



HAL
open science

Identification des patients à risque de surdoses aux opiacés, afin d'améliorer la diffusion des kits de naloxone “ prêt à l'emploi ” par les pharmaciens d'officine

Mehdi Mazan

► To cite this version:

Mehdi Mazan. Identification des patients à risque de surdoses aux opiacés, afin d'améliorer la diffusion des kits de naloxone “ prêt à l'emploi ” par les pharmaciens d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04549635

HAL Id: dumas-04549635

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04549635>

Submitted on 17 Apr 2024

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2023-2024

N°

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mehdi Mazan

Présentée et soutenue publiquement le 27 février 2024

Identification des patients à risque de surdoses aux opiacés, afin d'améliorer la diffusion des kits de naloxone « prêt à l'emploi » par les pharmaciens d'officine.

Présidente : Madame Sonia PROT-LABARTHE, Professeur des universités-Praticien hospitalier, CHU de Nantes.

Directrice de thèse : Madame Aurélie AQUIZERATE, praticien hospitalier contractuel, CEIP-A des Pays de la Loire, Nantes.

Co-directrice de thèse : Madame Caroline VICTORRI-VIGNEAU, professeur des universités et praticien hospitalier, CEIP-A des Pays de la Loire, Nantes.

Membres du jury : Madame Isabelle Nicolleau, pharmacien membre du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens et pharmacien titulaire d'officine à Chemillé.

Remerciements :

À Mme Aurélie AQUIZERATE, merci de m'avoir permis de réaliser cette thèse, pour votre aide précieuse et votre accompagnement sans pareille dans la réalisation de ce travail.

À Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU, merci de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse et pour vos conseils précieux dans la réalisation de ce projet.

À Mme Sonia PROT-LABARTHE, merci pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider cette thèse.

A Mme Isabelle NICOLLEAU, merci pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de participer à ce jury.

À tous mes copains de pharmas pour tous ces beaux moments passés, et plus particulièrement **Pierre** pour ces six années inoubliables.

À mes parents, pour m'avoir toujours soutenue pendant toutes ces années.

À mon frère et à ma sœur, merci d'être toujours là pour moi.

À Marina, merci pour ton soutien et pour tous ces magnifiques moments partagés depuis 4 ans à tes côtés, et tous ceux à venir.

Table des matières

I-Introduction	8
A- Contexte	9
a) <i>Consommation des opioïdes aux USA</i>	9
b) <i>La consommation en Europe</i>	10
c) <i>La consommation en France</i>	11
B- Les opioïdes	13
C- La naloxone	14
D- Les recommandations de la HAS	15
II-Justificatifs et objectifs de l'étude	17
A- Etat des lieux	17
B- Les différentes formes de Naloxone disponibles en officine en 2023	17
a) <i>Le Prenoxad®</i>	17
b) <i>Le Nyxoid®</i>	19
C- Le rôle du pharmacien d'officine	20
a) <i>La prévention</i>	20
b) <i>Le dépistage et le diagnostic, le traitement et le suivi des patients</i>	21
c) <i>La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique</i>	22
d) <i>L'orientation dans le système de soin et le secteur médico-social</i>	23
e) <i>L'éducation à la santé</i>	23
D- Finalité de l'étude	24
III-Matériel et méthodes	24
IV- Résultats	25
A- Facteurs de risques répertoriés dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS)	26
B- Autres facteurs de risque non répertoriés explicitement par la HAS mais identifiés par l'OMS 41	
C- Autres facteurs de risque identifiés dans la littérature	43
D- Echelles existantes pour l'évaluation du risque de surdose	46
V- Discussion	50
<i>Comparaison des résultats de notre étude avec les facteurs de risque identifiés par la HAS</i>	50
<i>Information ciblée vers les pharmaciens</i>	52

VI- Conclusion 58

Liste des figures :

Figure 1 Nombre de morts par surdose opioïdes aux Etats Unis.....	10
Figure 2 Kit de PRENOXAD	18
Figure 3 Spray de Nyxoid.....	19
Figure 4 Echelle ORT.....	32
Figure 5 Echelle SOAPP-R	34
Figure 6 Echelle POMI	35
Figure 7 Echelle POMI 5-F	36
Figure 8 Echelle COMM.....	37
Figure 9 Echelle RIOSORD	47
Figure 10 Echelle BOOK.....	48
Figure 11 Echelle ORBS.....	49

Liste des abréviations :

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdiens

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

CEIP-A : Centres d'évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance.

CESPHARM : Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie française

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

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ou de Substances

EM : Equivalent Morphine

EMCDDA : European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

IC95 : Intervalle de Confiance de 95%

IM : Intra-Musculaire

LP : Libération Prolongée

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives

OFMA : Observatoire Français des Médicaments Antalgiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse.

OR : Odds Ratio

ORT : Opioid Risk Tool

OSIAP : Ordonnance Suspecte Indicateur d'Abus Possible

POMI : Prescription Opioid Misuse Index

RR : Rapport de Risque ajusté

SINFONI : prévention des overdoseS aux oploïdes eN pays de la loire : FOrmatioN des
professionnels

SMR : Ratio de Mortalité Standardisée

SNC : Système Nerveux Central

TSO : Traitement de Substitutions aux Opiacés

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

I-Introduction

Les opioïdes sont des molécules ayant un grand intérêt dans la prise en charge des douleurs aiguës, ou bien en tant que traitement de substitution aux opiacés. Cependant la dépression respiratoire, effet indésirable des opioïdes, peut s'avérer létale en cas de surdose. Bien que présente depuis de nombreuses années comme solution pour lutter contre les surdoses aux opiacés, la naloxone reste encore aujourd'hui très peu utilisée et assez méconnue, que ce soit du grand public ou des professionnels de santé.

Pour ne pas arriver à une situation semblable à celle des Etats-Unis, où 82 000 personnes sont décédées d'une surdose aux opiacées entre 2021 et 2022, il est nécessaire de former les professionnels de santé à repérer les différents facteurs de risques de surdoses aux opioïdes, pour pouvoir développer la délivrance des kits de naloxone prête à l'emploi.

En France, des recommandations sur le bon usage des médicaments opioïdes et la prévention des surdoses existent, mais leurs diffusions semblent avoir du mal à parvenir aux principaux concernés. De plus le manque de situations cliniques concrètes dans les recommandations est un frein à la délivrance de kits de naloxone prête à l'emploi.

À la suite de ce constat, le projet SINFONI (prévention des overdoseS aux oploïdes eN pays de la loire : FOrmatiON des professlonnels) a été créé. Son objectif est de former les professionnels de santé afin d'améliorer la diffusion de la naloxone auprès des populations à risques.

Cette thèse, qui s'inscrit dans ce projet, a pour but d'incarner cliniquement les situations à risques en recherchant dans la littérature les différents facteurs de risques pouvant conduire à une surdose aux opiacés.

A- Contexte

a) Consommation des opioïdes aux USA

La crise opioïde actuelle aux Etats-Unis est un sujet majeur qui préoccupe le reste du monde tant les chiffres sont vertigineux. On dénombre depuis 2000 plus de 564 000 décès imputables aux opioïdes, que ce soit sous forme licite ou illicite. Les opioïdes ont coûté la vie à près de 82 000 personnes entre février 2021 et février 2022 (1).

A l'origine de cette épidémie, on peut pointer du doigt le changement de paradigme dans les années 1990 qui a vu la place des opioïdes s'élargir dans le système de santé Nord-Américain. Suite à la banalisation de l'utilisation des molécules opioïdes par certains laboratoires, qui les ont présentées comme moins addictives auprès des consommateurs et des prescripteurs, notamment avec l'oxycodone, il s'est opéré un élargissement de leur prescription (2).

La hausse particulièrement forte du nombre de décès observée ces dernières années est aussi associée à l'arrivée des opioïdes de synthèse. Comme on peut le voir dans le graphique ci-dessous, les « opioïdes synthétiques hors méthadone » sont responsable à eux seul de près de 70 000 décès sur l'année 2021, dont la majorité sont imputables au fentanyl (1).

Nombre de morts par overdose par type d'opioïdes aux Etats-Unis (cumul sur douze mois glissants)

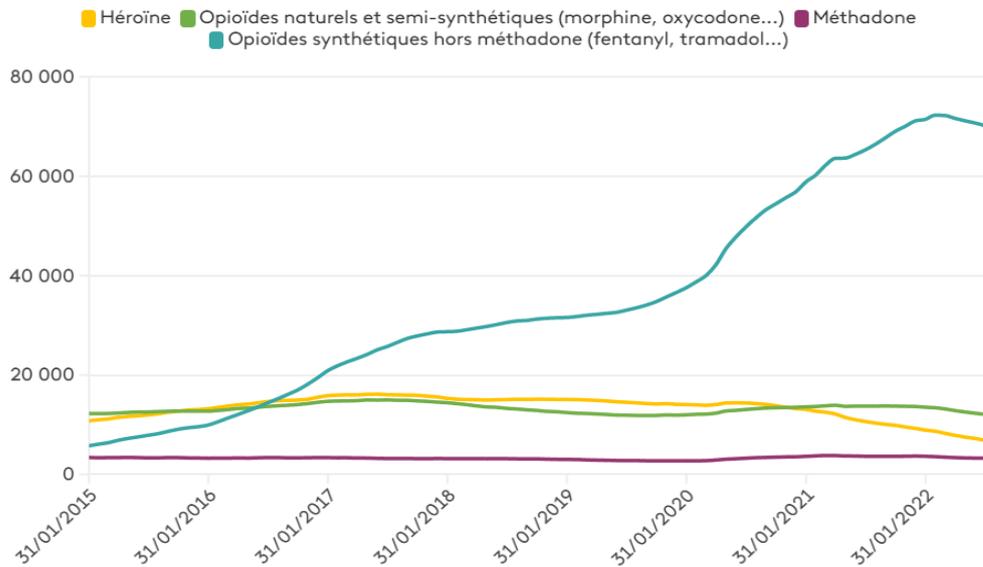


Figure 1 Nombre de morts par surdose opioïdes aux Etats Unis (1)

b) La consommation en Europe

La consommation d'analgésique a triplé en Europe depuis les années 2000 mais reste loin des standards nord-américains. Ceci est en grande partie dû aux conditions d'accès aux opioïdes plus restreintes qu'en Amérique du Nord. En effet, ils ont été plus largement utilisés pour soulager des douleurs d'intensité inférieures que celles décrites dans les recommandations des pays européens.

Le nombre de décès par surdose en Europe serait estimé à environ 7000 sur l'année 2017 dont 80% seraient imputables aux opioïdes, cependant l'absence d'outils de surveillance aussi développés qu'aux Etats-Unis aurait tendance à largement sous-estimer les chiffres.

Parmi les pays les plus touchés par cette épidémie, on retrouve l'Angleterre qui représente un tiers des décès par surdose.

Les pays les moins touchés par cette épidémie, dont fait partie la France, sont ceux dont les systèmes de surveillance et d'alerte sont les plus développés, ainsi que ceux dont la prescription de médicaments opioïdes est plus encadrée (3).

c) La consommation en France

Si la consommation des opioïdes de palier 2 a globalement diminué depuis le retrait du marché de l'association paracétamol/dextropropoxyphène, la consommation des opioïdes faibles a augmenté. Le tramadol, seul ou en association, a vu sa consommation augmenter de 68% entre 2006 et 2017. Cependant, depuis 2013, c'est la forme seule du tramadol qui ne cesse d'augmenter, tandis qu'au contraire la forme associée au paracétamol voit sa consommation diminuer. Le tramadol est aujourd'hui l'antalgique de palier 2 le plus prescrit. De même pour la codéine, qui a vu sa consommation augmenter de 84% entre 2006 et 2014, avant que le changement de réglementation, rendant sa prescription obligatoire entre 2016 et 2017, ne fasse chuter de 30% sa consommation. Enfin l'association opium-paracétamol est l'antalgique de palier 2 qui a connu la plus forte hausse puisque sa consommation a doublé en ville et presque triplé à l'hôpital.

La consommation des antalgiques de palier 3 est en hausse de 45% entre 2006 et 2017. La morphine a vu son utilisation diminuer de 18% entre 2006 et 2017, contrairement à l'oxycodone dont la consommation a augmenté de manière spectaculaire sur la même période avec une hausse de 738%. Le fentanyl, un autre opioïde de palier 3, a également connu une progression importante avec une augmentation des consommations de 339% pour la forme transmuqueuse et de 78% pour la forme transdermique (4).

Depuis le début des années 2000, la France fait face à une augmentation du nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'opioïdes antalgiques. Cette consommation a augmenté de 266% entre 2000 et 2017. La proportion de décès liés aux opioïdes a également progressé de 246% sur cette même période. On observe également une augmentation du taux de notification d'intoxications aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016, de l'ordre de 197% (5).

En France, la mortalité est inférieure à la moyenne européenne, notamment grâce à son système de surveillance et d'alerte performant, comme le démontre le cas des médicaments à base de codéine qui ont été listés en 2017 à la suite de mésusages, principalement chez les jeunes adolescents.

Parmi ces systèmes, on retrouve les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A).

Les CEIP-A ont pour objectif de surveiller les cas d'abus, d'usages détournés et de pharmacodépendance liés à la prise de substances ou médicaments ayant un effet psychoactif, à l'exclusion de l'alcool et du tabac. Il existe deux types de recueil des données : (i) cliniques, il s'agit des notifications spontanées des professionnels de santé des cas d'abus ou de dépendance, et (ii) épidémiologique, à l'aide d'enquêtes annuelles telles qu'OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible), DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) et DTA (Décès Toxique Antalgique). De plus, des enquêtes ponctuelles concernant le potentiel d'abus ou de dépendance de spécialités pharmaceutiques, de nouvelles drogues de synthèse ou de produits psychoactifs divers sont réalisées. Tous ces données ont pour but de contribuer à l'information sur le risque d'abus auprès des professionnels de santé et des autorités de santé (6). Le réseau des CEIP-A est coordonné par l'ANSM.

