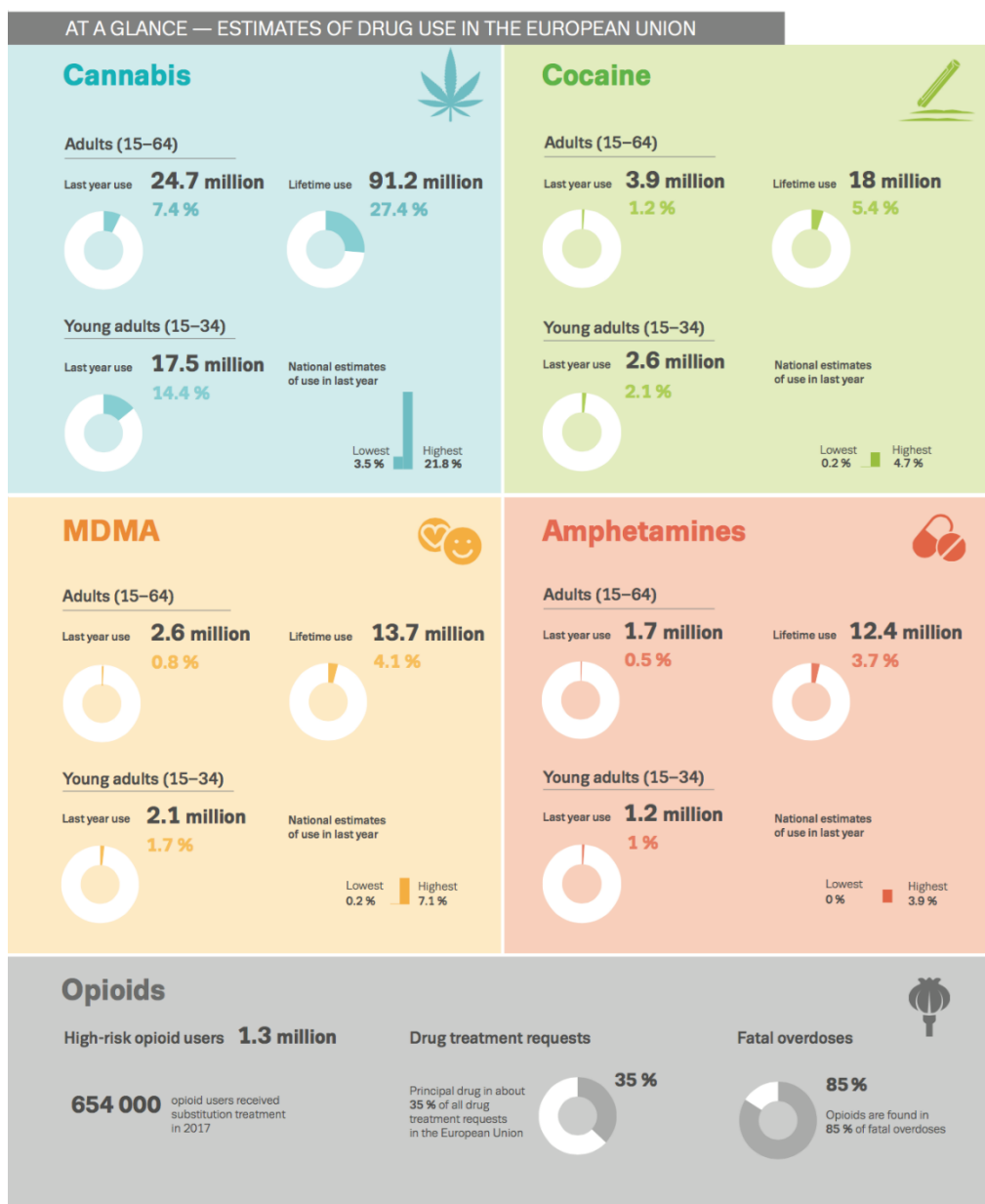
	HOMME	FEMME
HISTORIQUE FAMILIAL D'ABUS DE SUBSTANCES		
<i>Alcool</i>	1	3
<i>Drogues illicites</i>	2	3
<i>Drogues licites</i>	4	4
HISTORIQUE PERSONNEL D'ABUS DE SUBSTANCES		
<i>Alcool</i>	3	3
<i>Drogues illicites</i>	4	4
<i>Drogues licites</i>	5	5
ÂGE ENTRE 16 ET 45 ANS	1	1
TROUBLE PSYCHOLOGIQUE		
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Trouble du déficit de l'attention</i> - <i>Trouble Obsessionnel Compulsif</i> - <i>Trouble Bipolaire</i> - <i>Schizophrénie</i> 	2	2
<i>Dépression</i>	1	1
SCORE		

II. SITUATION ACTUELLE

Les troubles addictifs aux opioïdes sont un problème d'ampleur internationale en constante évolution.

La situation européenne du trouble addictif aux opioïdes par rapport aux autres substances psychoactives est très bien imagée par cette figure de l'OEDT²⁶

Figure 3: Estimation de la consommation de drogues en Europe



85% des décès liés à la drogue impliquent des opioïdes.

1. Europe

1.1. Épidémiologie

1.1.1. Consommation

Pendant longtemps la consommation d'héroïne par voie IV a constitué le phénomène majeur dans le monde et dans l'Europe.

Aujourd'hui la situation de cette pratique a diminué en Europe d'environ 40% au cours de la dernière décennie.

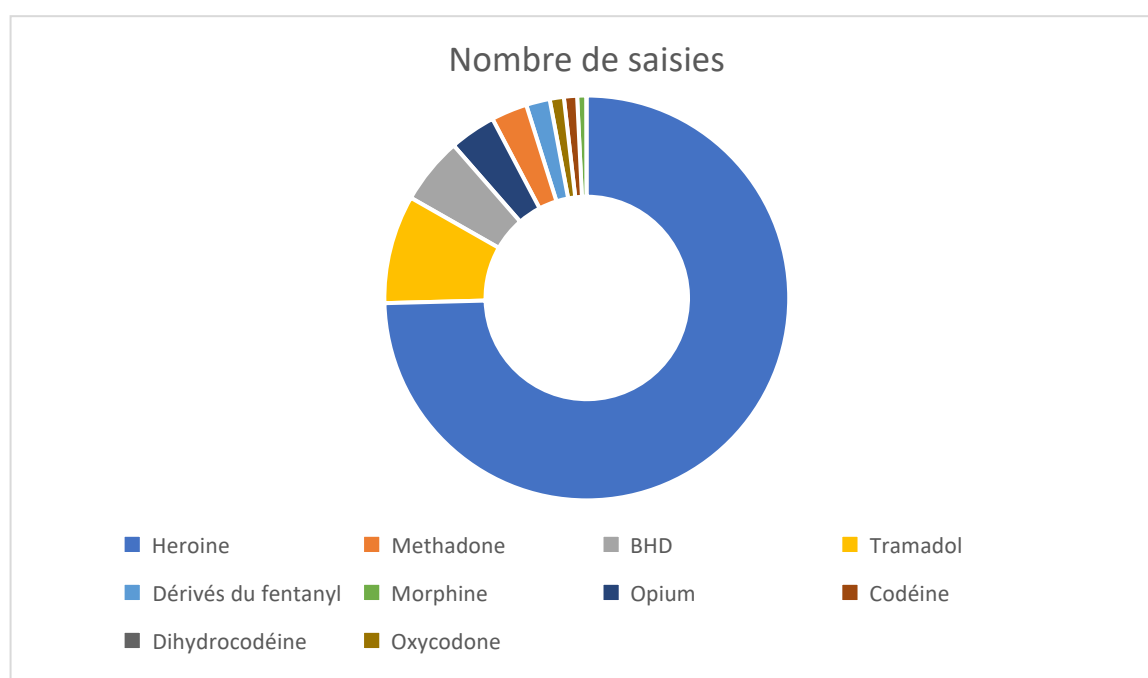
(Aux États-Unis le problème majeur repose actuellement sur les opioïdes de synthèse dont (surtout) ceux prescrits, ce qui laisse envisager la possibilité d'une même évolution en Europe²⁶)

On note une augmentation des quantités saisies d'héroïne et autres opioïdes avec une situation en 2017 décrite dans le tableau suivant

Tableau 6: Saisie de substances opioïdes en 2017 en Europe selon EMCDDA

Opioides	Nombre de saisies	Nombre de pays
Heroïne	37000	30
Methadone	1428	18
BHD	2649	17
Tramadol	4290	11
Dérivés du fentanyl	940 (2291 patches)	13
Morphine	358	13
Opium	1837	17
Codéine	522	8
Dihydrocodéine	21	4

Figure 4: Saisies selon substance en Europe



Depuis 2009, 49 nouveaux opioïdes de synthèse ont été détectés sur le marché européen des drogues et 11 de ces substances ont été signalées pour la première fois en 2018. Ce sont à 70% des dérivés du fentanyl.

En 2017 elles représentent 1300 saisies ce qui en fait un point d'intérêt majeur à surveiller dans les années à venir.

En l'état actuel l'héroïne est l'opioïde le plus retrouvé, il ne représente en revanche que 4% du pool de drogues saisies en 2017 (comparé au cannabis qui totalise 72% des saisies).

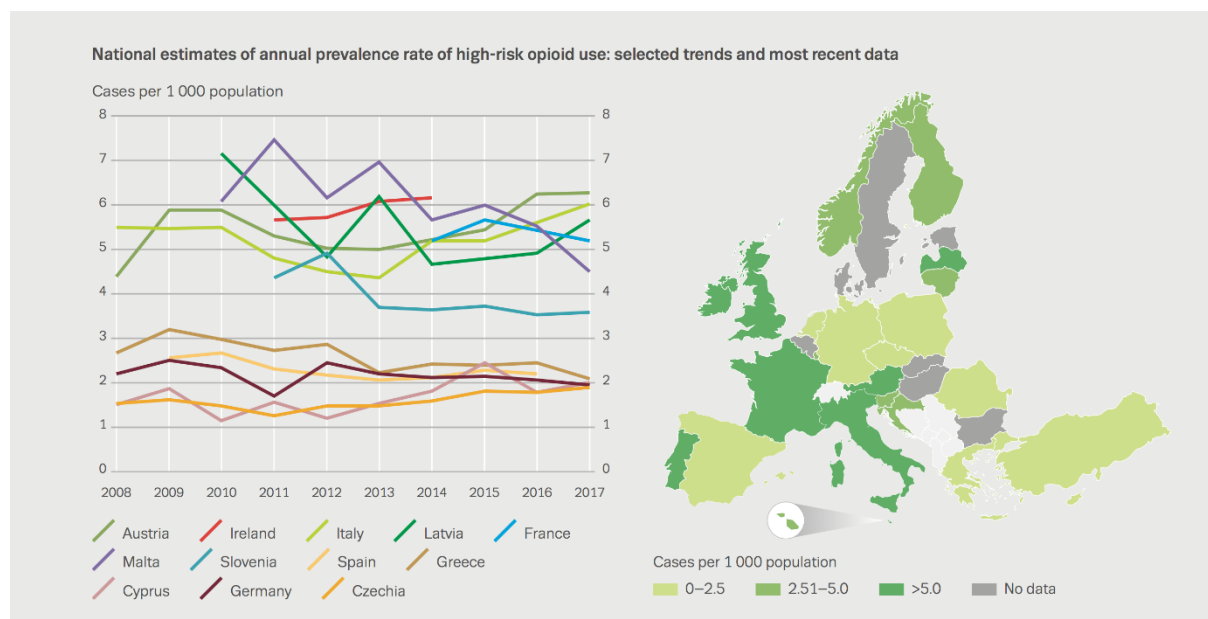
L'UE totalise en revanche 654000 usagers d'opioïdes à problèmes.¹⁰ Et si le nombre a diminué de 2010 à 2015 il a augmenté en 2017 de 4%.

1.1.2. Mortalité

Malgré cela comme décrit précédemment les opioïdes sont impliqués dans 85% des décès liés aux drogues. (sur 8799 décès au total soit 7480 décès en 2017 en Europe lié aux opioïdes)²⁶

« L'usage problématique d'opioïdes »¹¹ représente une part non négligeable de la population : prévalence de 0,4% de la population de l'UE soit 1,3 millions de personnes (adultes âgés de 15 à 64 ans)

Figure 5: Répartition nationale de la prévalence d'usagers problématiques d'opioïdes en Europe en 2017



Ces proportions varient grandement entre pays mais la France est parmi les 5 pays de l'UE regroupant le plus d'usagers problématiques. (le 4ème suivant la figure ci-dessus)

¹⁰ Selon le recueil de données de l'EMCDDA cela représente les individus ayant déjà reçu un traitement de substitution

¹¹ avec abus de substances opioïdes ou pharmacodépendance, comme décrit en partie 2

1.2. Moyens de lutte mis en œuvre

Près de la moitié des 30 pays suivis par l'EMCDDA disposent désormais de stratégies nationales de lutte antidrogue qui portent sur différentes combinaisons de problématiques. Ces outils de planification sont utilisés par les gouvernements pour mettre au point leur approche globale et leurs réponses spécifiques aux différents défis sanitaires, sociaux et sécuritaires que posent les problèmes de drogues.²⁶

Globalement selon le plan européen 2017-2022 ces moyens s'axent sur :

- Une approche environnementale du problème
- L'emploi de nouvelles technologies
- Traiter les usagers en ambulatoire
- Favoriser l'auto-orientation
- Améliorer la prise en charge des traitements de substitution
- Diminuer la survenue de problèmes aigus liés aux drogues¹²
- Surveiller l'apparition de nouvelles drogues¹³
- Diminuer la survenue de problèmes chroniques
- Intervenir dans la population carcérale¹⁴

L'accent est particulièrement mis sur la mise à disposition de Naloxone destinée à une administration à domicile. Des programmes sont opérationnels dans 10 pays de l'UE (dont la France).