Concernant les décès, l'enquête annuelle DRAMES répertorie les décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances. Les opioïdes sont majoritairement représentés dans les causes de décès. Sur l'année 2021, on dénombre 235 décès imputables à la méthadone, 49 à la buprénorphine, 173 à l'héroïne, 28 à la morphine, 13 au tramadol, 6 à la codéine. Le fentanyl et l'oxycodone sont quant à eux responsables d'environ 1% des décès liées aux opioïdes. Au total, sur l'année 2021, 510 décès répertoriés sont en lien avec les opioïdes sur les 627 décès répertoriés sur l'enquête DRAMES (7). Enfin, sur les 4460 cas de décès enregistrés dans DRAMES entre 2012 et 2022, 85.9% impliquaient au moins un opioïde (8).

Par ailleurs, l'OFDT informe sur l'évolution des tendances et les phénomènes émergents, et l'OFMA (Observatoire Français des Médicaments Antalgiques) créée en 2017 publie régulièrement des études sur la consommation des antalgiques opioïdes et leurs conséquences (5).

B- Les opioïdes

Les opioïdes regroupent les molécules qui agissent sur les récepteurs opioïdes mu, delta et kappa.

La stimulation des récepteurs mu est à l'origine de l'effet analgésique périphérique, spinal et supra spinal, mais est également impliquée dans l'effet dépresseur central, notamment au niveau du centre respiratoire. Si les opioïdes permettent de traiter efficacement la douleur, ils ne sont pas dépourvus d'effets indésirables, dont un en particulier : la dépression respiratoire pouvant conduire au décès.

En effet, l'action des opioïdes sur les récepteurs mu est à l'origine d'une action dépressive des centres bulbaires. Il y aura alors une diminution dose-dépendante de la réponse aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques, entraînant par la suite un risque de dépression respiratoire. Cette action sur les centres respiratoires est indissociable de l'effet analgésique, cependant elle est soumise à un phénomène de tolérance et donc s'atténue en cas de traitement chronique (9).

Une utilisation au long cours est également à l'origine d'une tolérance et d'une dépendance aux opioïdes. La stimulation des récepteurs mu au niveau du système nerveux central (SNC) est à l'origine d'une augmentation de libération de dopamine dans le système limbique, associé au circuit de récompense. (9).

Certains opioïdes sont inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses et sont dits « faibles », ou de palier 2. Ils sont indiqués pour les douleurs d'intensités modérées à sévères non soulagées par la prise de paracétamol ou d'AINS ou pour leur action antitussive. Parmi eux, on retrouve le tramadol, la codéine, la poudre d'opium, le dextrometorphane et anciennement la pholcodine.

Les opioïdes dits « forts », classé dans le palier 3 des antalgiques de l'OMS, sont des médicaments stupéfiants. Leur délivrance est étroitement surveillée et leur prescription limitée à quatre semaines pour les formes orales sur une prescription médicale sécurisée non renouvelable. Ils sont indiqués pour les douleurs sévères résistantes aux antalgiques de palier 2. Ils sont majoritairement utilisés pour traiter les douleurs d'origine cancéreuse. Les

molécules disponibles en France sont la morphine, l'oxycodone, le fentanyl, l'hydromorphone, la nalbuphine.

Enfin, deux molécules, la buprénorphine et la méthadone, sont également utilisées en tant que traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique (10,11).

La posologie des opioïdes doit être la plus faible possible pour soulager le patient. Ainsi, celle-ci va être progressivement établie par titration selon l'évaluation clinique que ce soit dans la prise en charge de la douleur ou dans la prescription d'un traitement de substitution.. L'intensité des effets dépend de l'opioïde, de la dose administrée, de la voie d'administration et de la consommation d'autres substances déprimeurs du SNC.

Ainsi, lors de l'instauration, le professionnel de santé doit être très vigilant à l'apparition des effets indésirables et être sûr que la dose est bien tolérée avant de l'augmenter.

C- La naloxone

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des récepteurs aux opioïdes ; lorsqu'elle est administrée à des sujets ayant reçu des morphinomimétiques, la naloxone antagonise leurs effets (dépression respiratoire, myosis, analgésie...). Son action dépend de la dose, de la puissance du morphinomimétique et de l'intervalle séparant les administrations des deux produits. Lorsqu'elle est administrée seule, elle est dépourvue d'activité pharmacologique. La durée d'action de la naloxone étant assez courte (20 minutes à 2 heures selon la voie utilisée et selon le patient), il est nécessaire d'effectuer une surveillance dans l'attente des secours pour éviter la réapparition des effets liés aux opioïdes (12).

L'administration doit être répétée en cas d'efficacité insuffisante selon la quantité d'opioïde prise par le patient, le type d'opioïde (en particulier sa puissance et son affinité), le poids du patient et l'existence de trouble de l'usage (3).

Par voie orale, la naloxone subit un effet de premier passage hépatique important rendant cette voie inutilisable.

En dehors de la forme injectable par voie IV réservée à l'usage hospitalier, on retrouve aujourd'hui deux formes de Naloxone prête à l'emploi disponibles en pharmacie en France : un kit pour injection par voie intra-musculaire et un spray pour administration par voie nasale (12).

D- Les recommandations de l'OMS et de la HAS

Cette crise des opioïdes est donc une problématique mondiale, qui a conduit l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à établir des recommandations pour une plus large distribution des kits de naloxone « prête à l'emploi » dès 2014, en énonçant certains facteurs de risque de surdose. On retrouve parmi ces facteurs de risques, les personnes qui consomment par forme injectable, l'entourage proche des personnes en possession d'opioïde, les comorbidités ainsi que plusieurs autres facteurs énoncés par la HAS ci-dessous(13).

En France, la HAS a publié en mars 2022 des recommandations de bonne pratique concernant le bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses (2).

L'abus et la dépendance sont aujourd'hui regroupés sous le terme de trouble de l'usage défini dans le DSM-5, manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux. La définition est unique et comporte 11 items. Il y a une gradation selon la sévérité du trouble : 2 à 3 items correspondent à un trouble léger, 4 à 5 à trouble modéré et au-delà à un trouble sévère. Ces 11 items incluent des critères pharmacologiques, des critères de compulsion, et des critères évaluant les conséquences dommageables associées à la consommation. Ce trouble de l'usage peut être associé à un détournement d'usage, soit de la voie d'administration soit de l'effet recherché.

L'enjeu des recommandations de la HAS est de sécuriser l'usage des opioïdes sans toutefois diminuer leur utilisation qui s'avère plus que nécessaire dans un contexte de symptôme douloureux, notamment avec une population vieillissante sujette à ce type de symptômes. Il en va de même pour les traitements de substitution aux opioïdes.

Elle s'adresse à tous les professionnels de santé amenés à prendre en charge des personnes traitées par des médicaments opioïdes, que ce soit dans le champ de l'addictologie, ou dans la prise en charge de la douleur.

Dans cette recommandation, nous allons nous intéresser à la dernière partie dans laquelle est évoquée la prévention et la prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses d'opioïdes, notamment l'utilisation de la Naloxone.

On y retrouve un tableau qui classe en sept points les principales populations qui sont les plus à risque de surdoses aux opioïdes :

- 1- Les usagers ayant une perte de tolérance aux opioïdes liée à un arrêt ou une période de plus faible consommation, par exemple à la suite d'une sortie d'incarcération, d'un centre de soins résidentiels ou en cours de sevrage.
- 2- Les usagers ayant des antécédents de surdoses d'opioïdes.
- 3- Les patients recevant un médicament de substitution aux opioïdes en particulier par méthadone, lors de l'instauration du traitement ou dans les mois suivant son arrêt.
- 4- Les patients traités par des médicaments antalgiques opioïdes en cas de TUO (augmentation non contrôlée des doses pour soulager une douleur mal contrôlée, recherche d'effets psychoactifs) ou ayant développé une dépendance physique.
- 5- Les utilisateurs occasionnels recherchant les effets psychoactifs des opioïdes.
- 6- Les usagers d'opioïdes en autosubstitution pour une dépendance physique aux opioïdes.
- 7- L'association à des substances potentialisant le risque de surdose (exemple : gabapentinoïdes, benzodiazépines, alcool, etc...)

La HAS ajoute que les patients naïfs d'opioïdes lors de l'instauration d'un traitement antalgique opioïde méritent également une vigilance accrue quant au risque de surdose.

Ces situations doivent aiguiller le professionnel de santé dans la détection des patients les plus à risques pour une meilleure prise en charge. Le pharmacien pourra se positionner en insistant sur l'importance du respect de la prescription, en informant sur les effets indésirables les plus fréquents, les risques de surdoses et de la nécessité de prévenir son entourage pour qu'ils soient eux même capables de réagir en cas de surdoses aux opioïdes.

D'autres facteurs de risque individuels de surdoses sont répertoriés dans ces recommandations, bien qu'elles n'apparaissent pas directement dans le tableau, telles que :

- Les comorbidités psychiatriques (notamment le risque suicidaire)
- Les comportements à risque (détournement de la voie d'administration)

II-Justificatifs et objectifs de l'étude

A- Etat des lieux

Dans la feuille de route « Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes Feuilles de route 2019-2022 » à l'attention des professionnels de santé, les facteurs de risque de surdoses identifiés étaient relativement similaires à ceux énumérés dans les recommandations de la HAS de mars 2022.

Cependant, la délivrance de kits de Naloxone prête à l'emploi en pharmacie est encore aujourd'hui assez faible. Ainsi, dans une étude réalisée au sein du CEIP-A de Nantes en 2021 auprès de 80 pharmacies sentinelles de Loire-Atlantique, seules 6 pharmacies sur 80 avaient déjà délivré un kit de Naloxone prêt à l'emploi, depuis la disponibilité de celui-ci en officine.

Le principal facteur qui freine la délivrance, relevé dans cette étude, est le manque de connaissance concernant la Naloxone mentionné par 82,5% des pharmaciens ayant répondu (14).

Une meilleure connaissance de la Naloxone et des outils facilitant le repérage des patients à risque permettrait de favoriser la mise à disposition des kits de Naloxone prêt à l'emploi (15).

B- Les différentes formes de Naloxone disponibles en officine en 2023

a) Le Prenoxad®



Figure 2 Kit de PRENOXAD

Le Prenoxad® contient une seringue préremplie de Naloxone contenant l'équivalent de cinq doses de 0,4mL de naloxone, deux aiguilles pour injection IM (intramusculaire), une boîte rigide ainsi qu'une notice d'utilisation.

La Naloxone, antidote aux opiacés, s'utilise face à une surdose chez les adultes et adolescents de quatorze ans et plus, causée par :

- Une drogue opioïde (héroïne, opium, dérivés du fentanyl)
- Certains médicaments utilisés contre la douleur (morphine, tramadol, oxycodone, codéine, fentanyl...)
- Un traitement de substitution aux opioïdes (méthadone, buprénorphine)

Le Prenoxad® s'utilise après avoir appelé les services de secours, par voie intramusculaire en situation d'urgence notamment à domicile ou dans un environnement non médical, en attente de la prise en charge.

L'injection s'effectue dans la partie extérieure du muscle de la cuisse ou dans le muscle deltoïdien. Chaque injection de 0,4mL de Prenoxad doit être espacée d'au moins deux minutes.

Cette forme est délivrable sans ordonnance, et est remboursable sur présentation d'une ordonnance (16).

b) Le Nyxoid®



Figure 3 Spray de Nyxoid

Il s'agit d'un kit de Naloxone sous forme de spray nasal. Chaque dose contient 1,8mg de Naloxone.

Elle est indiquée pour les surdoses aux opiacées chez l'adulte et l'adolescent de plus de 14 ans. La dose recommandée est de 1,8mg de Naloxone dans une narine, soit une pulvérisation. Si l'état du patient ne s'améliore pas, il est recommandé d'administrer une deuxième dose deux à trois minutes après. Chaque pulvérisateur contient une dose unique, il faut donc changer de pulvérisateur lors de la seconde dose.

Contrairement au kit Prenoxad®, le Nyxoid® est disponible uniquement sur ordonnance en pharmacie ou dans les CSAPA et CAARUD. En effet, il ne dispose pour l'instant que d'une autorisation de mise sur le marché européenne et est donc soumis obligatoirement à une prescription médicale (17). Une spécialité similaire, disponible hors prescription, Ventizolve®, doit apparaître prochainement sur le marché.

C- Le rôle du pharmacien d'officine

Par sa proximité géographique, son accessibilité et sa disponibilité, le pharmacien d'officine est un acteur essentiel, aussi bien en prévention qu'en accompagnement du patient.

En effet tel que défini par le code de la santé publique (L. 1411-11), le pharmacien d'officine a pour mission de 1^{er} ordre :

- La prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients
- La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique
- L'orientation dans le système de soin et le secteur médico-social
- L'éducation à la santé

Le pharmacien dispose en officine de kits de Naloxone, dont le Prenoxad[®], qu'il peut délivrer sans ordonnance à un prix de 23 euros. Cette démarche s'inscrit dans la politique de réduction des risques et des dommages en direction des usagers de drogues. Elle vise à prévenir les dommages sanitaires, psychologiques et sociaux, la transmission des infections et la mortalité par surdose liées à la consommation de substances psychoactives ou classées comme stupéfiants (18).

Concernant ces missions, il est intéressant de voir comment la délivrance de kits de naloxone prête à l'emploi s'inscrit dans chacune d'elles (19).

a) La prévention

La politique de réduction des risques a progressivement été mise en place durant les années 1980 et 1990. Elle permet de limiter les risques immédiats liés à la consommation de drogue comme les contaminations par le VIH ou bien la mortalité par surdose lors de l'injection de drogue en intraveineuse. Cette politique est basée sur le non-jugement du consommateur, et a pour but la prise en compte des objectifs des usagers pour ensuite construire un projet d'accompagnement (20).