¹² Notamment les surdoses ou la naloxone joue un rôle clef dans la survie

¹³ Dérivées du fentanyl notamment, ex : Cyclopropylfentanyl, Méthoxyacétylfentanyl

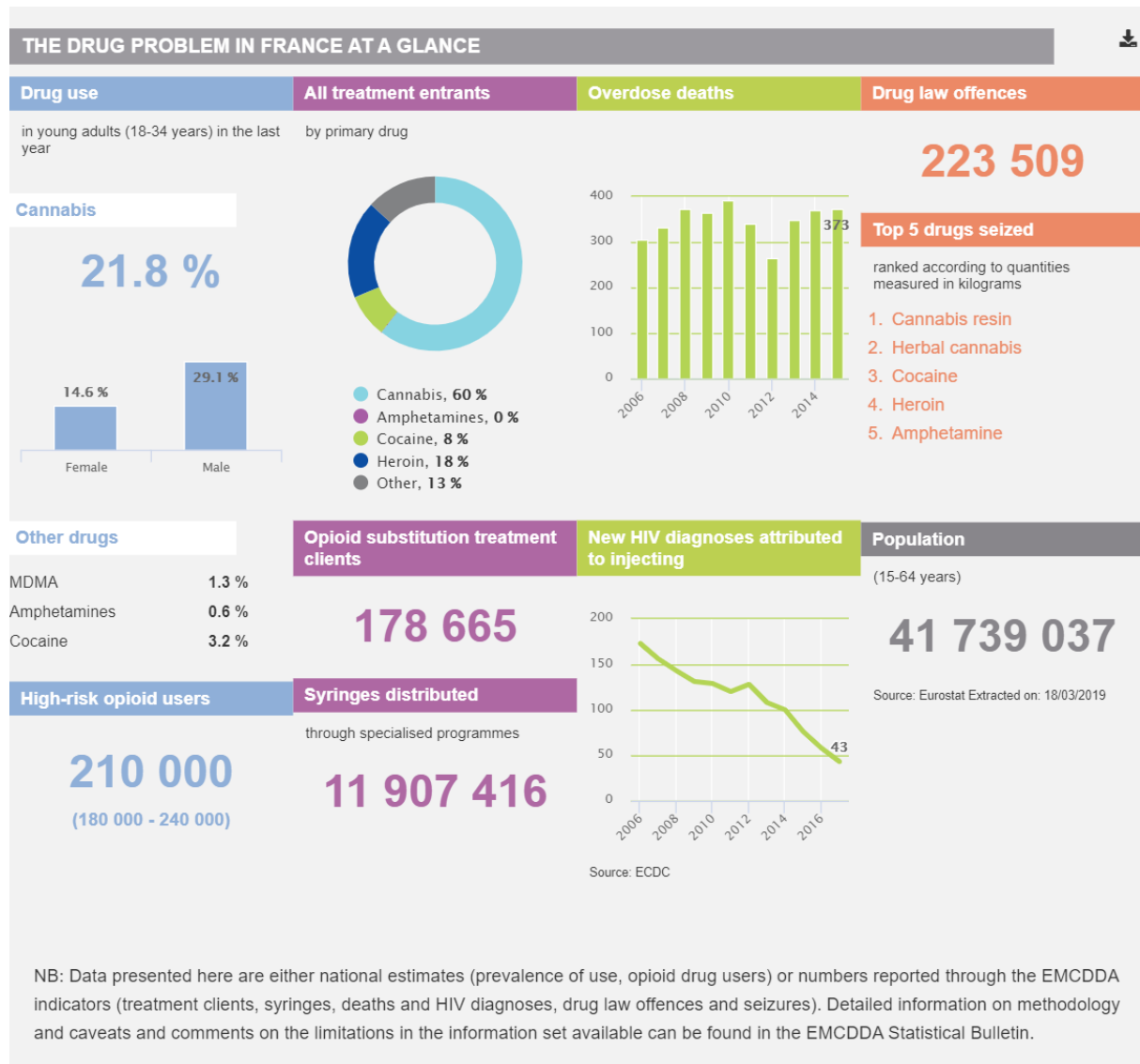
¹⁴ Rôle qui incombe majoritairement au CSAPA en France. En Europe 28 pays ont autorisé le traitement de substitution en prison mais il ne peut y être initié que dans 24.

2. France

2.1. Épidémiologie

Situation en France en un coup d'œil (EMCDDA) :

Figure 6: Les problèmes de drogue en France en 1 coup d'œil en 2017



NB: Data presented here are either national estimates (prevalence of use, opioid drug users) or numbers reported through the EMCDDA indicators (treatment clients, syringes, deaths and HIV diagnoses, drug law offences and seizures). Detailed information on methodology and caveats and comments on the limitations in the information set available can be found in the EMCDDA Statistical Bulletin.

2.1.1. Consommation

Tableau 7: Consommation d'opioïdes en France en 2017

Opioïdes en France (2017) - EMCDDA			
	Données Nationales	Min.	Max.
Usagers "problématiques" ¹⁵	0,52%	0.04	0,84
Tout patient admis en traitement	27.3% (8674)	3.99	93.45
Tout patient admis en traitement pour la première fois	13.7% (959)	1.8	87.36
Quantité héroïne saisie (kg)	658	0.01	17 385.18
Nombre de saisies d'héroïne	4 544	2	12 932
Pureté — héroïne (valeurs minimum et maximum)	0 – 72%	0	91
Prix par kg (EUR) (valeurs minimum et maximum)	20 - 70	5	200

On rappelle qu'un taux de 0,5% d'usagers « problématiques » de substances opioïdes place la France dans les 5 pays d'UE en recensant le plus.

11500 hospitalisations d'urgence ont d'ailleurs été attribuées aux drogues en 2015 dont 25% liés aux opioïdes. (soit 2875)

La France a l'avantage de présenter un réseau organisé et spécialisé pour l'addictovigilance (seul en Europe) permettant la mise en place d'un système de surveillance décrivant l'usage des médicaments de substitution aux opiacés rendant une image concrète des problèmes rencontrés par les professionnels de santé et les patients en soin d'addictologie.

En France on recense 3854 patients sous protocole de substitution dont 2655 sous methadone (68%), 1094 sous buprénorphine (27%) et le reste principalement sous naloxone (4%) et Skenan® (<1%).²⁷

2.1.2. Mortalité

Pour évaluer la mortalité associée aux opioïdes il y a en France un registre général Cépидic et une enquête spécifique DRAMES depuis 2002.

L'enquête DRAMES est une enquête coordonnée par l'ANSM et le Centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP) de Grenoble.

De manière annuelle il recueille les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives en excluant les accidents mortels de la circulation liés à la prise d'une de ces substances et les suicides médicamenteux.

On estime à environ 25% la surestimation et à 30% la sous-estimation de ces données.

¹⁵ À haut risque de troubles aigus liés aux opioïdes (overdose)

En 2015 on recense 343 décès directement liés à la prise de substance soit une incidence de 7 décès par million d'habitants (parmi les plus faibles d'Europe). On retrouve des opioïdes dans 86% des décès impliquant des substances.

Parmi ces 343, 105 décès sont liés à la méthadone (30%) et 36 liés à la buprénorphine (10%). En comparant ces données avec le nombre de patients traités pour ces substances on trouve une incidence de 2/1000 décès directement liés à la méthadone et de 0,3/1000 pour la buprénorphine.

L'incidence des décès directement liés à la méthadone est donc 6 fois plus importante que la buprénorphine.²⁸

En 2016 ces résultats sont en augmentation

406 décès sont directement liés à la prise de substances dont 148 liés à la méthadone (incidence 2,7/1000) et 42 liés à la buprénorphine (incidence 0,38/1000). Avec 7 fois plus d'incidence liés à la méthadone.²⁹

Ces chiffres concernant des produits licites montrent l'importance de mieux préparer les patients à la survenue de troubles aigus liés à l'abus de substances opioïdes et en particulier l'overdose.

2.2. Moyens de lutte mis en œuvre

Ces moyens se basent sur les plans européens et nationaux qui se basent eux même sur les études de l'EMCDDA, l'OMS, les données françaises (enquête DRAME, registre OPPIDUM) décrites dans la suite de cet ouvrage. Ils représentent un investissement de l'ordre de 0,1% du PIB.³⁰

De nombreux plans sont mis en place en ce moment pour élargir la distribution d'une forme de Naloxone administrable au domicile pour prévenir l'issue fatale des très nombreux accidents liés à l'abus de substances opioïdes (overdose).

3. Corse

La corse est une île de moins de 330 000 habitants avec une zone rurale très étendue.

Il y a peu de données spécifiques disponibles.

En revanche on peut extrapoler à partir de données des rapports d'activité des CSAPA, des indicateurs socio-sanitaires et des données des services de sécurité.³¹

3.1 Estimation de l'expérimentation à 17 ans

En 2014 on estime en Corse entre 0,5 (pour les femmes) et 1% (pour les hommes) l'expérimentation d'héroïne à 17 ans, ce qui est comparable à la moyenne métropolitaine de 1%.³²

En 2005 elle était de 2% en Corse contre 0,8% pour la France métropolitaine.

Il semblerait donc il y avoir une inversion de cette évolution entre la Corse et la France métropolitaine toutefois l'échantillon étant beaucoup plus réduit en corse il convient d'être prudent.

3.2 Estimation de la consommation

3.2.1 Héroïne :

Si on s'intéresse aux ventes de stéribox en 2011 afin d'extrapoler sur la consommation d'héroïne elles sont similaires en Corse et en France métropolitaine : 6,7 en Corse contre 6,6 en France métropolitaine pour 100 habitants, sur un échantillon de 20 à 59 ans.

3.2.2 Méthadone

Pour la méthadone en revanche selon des données du Laboratoire Bouchara-Recordati en 2015 on a une estimation de :

- Corse : 214,5/100000 habitants de 20 à 59 ans
- France métropolitaine : 153,4/100000 habitants de 20 à 59 ans

3.2.3 Consommation indéterminée

- Données CSAPA : En se référant aux nombre de consultations en CSAPA pour un problème d'opiacé ou de stimulant on est 21,5 pour 10000 habitants en Corse contre 17,6 en France métropolitaine. (échantillon de 20 à 59 ans)
- Interpellations pour usage d'héroïne, cocaïne ou ecstasy en 2010 : 11,1 pour 10000 habitants en Corse contre 3,3 en France métropolitaine. (échantillon de 20 à 59 ans)

3.3 Données des services de sécurité

Au cours des 10 dernières années c'est en 2012 que le nombre de saisies d'héroïne était le plus élevé en Corse avec 3,1 kg contre 0,2 kg en 2016, on constate donc une régression.

Si on s'intéresse au prix du marché de l'héroïne il est de 35€ le gramme sur le continent Français contre 100€ le « pochon » (soit entre 0,7 et 0,8g) à Ajaccio.

Ces données soulignent l'imprégnation des pratiques de consommation de produits opioïdes dans le paysage Corse et soulignent l'importance des démarches de prise en charge dans une optique de Santé Publique.

III. PRISE EN CHARGE

Cette problématique est gérée et coordonnée par un ensemble de structures référentes et de réseaux.

1. Organismes référents

1.1 Au niveau international

1.1.1 OMS

L'OMS est la seule organisation dont la compétence s'étend à l'ensemble des substances psychoactives, licites ou non.

Son mandat concerne l'évaluation des substances psychoactives ainsi que la prévention et la réduction :

- des effets nocifs de l'utilisation de substances psychoactives
- de la demande s'agissant de l'usage non médical de substances psychoactives

En 2000, le Département Abus de substances psychoactives a rejoint le Département Santé mentale.³³

1.1.2 Commission Européenne

C'est elle qui va coordonner la politique anti-drogue en collaboration avec l'UNODC¹⁶, l'INCB¹⁷, l'ONUSIDA, l'OMS, le Conseil Européen et l'Organisme Mondial des Douanes.

Le dernier plan en date est le « PLAN D'ACTION ANTIDROGUE DE L'UE (2017-2020) »³⁴ (voir annexes.).

Il intervient sur de nombreux points comme la gestion des abus de substance addictives dont elle met en place les bonnes pratiques.

Cela inclue la couverture des programmes de traitement de substitution aux opioïdes parmi les personnes dépendantes de ces substances.

Ces programmes mettent l'accent sur une réduction des morts liées à la drogue en donnant accès aux formes pharmaceutiques autorisées de médicaments contenant de la naloxone qui sont spécifiquement homologués pour le traitement des symptômes liés à l'overdose d'opioïdes par des non-professionnels formés, en l'absence de professionnels de santé.

Ces données sont appuyées par l'OEDT (EMCDDA).¹⁸

¹⁶ United Nation Office On Drugs and Crime

¹⁷ International Narcotic Control Board

¹⁸ Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies = European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction

1.2 En France

1.2.1 MILDECA

En France la MILDECA¹⁹ (créée en 1982) est l'organisme référent pour la gestion des troubles addictifs et c'est elle qui en coordonne la politique interministérielle.

Elle se base sur les données scientifiques, médicales légales et politiques actuelles.

Elle finance par ailleurs 2 structures officielles: l'OFDT et la CiFAD²⁰.

1.2.2 Structures

Il y a 13 centres d'Addictovigilance : CEIP (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) répartis en France qui font le lien avec l'ANSM.

Au niveau local, les pratiques de réduction des risques liés à l'abus de substances opioïdes incombent aux CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et CAARUD (Centres d'Accueil & d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues).³⁵ Elles sont en relation directe avec les autres structures de soins non spécialisée via les Équipes de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA).

Des unités spécialisées sont également présentes en milieu carcéral qui peuvent être rattachées à des CSAPA ou des CAARUD.

Ces structures financées par l'Assurance Maladie sont situées principalement en milieu urbain des grandes agglomérations et sont équipées pour la prise en charge des individus présentant un trouble addictif de manière spécialisée. (contrairement à la médecine « de ville »)

2. Démarches clefs de la prise en charge des troubles addictifs dus à l'abus de substance opioïdes

2.1 Traitement de substitution aux opiacés

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) est une prise en charge à la fois médicale, psychologique et sociale qui vise à substituer l'opiacé (héroïne, morphine, codéine) par un opioïde prescrit, présentant moins de comorbidité.

En France 2 médicaments de substitution sont disponibles : la buprénorphine et la méthadone.³⁶

Si la prescription de la buprénorphine peut être initiée en ville (et c'est le cas à 90%) la prescription de la méthadone doit être initiée en structure spécialisée (CSAPA, CAARUD, établissement de santé) et peut être ensuite poursuivie par des médecins de ville (de préférence en réseau avec les CSAPA).

¹⁹ Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives

²⁰ Centre interministériel de Formation Anti-Drogue basé à Fort-de-France

2.1.1 Buprenorphine Haut Dosage: BHD (Subutex®)

Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants. (action agoniste/antagoniste)

Le profil agoniste/antagoniste de la substance explique l'« effet seuil »²¹ de la buprénorphine

2.1.2 BHD+Naloxone (Suboxone®)

La BHD peut être associée à la naloxone pour diminuer l'usage détourné par voie IV.

2.1.3 Méthadone

Elle partage les propriétés des autres opiacés (agoniste) mais a l'avantage d'avoir des propriétés euphorisantes très faible. (Diminution du « craving »)

En UE, 63% des individus en traitement de substitution le sont à la méthadone.²⁶

2.2 Traitement d'une overdose

Les overdoses aux opioïdes sont plus fréquentes dans certaines situations.²⁸

- Elles touche plus les hommes que les femmes
- Fréquente dans certains contextes : Sortie de prison, Sortie de cure, Reprise de consommation après une période d'abstinence, initiation de traitement.
- Polyconsommation (surtout si association d'alcool, benzodiazepines et/ou Cannabis avec la méthadone)

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

Marche à suivre lors d'une overdose :

- 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)

²¹ « effet-seuil » : au bout d'une certaine dose l'effet n'augmente plus avec la dose.

- 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) il faut pratiquer un massage cardiaque. Un défibrillateur automatisé externe (DAE) peut à défaut être utilisé (si personne non formée)
- Surveiller la victime jusqu'à l'arrivée des secours

Le décès consécutif à une overdose d'opioïdes est évitable si on applique les règles de secourisme élémentaires et si l'on administre en temps utile à la victime de la naloxone, un antagoniste opioïde.

La naloxone, qui est l'antidote à l'overdose d'opioïdes, va complètement inverser les effets de l'overdose si elle est prise à temps, ce qui en fait l'élément incontournable de la gestion des risques aigus dus à l'abus de substances opioïdes.³⁷

En pratique toutefois, seuls les secours comportant une équipe médicale peuvent disposer de cet antidote ce qui pose 2 problèmes :

- délai d'attente des secours souvent fatal
- type de secouriste : seul la présence d'un médecin dans l'équipe permet actuellement l'administration de naloxone

TROISIEME PARTIE : NALOXONE

I. Point sur la Naloxone

1. Pharmacologie

1.1. Pharmacodynamie

La naloxone est un antagoniste complet spécifique des morphinomimétiques : son affinité est 10 à 30 fois supérieure à celle de la morphine par exemple.

Elle est sans effet sur les dépressions respiratoires non liées aux opioïdes.

L'antagonisme a un mécanisme de type « compétitif » et son action a donc un effet dose dépendant³⁸ :

- A dose thérapeutique : agit exclusivement sur les récepteurs μ (μ_1 et μ_2)
- A forte dose, agit sur tous les types de récepteurs aux opiacés (μ , σ , κ) les récepteurs GABAergique et les cholinergique.

Un mécanisme compétitif agit sans modifier la nature et la réactivité de l'agoniste.

Une augmentation de la concentration d'agoniste permet donc de retrouver son action pharmacologique antérieure.

1.2. Pharmacocinétique

1.2.1 Absorption

Sa biodisponibilité est de :

- 5 à 17% par voie orale, en raison d'un effet de premier passage hépatique
- 19% par voie sublinguale
- 29 % par voie buccale
- 48-70% par voie pernasale (la voie pernasale est donc extrêmement intéressante)

1.2.2 Distribution

La diffusion de la naloxone au niveau cérébral est bonne: aux concentrations sériques maximales (soit quinze minutes après injection), les concentrations cérébrales sont une fois et demie plus élevées que les concentrations plasmatiques.

La naloxone franchit la barrière placentaire.

1.2.3 Métabolisation

Après injection en IV, la naloxone subit une dégradation rapide: on ne retrouve dans le plasma que de faibles quantités de naloxone non métabolisée.

La durée d'action par voie IV est de 20 à 30 minutes environ.

Par voie IM ou SC, elle est de 2 h 30 à 3 h

Le délai d'action varie de une demi à deux minutes après administration IV à trois minutes après administration IM ou SC.

1.2.4 Élimination

L'élimination de la naloxone et de ses métabolites est rénale (70 % en 72 heures)

La demi-vie plasmatique est de 45 à 90 minutes.

1.3 Précautions d'emploi

1.3.1 Index thérapeutique

La naloxone a un index thérapeutique large et peut être utilisée à forte dose sans danger.

Chez le chien la DL50 est à 80mg/kg.

1.3.2 Effets indésirables

- SNC : crises convulsives, frissons
- Système respiratoire : Hyperventilation
- Système gastro-intestinal : Nausée/Vomissements
- Psychiques : Agitation/anxiété
- Système Cardio-vasculaire : hyper/hypotension artérielle, tachycardie, arythmie, œdème pulmonaire (contexte postchirurgical chez des patients avec antécédents cardio)

1.3.3 Interactions

- Sédatif (accroissement de l'effet sédatif)
- Alcool (accroissement de l'effet sédatif)
- Barbituriques (majoration du risque de dépression respiratoire)
- Benzodiazepines et apparentés (majoration du risque de dépression respiratoire)

1.3.4 Grossesse, Allaitement, Fertilité

Pas de risque tératogène chez l'animal en revanche aucune étude humaine donc la naloxone n'est administrée aux femmes enceintes que si nécessité absolue.

1.3.5 Conservation

3 ans à l'abri de la lumière

2. Clinique

Historiquement la naloxone est utilisée pour le traitement des overdoses aux opioïdes depuis 1971 sous la spécialité Narcan® qui s'utilise par voie intra-veineuse.

En France on utilise principalement le générique commercialisé par le laboratoire Mylan ³⁹

2.1 Forme thérapeutique

Ampoules injectables de 1mL contenant 0,4 mg de chlorhydrate de naloxone anhydre administrable par voie parentérale (IV, IM, SC). Cette forme se conserve 3 ans stockée à l'abri de la lumière.

2.3 Indication

- Traitement des dépressions respiratoires secondaires aux morphinomimétiques en fin d'interventions chirurgicales à but thérapeutique ou diagnostique.
- Diagnostic différentiel des comas toxiques.
- Traitement des intoxications secondaires à des morphinomimétiques.
- Confirmation de la non dépendance aux opiacés chez le toxicomane

2.4 Administration

La naloxone est administrable chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 3 ans en anesthésie et en réanimation

Pour son utilisation dans le cadre d'une overdose aux opioïdes : ⁴⁰

- Une dose initiale de 0,4 à 2 mg de naloxone peut être administrée par voie IV
- L'administration se fera par doses progressives de 0,1 mg jusqu'à l'obtention d'une ventilation respiratoire suffisante. Si l'amélioration clinique est jugée insuffisante, on renouvellera la dose initiale à des intervalles de 2 à 3 minutes
- Le produit peut être utilisé en perfusion : 2 mg de naloxone 0,4 mg/1 ml (5 ampoules) seront dilués dans 500 ml de soluté injectable (la stabilité de cette dilution est de 24 heures). La naloxone est compatible avec les solutés massifs habituellement utilisés : solutés de chlorure de sodium à 0,9 %, dextrose à 5 %.

C'est un produit inscrit à la liste I disposant d'une AMM dans cette indication. Il est administrable donc uniquement en structure médicale par le personnel habilité (médecin).

2.5 Place thérapeutique

En tant que seul antagoniste pur des opioïdes elle occupe une place incontournable dans la prise en charge des troubles liés à l'abus de substances opioïdes.

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 rapport coût/efficacité pour les maladies dites « prioritaires ». ⁴¹

2.6 Législation

En France, la naloxone appartient à la classe pharmaco-thérapeutique des ANTIDOTES (code ATC : V03AB15)³⁹.

C'est un produit inscrit à liste I et non remboursable.
Il est réservé à l'usage hospitalier et aux collectivités.
Il coûte environ 2 à 3€.

La situation varie grandement selon les pays, par exemple en Italie la naloxone est en vente libre et peut être obtenue facilement en pharmacie de ville (cela est intéressant pour les structures en zone frontalières)⁴²

3. Nouvelles formes thérapeutiques

L'administration de naloxone classique nécessite irrémédiablement l'appel des secours afin d'être hospitalisé.

Hors la population cible²² y est particulièrement réticente et dépend considérablement du temps d'arrivée des secours.

C'est là qu'interviennent les nouvelles thérapeutiques administrables par un tiers non issu du corps médical comme le Nalscue®, le Prenoxad®.

3.1 Nalscue®

Spray intra-nasal contenant une unidosse de naloxone disposant d'une AMM depuis le 8 janvier 2018, produit par le laboratoire Indivior®.

Cette approche novatrice qui a généré un vif intérêt des équipes soignantes en addictologie dans toute la France, et particulièrement dans certains centres comme le CSAPA Loretto, a pourtant été marquée par le retrait du laboratoire en France²³. (après épuisement des stocks disponibles)⁴³

3.1.1 Pharmacologie

3.1.1.1 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie est inchangée par rapport à la voie IV (même molécule)

3.1.1.2 Pharmacocinétique

- Absorption : excellente biodisponibilité (pernasale) de 67%
- Distribution : La naloxone est distribuée rapidement dans l'organisme et traverse facilement la barrière placentaire. La naloxone se lie relativement faiblement aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.
- Métabolisation : La naloxone est métabolisée par le foie de manière quasi-totale (excrétion de naloxone inchangée très faible) principalement par glucurono-conjugaison
- Élimination : principalement urinaire (environ 40% les 6 premières heures, environ 70% à 72h). La demi-vie est de 1,4h.

²² les patients présentant un trouble addictif aux opioïdes

²³ Concernant la disponibilité du Nalscue®

3.1.1.3 Précautions d'emploi

3.1.1.3.1 Index thérapeutique

Identique à la naloxone injectable en revanche il peut être administré par des individus extérieurs au corps médical après une courte formation.

3.1.1.3.2 Effets indésirables

Similaires à ceux de la forme injectable avec en plus :

- SNC : dysgueusie (fréquente), céphalées, paresthésies, parosmie
- Système respiratoire : congestion nasale, hypersécrétion du sinus paranasal

3.1.1.3.3 Interactions et mises en gardes particulière

- Traitement d'urgence ne remplaçant pas une prise en charge médicale avec en plus une durée d'action courte (T1/2 de 1,4h)
- Efficacité limitée sur les agonistes partiels (buprénorphine)
- Précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes
- Effets cardio-vasculaire : la levée rapide de l'action des opioïdes peut entraîner des complications chez des patients avec un terrain cardio-vasculaire à risque
- Population pédiatrique : mauvaise absorption et syndrome de sevrage plus marqué impliquent un suivi très rigoureux pendant au moins 24h après administration)

3.1.1.3.4 Grossesse, allaitement, fertilité

Similaire à la forme injectable

3.1.1.3.5 Conservation

3 ans au frais (moins de 25°C)

3.1.2 Clinique

Figure 7: Kit de Nalscue® du laboratoire Indivior©



3.1.2.1 Forme thérapeutique

Récipient unidose sous forme de pulvérisateur nasal contenant 0,9 mg de naloxone anhydre dans 0,1 mL. (contenant 0,5 mg d'alcool benzylique) Une boîte contient 4 pulvérisateurs (délivrant chacun 0,9 mg de naloxone) soit 2 doses.

3.1.2.2 Indication

AMM avec comme indication le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois. Ne se substitue en aucun cas à une prise en charge médicale après la manœuvre.

3.1.2.3 Administration

L'administration du Nalscue® se réalise selon une procédure simple en 9 étapes prévue et décrites par le laboratoire dans un livret remis lors de la délivrance et de la formation à la manœuvre. On peut procéder à une formation en ligne (que l'on soit professionnel ou particulier) et obtenir une attestation.⁴⁴

Il existe également des schémas et vidéos explicatives sur le site du laboratoire.

Elle doit respecter la posologie prévue c'est-à-dire de une pulvérisation par narine (2 au total) à renouveler éventuellement au bout de 3 à 5 min. Cette posologie est la même pour adulte et enfant (mais surveillance accrue chez les enfants).

L'administration se fait après appel des secours (15, 112) et après avoir installé le patient sur le dos. Ensuite on surveille l'état du patient en PLS²⁴ jusqu'à l'arrivée des secours.

3.1.2.4 Place thérapeutique

Ce procédé est administrable par le tiers non médical est entre donc dans les démarches novatrices de « Take-Home naloxone »²⁵

3.1.2.5 Législation

Produit non listé non remboursé (prix initial de 100€ abaissé à 35€⁴⁵) disponibles pour les établissements de santé, les CSAPA, les CAARUD, unités sanitaires en milieu pénitencier, structures mobiles de soins aux personnes en précarité.⁴⁶

Il est inscrit à la liste des antidotes (V03AB15)

L'administration peut se faire par n'importe qui ayant reçu la formation de manière extrêmement simple.

²⁴ Position Latérale de Sécurité

²⁵ « naloxone à usage domestique »

Figure 8: Fiche pratique d'utilisation du Nalscue®⁴⁷

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.

3.2 Prenoxad®

C'est une solution injectable par voie IM de naloxone en KIT prêt à l'emploi produite par le laboratoire Ethypharm© ayant tout récemment obtenu une AMM depuis le 08 aout 2019.⁴⁸

Figure 9: Kit de Prenoxad® du laboratoire Ethypharm©⁴⁹



3.2.1 Pharmacologie

3.2.1.1 Pharmacodynamie

Similaire à la naloxone classique.

3.2.1.2 Pharmacocinétique

Similaire à la naloxone classique en utilisation IM.

3.2.2 Précautions d'emploi

Similaire à la naloxone classique en utilisation IM.

3.2.3 Clinique

3.2.3.1 Forme thérapeutique

Le kit contient une seringue préremplie de 2 mL de 5 doses graduée de naloxone anhydre à 0,91 mg/mL (soit 1,82 mg au total) à visée IM. Le kit contient une aiguille supplémentaire en cas d'incident avec la première. (contamination, casse)

3.2.3.2 Indication

Il dispose d'une AMM pour les soins d'urgence de surdosage aux opioïdes. Cette AMM ne couvre en revanche pas l'utilisation pédiatrique.

3.2.3.3 Administration

L'administration se réalise de manière simple selon un protocole décrit par le laboratoire sur une brochure et sur son site internet avec schéma et vidéos.

Les zones recommandées sont le muscle extérieur de la cuisse ou le haut du bras.

Comme pour le Nalscue® cette manœuvre ne se substitue pas aux soins médicaux : en cas d'overdose on appelle d'abord les secours (15, 112) puis on procède à l'injection sur un sujet allongé.

On peut administrer une dose supplémentaire au bout de 2 à 3 minutes si nécessaire. Il faut surveiller l'état de l'individu en PLS jusqu'à l'arrivée des secours.

3.2.3.4 Place thérapeutique

Tout comme le Nalscue® ce kit s'intègre dans les démarches de « Take-home naloxone » et est administrable par un tiers non médical pour les surdosages aux opioïdes en l'attente d'une prise en charge médicale.

3.2.3.5 Législation

Le Prenoxad® est inscrit à la classe pharmathérapeutique des antidotes (code ATC: V03AB15) tout comme la naloxone.

Une AMM est entrée en vigueur en mai 2019 et il est disponible aux collectivités au prix de 23€ TTC et est soumis à prescription facultative avec une prise en charge à 65% par l'Assurance Maladie.

3.3 Autres spécialités

D'autres spécialités sont également disponibles ou prochainement et nécessiteront un intérêt particulier dans les mois à venir pour l'évolution de la prise en charge, notamment :

- Nyxoid®: spray intra-nasal de 1,8 mg de naloxone (laboratoire Mundipharma), soumis à prescription médicale
- Naloxone Adapt®: spray intra-nasal de 3,6 mg de naloxone (laboratoire Adapt©)
- Ventizolve® spray intra-nasal de 1,26 mg de naloxone (laboratoire Farma Industri AS©)

Ces 3 spécialités ont une AMM européenne et s'inscrivent également dans la démarche de « take-home naloxone »

II. NALOXONE ADMINISTRABLE PAR LE TIERS

1. Protocoles Européens

Les overdoses aux opioïdes constituent la principale source de décès chez les usagers problématiques de drogues. (cf partie 2)

Or ces décès sont facilement évitables si il y a administration rapide de naloxone lors de l'overdose.

C'est là qu'interviennent les nouvelles formes de naloxone administrable par le tiers non médical : en étant témoin d'une overdose n'importe qui de formé et disposant du dispositif pourra ainsi administrer l'antidote dans l'attente des secours.

Ces nouvelles formes sont déployées dans les programmes de « take-home naloxone ».

1.1 « Take-home naloxone »

1.1.1 Objectifs européen

S'inscrivant dans les recommandations du plan européen 2017-2020⁵⁰ de nombreux plans visant à élargir l'utilisation de naloxone afin de diminuer la mortalité due aux opioïdes sont mis en place en Europe : les plans « Take-home naloxone ».