La clé de la réussite est l'approche pluridisciplinaire des professionnels de santé avec les usagers. On retrouve notamment des outils de prévention dans les Centres de Soins,

d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usages de Drogues (CAARUD) et dans les pharmacies (20).

Elle comprend la mise à disposition de matériel de réduction des risques. Des kits pour injection stérile sont, par exemple, disponibles en officine. Ils contiennent :

- 4 lingettes antiseptiques (2 pour la désinfection des mains et 2 pour la désinfection du point d'injection)
- 2 cupules de 5mL
- 2 fioles d'eau PPI 5mL
- 2 seringues BD microfine
- 2 filtres universels
- 2 filtres cotons
- 2 tampons secs

Cependant, seule la Naloxone permet de traiter la surdose aux opioïdes.

b) Le dépistage et le diagnostic, le traitement et le suivi des patients

Du fait de ses connaissances et du suivi régulier entretenu avec ses patients, le pharmacien est un acteur majeur d'identification des situations à risque de surdose aux opioïdes telles que mentionnées par la HAS.

Lors de la première délivrance d'une ordonnance, le pharmacien doit s'assurer que la prescription est bien conforme et rappeler les règles de bon usage des opioïdes.

De même, lors du renouvellement d'ordonnance, une augmentation de la fréquence des renouvellements de médicaments opioïdes ou des demandes de chevauchement d'ordonnances régulières peuvent indiquer un possible mésusage. Le pharmacien peut alors questionner le patient pour déceler la cause de ce mésusage et l'orienter vers un service approprié.

De plus, la délivrance des traitements de substitutions aux opioïdes dans les premiers mois se fait régulièrement dans la même pharmacie. Le pharmacien doit donc être à même de

détecter d'éventuels signes de surdosage, ou bien des signes de sevrage si le traitement n'est pas assez dosé.

Enfin, les patients en dehors du système de soin venant chercher du matériel de réduction des risques sont typiquement le profil auquel on peut proposer une aide.

c) La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique

Lors de la délivrance d'une ordonnance sur laquelle sont prescrits des médicaments opioïdes, il apparaît nécessaire que le pharmacien s'assure que le patient ait compris les bénéfices de la prise du médicament opioïde mais qu'il sache également les effets indésirables potentiels.

Le conseil apporté par le professionnel de santé permettra donc aux patients de comprendre les effets indésirables attendus mais aussi ceux dont il faut s'alerter.

Parmi les effets indésirables, certains sont attendus tels que la constipation ou encore la nausée lors de la 1^{ère} prise. Il faut s'attarder sur les effets indésirables synonymes de sous-dosage ou de surdosage.

Le sous dosage entraînera des répercussions différentes selon l'indication pour laquelle est utilisé l'opioïde. Dans un contexte de prise temporaire, dans la prise en charge d'une douleur aiguë, le sous-dosage se traduira par une douleur toujours présente malgré la prise d'opioïde.

Dans un contexte de traitement de substitution aux opiacés, le sous-dosage peut être à l'origine de signes de sevrage tels que : agitation, lombalgie, hyperalgésie, larmoiement, rhinorrhée, augmentation de la transpiration, accélération du transit intestinal, avec diarrhée et parfois vomissement, mais aussi d'un craving important et d'un risque de report sur d'autres substances.

Pour le surdosage, les signes évocateurs vont être : une respiration lente/faible, les lèvres ou ongle bleus, des étourdissements et de la confusion, l'incapacité de se réveiller, des bruits de suffocation, la somnolence ou la difficulté à rester éveillé. L'administration de naloxone s'impose quand la fréquence respiratoire est inférieure à 8 cycles par minutes (2,21).

d) L'orientation dans le système de soin et le secteur médico-social

D'autres structures sont habilitées à délivrer de la naloxone. Le pharmacien se doit de connaître les missions de ces structures pour orienter au mieux les patients à l'officine qui relèvent d'aides offertes par ces centres.

Les CSAPA (centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie) assurent l'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale. Ils contribuent également à la politique de réduction des risques car ils peuvent délivrer de la Naloxone. Ils permettent de faire le point avec un professionnel et d'accompagner vers l'arrêt de la consommation ou vers un TSO (22).

La pluridisciplinarité permet à la personne dans le besoin de bénéficier d'une prise en charge globale, avec des approches individuelles et collectives.

Les CAARUD s'adressent à des patients qui ne sont pas forcément dans une démarche de soin. Ils vont permettre de lutter contre les risques majeurs que rencontrent les usagers, du fait de leur mode de consommation, avec un soutien dans l'accès aux soins, à l'hygiène, au logement, et à l'emploi. On rencontrera dans ces espaces une plus grande proportion de gens marginalisés.

Les CSAPA et CAARUD peuvent délivrer gratuitement aux personnes à risque les kits de PRENOXAD et le NYXOID (22).

e) L'éducation à la santé

De plus en plus, le pharmacien est habilité à réaliser des entretiens à l'officine sur divers sujets, que ce soit à propos des anticoagulants ou de l'asthme. Ils peuvent se dérouler dans un local confidentiel ou directement au comptoir avec, par exemple, la prévention de la consommation de médicaments chez la femme enceinte.

Développer des entretiens sur les opioïdes dans le futur, en abordant d'une part les effets recherchés de ces molécules chez le patient, et d'autre part les effets indésirables éventuels, ainsi que comment y remédier pourrait aider pour une meilleure prise en charge.

D- Finalité de l'étude

L'objectif de l'étude est de réfléchir à des pistes pour la finalisation d'une formation adaptée aux pharmaciens apportant une aide à la détection des patients à risque de surdose aux opioïdes, que ce soit dans le champ de l'addictologie ou dans celui de l'algologie. Nous réaliserons une recherche bibliographique dans laquelle seront répertoriés les différents facteurs de risques identifiés dans la littérature que nous croiserons avec les recommandations en vigueur. Nous discuterons ensuite de la formation réalisée et des situations cliniques à l'officine.

III-Matériel et méthodes

Nous avons effectué des recherches sur les bases de données Sciencedirect et Pubmed avec les mots clés suivants :

- Facteurs de risque surdose opioïde
- Overdose opioid
- Opioid Overdose risk
- Opioid Overdose prevention
- Naloxone

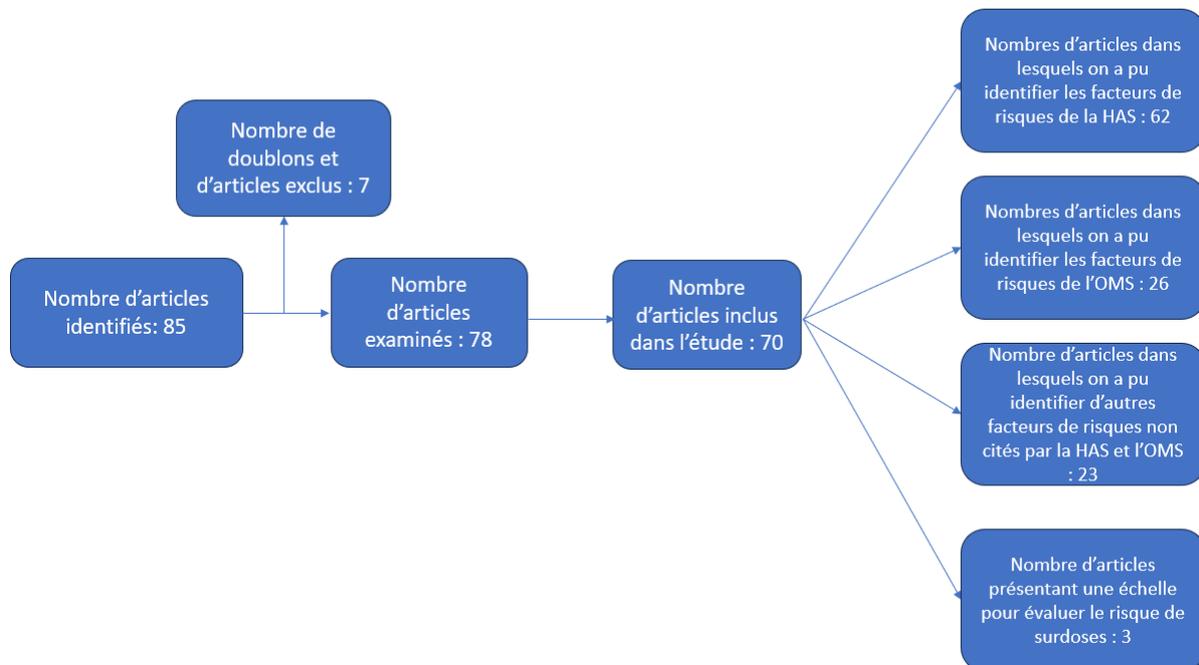
Les documents identifiés ont été sélectionnés sur la base des titres et des résumés. Après exclusion des doublons et des articles dont le résumé n'était pas disponible, nous avons examiné les dossiers inclus. Puis, à partir des articles obtenus, nous avons appliqué une méthode boule de neige afin d'identifier de nouveaux articles en lien avec nos recherches. Nous avons créé une base de données pour répertorier l'ensemble des facteurs de risque identifiés dans ces articles, les références des articles associés et les éléments pertinents pour chaque facteur de risque.

Nous avons enfin regroupé tous les facteurs de risques identifiés dans les articles en plusieurs catégories :

- A. Facteurs de risques identifiés dans les recommandations de la HAS
- B. Autres facteurs de risques identifiés par l’OMS
- C. Autres facteurs identifiés dans la littérature, non répertoriés par l’OMS et la HAS
- D. Echelles existantes pour l’évaluation du risque de surdoses

IV- Résultats

85 articles ont été identifiés dans les deux bases de données. Après exclusion des doublons et des articles dont le résumé n’était pas disponible, nous avons examiné 78 dossiers et inclus 70 articles. La répartition du nombre d’articles par catégorie figure dans le flow-chart suivant :



Parmi les articles inclus, on retrouve 8 recommandations de bonnes pratiques, 23 revues de la littérature et 39 études. Concernant la répartition géographique, 47 articles proviennent du continent Nord-Américain, 7 d’Europe, 3 d’Australie et enfin 3 qui utilisent des données issues de divers continents.

A- Facteurs de risques répertoriés dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS)

Les facteurs de risques de surdoses aux opioïdes tels que répertoriés dans les recommandations de la HAS sont mentionnés dans les encadrés suivants, nous avons réalisé une synthèse des éléments retrouvés dans la littérature internationale s'y rattachant.

- **« Usagers ayant une perte de tolérance aux opioïdes liée à un arrêt ou une période de plus faible consommation, par exemple à la suite d'une sortie d'incarcération, d'un centre de soins résidentiels ou en cours de sevrage »**

Les usagers peuvent avoir développé une tolérance à la suite d'une exposition antérieure répétée aux opioïdes ; la tolérance aux effets dépresseurs respiratoires semble se développer plus lentement que celle aux effets analgésiques et euphorisants. Ainsi, pour maintenir des effets pour lesquels une tolérance apparaît rapidement, l'utilisateur expérimenté peut faire un usage de plus grandes quantités d'opioïdes pour obtenir les effets escomptés, l'exposant à un risque plus élevé de surdose (23,24).

La perte de tolérance aux opiacés peut apparaître dès 3 jours sans consommation. Plusieurs études ont noté de faibles taux de morphine dans le sang d'utilisateurs décédés de surdoses, ainsi qu'une différence significative entre les taux sanguins de morphine chez des utilisateurs décédés et les concentrations retrouvées chez des consommateurs vivants d'héroïne (25,26). Ces études appuient la théorie de l'abstinence puis de la re-consommation menant à la surdose (27). De nombreuses publications et recommandations officielles de bonnes pratiques dans différents pays (Canada, Australie) définissent les situations de perte de tolérance comme étant particulièrement à risque de surdose aux opiacés (23,28–32,32–34). Ainsi, en Irlande, les recommandations officielles préconisent de ne pas délivrer de TSO aux patients ayant 3 jours ou plus de rupture de traitement sans confirmation de la dose à délivrer par le prescripteur (35).

Parmi ces situations, les périodes d'incarcération et de sortie d'incarcération sont les mieux décrites (36). La prévalence de consommateurs d'opiacés est jusqu'à 30 fois plus élevée en milieu carcéral que dans la population générale. Plusieurs études rapportent un risque particulièrement élevé de mort par surdose aux opiacés dans les semaines suivant une sortie de prison (26,29,37). Selon Skolnick et al (23), le risque de décès par surdose est multiplié par plus de sept au cours des 15 jours suivant la libération. Selon Ranapurwala et al, les personnes sortant de prison ont 40 fois plus de risque de faire une surdose aux opiacés que la population générale (IC95 30-51) dans les 15 jours suivant leur libération et 11 fois plus de risque (IC95 9.5-12) dans l'année suivant leur libération (38). Selon Pizzicato et al, les individus ayant un passé carcéral ont 5.29 fois plus de risque de mourir par surdose aux opiacés par rapport à ceux qui n'ont jamais été en détention (IC95 : 4.93-5.65), le risque de mort par surdose est le plus élevé dans les 15 jours suivant la sortie de prison (SMR 36.91, IC95 : 29.92-43.9) et plus important chez les femmes (SMR 12.65 IC95 : 10.87-14.43) (39). Ainsi, parmi les prisonniers ayant des antécédents d'injection d'héroïne, 0,5% meurent d'une surdose dans le mois suivant leurs libération (40). Les risques sont accentués en cas de rupture de la continuité des soins en sortie de prison (41). Selon Biswanger et al, les opiacés sont impliqués dans 15 % des décès chez les anciens détenus (toute cause confondue) et la surdose aux opiacés est la première cause de décès dans cette population (167/100 000 personnes/an) (42). Joudrey et al retrouvent également l'idée que la surdose aux opiacés est la première cause de décès chez les personnes ayant un passé carcéral (43) et proposent une échelle « Post-Release Opioid-Related Overdose Risk Model ». Flam-Ross et al proposent une revue de la littérature permettant de mettre en évidence les facteurs de risque de surdose dans la population particulière des anciens détenus (44).

Un phénomène similaire existe pour les patients sortant d'un centre de soin (29,33,35,37,45).

<ul style="list-style-type: none">• « Usagers ayant des antécédents de surdose d'opioïde »

Les usagers ayant présenté un premier épisode de surdose aux opiacés sont identifiés comme à risque de surdose dans plusieurs études et recommandations officielles (28,29,34). Selon 2

études, un antécédent de surdose aux opiacées est significativement associé à un risque de refaire une surdose (Elliott et al : $p < 0.001$ (46), Webster et al : $p = 0.012$ (47))

Selon Warfield et al, jusqu'à 28% des patients ayant survécu à une surdose aux opiacés présentent un nouvel épisode de surdose dans l'année (48). Selon une étude de Crystal et al, 19.6% des patients ayant fait un premier épisode de surdose ont fait une nouvelle surdose dans l'année qui a suivi le premier épisode (49).

Un antécédent de surdose aux opiacés non mortel est un déterminant majeur de morbidité chez les usagers injecteurs de drogue (50). Selon Olfson et al, les personnes ayant un antécédent de surdose aux opiacés dans les 12 mois précédents ont, par rapport à la population générale, des ratios de taux de mortalité standardisés de 24,2 pour la mortalité toutes causes confondues, et de 132,1 pour les pathologies en lien avec un trouble de l'usage de substance (51). Selon Suffoletto et al, parmi les sujets qui survivent à une surdose aux opiacés, près de 15% des patients ont refait une surdose ensuite, dont 29.3% dans le mois suivant la première surdose, et 23.8% entre 30 et 90 jours après le premier épisode et 3.7% des patients sont morts dans l'année (52). Selon Weiner et al (53), le premier mois, et en particulier les 2 jours suivants une surdose, sont les périodes les plus à risque : dans cette étude, parmi les patients survivants à une première surdose, 5.5% sont décédés dans l'année, 20.5% et 4.6% des décès survenant respectivement dans les 30 jours et dans les 2 jours suivants la surdose.

- **« Patients recevant un médicament de substitution aux opioïdes, en particulier par méthadone, lors de l'instauration du traitement ou dans le mois suivant son arrêt »**

Ce facteur de risque est retrouvé dans plusieurs études et recommandations officielles (26,32,54).

Selon le collège de psychiatrie d'Irlande, le risque de surdose fatale dans les 15 jours suivant l'instauration d'un traitement par méthadone est estimé 6 à 7 fois plus élevé que chez les usagers d'héroïne qui ne sont pas sous TSO, et 98 fois plus élevé que chez les patients bien stabilisés sous TSO instauré depuis plus longtemps (35). Selon Webster et al, le décès survient

dans les 7 jours suivants l'instauration d'un traitement par méthadone chez 70% des victimes de surdose sous prescription de méthadone (55).

Selon une revue systématique de littérature de Sordo et al, les 4 premières semaines suivant l'instauration et l'arrêt d'un traitement par méthadone sont les périodes les plus à risque de surdose : respectivement 11.4 mort/1000 usagers et 32.1 morts /1000 usagers (31).

- « Patients traités par des médicaments antalgiques opioïdes en cas de TUO (augmentation non contrôlée des doses pour soulager une douleur mal contrôlée, recherche d'effets psychoactifs) ou ayant développé une dépendance physique »

A- Trouble de l'usage

Le trouble de l'usage de substance est régulièrement rapporté comme facteur de risque de surdose aux opiacés (32).

Concernant le trouble de l'usage opiacé, une revue de la littérature incluant 38 études a évalué que, chez les patients présentant des douleurs chroniques et traités par antalgiques opiacés, 21 à 29 % présentent un mésusage (IC95 : 13-38) et 8 à 12% une dépendance (IC95 : 3-17) (56). Selon Zedler et al (57), un antécédent de dépendance aux opiacés multiplie par 3.9 le risque de faire une surdose (IC95 2.6-5.8). Pour Rolland et al, la survenue d'une dépendance ou d'un mésusage aux opioïdes de prescription (utilisation inadaptée des doses ou effet recherché autre qu'antalgique) majore le risque de surdose aux opiacés (58).

Plus généralement, un diagnostic de trouble de l'usage de substance dans les 6 mois précédents est un facteur prédictif fort de surdose aux opiacés (OR95 : 11.46-14.16) (59).

Selon Sufoletto et al, 22.2% des sujets présentant une surdose aux opiacés ont un antécédent de trouble de l'usage de substance (52). D'après Kuo et al, la présence d'un trouble de l'usage de substance (alcool, substances illicites, opiacés) est significativement associée à un risque de décès par surdose aux opiacés ($p < 0.001$) (60). De même le trouble de l'usage de substance est un facteur de risque de surdose aux opiacés selon Dilokthornsakul et al (OR 3.104 IC95 : 2.195-4.388) (61).

B- Surconsommation

Selon Schiller et al, un grand nombre de surdose ne sont pas intentionnelles mais liées à une tentative de soulager des douleurs persistantes (30). Selon une étude de Kuo et al, les prescriptions dans le cadre de douleurs chroniques sont significativement associées à un risque de décès par surdose ($p < 0.001$) (60).

De nombreuses publications et recommandations officielles de bonnes pratiques dans différents pays définissent les situations de surconsommation comme étant associées à un risque majoré de surdose aux opiacés (34,47,62). Dans une étude américaine de Bohnert et al (63), menée sur des patients bénéficiant de prescription de médicaments opiacés, la fréquence des surdoses mortelles a été estimée à 0,04 %. Le risque de décès par surdose était directement lié à la dose quotidienne maximale prescrite de médicaments opioïdes. Ce lien a été identifié dans plusieurs études, en fonction de la dose journalière consommée :

- Dose journalière > 50mg équivalent morphine

Une dose supérieure à 50mg équivalent morphine est un risque pour Dilokthornsakul et al (OR 1.986, IC95 : 1.509-2.614) (61).

Dunn et al (64), note que par rapport aux patients recevant moins de 20mg d'équivalent morphine par jour, les patients recevant 50 à 99mg d'EM par jour ont 3.7 fois plus de risque de faire une surdose (IC95 : 1.5-9.5).

- Dose journalière > 100mg équivalent morphine

Pour Webster et al une consommation supérieur à 100mg équivalent morphine (EM) est un facteur prédictif modéré (OR95 : 1.87-2.24) (59).

De même pour Dunn et al (64), par rapport aux patients recevant moins de 20mg d'équivalent morphine par jour, les patients recevant plus de 100 mg d'EM ont 8.9 fois plus de risque de faire une surdose aux opioïdes (IC95 : 4.0-19.7).

D'après Zedler et al, les patients recevant des doses d'opioïdes supérieures à 100mg/j équivalent morphine présentent un risque environ 4,1 fois plus élevé (IC95 2.6-6.5) de toxicité grave ou de surdose liée aux opioïdes que ceux qui reçoivent des EM entre 1 et 20 mg/j (57).

Concernant le Rapport de risque ajusté (RR) associé à une dose maximale prescrite de 100 mg/j ou plus, par rapport à la catégorie de dose de 1 mg/j à moins de 20 mg/j, on observe dans l'étude de Bonhert et al (63) que pour les personnes souffrant de troubles de l'utilisation de substances on a un HR ajusté de 4,54 (IC 95 : 2,46-8.37) et pour les personnes souffrant de douleur chronique, on a un HR ajusté de 7,18 (IC 95 : 4,85-10,65). Enfin, concernant les personnes souffrant de douleur aiguë, le HR ajusté est de 6,64 (IC 95 : 3,31-13,31).

- Dose journalière > 200mg équivalent morphine

Selon Kaplovitch et al (65), 3.8% des hommes et 2.2% des femmes consommant plus de 200 mg équivalent morphine par jour sont morts d'une surdose aux opiacés.

C- Mésusage

Certaines publications définissent les situations de détournement de l'indication comme majorant le risque de surdose aux opiacés. Parmi les effets recherchés autres qu'antalgiques, on retrouve l'anxiolyse et la recherche d'euphorie (47).

Plusieurs échelles internationales existent pour évaluer le risque de mésusage en pratique clinique. En France, deux échelles, ORT et POMI, qui seront décrites dans ce chapitre, figurent dans les recommandations de bonnes pratiques de la HAS.

Les échelles à utiliser pour repérer le mésusage avant la prescription :

- **Opioid Risk Tool (ORT)**

Cette échelle développée par Webster et al, permet de donner rapidement le niveau de risque d'un patient souffrant de douleur chronique, de développer ultérieurement un mésusage au moment de l'initiation du traitement opioïde (47).

ECHELLE ORT : EVALUATION DU RISQUE DE MÉSUSAGE AVANT PRESCRIPTION D'UN ANTALGIQUE OPIOÏDE					
Antécédent familial d'abus d'une substance :			Antécédent personnel d'abus d'une substance :		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Alcool	1	3	Alcool	3	3
Drogues illicites	2	3	Drogues illicites	4	4
Autre	4	4	Médicaments d'ordonnance	5	5
Âge (sujet de 16 ans à 45 ans)		1	1	TROUBLE PSYCHOLOGIQUE	
	Femme	Homme		Femme	Homme
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
			Dépression	1	1
Score :		<input type="text"/>	Score :		<input type="text"/>

Figure 4 Echelle ORT

Il s'agit d'une échelle prédictive, concernant les risques d'abus d'opioïdes pour les patients, au moment de la primo-prescription d'un traitement pour une douleur chronique. Cette échelle explore 5 points qui comportent plusieurs sous-items, pour lesquels une réponse positive cote un certain nombre de point, qui varie également selon le sexe du patient. Ces 5 points évalués sont : Historique familial d'abus de substances, Antécédents personnels d'abus de substance, l'Age, Un historique d'abus sexuel au cours de la préadolescence, des problèmes psychologiques.

Pour développer ce questionnaire, les facteurs de risques ont été sélectionnés dans la littérature scientifique selon leur pouvoir prédictif espéré pour cette étude.

Elle a ensuite été validée sur une cohorte de 108 patients, pour lesquels les auteurs ont suivi pendant 1 an l'éventuelle survenue d'abus d'opioïdes, selon la réponse initiale au questionnaire.

Suivant leurs résultats, les patients sont considérés comme étant :

- A risque faible, en cas de score inférieur à 3
- A risque modéré en cas de score compris entre 4 et 7
- A risque élevé en cas de score supérieur à 8

Cette échelle n'a pas pour but de contre-indiquer la prescription d'un opioïde, mais cela permet de rester vigilant et de prendre quelques précautions supplémentaires. Parmi celles-ci, on pourra adapter la posologie au strict besoin du patient, s'assurer de la prise en charge des comorbidités sociales ou psychiatriques, recourir à une délivrance fractionnée, tenir compte des spécificités de chaque molécule ou encore se retrancher vers une prescription plus large des opioïdes faibles (66).

- **SOAPP R** (67)

Il s'agit d'un modèle développé aux Etats Unis, dans un centre de douleur de Boston, sur la base d'un auto-questionnaire rempli par les patients. Elle classe les répondants en 2 catégories, à risque et non à risque.

	Never	Seldom	Sometimes	Often	Very Often						
	0	1	2	3	4						
						13. How often have any of your close friends had a problem with alcohol or drugs?					
1. How often do you have mood swings?						14. How often have others told you that you had a bad temper?					
2. How often have you felt a need for higher doses of medication to treat your pain?						15. How often have you felt consumed by the need to get pain medication?					
3. How often have you felt impatient with your doctors?						16. How often have you run out of pain medication early?					
4. How often have you felt that things are just too overwhelming that you can't handle them?						17. How often have others kept you from getting what you deserve?					
5. How often is there tension in the home?						18. How often, in your lifetime, have you had legal problems or been arrested?					
6. How often have you counted pain pills to see how many are remaining?						19. How often have you attended an AA or NA meeting?					
7. How often have you been concerned that people will judge you for taking pain medication?						20. How often have you been in an argument that was so out of control that someone got hurt?					
8. How often do you feel bored?						21. How often have you been sexually abused?					
9. How often have you taken more pain medication than you were supposed to?						22. How often have others suggested that you have a drug or alcohol problem?					
10. How often have you worried about being left alone?						23. How often have you had to borrow pain medications from your family or friends?					
11. How often have you felt a craving for medication?						24. How often have you been treated for an alcohol or drug problem?					
12. How often have others expressed concern over your use of medication?											

Sum of Questions	SOAPP-R Indication
> or = 18	+
< 18	-

Figure 5 Echelle SOAPP-R

Cette échelle est citée notamment en 2020 par la société de pharmacie Clinique de Marseille pour évaluer le risque de mésusage à l'initiation d'un traitement opioïde, mais elle est relativement peu utilisée (68).

Echelle à utiliser pour repérer le mésusage pendant la prescription :

- **Prescription Opioid Misuse Index (POMI)** (69)

ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone		Oui	Non
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITÉ PLUS IMPORTANTE, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUVELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESSENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score :		<input type="text"/>	

Figure 6 Echelle POMI

Cette échelle a été développée en 2008 par Knisely et al dans l'état de Virginie. La validation de ce questionnaire s'est effectuée sur un échantillon de 74 patients, à qui de l'Oxycodone avait été prescrite. Dans cet échantillon, 40 patients étaient connus pour avoir des problèmes d'abus d'opioïde, tandis que les 34 autres patients utilisaient l'oxycodone seulement pour soulager la douleur.