Améliorer l'accès à la naloxone fait également parti des recommandations de l'OMS.⁵¹

Ces programmes encadrent la distribution et la formation de l'administration de naloxone chez des individus n'appartenant pas au corps médical ce qui élargit considérablement la portée de son utilisation.

En Europe en 2019 on trouve des programmes « take-home naloxone » dans 12 pays dont la France établi à plus ou moins grande ampleur (national, régional, local)

1.1.2 Objectif pour les patients :

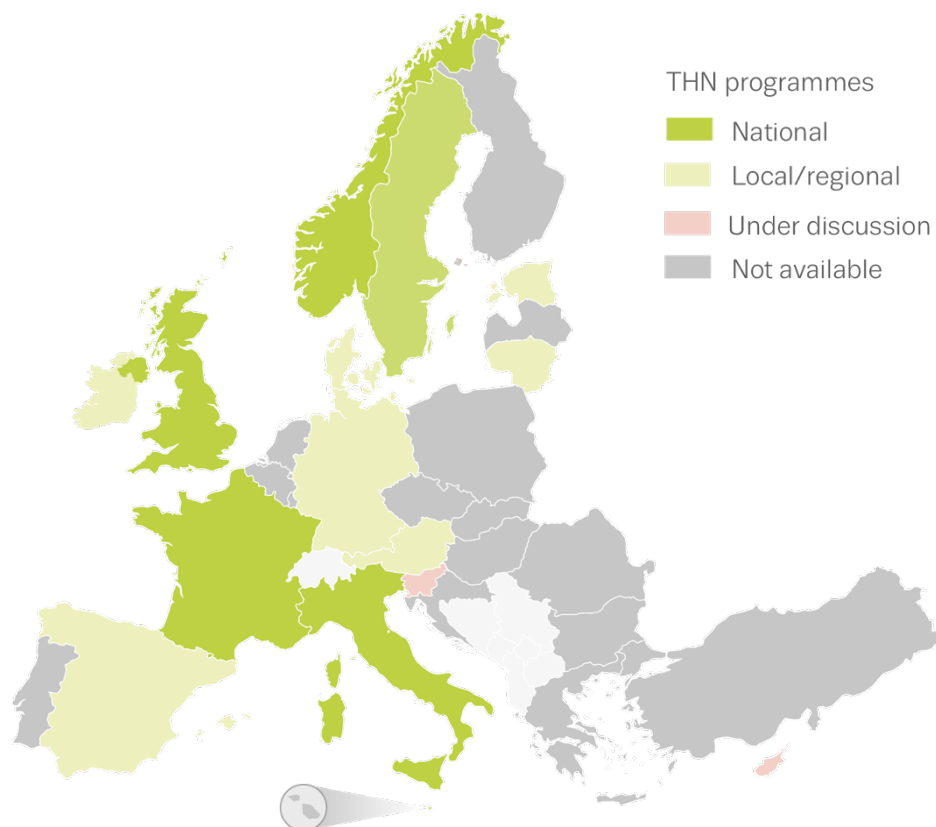
- Savoir identifier une overdose aux opioïdes
- Avoir des notions et des gestes de premier secours basiques (appel des secours, PLS, surveillance signes vitaux)
- Comprendre la nécessité d'utilisation de naloxone et savoir l'administrer selon le produit

Ces objectifs sont une cible de toutes les formations délivrés aux utilisateurs dans les différents programme.

1.1.3 Objectifs pour les professionnels de santé

- Éduquer les patients, les former et les informer
- Fournir un kit d'administration du produit ainsi que des documents pratiques
- Diffuser l'information et augmenter le recrutement
- Obtenir un retour d'information pertinent et le transmettre

Figure 10: Type de déploiement des programmes de THN par pays en Europe



1.2 Bilan des protocoles par pays ⁵²

1.2.1 Autriche

Programme lancé en 2018 qui cible les consommateurs d'opiacés.

Il est mis en place par un petit centre conjointement avec un service d'ambulance qui a l'issue d'une formation de 1h30 ciblant uniquement l'utilisateur délivre un kit de Nyxoid® ainsi que des manuels d'utilisation. Au total 120 kit ont été délivrés.

1.2.2 Danemark

Projet actuel lancé en 2016 qui cible les consommateurs d'opioïdes et leur famille, le personnel de centres sociaux/médicaux/de toxicomanie et les officiers de police.

Au total 3820 kit ont été délivrés.

1.2.3 Estonie

Projet actuel lancé en 2015 ciblant les consommateurs d'opioïdes et leur entourage de plus de 16 ans, le personnel de centres sociaux/médicaux/de toxicomanie et le personnel carcéral depuis 2018.

Il prévoit une formation à l'issue de laquelle un kit de Nyxoid® est donné. (Pour les prisonniers, le kit est délivré à leur sortie) Cette formation doit être renouvelé tous les 5 ans.

Au total 3116 kit ont été délivrés. (données 2018)

1.2.4 Allemagne

Le projet actuel a été remanié en 2019 pour inclure les prisonniers dans la formation. Il cible les consommateurs d'opioïdes et leur entourage, le personnel de centres sociaux/médicaux/de toxicomanie, le personnel carcéral et les prisonniers proches de leur sortie.

Les produits utilisés dépendent des villes impliquées dans le programme et distribuent de la naloxone injectable et/ou intra-nasale.

Au total au moins 263 kits ont été distribués.

1.2.5 Irlande

Le programme actuel a été instauré en 2016 et cible les consommateurs d'opioïdes et leur entourage.

Il prévoit une formation assistée par des vidéos explicatives (avec mise à disposition de contenu en ligne) au terme duquel un kit de Prenoxad® est délivré.

Au total 1200 kit ont été délivrés.

1.2.6 Italie

En Italie la naloxone (injectable) est en vente OTC en pharmacie de ville depuis 1996 néanmoins des programmes de distribution sont en place de manière à élargir sa diffusion.

Ils visent les consommateurs d'opioïdes et leur entourage ainsi que le personnel de centres sociaux/médicaux/de toxicomanie.

Plus de 15000 kits sont délivrés chaque année.

1.2.7 Lituanie

Le projet actuel a été instauré en 2018 et cible les consommateurs d'opioïdes et leur entourage.

Il prévoit uniquement la distribution de kit après rendez-vous avec un médecin dans un centre de toxicomanie et prescription.

Au total 1400 kit ont été distribués. (données 2018)

1.2.8 Norvège

Le projet actuel a été instauré en 2014 et remanié en 2018 avec l'arrivée de naloxone intra-nasale commerciale (Nyxoid®).

Il cible les consommateurs d'opioïdes et leur entourage ainsi que le personnel de centres sociaux/médicaux/de toxicomanie. Il prévoit la délivrance de Nyxoid® ou de Prenoxad® modifié (avec adaptateur pour voie intra-nasale) selon les zones.

Au total 2500 kits ont été délivrés. (données 2017)

1.2.9 Espagne

Projet lancé en 2009 qui cible les consommateurs d'opioïdes et leur entourage ainsi que le personnel de centres sociaux/médicaux/de toxicomanie et prévoit la délivrance de kits de naloxone (injectable).

Au total 3776 kits ont été délivrés. (données 2017)

1.2.10 Suède

Un programme a été mis en place mi 2019 ciblant les consommateurs d'opioïdes et leur entourage ainsi que le personnel de centres sociaux/médicaux/de toxicomanie.

Il prévoit le déploiement de Nyxoid® et Prenoxad®

Pas encore de données.

1.2.11 Royaume-Uni

En 2001 des projets ont débutés, puis en 2005 la naloxone est devenue une substance administrable par un tiers non médical. En 2010 et en 2015 ces programmes ont évolués et en 2019 ils permettent maintenant le déploiement de naloxone intra-nasale (Prenoxad® modifié, Nyxoid®). Ils sont répartis entre l'Angleterre, le Pays de Galle et l'Ecosse et il est difficile d'obtenir des chiffres de déploiement officiel.

En 2017 au total en Ecosse le déploiement de kits était de 29309 (depuis 2011) et au Pays de Galle 10552 (depuis 2009).

2. Protocoles en France : Nalscue®

En France un protocole national de take home naloxone a été mis en place en juillet 2016 avec l'obtention d'une ATU pour le Nalscue® et prévoit sa délivrance après une formation en centre spécialisé d'addictologie.

2.1 Déploiement

2.1.1 Chronologie

En 2016 le protocole a été initié dans les CSAPA et les unités chargées des troubles addictifs en prison (qui dépendent principalement des CSAPA).

En 2017 il a été élargie aux CAARUD.

2.1.2 Cible

Le programme cible tous les individus à risque d'overdose aux opioïdes :

- Les individus en traitement pour trouble addictif aux opioïdes
- Les individus hospitalisés suite à une overdose aux opioïdes
- Les individus en sortie d'incarcération présentant un trouble addictif aux opioïdes

Il fait donc intervenir les professionnels de santé :

- Dans les CSAPA
- Dans les CAARUD
- En unité ELSA

- Dans les centres de soins d'addictologie en prison
- En service d'urgence et réanimation
- SAMU/SMUR

2.1.3 Gestion

Ce protocole fait intervenir 3 parties ⁵³

2.1.3.1 Le laboratoire Indivior©

Il fournit le produit décrit précédemment : Nalscuc® dans un kit prêt à l'emploi.

C'est lui qui est chargé de former les professionnels à l'utilisation de ce produit et de leur donner les documents nécessaires à transmettre au patient lors de la formation et de la délivrance du kit.

Il est chargé de recueillir les informations liées à l'utilisation du produit et à les transmettre périodiquement à l'ANSM.

2.1.3.2 Le corps médical

Les médecins gèrent l'aspect thérapeutique du protocole.

Ils sont chargés de la formation (et de la délivrance du produit selon la structure), de la surveillance des patients, de la transmission et du recueil d'information (incluant les procédures de pharmacovigilance).

Si tous les critères sont remplis ils délivrent la prescription médicale permettant la délivrance du dispositif.

2.1.3.3 Le corps pharmaceutique

Ce sont les pharmacies hospitalières (PUI) et celles des CSAPA qui commandent, dispensent, et gèrent le stock du produit selon les bonnes pratiques.

Le pharmacien coopère avec le médecin pour s'assurer qu'il dispose de toutes les informations pertinentes dans la mise en place du protocole thérapeutique et du recueil d'informations impliquant la pharmacovigilance.

2.1.4 Dispensation

2.1.4.1 Inclusion

Le choix des critères d'inclusion sont complexes et dépendent de la structure.

Il faut déterminer les individus les plus à même d'être concernés par ce programme et bien sûr acceptant d'y participer.

2.1.4.2 Formation

La formation du patient est obligatoire, elle se déroule en une session et doit apprendre ⁵⁴ :

- A reconnaître les symptômes d'une overdose aux opioïdes
- A gérer une overdose aux opioïdes
- À la démarche à entreprendre après une overdose aux opioïdes
- Les effets et réactions possibles après administration de naloxone
- Les bénéfices et les risques apportés par un programme de take-home naloxone
- Comment utiliser la naloxone avec le dispositif fourni et comment la stocker

2.1.4.3 Délivrance

A l'issu de la formation le patient reçoit :

- Une notice d'information
- Des informations sur les manœuvres d'urgence (rappel des gestes de premiers secours et numéros à contacter)
- Une « carte patient »
- Une prescription permettant le retrait du kit à la pharmacie (le kit est fourni gratuitement)

2.1.5 Suivi

Le suivi est important pour la prise en charge, pour la pharmacovigilance (cf annexe) et dans l'amélioration des pratiques.

Le retour d'information au laboratoire (et à l'ANSM) est utile pour le développement des nouvelles options thérapeutiques introduites par ce dispositif.

2.1.6 Bilan

En septembre 2017, 1107 kits avaient été distribués en France.

C'est moins que l'Italie, le Royaume-Uni, la Norvège, le Danemark, l'Espagne. (cf 1.2)

Pourtant elle est le 4^{ème} pays Européen regroupant le plus de consommateurs problématiques. (cf 2eme partie).

Cela souligne l'importance du développement de ces programmes de THN en France.

III. Introduction du Nalscue® à Ajaccio (au CSAPA Loretto)

1. Présentation de la structure

Le CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) Loretto est une structure pluridisciplinaire chargée du suivi des personnes présentant un trouble addictif.

Son activité s'organise autour de différentes missions régies par le décret 92-590 du 29 juin 1992 qui comprennent :

- L'accueil, l'orientation et l'information des toxicomanes et des familles
- Le soutien familial et l'accompagnement
- L'Évaluation médicale, psychologique et sociale
- La prévention et la réduction des risques
- La prise en charge sociale éducative avec l'aide à l'insertion
- La prise en charge médico-psychologique du toxicomane
- L'intervention précoce

Chacun individu peut venir librement avec ou sans rendez-vous de manière anonyme si il le souhaite.

C'est un des 2 CSAPA en Corse du Sud (et le seul pour l'instant à avoir instauré un protocole de THN) . Il a un champ d'action départemental et doit ainsi couvrir une large zone urbaine et rurale grâce à une action en réseau. Outre son activité principale à Ajaccio, des consultations avancées d'addictologie sont réalisées par des médecins addictologues (du CSAPA) déployés au CMP de Sagone, de Propriano et de Sartène.

Le CSAPA est ainsi impliqué dans le suivi de nombreux patients, en 2017 on recense :

- 437 patients dont 85 nouveaux patients
- 202 sous traitement de substitution aux opiacés (dont 177 sous méthadone soit environ 40% du total des patients)
- 77% sont des hommes
- Environ 50% sont âgés de 25 à 34 ans

Le CSAPA était aussi co-responsable des consultations d'addictologie à la maison d'arrêt d'Ajaccio qui en 2017 comprenait 20 patients sous traitement de substitution aux opioïdes par méthadone. Depuis cette responsabilité incombe à l'équipe ELSA en lien quotidien avec le CSAPA (médecins communs aux 2 unités).

2. Protocole de dispensation de Nalscuc® au CSAPA Loretto

Le profil de l'établissement en faisait donc un candidat idéal pour l'adoption d'un protocole de Take-Home Naloxone : il a été mis en place le 24 septembre 2018.

Cela permet ainsi une généralisation de l'accessibilité du traitement d'urgence des overdoses aux opioïdes par le tiers sans qualification soignante.

2.1 Inclusions des patients

Le public concerné regroupe tous les usagers pris en charge par le CSAPA présentant un risque d'overdose aux opioïdes ainsi que leur entourage

2.1.2 Critères d'inclusion

Pour sélectionner les patients, il a été retenu comme critères :

- Être sous protocole méthadone
- Avoir un suivi ou une présence régulière
- Avoir une famille, une personne de confiance à domicile ou fréquemment disponible
- Accepter le rendez-vous d'instauration du protocole THN expliquant la démarche (cf 1^{er} entretien : 2.2.2)

2.1.3 Limites des critères

Ces critères ne sont pas forcément simples à réunir, en effet en 2017 sur les 177 patients sous méthadone annuels seulement environ 50 viennent de manière régulière (mensuelle). Pour les autres ils sont difficilement joignables et il faut souvent attendre leur venue spontanée au centre pour leur proposer la démarche.

La maison d'arrêt d'Ajaccio comprenait 20 détenus sous protocole méthadone en 2017.

Elle aurait pu potentiellement être un lieu de recrutement supplémentaire (les consultations d'addictologie étant effectuée in situ par les médecins de l'ELSA, rattachée au CSAPA Loretto) mais il n'y a pas eu l'autorisation nécessaire.

La nécessité d'avoir une personne de confiance disponible excluait les patients vivant seuls.

Ainsi le protocole n'a pour l'instant été proposé qu'à 37 patients.

2.2 Distribution du dispositif

Elle se déroule en plusieurs étapes

2.2.1 Identification du patient à risque

L'équipe de soin va identifier le patient à risque et le contacter pour lui proposer le protocole.

Si le patient est intéressé le médecin fixe un rendez-vous avec lui pour entamer la démarche

2.2.2 1^{er} Entretien

Le patient est reçu par le médecin addictologue du centre qui va délivrer une première information.

Il va sensibiliser le patient sur les bénéfices et les risques de cette démarche, lui rappeler les risques d'une overdose et sa prise en charge, les gestes de premier secours et lui décrire le protocole.

Il va demander au patient de venir avec sa personne de confiance choisie pour lui appliquer les soins prodigués par le kit en cas de nécessité.

Si le patient est toujours intéressé le médecin rédige alors une prescription médicale (servant à la traçabilité de la pharmacie) pour le dispositif et fixe un 2eme entretien avec une IDE ou il devra venir avec sa personne de confiance à qui on fera également la formation (il doit donner son accord).

2.2.3 2nd Entretien

2.2.3.1 Déroulement

Lors du 2nd entretien le patient les IDE reçoivent obligatoirement le patient accompagné du membre de son entourage choisi (avec son accord préalable).

Une seconde information est alors transmise au patient et à son accompagnant expliquant en détail les règles d'utilisation du produit.

Cette information implique donc que la personne accompagnante soit au courant de la consommation et des risques encourus du patient.

2.2.3.2 Documents

Les IDE transmettent un certain nombre de documents :

- Un guide d'utilisation du Nalscue® décrivant les manœuvres à exécuter dans le cadre d'utilisation du dispositif
- La « carte patient » permettant rapidement à l'entourage de donner la conduite à tenir pour le traitement d'urgence des overdoses aux opioïdes, la sensibilisation des aidant et services de secours à effectuer un retour d'information au prescripteur, et bien sur l'identification rapide du produit administré (Nalscue®) pour les services de secours
- Une fiche de délivrance de l'antidote aux opiacés Nalscue® comprenant l'accord du patient et de son entourage ainsi que la bonne compréhension des risques d'utilisation du dispositif. L'original est donné au patient et une copie est scannée et déposé dans le dossier patient informatisé

2.2.3.3 Transmission du kit

Une fois toutes ces étapes effectuées et que l'accord a été stipulé et réceptionné, les IDE du CSAPA délivrent alors le kit complet (regroupant : « carte patient », guide, dispositif).

Si il y a toutefois refus ou impossibilité de réunir toutes les conditions d'obtention du kit, l'équipe soignante note systématiquement le motif dans un carnet dédié au suivi de ces patients.

Les IDE rappellent le caractère unique de l'utilisation du produit et la nécessité d'informer le CSAPA en cas d'utilisation pour se réapprovisionner et recueillir les informations utiles.

Cet entretien prend en général une vingtaine de minutes.

Le kit a pour l'instant été transmis à seulement 4 patients.

2.2.4 Suivi

Lors des entretiens médicaux ou avec les soignants, le projet de soin du patient sera évalué et réajusté si besoin.

Il a été mis en place une fiche d'évaluation de l'utilisation du dispositif anonyme que l'équipe soignante devra compléter et tenir à jour au fur et à mesure des entretiens ou de la transmission des informations par la famille afin de bénéficier d'une évaluation anonyme et globale de l'utilisation du Nalscue®.

Ces informations seront ensuite transmises au laboratoire et/ou aux autorités de santé compétentes afin d'améliorer les pratiques.
Pour l'instant il n'y a eu aucune utilisation du dispositif par les patients du CSAPA Loretto.

2.3 Gestion du produit

Le CSAPA Loretto est rattaché au Centre Hospitalier Départemental (CHD) de Castelluccio où se trouve la PUI dont il dépend, qui se trouve à une dizaine de km.

2.3.1 Dotation

Il a été convenu après accord de la pharmacienne responsable de la PUI d'établir une dotation de 10 kits complets de Nalscue® au sein du CSAPA²⁶

Le renouvellement de cette dotation se fera sur présentation de la prescription et d'un relevé nominatif de délivrance de Nalscue® signé par le médecin responsable de l'unité.

Ces documents justificatifs permettront la traçabilité des distributions nominatives effectuées par les IDE.

Après leur réceptions par la PUI le pharmacien prépare le renouvellement de la dotation.

2.3.2 Transport

De la PUI au CSAPA le transport du kit de Nalscue® est réalisé dans une caisse « neutre » scellée jointe à la livraison de la dotation de Méthadone qui se fait par un transporteur de l'hôpital.

2.3.3 Stockage

Les produits sont stockés dans le coffre du CSAPA dont l'équipe soignante à la charge de veiller à son intégrité et à l'application des bonnes pratiques de conservation des produits qui y sont confinés en particulier leur dates de péremption.

2.4 Formation du personnel soignant

2.4.1 Équipe soignante

Elle est effectuée par le laboratoire et en cas de modification des modalités d'utilisation une information est délivrée.

Elle peut être complétée au besoin par des ressources en ligne sur le site du laboratoire Indivior©.

2.4.2 Partenaires

Les agents des services CSAPA/ELSA se rendent disponible sur site pour une information des partenaires quant à l'utilisation du dispositif si il en font la demande.

Une information est systématiquement effectuée auprès des médecins pouvant recevoir les patients utilisateurs du dispositif Nalscue®

²⁶ Une dotation d'autres produits dont de la méthadone étant déjà en place

3. Résultats

3.1 Délivrance des kits

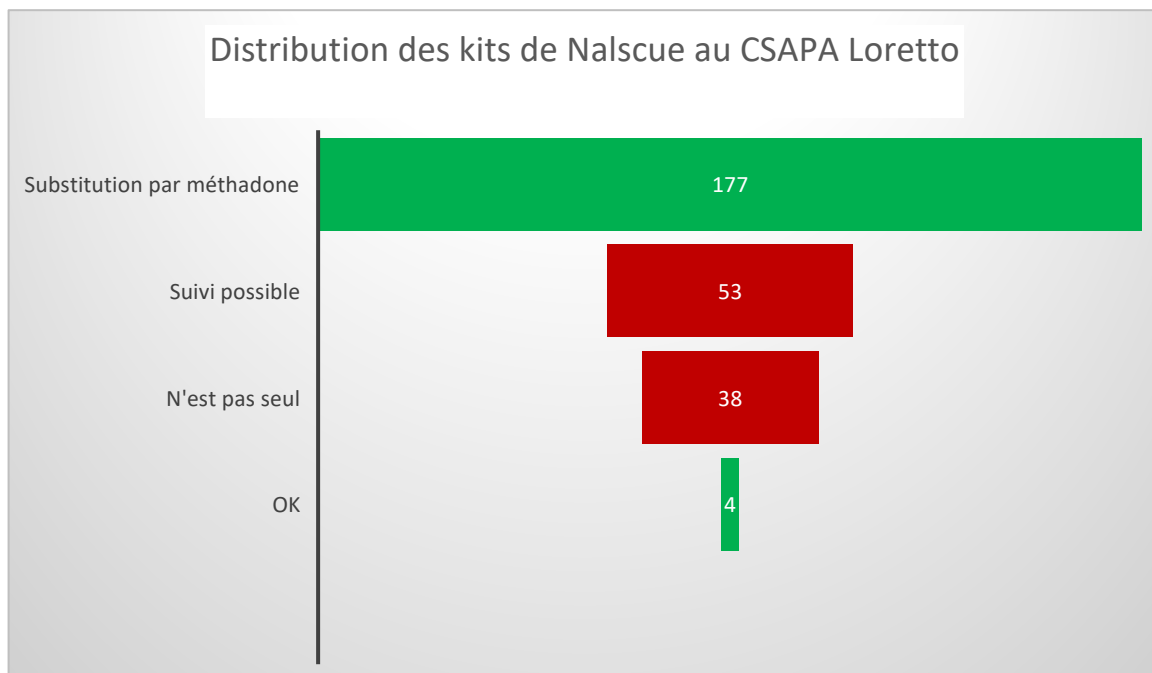
Sur l'année 2017 le CSAPA Loretto a reçu 437 patients dont 177 étant sous traitement de substitution par méthadone.

L'équipe ELSA a aussi réalisé des consultations à la maison d'arrêt pour 20 détenus suivant un programme de substitution aux opioïdes par méthadone en 2017 mais il n'y a pas eu d'autorisation pour les inclure dans le protocole.

Le CSAPA a retenu les patients venant de manière mensuelle ou quasi mensuelle qui avaient un situation domestique connue présentant une famille ou ne vivant pas seuls et qui étaient sous traitement de substitution aux opioïdes par méthadone.

Au total 38 patients ont été sélectionnés comme éligibles au protocole mis en place par le CSAPA (soit 21,5% des patients sous méthadone) dont 4 à qui le kit complet a finalement été distribué soit environ 2,25% des patients sous traitement de substitution par méthadone en 2017.

Figure 11: Distribution des kits de Nalscue® par rapport à la population cible au CSAPA Loretto



a. Utilisation des kits

Ces 4 patients sont régulièrement suivis et aucun n'a pour le moment ni utilisé le dispositif (que ce soit pour lui-même ou pour quelqu'un d'autre) ni été dans une situation où il aurait pu en avoir besoin.

Aucun patient non inclus dans les critères d'inclusion ci-dessus suivi au CSAPA n'a par ailleurs déclaré avoir fait d'overdose aux opioïdes lors d'un entretien avec un membre de l'équipe du CSAPA depuis la mise en place de ce protocole.

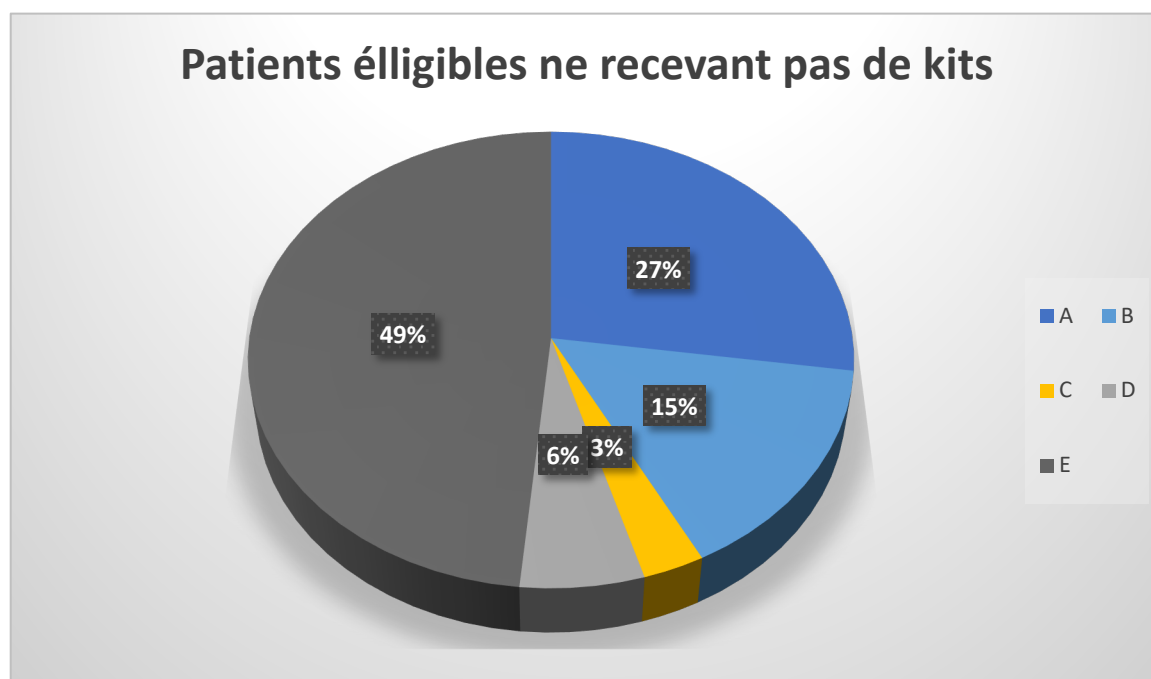
b. Échec de distribution des kits

Parmi les 38 patients sélectionnés, il est intéressant d'étudier le motif de refus ou d'échec à finaliser la procédure qui représente donc 34 patients.

Après analyse de la raison d'exclusion au protocole de ces patients on peut les répartir par ordre croissant d'intérêt (A, B, C, D, E):

- A : 9 ont été intéressés, sont venus au 1^{er} entretien et ont une personne de confiance en tête mais n'ont soit pas honorés le rendez-vous soit pas pu trouver un créneau ou leur personne de confiance serait disponible
- B : 5 ont été intéressés, sont venus au 1^{er} entretien, mais recherchent une personne de confiance (différente de celle envisagée par l'équipe soignante)
- C : 1 personne était intéressée mais est passée à un traitement de substitution par Subutex® (exclusion)
- D : 2 ont refusé après le 1^{er} entretien
- E : 16 n'ont pas été intéressés par la proposition (pas de 1^{er} entretien)

Figure 12: Classification des raisons de non-obtention des kits de Nalscue® parmi les patients inclus au protocole



En simplifiant ces données, 55% des patients n'ayant pas reçu le kit étaient plutôt réfractaires à la démarche et 42% y étaient ouverts.

4. Discussion

La participation au protocole Nalscue® au CSAPA Loretto est relativement faible (2,5% du total de patient potentiels sous méthadone).

Comment expliquer ces résultats ?

4.1 Point de vue des patients

Si on s'intéresse de plus près au motifs de refus on peut identifier 2 points clefs apparaissant immédiatement comme facteurs limitants : la recherche d'une personne de confiance et l'intérêt pour ce type de démarche du patient.

Si on s'intéresse aux chiffres énoncés précédemment : 42% des patients étaient disposés à l'utiliser soit 14 patients.

Parmi eux la difficulté à trouver une personne de confiance et surtout qu'elle puisse se rendre au CSAPA pour l'entretien apparaît comme un frein majeur.

Les patients sélectionnés annonçaient tous une personne présumée de confiance connue, ce qui consistait un des critères d'inclusion: compagnon/compagne, parents, fratrie.

Pourtant 14 d'entre eux rencontraient des soucis à ce niveau du protocole.

Pour mieux comprendre cela il faut comprendre la population ciblée : des patients avec un troubles de la consommation de substances opioïdes.

En effet, après retour de leur médecin, des soucis sont soulevés :

- Révélation de la pathologie

L'éducation thérapeutique de leur partenaire implique qu'elle soit au courant de la consommation de la personne et des risques associés.

La Consommation de substances psychoactives est à l'heure d'aujourd'hui très stigmatisée et d'autant plus en Corse, et dans la région ajaccienne en particulier.