Dans un premier temps, huit questions étaient présentes dans l'échelle, mais seules 6 ont démontré leur utilité. Chaque item dont la réponse est « oui » score 1 point et un score supérieur à 2 indique un risque de mésusage aux opioïdes prescrits.

Elle est recommandée en France pour détecter un mésusage d'opioïde chez des patients qui sont en cours de traitement aux opioïdes.

- **POMI 5F : (70)**

Une version française a été adaptée à partir de l'échelle originale développée aux Etats-Unis. Elle prend notamment en compte les différences transculturelles entre les 2 pays.

Son utilisation est recommandée par la HAS dans les dernières recommandations de mars 2022.

Elle est utilisée chez les patients en cours de traitement par antalgiques opioïdes, pour rechercher un comportement de mésusage, pouvant induire une pharmacodépendance ou une surdose.

Questionnaire POMI-5F

Echelle de repérage d'un mauvais usage d'antalgique opioïde
© Delage et al, 2022, Can J Anesth



Tramadol, codéine, poudre d'opium, oxycodone, morphine, fentanyl, hydromorphone ...

		OUI	NON
1	Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur en quantité PLUS importante, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur plus SOUVENT que prescrit(s) sur votre ordonnance, c'est-à-dire de réduire le délai entre deux prises ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Avez-vous déjà eu besoin de faire renouveler votre ordonnance de ce/ces médicament(s) antidouleur plus tôt que prévu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous preniez trop de ce/ces médicament(s) antidouleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris ce/ces médicament(s) antidouleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A partir de 2 réponses « OUI », il est nécessaire d'explorer ce mauvais usage potentiel »» Voir au dos

Usage possible en auto-questionnaire

Echelle POMI-5F

Figure 7 Echelle POMI 5-F

- **Echelle COMM (Current Opioid Misuse Measure) (71)**

On retrouve ici une échelle développée sur un échantillon de 226 patients, recrutés dans divers centres de la douleur aux Etats-Unis, et pour qui des opioïdes avait été prescrits dans la prise en charge d'une douleur chronique. Chaque patient a répondu à un questionnaire comportant 17 items, selon leurs consommations des 30 derniers jours. Chaque patient est ensuite évalué par son médecin traitant et une analyse d'urine est réalisé. Elle a pour but de

mesurer le risque de mésusage chez des patients présentant une douleur chronique et pour lesquels des opioïdes sont prescrits.

Pour chaque question, un score de 0 à 4 doit être rempli, et la somme des 17 items est additionnée à la fin. Un score supérieur à 9 suggère un mésusage d'opioïde d'après les études de validation de l'échelle (72).

Cependant, on retrouve peu d'utilisation en France, même si elle est citée en 2020 par la société de pharmacie clinique de Marseille (68).

Please answer the questions using the following scale:	Never	Seldom	Sometimes	Often	Very Often
	0	1	2	3	4
1. In the past 30 days, how often have you had trouble with thinking clearly or had memory problems?	<input type="radio"/>				
2. In the past 30 days, how often do people complain that you are not completing necessary tasks? (i.e., doing things that need to be done, such as going to class, work or appointments)	<input type="radio"/>				
3. In the past 30 days, how often have you had to go to someone other than your prescribing physician to get sufficient pain relief from medications? (i.e., another doctor, the Emergency Room, friends, street sources)	<input type="radio"/>				
4. In the past 30 days, how often have you taken your medications differently from how they are prescribed?	<input type="radio"/>				
5. In the past 30 days, how often have you seriously thought about hurting yourself?	<input type="radio"/>				
6. In the past 30 days, how much of your time was spent thinking about opioid medications (having enough, taking them, dosing schedule, etc.)?	<input type="radio"/>				
7. In the past 30 days, how often have you been in an argument?	<input type="radio"/>				
8. In the past 30 days, how often have you had trouble controlling your anger (e.g., road rage, screaming, etc.)?	<input type="radio"/>				
9. In the past 30 days, how often have you needed to take pain medications belonging to someone else?	<input type="radio"/>				
10. In the past 30 days, how often have you been worried about how you're handling your medications?	<input type="radio"/>				
11. In the past 30 days, how often have others been worried about how you're handling your medications?	<input type="radio"/>				
12. In the past 30 days, how often have you had to make an emergency phone call or show up at the clinic without an appointment?	<input type="radio"/>				
13. In the past 30 days, how often have you gotten angry with people?	<input type="radio"/>				
14. In the past 30 days, how often have you had to take more of your medication than prescribed?	<input type="radio"/>				
15. In the past 30 days, how often have you borrowed pain medication from someone else?	<input type="radio"/>				
16. In the past 30 days, how often have you used your pain medicine for symptoms other than for pain (e.g., to help you sleep, improve your mood, or relieve stress)?	<input type="radio"/>				
17. In the past 30 days, how often have you had to visit the Emergency Room?	<input type="radio"/>				

Figure 8 Echelle COMM

- **« Utilisateurs occasionnels recherchant les effets psychoactifs des opioïdes »**

Cette situation n'est pas ressortie avec notre équation de recherche, mais on les retrouve dans les données cliniques reçues dans les notifications au CEIP-A, notamment en cadre festif.

Une étude de Roussin et al (73) met en évidence l'utilisation de tramadol, dans le but de rechercher son effet psychoactif. Cette étude porte sur les données issues des enquêtes nationales française DTA, DRAMES, OSIAP, OPPIDUM entre 2013 et 2018. En effet, sur les 178 cas rapportés d'utilisations de tramadol à risque, 129 personnes consomment du tramadol pour son effet psychoactif. Parmi les effets recherchés on retrouve l'anxiolyse, la sédation, un effet stimulant ou bien la sensation d'euphorie.

De nombreuses associations tels que « ITHAQUE » <https://www.ithaque-asso.fr/> sont notamment présentes lors de festival ou d'autres milieux festifs. Elle propose par l'intermédiaire de stand du matériel de réduction des risques ainsi que plusieurs interventions sur les produits psychoactifs, leurs effets, les risques et les moyens de les réduire.

- **« Usagers d'opioïdes en « autosubstitution » pour une dépendance physique aux opioïdes »**

Cette situation n'est pas ressortie avec notre équation de recherche mais on les retrouve dans les données cliniques.

En effet, depuis 2017 et le passage de toutes les spécialités à base de codéine sur liste 1, il n'est plus possible de se procurer des opioïdes sans prescription médicale. Cela a alors posé un problème à une partie de la population, qui consommait ces opioïdes de manière régulière, et avait donc développé une dépendance physique à la codéine. De plus, l'absence d'équivalence de dose entre les différents opioïdes augmente le risque de surdose lorsque l'opioïde consommé change.

On peut également rapprocher cette partie au mode d'obtention frauduleux qui est un autre facteur de risque que nous détaillerons plus tard.

- « Association à des substances potentialisant le risque de surdose (ex. : gabapentinoïdes, benzodiazépines, alcool, etc.) »

De très nombreuses publications et recommandations officielles de bonnes pratiques dans différents pays (Irlande, Australie, Canada) alertent sur l'utilisation concomitante de substances dépressives du SNC comme majorant le risque de surdose aux opiacés (26,28,30,32–35,37,62).

A- Alcool

L'alcool est la substance la plus couramment retrouvée avec les opiacés chez les victimes de surdose (55). On retrouve une co-implication de l'alcool dans 15% de toutes les surdoses (17.2% chez les hommes, 10.5% chez les femmes) selon Tori et al (74). La présence d'un taux, même faible, d'éthanol dans le sang, peut entraîner des conséquences fatales chez des patients s'étant injecté une dose d'héroïne, qui sans cela n'aurait pas mené à une surdose. L'éthanol agit de manière cumulative pour induire une dépression respiratoire, mais aussi en inversant la tolérance à la dépression respiratoire induite par la morphine (3).

Selon Webster et al, la consommation d'alcool majore significativement le risque de surdose aux opiacés ($p=0.035$) (47). De même, Conway et al (75) retrouvent un résultat similaire (OR 1.55 IC95 1.01-2.39).

B- Benzodiazépines

On retrouve une co-implication des benzodiazépines dans 21% de toutes les surdoses aux opiacés (19.2% chez les hommes, 26.9% chez les femmes), et jusqu'à 32% des surdoses liées à la méthadone selon Tori et al (74). On retrouve l'usage concomitant de benzodiazépines dans 30% des cas de surdoses aux opiacés fatales (76,77). En 2006 aux Etats-Unis, la moitié

des surdoses aux opiacés mortelles impliquait d'autres substances, et les benzodiazépines étaient mentionnées dans 17% des cas (55). Plusieurs études mettent en évidence un lien significatif entre la consommation concomitante d'opiacés et de benzodiazépines, et le risque de faire une surdose aux opiacés :

Selon Webster et al, l'usage concomitant de benzodiazépines est un facteur prédictif fort (OR95 : 2.18-2.54) (59), de même pour dilokthornsakul et al (OR 2.005, IC95 1.516-2.652)(61).

On retrouve dans l'étude de Conway et al, que la consommation de benzodiazépine dans les 6 derniers mois est associée à un risque majoré de surdose aux opioïdes (OR 2.16, IC95 1.4-3.32) (75). Concernant l'étude de Zedler et al (57), la co-prescription de benzodiazépines chez les usagers d'opiacés est significativement associée à un risque de surdose ($p < 0.01$).

Pareillement, Sun et al (78) retrouvent que par rapport aux usagers d'opiacés ne consommant pas de benzodiazépines, les usagers d'opiacés consommant des benzodiazépines ont 2.14 fois plus de risque d'être admis à l'hôpital pour surdose aux opiacés (IC95 2.05-2.24, $p < 0.001$).

De plus, selon Hernandez et al, l'utilisation concomitante de benzodiazépine est associée à un risque 5 fois plus élevé de surdose durant les 90 premiers jours de traitement opiacé (95% IC 3.68-6.93) et 1.87 fois plus élevé entre le 91^{ème} et le 180^{ème} jour de traitement (95% IC 1.25-2.80) par rapport à une utilisation d'opiacés seule (79).

Néanmoins, le mode d'obtention et la dose de benzodiazépines consommée semblent être des facteurs à prendre en compte dans l'évaluation du risque. Ainsi, selon Au et al, les patients sous TSO ayant présenté une surdose dans l'année, ont un taux significativement plus élevé de consommation de benzodiazépines de rue que ceux n'ayant pas fait de surdose aux opiacés ($p < 0.001$), alors que la différence n'est pas significative lorsque les benzodiazépines sont obtenues sur prescription (54). Par ailleurs, dans l'étude de Park et al (80), 50% des sujets morts de surdose aux opiacés avaient une consommation concomitante de benzodiazépines et le risque de décès d'une surdose aux opiacés augmentait avec les prescriptions de benzodiazépines, qu'elles soient passées (OR 2,33, IC 95 : 2.05-2.64) ou actuelles (OR 3.86 IC 95 : 3.49-4.26), par rapport à l'absence de prescription.

C- Gabapentinoïdes

Dans une étude de Gomes et al (81), la prescription conjointe d'un opioïde et de gabapentine était associée à une probabilité significativement plus élevée de décès lié aux opioïdes que la prescription d'un opioïde seul (OR 1.99, IC95 : 1.61-2.47, p<0.001). La consommation de gabapentine à dose modérée (OR 2.05, IC95 : 1.46-2.87, p<0.001) ou élevée (OR 2.2 IC95 : 1.58-3.08, p<0.001) était associée à une augmentation de près de 60 % du risque de décès lié aux opioïdes par rapport à l'utilisation non concomitante de gabapentine.

Parallèlement, l'étude de Abrahamsson et al (82) met en évidence le lien entre l'usage de prégabaline et le risque de surdose aux opioïdes. Chez les patients ayant reçu une ordonnance de buprénorphine ou de méthadone durant l'étude, le risque de surdose aux opioïdes mortelle est 2,8 fois supérieure avec un usage concomitant de prégabaline (HR :2.82, IC95 1,79-4,43).

D- Antidépresseurs

Selon Webster LR, l'usage concomitant d'antidépresseurs (OR95 : 2.03-2.36) est un facteur prédictif fort de surdose aux opioïdes (59). On retrouve également une augmentation faible mais significative du risque de surdose aux opioïdes, en cas d'association de fluoxétine et de paroxétine avec l'oxycodone (OR 95 1.06-1.31) d'après Yunusa et al (83).

B- Autres facteurs de risque non répertoriés explicitement par la HAS mais identifiés par l'OMS

Nous allons maintenant étudier les facteurs de risque de surdoses retrouvés dans notre étude qui sont identifiés par l'OMS.

- « Les personnes qui consomment des opioïdes sous forme injectable »

Certaines publications et recommandations officielles de bonnes pratiques dans différents pays définissent le détournement de la voie d'utilisation, avec en particulier les administrations par voie injectable, comme étant facteur de risque de surdose aux opiacés

(23,26,37,47,62). Cela est due à l'aspect irréversible de l'injection, en particulier en cas de concentration élevée du produit, qui provoque une induction rapide de la dépression respiratoire (26).

Gossop et al ont retrouvé 2% de surdoses chez les usagers d'opioïdes par voie respiratoire (« chasser le dragon ») contre 31% chez les injecteurs d'héroïne (84).

Enfin, selon certaines études, la notion d'injection dans le mois précédent majore le risque de surdose (aOR 2.09, IC95 1.10-3.96) comparée à l'absence d'injection dans le mois précédent. Parmi les patients ayant pratiqué l'injection d'opioïde dans les 6 derniers mois, 10% ont rapporté une surdose (75,85).