Les patients craignent alors la réaction de leur personne de confiance soit à la découverte de leur consommation, soit aux risques qu'elle implique.

Ils sont alors plus enclin à chercher une personne de confiance dont la réaction à l'annonce de la pathologie sera moins problématique pour eux.

Malheureusement beaucoup de patients ont un cercle social restreint et cela leur rend difficile la recherche d'une telle personne.

- Documentation

Un autre point soulevé est la réticence à remplir des papiers et des formulaires qui est ici obligatoire pour bénéficier du dispositif.

En effet même si la procédure est anonyme, certains patients, notamment ceux ayant eu des problèmes de justice, ne sont pas à l'aise avec l'idée de devoir laisser des papiers les concernant au CSAPA.

- Temps consacré

Un autre souci soulevé est le refus simple de prise de rendez-vous ou le fait de ne pas honorer celui-ci.

En effet de nombreux patients cherchent à passer le moins de temps possible au CSAPA et l'addition d'entretiens pour bénéficier d'une thérapeutique supplémentaire ne leur convient pas.

- Intérêt

Enfin certains patients ne sont simplement pas intéressés par cette démarche. Ils trouvent leur prise en charge satisfaisante et ne se sentent pas concernés par les risques d'overdose aux opioïdes.

Il n'y a pas eu de refus énoncés comme lié à l'utilisation ou la complexité du dispositif (ni de remarques à ce sujet chez ceux étant intéressés) ce qui est encourageant pour le déploiement de futurs dispositifs.

Une utilisation d'antidote de type Nalscuc® ne remplace pas une prise en charge par les secours et certains patients trouvaient le dispositif alors peu utile malgré les explications de l'équipe soignante.

4.2 Avis de l'équipe soignante

Le dispositif a fortement intéressé l'équipe soignante en raison de l'enjeu de santé publique, de l'activité du CSAPA Loretto (40% des patients sont sous protocole de substitution par méthadone), et du caractère accessible du dispositif.

4.2.1 Réflexion concernant les points soulevés par les patients

- La révélation de la pathologie

C'est un sujet très complexe et personnel liés à de nombreux facteurs notamment social qui sont bien connus des professionnels de santé.

A Ajaccio particulièrement les informations circulent vite et les rumeurs peuvent fortement impacter la vie des patients. De nombreux patients sont réticents à venir en consultation au CSAPA et beaucoup cherchent à y passer le moins de temps possible de manière à limiter les rencontres humaines. Mettre au courant des proches de leur consommations et des risques encourus est alors un obstacle majeur et difficilement surmontable.

- Documentation

La documentation est malheureusement fondamentale pour la mise en place de nouveaux dispositifs comme celui-ci et l'équipe pourra seulement rassurer sur la confidentialité de celle-ci et leur faire comprendre son importance.

- Temps consacré

Lors du protocole il a été choisi de procéder en 2 entretiens distincts de manière d'une part à laisser un temps de réflexion au patient mais aussi pour limiter l'impact sur la disponibilité de l'équipe.

En effet une partie de la formation est nécessairement réalisée par le médecin car elle relève de ses compétences et l'autre partie a été déléguée aux IDE. En raison du faible nombre de médecins (2) pour le nombre de patients sur site et de déplacements dans d'autres communes (décrits précédemment) il est compliqué pour le médecin de réaliser de longs entretiens et cette séparation de tâches permet de limiter le caractère chronophage de cette démarche.

Il serait envisageable de réaliser un unique entretien ce qui freinerait peut-être moins de patients. (modification de protocole)

- Intérêt

L'intérêt des patients est difficile à contrôler.

Certaines réticences peuvent être diminuées pour les patients après une explication approfondie des raisons de la démarche et du rapport bénéfice/risque. Ceci est difficile à mettre en place d'une part car elle nécessite une compréhension approfondie des réticences individuelles des patients et d'autre part car cela est chronophage (pour tous).

Un autre aspect à développer serait une meilleure communication globale sur le sujet. En effet aucun patient n'a fait de demande spontanée pour être inclus dans cette démarche et aucun patient ne la connaissait par une autre source que le CSAPA Loretto.

Une campagne de santé publique sensibilisant les patients à cette problématique augmenterait probablement la réception positive de cette démarche auprès des patients.

Une meilleure communication entre professionnels de santé pourrait également aider à la démocratisation de ce type de dispositif. En effet en dehors des médecins spécialisés en addictologie ou en urgence et réanimation peu connaissent ce genre de dispositifs.

La prévention des décès « immérités » par overdose aux opioïdes devrait pourtant être mieux promulguée et fait partie des recommandations du plan MILDECA 2018-2022 et du plan Européen d'action anti-drogue 2017-2020.

Ce dispositif a été comparé aux DAE : Défibrillateur Automatisé Externe qui eux aussi peuvent avoir un impact immédiat sur la survie de nombreux individus mais qui ont eu une utilisation limitée jusqu'alors.

4.2.2 Réflexions concernant le protocole

4.2.2.1 Lieu de recrutement

Les types de site retenus par les autorités (CSAPA principalement) apparaissent restrictifs et d'autres sites apparaissent particulièrement intéressants à inclure :

- Le milieu carcéral (ELSA/CSAPA) : le milieu carcéral est un lieu particulièrement propice à ce genre de démarches car il y a beaucoup de patients sous protocole de substitution aux opiacés par méthadone (à Ajaccio : 20 patients) et l'incidence des overdoses chez les patients à la sortie de prison est élevée. (c'est une approche pertinente, notamment soulignée en Ecosse ⁵⁵)
- En service d'urgence et réanimation (ELSA/CSAPA):
Les patients ayant été victimes d'une overdose sont des cibles évidentes de ce type de dispositif et une instauration systématique après hospitalisation serait bénéfique en terme de prévention des récidives.
- Le CSAPA est au cœur d'un réseau départemental associant des soignants et des services d'urgence :

Un des rôles actuels du CSAPA est de coordonner et déléguer un certain nombre de prise en charge de patients stabilisés grâce à la collaboration avec les autres acteurs de santé publique : médecins libéraux, pharmaciens d'officine, IDE libéraux, SAMU/SMUR, pompiers...

Tous les acteurs volontaires pourraient être formés par l'équipe du CSAPA et proposer par délégation ce type de protocole.

(D'autres pratiques récentes ont d'ailleurs vu un champ d'action plus étendu comme le Prenoxad® qui est maintenant disponible en Pharmacie d'officine ⁵⁶)

4.2.2.2 Évaluation des critères d'inclusion

- Le choix de patient sous protocole méthadone est inhérent au produit et ce choix s'impose pour les CSAPA.
- Le choix de patients présentant une assiduité satisfaisante a été fait par l'équipe, qui les estimait plus disposés à entreprendre des améliorations dans leur prise en charge ainsi qu'à passer des entretiens supplémentaires. Ce choix s'explique aussi par la disponibilité limitée des kits de Nalscue®.
- Le choix de patient ayant une personne de confiance s'est avéré être un des freins majeurs en raison de facteurs inhérents à leur consommation (aspect social notamment)

4.2.2.3 Analyse du protocole

Une solution évoquée serait de délivrer systématiquement le kit Nalscue® aux patients intéressés en effectuant sa formation sans nécessairement impliquer de manière directe une personne de confiance.

Le choix serait laissé au patient de lui-même transmettre l'information et les moyens de formation disponibles aux personnes de son entourage.

Il serait envisageable de distribuer le kit à des patients que l'on risque de perdre de vue.

De telles modifications du protocole simplifierait la démarche et entraîneraient :

- diminution du nombre d'entretien (chronophage pour toutes les parties et constituant un des freins identifiés)
- abandon de convocation de la personne de confiance dans l'enceinte du CSAPA
- élargissement de la distribution à des patients excentrés (domiciliation en zone rurale extrêmement fréquente en Corse)

Cela implique d'étudier la balance bénéfice/risque d'utilisation du produit avec une formation limitée (si ce n'est pas le patient lui-même qui l'utilise)

Cela pose potentiellement le problème de manque de retour d'information important pour l'évaluation de ce nouveau dispositif.

Ces changements doivent être étudiés au niveau thérapeutique mais également législatif.

CONCLUSION

Le Nalscue® s'est montré un nouvel outil thérapeutique pertinent dans la prévention des overdoses aux opioïdes.

L'administration de naloxone par le tiers sans qualification médicale élargit considérablement les acteurs impliqués dans les secours à la personne ce qui en fait un atout pour la santé publique majeur.

Si elle n'a pas eu le succès escompté (2,5% des utilisateurs potentiels du CSAPA en ont bénéficié) il y a une marge d'amélioration énorme : en effet 42% des patients éligibles étaient intéressés par le dispositif.

Cette expérimentation apporte du recul et des réflexions sur les aspects bloquants de ce type de démarche.

Le retrait du laboratoire Indivior© du Nalscue® en France (principalement dû à des raisons budgétaires) ne doit pas constituer un frein dans l'adoption de ces pratiques, la balance bénéfique/risque étant positive et le produit restant disponible jusqu'à épuisement des stocks disponible.

On peut regretter la disparition d'un dispositif aussi simple d'utilisation, mais de nouvelles options thérapeutiques comparables sont déjà disponible (voir supra), notamment le Prenoxad® qui est déjà disponible y compris en pharmacie de ville en France (on note, de plus, une prise en charge par l'assurance maladie à 65%).

Le Nyxoid®, le Ventizolve® et la Naloxone Adapt® sont disponibles en Europe et le seront peut-être aussi en France.

La mise en place de l'administration de naloxone par le tiers sans qualification médicale est donc un sujet d'actualité pertinent en terme de santé publique avec un effet immédiat sur la prévention de la mortalité dus aux overdoses d'opioïdes.

Cette expérimentation permettra d'être mieux préparé et d'appliquer des protocoles plus pertinents pour l'adoption de ces nouveaux dispositifs.

RESUME

Contexte

Les opioïdes sont des substances psychoactives puissantes retrouvées tant dans le monde médical (par leur action sur la douleur) que dans le monde des drogues illicites récréatives. Ils découlent d'une longue série de découvertes scientifiques en Europe et en France et sont devenus des cibles clés dans la politique de lutte anti-drogue au niveau national et européen.

En effet leur consommation présente un risque d'accident aigu mortel (overdose) lié à leur consommation qui concerne plus de 1 million d'individus en Europe et plus de 200 000 en France (dont près de 9000 décès en Europe en 2017 et environ 400 en 2016 en France).

Cible

Cette population à risque présente une pharmacodépendance aux opioïdes qui sera déterminée grâce à plusieurs outils comme le DSM-V, CIM-10 et l'Opioid Risk Tool selon les recommandations officielles actuelles.

Les patients à risque de surdose mortelle (overdose) aux opioïdes sont soumis à plusieurs facteurs de risque, principalement liés à la poly-consommation, à l'individu, et au produit en lui-même (ainsi qu'à son administration).

Place dans la prise en charge

Pour maîtriser ces risques, selon les recommandations actuelles des organismes référents en France il est nécessaire de mettre en place un traitement de substitution aux opioïdes qui est une prise en charge médicosociale réalisée en France dans les CSAPA et CAARUD.

Le produit le plus représenté est la méthadone à 63%. Toutefois le traitement de substitution mis en place puis encadré ne fait pas complètement disparaître le risque d'overdose et sa prise en charge doit donc être maîtrisée et efficace.

En ce sens, les plans d'action nationaux et européens comme le Plan d'Action Antidrogue de l'UE 2017-2020 et le plan National (français) de Mobilisation Contre les Addictions de 2018-2022 recommandent un accès élargi à la naloxone.

Cela passe par l'instauration notamment de protocoles de « Take-Home Naloxone » se basant sur la mise en place auprès de tiers sans qualification médicale de dispositifs novateurs comme le spray intra-nasal de la naloxone Nalscue® permettant l'administration de l'antidote par des manœuvres très simple permettant ainsi de stopper une surdose en opioïdes en attendant les secours.

Expérimentation à Ajaccio

En Corse et notamment à Ajaccio l'incidence de consommation d'héroïne est élevée avec 6,7% de consommateurs sur un échantillon de 20 à 59 ans (similaire à la moyenne nationale) et très élevée pour la méthadone avec une consommation d'environ 215 individus pour 100 000 habitants de 20 à 59 ans contre 150 individus pour 100 000 pour la moyenne nationale.

Le CSAPA Loretto à Ajaccio couvre une zone géographique très étendue comprenant les agglomérations d'Ajaccio, Sagone, Propriano et Sartène, ce qui donne un bassin de population d'environ 160 000 habitants.

A Ajaccio en 2017 on recensait 177 patients sous méthadone et le CSAPA a donc naturellement décidé de mettre en place un protocole de Take-Home Naloxone le 24 septembre 2018 avec le Nalscue®.

⇒ **Méthode**

Critères d'inclusion des patients :

- être sous protocole méthadone
- avoir un suivi ou une présence régulière
- avoir une personne de confiance
- accepter les démarches d'instauration du protocole

Déroulement du processus :

- 1^{er} entretien : sensibilisation du patient par le médecin concernant le rapport bénéfique/risque, un rappel sur l'overdose et sa prise en charge ainsi que les gestes de premiers secours, description du protocole et demande de la présence d'une personne de confiance
- 2^{eme} entretien : réception par les IDE du patient et de sa personne de confiance, explication de l'utilisation du dispositif et de sa place dans la prise en charge d'une overdose

Transmission

Une fois les conditions réunies on délivre :

- Guide d'utilisation du Nalscue®
- Carte patient
- Fiche de délivrance de l'antidote aux opiacés Nalscue®
- Le dispositif

Suivi

Réévaluation du projet de soin du patient à chaque entretien et tenue à jour d'une fiche d'évaluation du dispositif.

⇒ **Résultats**

En 2017 le CSAPA a pris en charge 177 patients sous protocole méthadone.

Il a retenu les patients venant de manière mensuelle et/ou régulière, dont le suivi était réalisable; ce panel a ciblé 53 patients.

Parmi ceux-ci, 38 ne vivaient pas de manière isolée et ont pu être inclus dans le protocole.

Le dispositif a finalement été délivré à 4 patients soit 2,25% des patients traités par méthadone en 2017 ce qui implique 34 refus.

Lors du recrutement il a été fait le choix de recueillir les questionnement et refus des patients par texte libre, et après analyse des données, 55% des patients apparaissaient réfractaires à la démarche, et 42% y étaient favorables mais ont eu d'autres problèmes. (notamment trouver une personne de confiance et/ou venir avec elle à l'entretien)

⇒ **Discussion**

Si le bilan final paraît faible (environ 2,5% de participation de la population potentielle) il est intéressant de s'intéresser aux freins soulevés par cette démarche.

Personne de confiance

42% des patients étaient ouverts à la démarche et ont eu des difficultés à trouver une personne de confiance, la faire venir au CSAPA, lui révéler sa consommation et les risques associés.

Cela peut être expliqué par le caractère « tabou » de la consommation d'opioïdes

extrêmement marqué en Corse et à Ajaccio et la peur d'être associé de manière négative par ses pairs après une visite au CSAPA.

Certains n'ont pas pu honorer l'un ou les deux entretiens nécessaires.

Ces 2 points soulèvent la question d'une simplification du protocole avec une formation directe n'impliquant que le patient et lui laissant la charge de transmettre les outils de formation à sa personne de confiance choisie de manière ultérieure.

Cela diminuerait le nombre d'entretiens, enlèverait la nécessité de consultation au CSAPA pour cette personne de confiance (frein social, frein horaire), et élargirait globalement le recrutement des patients ; en revanche cela nuirait grandement au retour d'information indispensable pour l'adoption de démarches novatrices. Il faudrait bien sûr étudier ces options au plan thérapeutique et législatif.

Intérêt des patients

55% des patients n'ont pas été intéressés par cette démarche. Ils ont soit refusé de fixer un rendez-vous, soit n'ont pas voulu chercher de personne de confiance, soit ne comprenaient simplement pas la nécessité de ce dispositif.

Il n'y a eu d'ailleurs aucune demande spontanée d'inclusion de la part des patients ni orientation de patients par d'autres professionnels de santé.

Cela soulève la nécessité de promouvoir cette démarche dans un but de prévention des risques qui fait pourtant partie d'objectifs nationaux et internationaux.

Une campagne développant la promotion de telles démarches par des informations ciblées ainsi qu'un élargissement des sites impliqués (pharmacies, unités carcérales, hôpitaux, médecin de ville...) facilitant ainsi la mise à disposition du dispositif pourrait améliorer sa couverture. (reste à étudier le coût d'une telle démarche)

⇒ **Bilan**

Cette expérimentation a malheureusement une espérance de vie limitée, imposée par le retrait brutal du Nalscue® en France par le laboratoire Indivior© (jusqu'à écoulement des stocks disponibles). Elle doit néanmoins être utilisée afin de mieux préparer le déploiement de nouvelles options thérapeutiques semblables comme le Prenoxad®, le Nyxoid®, le Ventizolve® et la Naloxone Adapt®.

A notre sens, ces avancées thérapeutiques présentent pourtant un intérêt considérable de par leur facilité d'utilisation et leur accessibilité, et semblent avoir un impact direct sur la mortalité liée aux overdoses aux opioïdes.

Mots-Clefs:

Nalscue®, opioïdes, overdose, antidote, naloxone, addiction, CSAPA, Ajaccio.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chouvy P-A. Le pavot à opium et l'homme. Origines géographiques et premières diffusions d'un cultivar.// The opium poppy and mankind. Geographic origins and early diffusion of a cultivar. *Ann Geogr.* 2001;110(618):182-194. doi:10.3406/geo.2001.1768
2. Dr. Pierre DELEPORTE; Opiacés et médecine : Revue de littérature historique de l'utilisation de l'opium et ses dérivés, à la naissance de l'addictologie et à l'apparition des traitements de substitution aux opiacés; Thèse de doctorat en médecine de l'université de Lille; 2014
3. Felix Hoffmann | Science History Institute. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/felix-hoffmann>. Accessed October 1, 2019.
4. John Strang & Gillian Tobber; Methadone Matters: Evolving Community Methadone Treatment of Opiate Addiction; 2003; Google Livres: https://books.google.fr/books?id=A8ObB64ZKW0C&pg=PA13&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Accessed October 1, 2019.
5. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. *Kaplan & Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. <https://books.google.ca/books?id=qp-H3UruKvIC&pg=PT265>. Accessed October 1, 2019.
6. Lande A. The Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. *Int Organ.* 1962;16(4):776-797. doi:10.1017/S0020818300011620
7. Seidenberg A, Honegger U. *Méthadone, Héroïne, et Autres Opioides : La Prescription d'opioïdes En Milieu Ambulatoire*. Médecine & Hygiène; 2001.
8. Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. *Adicciones*. 2005;17(SUPPL.2):21-40.
9. Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Pharmacologie des opioides. 2017. doi:10.1016/S0246-0289(17)83262-X
10. OMS | Syndrome de dépendance. *WHO*. 2013.
11. Qu'est-ce qu'une addiction ? | Mildeca. <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>. Accessed October 4, 2019.
12. Karila L, Benyamina A. Addictions. *Rev Mal Respir.* 2019;36(2):233-240. doi:10.1016/j.rmr.2018.12.001
13. Scientists closer to finding inherited traits in addiction | National Institute on Drug Abuse (NIDA). <https://www.drugabuse.gov/news-events/news-releases/2019/01/scientists-closer-to-finding-inherited-traits-in-addiction>. Accessed October 7, 2019.
14. Interactions of environmental conditions and genetic risk for drug taking | National Institute on Drug Abuse (NIDA). <https://www.drugabuse.gov/news-events/latest-science/interactions-environmental-conditions-genetic-risk-drug-taking>. Accessed October 7, 2019.
15. Nielsen DA, Nielsen EM, Dasari T, Spellacy CJ. Pharmacogenetics of addiction therapy. *Methods Mol Biol.* 2014;1175:589-624. doi:10.1007/978-1-4939-0956-8_15
16. Horseman C, Meyer A. Neurobiology of Addiction. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(1):118-127. doi:10.1097/GRF.0000000000000416
17. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry.* 2016;3(8):760-773. doi:10.1016/S2215-0366(16)00104-8
18. De Luca MA, Buczynski MW, Di Chiara G. Loren Parsons' contribution to addiction neurobiology. *Addict Biol.* 2018;23(6):1207-1222. doi:10.1111/adb.12642
19. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction:

- Neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(11):652-669. doi:10.1038/nrn3119
20. Bordet R. Addiction, modèles expérimentaux et mécanismes neurobiologiques. *Therapies*. 2015;70(2):133-139. doi:10.2515/therapie/2014222
 21. Smith RJ, Laiks LS. Behavioral and neural mechanisms underlying habitual and compulsive drug seeking. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2018;87(July 2017):11-21. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.09.003
 22. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the opioid risk tool. *Pain Med*. 2005;6(6):432-442. doi:10.1111/j.1526-4637.2005.00072.x
 23. Smith VC, Wilson CR. Families affected by parental substance use. *Pediatrics*. 2016;138(2). doi:10.1542/peds.2016-1575
 24. Comprendre l'addiction aux opiacés - Addict Aide - Le village des addictions. <https://www.addictaide.fr/autres-drogues/comprendre-laddiction-aux-opiaces/>. Accessed October 8, 2019.
 25. OMS | Informations sur l'overdose d'opioïdes. *WHO*. 2014.
 26. EMCDDA; *Rapport Européen Sur Les Drogues*; 2019
 27. Frauger E, Pochard L, Boucherie Q, et al. Dispositif pharmacoépidémiologique de surveillance des substances psychoactives : intérêts du programme national OPPIDUM du Réseau français d'addictovigilance. *Thérapie*. 2017;72(4):491-501. doi:10.1016/j.therap.2017.01.010
 28. Dr. Antoine CANAT; Épidémiologie des overdoses & facteurs de risques; Association ARIA; 2017.
 29. CEIP-A Grenoble. Enquête DRAMES. 2016:2015-2016.
 30. Martinez M, Néfau T, Protais C, Díaz-gómez C. France - 2016 1. 2016:1-18.
 31. Marion GONZALEZ-DURILI; DIAGNOSTIC TERRITORIAL DES CONSOMMATIONS DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES EN CORSE; Direction Régionale de la Jeunesse, des Sports et de la Cohésion Sociale de Corse; 2017.
 32. Spilka S, Le Nezet O, Ngantcha M, Beck F. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2014. *Tendances*. 2015;100:8.
 33. OMS | Abus de substances psychoactives. *WHO*. 2016.
 34. Stratégie et plan d'action de l'UE | Mildeca. <https://www.drogues.gouv.fr/strategie-gouvernementale/europe/strategie-plan-daction-de-lue>. Accessed October 9, 2019.
 35. Fédération Addictions _ . Agir en réduction des risques en CSAPA et en CAARUD: rapport d'enquête. 2015.
 36. VIDAL - Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) - Prise en charge. https://www.vidal.fr/recommandations/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/prise_en_charge/. Accessed October 9, 2019.
 37. Opioid Overdose Reversal with Naloxone (Narcan, Evzio) | National Institute on Drug Abuse (NIDA). <https://www.drugabuse.gov/related-topics/opioid-overdose-reversal-naloxone-narcan-evzio>. Accessed October 5, 2019.
 38. Relation dose - effet clinique. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medicale-vue-d-ensemble/35-relation-dose-effet-clinique>. Accessed October 11, 2019.
 39. agence ANSM; Résumé des caractéristiques du produit- Naloxone Mylan®. 2019:1-5.
 40. Résumé des caractéristiques du produit - NALOXONE AGUETTANT 0,4 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66883896&typedoc=R>. Accessed October 20, 2019.
 41. *Liste Modèle de L'OMS Des Médicaments Essentiels 17e Liste (Révision Mars 2011)*.

- <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>. Accessed October 14, 2019.
42. Learning from Italy's Lead on Naloxone - Open Society Foundations. <https://www.opensocietyfoundations.org/voices/learning-italy-s-lead-naloxone>. Accessed October 21, 2019.
 43. Résumé des caractéristiques du produit - NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose - Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60855566&typedoc=R>. Accessed October 20, 2019.
 44. Naloxone.fr. <https://naloxone.fr/>. Accessed October 27, 2019.
 45. Toujours pas de Nalscuc® en pharmacie d'officine... - Fédération Addiction. <https://www.federationaddiction.fr/nalscuc-baisse-des-tarifs-et-voie-dacces-actualite/>. Accessed October 20, 2019.
 46. Delpont M. NOTE D'INFORMATION N° DGS/SP3/PP2/DSS/1C/DGOS/PF2/2018/1; *Ministère de l'action et Des Comptes Publics Ministère Des Solidarités et de La Santé*; 8 janvier 2018
 47. Spray nasal de naloxone (Nalscuc) : actualisation du point d'information de décembre 2016 - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Spray-nasal-de-naloxone-Nalscuc-actualisation-du-point-d-information-de-decembre-2016-Point-d-information>. Accessed October 27, 2019.
 48. Prenoxad: *AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE; HAS-Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 5 décembre 2018*
 49. Prenoxad Injection. <https://www.prenoxad.fr/injecting.html>. Accessed October 27, 2019.
 50. Journal Officiel de l'Union Européenne; Plan d'action anti-drogue de l'UE 2017-2020; 2017; (2017/C 215/02).
 51. OMS | La naloxone: un antidote aux overdoses d'opiacés à emporter à domicile. *WHO*. 2014.
 52. Take-home naloxone – topic overview | www.emcdda.europa.eu. http://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/take-home-naloxone_en. Accessed October 22, 2019.
 53. Thérèse DEBORDE & Brisacier A-C; *Updates on Take-Home Naloxone in France*; OFDT; 2016
 54. Anne-Claire Brisacier; Take-Home Naloxone:Topic Overview; Factsheet France: *Training Format ; EMCDDA; 2019*
 55. Bird SM, McAuley A. Scotland's National Naloxone Programme. *Lancet*. January 2019;393(10169):316-318. doi:10.1016/S0140-6736(18)33065-4
 56. *UTILISATION DE PRENOXAD® (Chlorhydrate de Naloxone)*. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Accessed October 22, 2019.
 57. Craving | Mildeca. <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/lexique/craving>. Accessed October 6, 2019.
 58. DrugFacts: Genetics and Epigenetics of Addiction | National Institute on Drug Abuse (NIDA). <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/genetics-epigenetics-addiction>. Accessed October 7, 2019.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principaux opiacés et données pharmacologiques	18
Tableau 2: Principaux opioïdes semi-synthétiques et données pharmacologiques	19
Tableau 3: Principaux opioïdes synthétiques et données pharmacologiques	20
Tableau 4: Action des récepteurs opioïdes sur l'analgésie ⁸	21
Tableau 5: Opioid Risk Tool	30
Tableau 6: Saisie de substances opioïdes en 2017 en Europe selon EMCDDA	32
Tableau 7: Consommation d'opioïdes en France en 2017	36

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Héroïne laboratoire Bayer	15
Figure 2: Principaux opioïdes	17
Figure 3: Estimation de la consommation de drogues en Europe	31
Figure 4: Saisies selon substance en Europe	32
Figure 5: Répartition nationale de la prévalence d'usagers problématiques d'opioïdes en Europe en 2017	33
Figure 6: Les problèmes de drogue en France en 1 coup d'œil en 2017	35
Figure 7: Kit de Nalscue [®] du laboratoire Indivior [©]	47
Figure 8: Fiche pratique d'utilisation du Nalscue ^{®47}	49
Figure 9: Kit de Prenoxad [®] du laboratoire Ethypharm ^{©49}	49
Figure 10: Type de déploiement des programmes de THN par pays en Europe	52
Figure 11: Distribution des kits de Nalscue [®] par rapport à la population cible au CSAPA Loretto	61
Figure 12: Classification des raisons de non-obtention des kits de Nalscue [®] parmi les patients inclus au protocole	62

ANNEXES

- Fiche évaluation de l'utilisation du Nalcue®



CENTRE HOSPITALIER DE CASTELLUCCIO
POLE DE PSYCHIATRIE ADULTE

FICHE D'EVALUATION DE L'UTILISATION DU NASCLUE ®

Cette fiche est complétée par l'équipe soignante du CSAPA, de façon anonyme, lors des entretiens d'évaluation du patient et/ou de son entourage. Son exploitation permettra de bénéficier d'une étude statistique généralisée sur l'utilisation de l'antidote aux opiacés et ainsi de permettre d'éventuelles actions d'amélioration des pratiques. DATE : _____

1/ L'antidote a été délivrée par le CSAPA

- Il y a 3 mois Il y a 12 mois
 Il y a 6 mois Autre, précisez :
 Il y a 9 mois

2/ L'antidote a-t-il été utilisé depuis la délivrance ?

- Oui Non

2-1/ Si non, une nouvelle information est-elle nécessaire sur ?

- Les risques liés à l'utilisation Oui Non
- Les modalités d'utilisation Oui Non
- Autre, précisez :

2-2/ Si oui, combien de temps après la délivrance l'antidote a-t-il été utilisé ?

- de 0 à 1 mois de 4 mois à 5 mois
 de 1 mois à 2 mois de 5 mois à 6 mois
 de 2 mois à 3 mois Autre, précisez :
 de 3 mois à 4 mois

2-2-1/ Si oui, le traitement a-t-il été délivré par l'entourage formé par le CSAPA ?

- Oui Non

2-2-2/ Si oui, les informations délivrées par le CSAPA ont-elles été suffisantes pour l'utilisation de l'antidote ?

- Oui Non => Précisez les informations à rajouter :-----

2-2-3/ Si oui, avez-vous fait appel aux services de secours et d'urgence ?

- Non Oui => Précisez lesquels :-----
(Etaient-ils sensibilisés à cet antidote ? Oui Non

2-2-4/ Si oui, en avez-vous parlé à votre médecin généraliste ?

- Oui Non

2-2-4/ Si oui, le traitement a-t-il été efficace dans votre objectif de sevrage ?