- **« L'entourage proche des personnes en possession d'opioïdes avec par exemple, l'intoxication accidentelle des enfants »**

Une étude menée par les centres anti-poisons en France a dénombré, entre 2008 et 2014, 87 cas d'ingestion de méthadone par des mineurs dont les parents étaient traités par cette substance. L'âge médian des enfants était de 2 ans et 5 cas ont été mortels (86). En Australie, les recommandations officielles incitent à une vigilance particulière lorsque des enfants figurent dans l'entourage d'usagers d'opiacés (33). Bien que cette situation ne soit pas incluse directement dans les situations à risque de surdose, elle est évoquée dans les recommandations de la HAS comme devant faire l'objet d'une vigilance.

- **Comorbidités -**

Comme le rappelle l'EMCDDA, un plus mauvais état de santé que la population générale majore le risque de surdose aux opioïdes (45).

D'une part, nous retrouvons les pathologies somatiques. Dans les recommandations de l'OMS, les infections au VIH, les maladies hépatiques et pulmonaires sont des facteurs de risques

identifiés (85). Nous retrouvons ces mêmes facteurs de risques dans les études du gouvernement canadien ou de Schiller et al (30). Peglow et al identifient également les pathologies chroniques (pulmonaires, rénales et hépatiques) comme facteurs de risque (34). Dans l'étude de Webster ce sont les pathologies cardiaques et pancréatiques qui sont également identifiées comme à risque, en plus des pathologies rénales également évoquées. On retrouve également l'apnée du sommeil comme facteur de risque (59).

Les pathologies psychiatriques sont, d'autre part, un facteur de risques de surdose notable comme indiqué dans les études de Peglow et al (34), Smolina K et al (87) ainsi que Dilokthornsakul et al (61) (OR 1.730, IC95 : 1.307-2.291). De même, Suffoletto et al, indiquent dans leur étude que 16% des personnes ayant expérimenté une surdose aux opiacés ont un diagnostic antérieur de pathologie psychiatrique. Dans l'étude de Kuo et al, les pathologies psychiatriques suivantes sont un facteur de risque de mort par surdose : dépression, anxiété, trouble bipolaire, schizophrénie, trouble de la personnalité, syndrome de stress post-traumatique ($p < 0.001$) (60).

On retrouve également comme facteur prédictif fort dans l'étude de Webster les troubles bipolaires ou la schizophrénie (OR95 2.44-3.32) (59).

C- Autres facteurs de risque identifiés dans la littérature

Nous retrouvons ici des facteurs de risques de surdoses aux opiacés non cités explicitement par les recommandations de la HAS ou de l'OMS :

<ul style="list-style-type: none">• Facteurs socio-démographiques
--

A- Age :

Les différents articles tendent à montrer que les tranches d'âges auxquelles surviennent ces surdoses sont assez similaires, le pic étant entre 20 et 50 ans et atteint un maximum aux alentours de la trentaine.

Ainsi Williams et al dans leur étude relèvent une pyramide des âges avec un pic entre 25 et 49 ans (26). Dans le même ordre de grandeur, Schiller et al présentent un intervalle entre 20 et 49 ans (9) et Tori et al, pour qui 51.2% sont âgés de 35 à 54 ans (74). On retrouve un âge moyen de 39 ans dans l'étude de Smolina et al (87) et un âge moyen de 34 ans chez Suffoletto et al (52). La plus grande part (28%) des surdoses aux opiacés au Canada surviennent dans la tranche d'âge 30-39 ans (88).

Un âge un peu plus avancé est décrit dans les travaux de Elliott et al avec un âge tournant aux alentours de 45-50 ans ($p < 0.001$) (46).

B- Genre :

Dans toutes les études retrouvées, la majorité des personnes victimes de surdoses aux opioïdes sont des hommes.

Le genre masculin est un facteur de risque de surdose que l'on retrouve dans les études de Schiller et al, Strang et al, Ranapurwala et al, Crystal S et al ainsi que Webster(30,37,38,49,55).

D'autres études vont dans la même direction avec un chiffre appuyant cette tendance à la surdose chez les hommes. Ainsi chez Tori et al 66% sont des hommes (74), chez Smolina et al 67% sont des hommes (87) et pour Suffoletto et al 64.8% sont des hommes (52). Dans le texte de Williams et al 77% des surdoses aux opiacés concernent des hommes (26). Au Canada, 74% des sujets présentant une surdose sont des hommes (88).

C- Isolement social :

Une utilisation solitaire est un facteur de risque de surdose aux opioïdes selon l'EMCDDA (45).

Parmi les personnes ayant présenté une surdose dans cette étude au Canada, 30% étaient SDF (88). Les personnes éloignées des services d'urgences sont également plus à risques selon les recommandations australiennes (32).

D- Autre

Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 est rapporté une fois dans la littérature comme facteur de risque de surdose (76).

- **Mode d'obtention frauduleux**

Certaines publications définissent les modes d'obtention frauduleux comme étant un facteur de risque de surdose aux opiacés. Ces modes d'obtention incluent : ordonnance falsifiée ou volée, nomadisme médical, mensonges pour obtention (47).

Le nomadisme pharmaceutique est un facteur de risque de surdose aux opiacés dans l'étude de Dilokthornsakul et al, notamment chez les personnes qui fréquentent 4 pharmacies ou plus (OR 1.514, IC 95 : 1.003-2.286) (61). Il en va de même pour le nomadisme médical selon Peglow et al (34).

Dans une étude de Yang et al (89), le taux de surdose est de 18.5/1000 personnes/an en cas de chevauchement d'ordonnances, 10.7/1000 en cas de nomadisme pharmaceutique, de 26.3/1000 en cas de chevauchement d'ordonnances et de nomadisme pharmaceutique, et de 4.3/1000 chez les consommateurs ne présentant aucune de ces 2 situations.

- **Type d'opiacé ou de mode de consommation**

Achat de rue :

Le degré de pureté du produit et les produits de coupes utilisés sont des variables qui augmentent le risque de surdose aux opiacés (45) (30,62). La composition exacte de la substance n'est jamais connue ce qui peut amener à une surdose accidentelle sans avoir consommé de façon excessive par rapport à la dose habituelle (28).

Autres modes de consommation :

Le fait d'écraser ou briser des comprimés à libération prolongée avant de les prendre peut entraîner un surdosage quand une trop grande quantité d'opioïde est libérée en une fois (62).

Type d'opiacés :

En Europe, l'utilisation illicite du fentanyl et de ses analogues est un facteur de risque de surdose (30). Le Fentanyl (OR95 : 3.1-4.46), la morphine (OR95 : 2.49-3.43), et la méthadone (OR95 : 2.22-3.51) sont les opiacés les plus souvent associés aux surdoses selon Webster LR (59), notamment s'ils sont à libération prolongée. Dans l'étude de Webster et al (55), la méthadone est impliquée dans un tiers des surdoses opioïdes mortelles, alors qu'elle représente moins de 5% des opiacés prescrits. On retrouve en France 3,4 décès pour 1000 usagers de méthadone selon les données DRAMES de 2021 (7).

D- Echelles existantes pour l'évaluation du risque de surdose

Des échelles existent pour synthétiser ces différents facteurs de risque et évaluer un risque global de surdose opioïde. Toutes ces échelles ont été validées sur des populations en Amérique du Nord. Il est intéressant de noter qu'aucune d'entre elles n'est actuellement utilisée en France.

- **Risk Index for Overdose or Serious Opioid Induced Respiratory Depression (RIOSORD) (59)**

Cette échelle a été validée sur une large population de personnes consommant des opioïdes aux USA.

La probabilité de connaître un événement de dépression respiratoire induit par les opioïdes augmente quand le score augmente.

CIP-based risk index for serious opioid-induced respiratory depression (RIOSORD)

Question*	Points for "yes" response
In the past 6 months, has the patient had a health care visit (outpatient, inpatient, or ED) involving any of the following health conditions? [†]	
• Substance use disorder (abuse or dependence)? (This includes alcohol, amphetamines, antidepressants, cannabis, cocaine, hallucinogens, opioids, and sedatives/anxiolytics)	25
• Bipolar disorder or schizophrenia?	10
• Stroke or other cerebrovascular disease?	9
• Kidney disease with clinically significant renal impairment?	8
• Heart failure?	7
• Nonmalignant pancreatic disease (e.g., acute or chronic pancreatitis)?	7
• Chronic pulmonary disease (e.g., emphysema, chronic bronchitis, asthma, pneumoconiosis, asbestosis)?	5
• Recurrent headache (e.g., migraine)?	5
Does the patient consume:	
• Fentanyl?	13
• Morphine?	11
• Methadone?	10
• Hydromorphone?	7
• An extended-release or long-acting formulation of any prescription opioid? [‡]	5
• A prescription benzodiazepine?	9
• A prescription antidepressant?	8
Is the patient's current maximum prescribed opioid dose ≥ 100 mg morphine equivalents per day? (Include all prescription opioids consumed on a regular basis)	7
Total point score (maximum = 146)	

CIP-based RIOSORD: Risk classes and predicted probability of experiencing serious opioid-induced respiratory depression*

Risk class	CIP RIOSORD score, points	OIRD event during the next 6 mo (all patients, N = 36,166)	
		Average predicted probability (95% CI), %	Actual observed incidence, %
1	0-4	1.9 (1.9-1.9)	2.1
2	5-7	4.8 (4.8-4.9)	5.4
3	8-9	6.8 (6.8-6.8)	6.3
4	10-17	15.1 (15.1-15.3)	14.2
5	18-25	29.8 (29.7-30.0)	32.2
6	26-41	55.1 (54.8-55.4)	58.8
7	≥ 42	83.4 (83.2-83.7)	82.4

Figure 9 Echelle RIOSORD

- **Brief Opioid overdose knowledges (BOOK) (90)**

Cette échelle a été développée avec des patients consommant des opioïdes de manière licite. Elle a ensuite été validée sur des populations qui consommaient de manière licite et illicite.

Elle explore 3 items : la connaissance des opioïdes, la connaissance des surdoses aux opioïdes et la connaissance de la réponse aux surdoses aux opioïdes.

Il n’y a pas de score à exploiter, mais elle est utile pour accroître les connaissances des patients et faciliter la conversation.

Instructions: For each of the following items, please circle whether you believe the answer is TRUE or FALSE. If you are not certain, please circle “I DON’T KNOW”.

1. Long-acting opioids are used to treat chronic “round the clock” pain.	True	False	I Don’t Know
2. Methadone is a longacting opioid.	True	False	I Don’t Know
3. Restlessness, muscle andbone pain, and insomnia are symptoms of opioid withdrawal.	True	False	I Don’t Know
4. Heroin, OxyContin, and fentanyl are all examples of opioids.	True	False	I Don’t Know
5. Trouble breathing is NOT related to opioid overdose.	True	False	I Don’t Know
6. Clammy and cool skin is NOT a sign of an opioid overdose.	True	False	I Don’t Know
7. All overdose are fatal (deadly).	True	False	I Don’t Know
8. Using a shortacting opioid and a long-acting opioid at the same time does NOT increase your risk of an opioid overdose.	True	False	I Don’t Know
9. If you see a person overdosing on opioids, you can begin rescue breathing until a health worker arrives.	True	False	I Don’t Know
10. A sternal rub helps you evaluate whether someone is unconscious.	True	False	I Don’t Know
11. Once you confirm an individual is breathing, you can place him/her into the recovery position.	True	False	I Don’t Know
12. Narcan (naloxone) will reverse the effect of an opioid overdose.	True	False	I Don’t Know

322

© 2016 American Society of Addiction Medicine

SCORING INSTRUCTIONS FOR BRIEF OPIOID OVERDOSE KNOWLEDGE QUESTIONNAIRE

Opioid Knowledge Subscale:

- Items 1, 2, 3, 4; sum number of TRUE items (range 0–4)

Opioid Overdose Knowledge Subscale

- Items 5, 6, 7, 8; sum number of FALSE items (range 0–4)

Opioid Overdose Response Knowledge Subscale

- Items 9, 10, 11, 12; sum number of TRUE items (range 0–4)

BOOK Total Score

- Items 1-12; Figure 10 Echelle BOOK

- **ORBS : Opioid Overdose Risk Behavior Scale (46)**

On retrouve 26 propositions réparties en 6 sous échelles (A à F). L'interprétation est néanmoins difficile. Les sous-échelles B et E ont un caractère longitudinal prédictif des surdoses non fatales, B étant la prédiction la plus forte.