- Très efficace Efficace Peu efficace Pas efficace

Commentaires :

DSOINS/PSY/DPA/496 – Version 1 – Oct. 2018

- Carte patient

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: _____

à retrouver sur www.addictovigilance.fr/oppidum

Les principaux FAITS MARQUANTS 2018



PRESENTATION DU PROGRAMME

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est un dispositif de pharmacosurveillance et de veille sanitaire sur les substances psychoactives (SPA) du Réseau Français d'Addictovigilance [1]

Il repose sur des enquêtes transversales, nationales et multicentriques, menées chaque année au mois d'octobre. Il recueille, sur l'ensemble du territoire, grâce à une collaboration de proximité avec les structures spécialisées dans les addictions, des informations sur les modalités de consommation des SPA prises la semaine précédant l'enquête par les patients présentant un abus, une dépendance, ou sous médicaments de substitution aux opiacés (MSO)

En 2018, 259 structures ont participé contribuant à des informations sur 5 412 sujets, décrivant 11 329 modalités de consommations de SPA (dont 61% de médicaments)

DIVERSIFICATION DES PRODUITS

- ☐ 4,2 % des sujets ont consommé au moins un produit de synthèse (N=276 produits de synthèse)
 - ↘ de la consommation des anciens PS et ↗ de celle des nouveaux produits de synthèse (NPS)
- 28% de NPS (vs 17% en 2017) :

Principalement des cathinones avec en chef de file : 3-MMC (n=32 sujets vs 12 en 2017 et 5 en 2016), 4-MEC, 3-MEC, Méphédron, alpha-PVP, alpha-PHP, 5F-4MMC, MDPV, pentedrone)

- ☐ 1ers signalements de consommation : **carfentanil**, 1P-LSD, ALD-52, 2-FMA, 5F-4MMC, alpha-PHP et cannabidiol
- ☐ ↗ Consommateurs de Cannabidiol

! FOCUS : Cannabidiol

- 4 fois plus de consommateurs de cannabidiol en 1 an
- Consommation majoritaire par voie inhalée (73%) et pour 1/3 des sujets de façon quotidienne
- 1/3 des sujets le consomme en association avec du cannabis
- A noter que le cannabidiol est notamment un agoniste partiel dopaminergique D2 l'exposant à un risque d'interactions comme par exemple avec les antipsychotiques (majoritairement antagonistes D2) [2]

VOIES D'ADMINISTRATION DES PRODUITS

- ☐ 10 % des sujets ont consommé des SPA par voie IV
 - 39 % sont des médicaments
 - Les principales SPA injectées : cocaïne (37%), héroïne (15,5%), morphine (15%), buprénorphine (13,5%)
 - Diversité des médicaments injectés : méthylphénidate, méthadone, zolpidem, oxycodone, oxazépam, diazépam...
- ☐ 23 % des sujets ont consommé des SPA par voie nasale (vs 22% en 2017, 20% en 2016)
 - 14 % sont des médicaments (principalement buprénorphine)
 - Les principales SPA sniffées : cocaïne (43%), héroïne (38%)
- ☐ 12,5% des sujets ont consommé des SPA par voie inhalée (hors cannabis) (vs 11% en 2017, 10% en 2016)
 - 3% sont des médicaments (principalement buprénorphine)
 - Les principales SPA inhalées : cocaïne (60%), héroïne (21%), crack (14%)

AUGMENTATION DE LA CONSOMMATION DE COCAINE FUMÉE

- 21% des sujets ont consommé de la cocaïne (vs 20% en 2017, 16% en 2016) et 2,1% des sujets ont consommé du crack (vs 1,6% en 2017)
- 55% ont consommée la cocaïne par voie nasale, 40% par voie inhalée « freebase » (niveau le plus haut) et 25% par voie IV
- 21% de consommation quotidienne (vs 23% en 2017)
- 48% de prise concomitante d'alcool, niveau le plus haut (vs 44% en 2017)
- 35% sont dépendants (vs 37% en 2017)

! FOCUS :

- Cocaïne + alcool : formation du métabolite toxique cocaéthylène → potentialisation des effets cardiovasculaires et neurologiques, ↗ du risque de mort subite [3]
- Le dispositif DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) montre une ↗ des patients décédés directement en lien avec la cocaïne : 10% en 2010 à 19,5% en 2017, dépassant pour la 1^{ère} fois les décès liés directement à l'héroïne [4]

Le 31 août est la journée internationale de sensibilisation aux surdoses. Les décès par surdose sont évitables, la prévention repose sur une meilleure connaissance des risques et une meilleure prise en charge. Le réseau français d'addictovigilance a mis en place différents dispositifs de veille et de sécurité sanitaire pour caractériser, surveiller et informer sur l'abus, la pharmacodépendance, le détournement des substances psychoactives et les complications sanitaires (dont les surdoses).

La surdose

- ❑ Plusieurs substances peuvent être responsables : opioïdes, autres déprimeurs (benzodiazépines, alcool), stimulants (cocaïne, ecstasy/MDMA, amphétamines...), Nouveaux Produits de Synthèse...
- ❑ La consommation de plusieurs substances (opioïdes par exemple) accroît les risques
- ❑ Les symptômes cliniques varient selon la substance
- ❑ C'est avant tout une urgence médicale

Focus Opioïdes

Facteurs pouvant augmenter le risque de surdose :

- ❑ Liés à l'individu :
 - ✓ Personnes dépendantes ayant une tolérance réduite (après un sevrage hospitalier ou ambulatoire, sortant de prison, interruption du traitement, à l'arrêt d'un MSO³)
 - ✓ Personnes ayant des comorbidités associées (VIH, maladie du foie (ex: VHB, VHC) ou des poumons, dépression...)
 - ✓ Personnes ayant des antécédents de surdose
- ❑ Liés à l'opioïde et modalités de consommation :
 - ✓ Puissance pharmacologique de l'opioïde consommé,
 - ✓ Voie intraveineuse, dosage important, prise occasionnelle
- ❑ Liés aux consommations associées à d'autres sédatifs et déprimeurs respiratoires : alcool, benzodiazépines, autres opioïdes...
- ❑ Liés à l'accessibilité au produit : Proche en possession d'opioïdes

Ce qu'il faut savoir

Faits marquants 2017 des dispositifs DRAMES¹ et DTA² sur les décès

- ❑ La majorité des décès sont liés à un opioïde
- ❑ La 1^{ère} substance est la méthadone; incidence des décès 8 fois plus élevée avec méthadone qu'avec buprénorphine
- ❑ La 2^{ème} substance est la cocaïne en forte augmentation et dépasse les décès par héroïne; les associations les plus souvent impliquées : cocaïne-héroïne, cocaïne-méthadone
- ❑ Décès liés aux médicaments opioïdes (hors MSO³) dans un contexte d'abus ou hors contexte d'abus (augmentation des décès liés à l'oxycodone)
- ❑ Décès liés aux Nouveaux Produits de Synthèse : majoritairement des cathinones ; également des opioïdes de synthèse

Focus Cocaïne

- ❑ Complications sanitaires graves : cardiovasculaires (Infarctus du myocarde...), neurologiques (accident vasculaire cérébral, état de mal épileptique...), infectieuses (endocardite...), psychiatriques (tentative de suicide...)
- ❑ Augmentation de la pureté des échantillons de cocaïne : plus de la moitié des échantillons ont des teneurs supérieures à 70 %
- ❑ Associations à risque : avec l'alcool (formation d'un métabolite neuro et cardio toxique le cocaéthylène), avec d'autres substances sérotoninergiques (effet proconvulsivant avec le tramadol) , avec la méthadone (effet cardiovasculaire)

Ce qu'il faut faire

1. Pour toutes les substances : promouvoir l'identification des facteurs de risque de surdose et les modalités de prise en charge auprès des professionnels, patients, usagers, entourage

2. Pour les médicaments opioïdes : sécuriser la prescription et la délivrance au bénéfice du patient

- ❑ La mise en place d'un MSO est un facteur protecteur du risque de surdose. Mais, il existe 2 périodes à risque de surdose : en début de traitement (pour méthadone) et le mois qui suit l'arrêt (diminution de tolérance aux opioïdes)
- ❑ Ne pas banaliser la prescription des médicaments opioïdes et évaluer les modalités d'utilisation par le patient :
 - ✓ Dose, voie d'administration réellement utilisées
 - ✓ Bénéfices attendus et réels
 - ✓ Effets liés à la prise : effets ressentis et effets indésirables; identifier les complications sanitaires et la survenue de signes de surdosage (troubles de la conscience, bradypnée, myosis)
 - ✓ Repérer l'existence d'une tolérance, d'un mésusage, d'une addiction et des facteurs de risque d'overdose

3. Pour toutes les substances opioïdes : améliorer l'accessibilité à la naloxone pour l'utilisateur et les tiers

- ❑ La naloxone, antagoniste pur et spécifique des récepteurs aux opioïdes μ , est indiquée dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes. 2 formes prêtes à l'emploi sont accessibles pour les usagers et les tiers (Nalscuc[®], Prenoxad[®])
- ❑ Pour une diffusion optimale, il faut améliorer son accessibilité selon différents axes :
 - ✓ Typologie des sujets à risque : Injeteur, polyconsommateurs, usagers ayant une réduction de la tolérance aux opioïdes, consommateurs occasionnels, consommateurs de MSO et d'analgésiques opioïdes...
 - ✓ Lieu de dispensation : CSAPA, CAARUD, ELSA, service d'addictologie, urgence, CETD⁴, milieu pénitentiaire, milieu festif, officine, médecine de ville...
- ❑ Pour rappel :
 - ✓ Naloxone : plus courte durée d'action que les opioïdes → risque d'«effet rebond» des opioïdes nécessitant une nouvelle administration de naloxone
 - ✓ Diversité des caractéristiques des opioïdes (pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, galénique...) → le risque de surdose diffère d'un opioïde à l'autre et peut nécessiter en fonction du contexte clinique, d'administrer des doses plus élevées de naloxone et les réitérer
 - ✓ Toujours appeler les secours

4. Pour tout cas de surdose ou question, contactez le centre d'addictovigilance PACA Corse

Tel : 04 91 38 42 37 / mail : addictovigilance@ap-hm.fr

Centre d'Addictovigilance PACA Corse, Service de Pharmacologie clinique et pharmacovigilance, CHU Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, 264, rue St Pierre, 13385 Marseille Cedex / Site : www.addictovigilance.fr/marseille

¹ DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances; ² DTA : Décès Toxiques par Antalgiques; ³ MSO : Médicaments de Substitution aux Opioïdes; ⁴ CETD : Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur

- Mise en place en 2002, l'enquête DRAMES a pour objectifs de **recueillir les cas de décès** liés à l'usage abusif de substances psychoactives, **d'identifier ces substances impliquées** (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues illicites), **d'évaluer leur dangerosité** et **d'estimer l'évolution du nombre de ces décès**.
- Ces décès sont notifiés par des **toxicologues analystes volontaires** et experts judiciaires, des médecins légistes ainsi que par les **CEIP-A**, répartis sur le territoire français au Pôle Stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants de l'**ANSM** et au **CEIP-A de Grenoble**, chargé de l'enquête.

Sont inclus :

les décès répondant à la définition de l'OEDT des « décès liés à la drogue » :

- *psychose* due à la drogue (décès pour lesquels la drogue est une cause indirecte mais où la relation avec l'usage de drogue est clairement établie : chutes d'un lieu élevé, noyades, défenestration,...),
- *pharmacodépendance*,
- *abus de drogue chez une personne non dépendante*,
- *empoisonnement accidentel* causé par la prise d'opioïdes dont les médicaments de substitution, de cocaïne, d'amphétamines et dérivés, de cannabis, d'hallucinogènes, de nouvelles drogues de synthèse.

Sont exclus :

- les décès dus à :
 - un *suicide* (annoncé par écrits, pendaison...),
 - un *tiers* (homicide),
 - une *intoxication accidentelle chez l'enfant*,
 - une *intoxication médicamenteuse sans antécédent documenté d'abus* aux médicaments impliqués (ex : décès par antidépresseurs),
 - un *accident de la voie publique (AVP)* de conducteur ou passager.
- les décès insuffisamment documentés (pas de cause de décès),
- les décès sans dosage sanguin (ou sans interprétation toxicologique de matrices alternatives telles que bile, muscle...).

- Le recueil des données est effectué sur un formulaire disponible sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dedarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5#paragraphe_54409](http://ansm.sante.fr/Dedarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5#paragraphe_54409)

Les éléments obtenus (caractéristiques socio-démographiques et antécédents du sujet, circonstances de découverte du corps et constatations sur le lieu du décès, stade de l'abus au moment du décès, résultats de l'autopsie et des analyses anatomopathologiques, identification des substances retrouvées dans les prélèvements biologiques et quantification dans le sang, cause probable du décès) **permettent de classer chaque cas en décès direct** (cause toxique seule ou avec pathologie associée) **ou en décès indirect** (cause indirectement liée aux substances).

- Un **score d'imputabilité de niveau 1 (fort) à niveau 4 (faible)** est attribué à chaque substance vis-à-vis de la survenue du décès se basant sur la concentration sanguine et permettant également de hiérarchiser les molécules entre elles parmi celles **impliquées** et celles seulement **identifiées**.
- **Pour le niveau 1**, selon le nombre de molécules impliquées, le score est décliné en **1.0 (1 seule substance)**, **1.1 (1 substance prédominante)**, **1.2 (2 substances codominantes)** ou **1.3 (au moins 3 substances codominantes)**.

Résultats 2017

587 notifications ont été envoyées par 51 experts issus de 28 structures couvrant 70 % du territoire français.

472 décès ont été inclus et 115 dossiers ont été exclus.

Age : la moyenne d'âge des sujets reste basse à 38,3 ans, la médiane est à 39 ans avec comme valeurs extrêmes : 15-68 ans. **Sexe** : les décès concernent majoritairement des hommes dans 83 % des cas. **Lieu de décès** : renseigné dans 89 % des cas avec 63 % à domicile, 2 % dans un domicile temporaire, 12 % sur la voie publique, 7 % à l'hôpital, 0,6 % en prison, 0,6 % en milieu festif, et 14,8 % dans un « autre lieu » ou inconnu. Les **antécédents médicaux** sont renseignés dans 65,5 % des cas avec 72 % d'antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, 45 % de pathologies associées et 37 % d'éthylisme. Le **stade de l'abus** est renseigné dans 43 % des cas : chez 56 % persiste un abus intermittent ou permanent, 37 % des sujets étaient en cours de traitement de substitution, 3 sujets en cours de sevrage et 12 sont décrits comme naïfs. Une autopsie a été pratiquée pour 90 % des cas inclus.

La grande majorité des cas concerne des décès directement liés aux produits avec **432 décès** (406 en 2016), les 40 autres cas étant indirectement liés aux produits (43 en 2016).

Décès Indirects (N = 40)

Cause de décès	Substances	Impliquées (n)
<ul style="list-style-type: none"> • 17 chutes d'un lieu élevé • 9 immersions • 8 traumatismes • 5 incendies • 1 hypothermie 	Cannabis	31
	Cocaïne	6
	MDMA	5
	Méthadone	4
	Buprénorphine	3
	Morphine	2
	Oxazépam	2
	Hydroxyzine	1
	Métamphétamine	1
	Nordiazépam	1
	Pholcodine	1
	Psilocybine	1
	Venlafaxine	1

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens 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 et 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 des actes criminels.**

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.