Subscale Name (Bolded)	
Item Text ("In the last 30 days, how many days did you...")	
A	Prescription Opioid Misuse
1	use a prescribed opioid painkiller?
2	use more of your prescribed opioid painkillers than advised?
B	Risky Non-Injection Use
3	use opioid painkillers that you got from someone else who has a prescription or that you know came from a pharmacy?
4	use opioid painkillers that you got from a dealer or someone else who might not have a doctor's prescription?
5	crush and snort opioid painkillers?
6	crush and smoke or vaporize opioid painkillers?
7	smoke or vaporize (aka chase the dragon) heroin?
C	Injection Drug Use & Speedballing
8	inject heroin?
9	inject any opioid other than heroin (crushed pills, methadone, or buprenorphine for example)?
10	use any opioids AND use a cocaine or amphetamine type stimulant <i>within the same 6 -h period?</i>
11	use any opioids AND a cocaine or amphetamine type stimulant <i>at the same time</i> (also known as a speedball)?
D	Opioid & Alcohol Combinations
12	use any opioids AND drink alcohol <i>within the same 6 -h period?</i>
13	use any opioids and drink 4 or more alcoholic beverages quickly <i>within the same 6 -h period?</i>
14	use any opioids and use a cocaine or amphetamine type stimulant AND drink alcohol <i>within the same 6 -h period?</i>
E	Opioid & Benzodiazepine Combinations
15	use any opioids AND take benzos <i>within the same 6 -h period?</i>
16	use any opioids and take benzos AND use a cocaine or amphetamine type stimulant <i>within the same 6 -h period?</i>
17	use any opioids and take benzos AND drink alcohol <i>within the same 6 -h period?</i>
18	use any opioids and use benzos and use a cocaine or amphetamine type stimulant AND drink alcohol <i>within the same 6 -h period?</i>
F	Polysubstance Combinations
19	use any opioids AND take prescription sleeping pills (<i>within the same 6 -h period?</i>)
20	use any opioids and take a prescription sleeping pill AND use a cocaine or amphetamine type stimulant <i>within the same 6 -h period?</i>
21	use any opioids and take a sleeping pill and drink alcohol <i>within the same 6 -h period?</i>
22	use any opioids and take benzos AND take a prescription sleeping pill <i>within the same 6 -h period?</i>
23	use any opioids and use benzos and take a prescription sleeping pill and use a cocaine or amphetamine type stimulant <i>within the same 6 -h period?</i>
24	use any opioids and take a prescription sleeping pill and use a cocaine or amphetamine type stimulant AND drink alcohol <i>within the same 6 -h period?</i>
25	use any opioids and use benzos and take a prescription sleeping pill AND drink alcohol <i>within the same 6 -h period?</i>
26	use any opioids and use benzos and take a prescription sleeping pill and use a cocaine or amphetamine type stimulant AND drink alcohol <i>within the same 6 -h period?</i>

Figure 11 Echelle ORBS

V- Discussion

Notre étude a porté sur un échantillon d'articles provenant de plusieurs régions du monde, avec une part très importante (67% des articles) des pays d'Amérique du Nord. En effet, la thématique des opioïdes et la banalisation de leur utilisation en Amérique du Nord a conduit à réaliser des études plus précoces.

Les systèmes de santé et les recommandations étant différents d'un pays à l'autre, il est possible que les facteurs de risques soient différents également. En effet, depuis 1999 et les campagnes menées par les laboratoires pharmaceutiques américains avec l'approbation de la Food And Drug Administration, l'utilisation de l'oxycodone a été élargie à un panel plus large de douleur. Cela a conduit à quadrupler la prescription d'opioïde entre 1999 et 2010 notamment. En France, l'usage d'opioïde est aujourd'hui encore réservé aux douleurs d'origines cancéreuses ou en cas de douleurs chroniques non soulagées par des opioïdes de paliers 2.

Cependant, les facteurs de risques retrouvés au niveau international convergent vers ceux cités dans les recommandations de la HAS, car il nous a été possible de rapprocher chaque situation retrouvée dans l'étude bibliographique avec les recommandations.

Comparaison des résultats de notre étude avec les facteurs de risque identifiés par la HAS

Un certain nombre des facteurs de risques, que nous avons identifiés dans la littérature, figurent explicitement dans les facteurs de risques de surdoses aux opioïdes identifiés par la HAS. C'est par exemple le cas pour (i) les usagers ayant une perte de tolérance aux opioïdes liée à un arrêt ou une période de plus faible consommation, par exemple à la suite d'une sortie d'incarcération, d'un centre de soins, ou en cours de sevrage ; (ii) les usagers ayant des antécédents de surdoses d'opioïde ; (iii) les patients recevant un médicament de substitution aux opioïdes, en particulier par méthadone, lors de l'instauration du traitement ou dans le mois suivant son arrêt ; (iv) les patients traités par des médicaments antalgiques opioïdes en cas de TUO (augmentation non contrôlée des doses pour soulager une douleur mal contrôlée,

recherche d'effets psychoactifs) ou ayant développé une dépendance physique ; (v) l'association à des substances potentialisant le risque de surdose (ex : gabapentinoïdes, benzodiazépines, alcool, etc).

Les facteurs de risques que nous avons identifiés qui ne sont pas cités explicitement dans les populations à risque, le sont de manière implicite dans ces mêmes recommandations. Bien que non évoqués dans « les populations à risques de surdoses », les recommandations de la HAS mentionnent deux facteurs individuels de risque de surdose aux opioïdes, auquel le prescripteur doit porter attention : les comorbidités psychiatriques, notamment le risque suicidaire mais également les comportements à risque dont le détournement de la voie d'administration. Autre facteur retrouvé lors de notre étude, « l'entourage proche des personnes en possession d'opioïdes avec par exemple, l'intoxication accidentelle des enfants ». Il est noté dans ces recommandations de « mesures de prévention » pour diminuer le risque de surdose de l'entourage, lié à une ingestion accidentelle avec notamment des mesures de stockage et de conditionnement pour limiter les risques.

Concernant les facteurs socio-démographiques, notre étude montre que l'âge, le sexe et l'isolement social sont des facteurs de risques de surdoses aux opioïdes. Au travers de l'échelle ORT, évoquée dans les recommandations comme outil d'évaluation avant la première prescription d'opioïde, nous retrouvons ces facteurs de risques.

De plus, notre étude a permis de mettre en évidence le mode d'obtention frauduleux comme un facteur de risque de surdoses aux opioïdes. L'échelle POMI, mentionnée par la HAS pour évaluer le renouvellement d'un opioïde, s'intéresse aux comportements indiquant un mésusage de ces traitements opioïdes et notamment le nomadisme médical, qui s'inscrit comme un mode d'obtention frauduleux.

Concernant le type d'opioïde et le mode de consommation, il y a un focus particulier sur la méthadone et la buprénorphine et sur la façon dont elles doivent être prescrites, car si elles sont toutes les deux des opioïdes, le risque encouru lors de leur consommation n'est pas le même.

Il apparaît alors qu'en se basant sur ces recommandations de la HAS, ainsi que sur les différentes échelles citées dans celles-ci, nous avons à notre disposition les données nécessaires à la détection des patients à risque de surdose.

Information ciblée vers les pharmaciens

La diffusion des kits de naloxone « prête à l'emploi » en pharmacie d'officine est actuellement très limitée, malgré les recommandations des différentes institutions et autorités de santé : OMS, ministère de la santé, Conseil de l'Ordre des pharmaciens, Cespharm et comme nous l'avons vu HAS. Ces recommandations permettent pourtant de collecter les éléments nécessaires pour le repérage des patients à risque de surdose. Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'il existe des freins à la diffusion des kits de naloxone prête à l'emploi en officine.

Certaines études ont investigué ces freins. Ainsi, en Australie, une étude a interrogé 13 pharmaciens concernant leur point de vue sur la naloxone. Parmi les freins cités à la diffusion de la naloxone, on retrouve le sentiment que la naloxone encouragerait des pratiques à risques supplémentaires ; le prix ; la forme injectable notamment pour un ami ou un membre de la famille qui doit agir vite, et qui se retrouve confronté à une seringue et une aiguille qu'il n'a pas forcément déjà utilisé. Mais il ressort surtout une difficulté à identifier les patients qui seraient éligibles à recevoir de la naloxone à titre préventif, avec un besoin de formation fortement identifié (91).

En France, l'évaluation initiale des pratiques du projet SINFONI porté par le CEIP-A des PDL auprès de 158 pharmaciens d'officine a mis en évidence un double besoin de formation, tant sur l'existence et l'utilisation des kits de naloxone « prête à l'emploi » que sur la détection des patients à risque de surdose : la moitié des professionnels se sont en effet déclarés en difficulté pour investiguer 5 des 8 situations à risque mentionnées dans les recommandations de la HAS. Ce travail de thèse a permis d'incarner cliniquement ces situations à risque, et d'alimenter la réflexion pour la constitution d'un outil de formation adapté pour les pharmaciens. Les moyens mis en œuvre au cours de ce projet ont permis de réaliser des vidéos de formation et une infographie destinée aux professionnels de santé de la région de premier recours, dont font partie les pharmaciens d'officine dans le but d'élargir les connaissances sur la naloxone et d'augmenter sa diffusion sur le territoire.

Les vidéos sont disponibles en cliquant sur les liens ci-dessous, et l'infographie est présentée ci-après :



La Naloxone en Pharmacologie

<https://youtu.be/v2jkFNaepsk>



La Naloxone en Pratique Clinique

<https://youtu.be/kUuLGVT3zsU>

#naloxone

Faire face au risque des opioïdes

Deux vidéos de 3 minutes sur la Naloxone en Pharmacologie et en Pratique clinique



À SAVOIR



Recommandations de la HAS

La surdose est possible avec tous les opioïdes, illicites ET médicamenteux y compris les paliers 2

L'appel aux secours est indispensable

La naloxone est antagoniste des récepteurs opioïdes

- Action rapide, mais durée d'action courte
- À répéter si nécessaire :
 - au bout de 2 à 3 minutes en l'absence d'effet et/ou
 - en cas de résurgence des signes de surdose
- Sans risque de détournement
- Utilisable par tout membre de l'entourage, sans formation médicale



ACTION RAPIDE



DURÉE D'ACTION COURTE

À FAIRE

Devant toute consommation d'opioïdes : évaluer systématiquement le risque de surdose et la pertinence d'une délivrance d'un kit de naloxone "prête à l'emploi" à l'aide des situations ci-dessous

**MÉDICAMENT DE SUBSTITUTION :
INSTAURATION ET ARRÊT DU TRAITEMENT**

Buprénorphine ou méthadone :
période de vulnérabilité

**PATIENTS NAÏFS LORS DE L'INSTAURATION
DE TOUT TRAITEMENT OPIOÏDE**

**ASSOCIATION À DES SUBSTANCES
POTENTIALISANT
LE RISQUE DE SURDOSE**

Alcool, benzodiazépines mais aussi d'autres médicaments, notamment la **prégabaline**

**USAGERS AYANT UNE PERTE
DE TOLÉRANCE AUX OPIOÏDES**

Suite à une **période d'arrêt ou de plus faible consommation** :
la reconsommation de doses plus élevées expose à un risque de surdose

**UTILISATEURS OCCASIONNELS
RECHERCHANT
LES EFFETS PSYCHOACTIFS**

Dans ou en dehors du cadre médical (par exemple, **automédication, mésusage..**)

**PATIENTS DOULOUREUX
EN CAS DE TROUBLE
DE L'USAGE OU DE DÉPENDANCE**

Patients **mal soulagés** qui risquent de surconsommer leur antalgique, ceux qui ont un **trouble de l'usage**, et ceux qui les **mésusent** pour une autre finalité que la douleur

**USAGERS AYANT
DES ANTÉCÉDENTS DE SURDOSE**

EN PRATIQUE

Deux formes de naloxone prête à l'emploi remboursables sont disponibles chez vos grossistes répartiteurs:



**UNE SERINGUE PRÉ-REPLIE
POUR ADMINISTRATION
INTRA-MUSCULAIRE***



**DEUX PULVERISATEURS
POUR ADMINISTRATION
INTRA-NASALE****

Pour chacune de ces formes il existe des spécialités **NON soumises à prescription médicale (vente libre)**



* tel que Prenoxad® ** tel que Nyxoïd®, Ventizolve®

L'officine diffère du cabinet médical du fait que celle-ci n'est pas un espace clos de discussion ce qui peut être un frein à la parole du patient.

Cependant, la détection des patients à qui on est susceptible de proposer un kit de Naloxone est une mission que le pharmacien se doit d'accepter.

Attitudes cliniques qui en découlent

Face à un patient présentant une ordonnance pour un kit de Prenoxad®, quelle doit être l'attitude du pharmacien d'officine ?

Le professionnel de santé à l'origine de la prescription a déjà détecté les facteurs de risques pouvant conduire à une surdose. Le pharmacien va devoir expliquer au patient comment utiliser ce kit.

Il est important de noter que le patient qui est à risque de surdose ne pourra pas utiliser lui-même ce kit en cas de surdose aux opioïdes. Il est alors nécessaire de former son entourage pour que celui-ci sache réagir en cas de surdose. Il existe le site <https://www.prenoxad.fr/>, qui permet de résumer toutes les informations détaillées ci-dessous à propos du kit Prenoxad®.

Dans un premier temps, il est nécessaire de bien identifier ce qu'il y a dans le kit avec le patient. La seringue contenant 5 doses de Naloxone de 0,4 mL, la notice d'utilisation ainsi que 2 aiguilles pour injection IM.

Le pharmacien doit effectuer un rappel des signes de surdosage (Personne inconsciente, Respiration faible ou absente, Lèvres bleue, Pâleur, Pupilles très resserrés). Les secours doivent être immédiatement contactés en cas de surdose.

Concernant l'administration, après avoir allongé la personne sur le dos, il faut visser l'aiguille encore dans son capuchon sur la seringue pré-remplie. Si le pharmacien dispose d'un kit de démonstration, il pourra réaliser ces étapes avec le patient. L'injection devra se réaliser en IM, soit dans le muscle extérieur de la cuisse, ou bien dans le haut du bras de la victime. Une dose de 0,4mL, correspondant à la première graduation de la seringue devra être administré. Si le patient retrouve une fréquence de respiration de 10 à 12 respirations par minutes, il faut le

placer en position latérale de sécurité en attendant les secours. Sinon une autre administration de 0,4mL peut être répété dans les 2-3 minutes suivant la première injection en conservant la même aiguille.

Enfin, il est obligatoire d'attendre l'arrivée des secours. En effet la demi-vie d'élimination de la Naloxone étant plus courte que celle des opioïdes, le patient peut de nouveau présenter des signes de surdoses quelques temps après.

Le patient pourra également se voir remettre une brochure papier, sur laquelle l'utilisation du Prenoxad® est détaillée. On retrouve celle-ci sur le site <https://www.prenoxad.fr/>.

Confronté à un patient régulier de la pharmacie, recevant une benzodiazépine, de la prégabaline et du tramadol pour traiter des douleurs chroniques depuis plusieurs années, et pour qui le pharmacien suspecte une surconsommation de tramadol (par exemple si le patient se présente à la pharmacie pour renouveler son ordonnance de tramadol seulement 15 jours après la dernière délivrance).

Ce patient présente plusieurs facteurs de risque de surdoses aux opioïdes. Pour explorer un éventuel trouble de l'usage aux opioïdes, le pharmacien peut se servir de l'échelle POMI pour savoir si la prise de médicaments antalgiques est en réalité plus élevée que ce qui est prescrit sur l'ordonnance. Il faudra également questionner si la prise du tramadol est pour soulager ou faire face à des problèmes autres que la douleur. En cas de réponse positive, un détournement de l'usage est alors une possibilité pour ce patient.

De plus, la prise de benzodiazépines et de prégabaline potentialise le risque de surdose aux opioïdes.

Après avoir rappelé au patient les risques encourus par un mésusage de son traitement opioïde, qui plus est en association avec d'autres traitements potentialisant le risque de surdose, il est opportun de diriger le patient vers son médecin pour réévaluer son traitement.

Le pharmacien, dans ce cas présent, peut conseiller un kit de naloxone prête à l'emploi tout en rappelant les symptômes évocateurs d'une surdose au patient.

Face à un patient bénéficiant d'une délivrance contrôlée, par exemple hebdomadaire de méthadone et qui se présente en retard

Il est nécessaire de s'assurer qu'il n'y a pas eu rupture de traitement pendant la période de retard. Dans plusieurs études, il est écrit qu'une perte de tolérance est possible après 3 jours sans consommation de son traitement de substitution opioïde. En questionnant le patient, si celui-ci évoque une situation l'ayant poussé à interrompre son traitement pendant une semaine, il est recommandé d'informer le patient et de prévenir son médecin pour discuter d'une possible adaptation des doses. De plus, la délivrance d'un kit de Naloxone prête à l'emploi est recommandée pour accompagner la reprise du traitement dans le but d'éviter une surdose opioïde liée.

Dans la situation de demande d'un kit expert

Anciennement Stéribox, c'est est un outil de réduction des risques disponible en pharmacie. S'il permet de réduire les risques infectieux, il ne protège pas contre les risques de surdose.

Le profil de patient en demande de ces kits à l'officine concerne les patients qui s'injectent des substances en intraveineuse principalement. Lors d'une injection il est difficile de contrôler de manière certaine la dose injectée et le caractère irréversible en fait un facteur de risque élevé de surdose. Lors de la délivrance d'un de ces kits en officine, le pharmacien peut proposer un kit de naloxone prête à l'emploi si la substance injectée est un opioïde. Dans ce cas, les personnes sont souvent hors du système de soins et le prix d'un kit de naloxone prête à l'emploi peut représenter un frein. Il peut donc être judicieux de leur parler des CSAPA et CAARUD dans lesquels ils pourront retrouver ces kits gratuitement.

VI- Conclusion

Si la France reste encore loin des Etats-Unis en termes de mortalité par surdose aux opioïdes, les chiffres de prescription montrent une augmentation de l'utilisation des opioïdes en France et des effets indésirables associés, dont font partie les surdoses. Entre 2004 et 2017, la prévalence de prescription du tramadol, de l'opium et de la codéine a plus que doublé et même triplé pour l'opium. Concernant les opioïdes de palier 3, on a observé une augmentation de l'utilisation de l'ordre de 104% dont un bon de 738% pour l'oxycodone sur la période allant de 2006 à 2016 (5).

Des recommandations pour un bon usage des opioïdes existent mais la diffusion des kits de naloxone prête à l'emploi apparaît aujourd'hui comme encore assez faible. Le travail réalisé dans le cadre de cette thèse a permis de retrouver les études permettant « l'incarnation clinique » des principaux facteurs de risque de surdoses aux opioïdes et d'établir des situations cliniques permettant d'appréhender plus facilement les patients pouvant nécessiter de kits de naloxone prêt à l'emploi, tout particulièrement pour le pharmacien d'officine.

Il a été intéressant de constater le grand nombre de situations pouvant mener à des surdoses opioïdes. J'ai, en effet, pu prendre conscience que le repérage des situations à risques est bien plus complexe à saisir qu'il n'en paraît au premier abord et qu'il nécessite la formation des professionnels de santé.

J'ai voulu, en effectuant ce travail, montrer que des axes d'améliorations existent, afin que notre profession puisse être plus apte à prendre en charge ces patients, par le biais de situations concrètes pouvant être rencontrées au comptoir de l'officine.

Le pharmacien d'officine apparaît alors, du fait de sa proximité, un acteur de santé majeur dans le repérage et l'orientation des personnes présentant des facteurs de risque de surdoses.

Il est nécessaire, dès aujourd'hui, de promouvoir une politique de prévention et d'éducation thérapeutique concernant les opioïdes pour éviter de futures dérives à la fois au niveau des médecins mais également de tous les professionnels de santé. C'est notamment le but du projet SINFONI dans lequel s'inscrit cette étude, qui a permis avec l'aide de ce travail de

recherche de créer notamment un outil d'aide au repérage des patients à risque de surdose opioïde.

Références

1. Champion Juliette d'après le National center for health statistics, Graphique montrant l'évolution de la mortalité par surdose opioïde. [internet]. [consulté le 13 oct 2023]. Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/monde/usa/aux-etats-unis-les-autorites-sont-depassees-par-la-crise-des-opioides-on-deploire-des-victimes-dans-tout-le-pays_5647250.html.
2. HAS, Recommandations : bon usage des médicaments opioïde : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses, [internet]. [consulté le 23 avr 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf.
3. Vodovar D, Langrand J, Tournier N, Mégarbane B. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? Rev Médecine Interne [Internet]. juin 2019 [cité 24 avr 2022];40(6):389-94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866318311640>
4. ANSM, Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïde et leurs usages problématiques, [internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>.
5. OFMA, Prescription des antalgiques opioïdes en France entre 2004 et 2017 : évolution et impact en termes de morbi-mortalité, [internet]. [consulté le 19 oct 2023] Disponible sur : <http://www.ofma.fr/publications/#:~:text=La%20pr%C3%A9valence%20des%20hospitalisations%20li%C3%A9es,%25%2C%202000%2D2015>.
6. CHU de Nantes, Présentation du CEIP-A, [internet]. [consulté le 13 sept 2023]. Disponible sur : <https://www.chu-nantes.fr/pharmacodependance-addictovigilance>.
7. CEIP-A, DRAMES 2021, [internet]. [consulté le 15 oct 2023]. Disponible sur : <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2023/05/Resultats-DRAMES-2021.pdf>.
8. Revol B, Willeman T, Manceau M, Dumestre-Toulet V, Gaulier JM, Fouilhé Sam-Lai N, et al. Trends in Fatal Poisoning Among Drug Users in France From 2011 to 2021: An Analysis of the DRAMES Register. JAMA Netw Open [Internet]. 30 août 2023 [cité 31 août 2023];6(8):e2331398. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2808929>
9. Dr Maude Marillier et al, Morphiniques : points essentiels de pharmacologie, [internet]. [consulté le 17 sept 2023]. Disponible sur : <https://www.alcoologie-et-addictologie.fr/index.php/aa/article/download/807/152/>.
10. ANSM, Résumé des caractéristiques du produit SUBUTEX , [internet]. [consulté le 13 oct 2023]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223085.htm>.
11. ANSM, résumé des caractéristiques du produit Métahdone, [internet]. [consulté le 13 sept 2023]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0249836.htm>.
12. Ministère de la santé, Fiche mémo: Naloxone antidote des surdoses aux opioïdes, [internet]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/naloxone-fichememo-pros-maj-janv2022.pdf>.
13. OMS, Community management of opioid overdose, [internet]. [consulté le 13 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548816>.
14. Ketterer A. Délivrance de naloxone en officine : état des lieux dans la région des Pays de la Loire [Thèse d'exercice]. Nantes; 2022.

15. Ministère de la santé, PREVENIR ET AGIR FACE AUX SURDOSES D'OPIOIDE FEUILLES DE ROUTES 2019 2022, [internet]. [consulté le 19 oct 2022]. Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdooses_opioides-juillet_2019.pdf.
16. ANSM, Résumé des caractéristiques du produit PRENOXAD, [internet]. [consulté le 13 oct 2023]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62968616&typedoc=R>.
17. ANSM, Résumé des caractéristiques du produit NYXOID, [internet]. [consulté le 13 oct 2023]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63868145#>.
18. Code de la santé publique, Article L3411-8, [internet]. [consulté le 13 oct 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031917375#:~:text=%2DLa%20politique%20de%20r%C3%A9duction%20des,psychoactives%20ou%20class%C3%A9es%20comme%20stup%C3%A9fiants.
19. CESPARM, Role du pharmacien, [internet]. [consulté le 3 fevr 2023]. Disponible sur : <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien#:~:text=L'article%20R.,missions%20des%20pharmaciens%20d'officine>.
20. Ministère de la santé, La réduction des risques et des dommages chez les usagers de drogues, [internet]. [consulté le 13 sept 2023]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/la-reduction-des-risques-et-des-dommages-chez-les-usagers-de-drogues>.
21. HAS. Recommandation sur la Naloxone De la prévention du trouble de l'usage et des surdoses à la prise en charge des surdoses d'opioïdes. 2022.
22. Intervenir addiction, CSAPA, [internet]. [consulté le 17 sept 2023] Disponible sur : <https://intervenir-addictions.fr/orienter/vers-qui-orienter/csapa/>.
23. Skolnick P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era. *Pharmacol Ther* [Internet]. oct 2021 [cité 24 avr 2022];108019. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725821002217>
24. Hill R, Lyndon A, Withey S, Roberts J, Kershaw Y, MacLachlan J, et al. Ethanol Reversal of Tolerance to the Respiratory Depressant Effects of Morphine. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. févr 2016 [cité 24 avr 2022];41(3):762-73. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/npp2015201>
25. Darke S, Hall W. Hair morphine concentrations of fatal heroin overdose cases and living heroin users. *Addiction* 97, pp977-984.
26. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone. [Internet]. LU: Publications Office; 2016 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/357062>
27. Druid H, Strandberg JJ, Alkass K, Nyström I, Kugelberg FC, Kronstrand R. Evaluation of the role of abstinence in heroin overdose deaths using segmental hair analysis. *Forensic Sci Int*. 2007 May 24;168(2-3):223-6. doi: 10.1016/j.forsciint.2006.02.047. Epub 2006 Mar 24. PMID: 16564148.

28. Gouvernement du Québec. Risques liés à l'usage d'opioïdes. [internet]. [consulté le 17 oct 2022]. Disponible sur : <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/alcool-drogues-jeu/risques-lies-a-l-usage-d-opioides>. 2020.
29. OMS. surdose d'opioïdes [internet]. [consulté le 13 oct 2023]. Disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>. 2021.
30. Schiller EY, Goyal A, Mechanic OJ. Opioid Overdose. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470415/>
31. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* [Internet]. 26 avr 2017 [cité 24 avr 2022];j1550. Disponible sur: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j1550>
32. Stewart B. Leavitt, MA, PhD. Intranasal Naloxone for At-Home Opioid Rescue <https://www.projectjj79.com/RescueNaloxone-PPM-Oct2010-Leavitt.pdf>. 2010.
33. Linda Gowing. National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence in AUSTRALIA <https://www.health.gov.au/sites/default/files/national-guidelines-for-medication-assisted-treatment-of-opioid-dependence.pdf>.
34. Peglow SL, Binswanger IA. Preventing Opioid Overdose in the Clinic and Hospital. *Med Clin North Am* [Internet]. juill 2018 [cité 24 avr 2022];102(4):621-34. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712518300099>
35. college of psychiatric of ireland. Clinical guidelines for opioid substitution treatment <https://www.hse.ie/eng/services/publications/primary/clinical-guidelines-for-opioid-substitution-treatment.pdf>.
36. Malta M, Varatharajan T, Russell C, Pang M, Bonato S, Fischer B. Opioid-related treatment, interventions, and outcomes among incarcerated persons: A systematic review. Tsai AC, éditeur. *PLOS Med* [Internet]. 31 déc 2019 [cité 24 avr 2022];16(12):e1003002. Disponible sur: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1003002>
37. Strang J, McDonald R, Campbell G, Degenhardt L, Nielsen S, Ritter A, et al. Take-Home Naloxone for the Emergency Interim Management of Opioid Overdose: The Public Health Application of an Emergency Medicine. *Drugs* [Internet]. sept 2019 [cité 24 avr 2022];79(13):1395-418. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-019-01154-5>
38. Ranapurwala SI, Shanahan ME, Alexandridis AA, Proescholdbell SK, Naumann RB, Edwards D, et al. Opioid Overdose Mortality Among Former North Carolina Inmates: 2000–2015. *Am J Public Health* [Internet]. sept 2018 [cité 24 avr 2022];108(9):1207-13. Disponible sur: <https://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2018.304514>
39. Pizzicato LN, Drake R, Domer-Shank R, Johnson CC, Viner KM. Beyond the walls: Risk factors for overdose mortality following release from the Philadelphia Department of Prisons. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. août 2018 [cité 24 avr 2022];189:108-15. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871618303016>
40. Bird S, Hutchinson S. Drug-related deaths by region, sex, and age group per 100 injecting drug users in Scotland, 2000-01. *The Lancet* 362(9388), pp941-944.

41. Ministère des solidarités et de la santé. Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes. Feuille de route 2019-2022. Paris: Ministère des solidarités et de la santé.; 2019.
42. Binswanger IA, Blatchford PJ, Mueller SR, Stern MF. Mortality after prison release: opioid overdose and other causes of death, risk factors, and time trends from 1999 to 2009. *Ann Intern Med*. 2013 Nov 5;159(9):592-600. doi: 10.7326/0003-4819-159-9-201311050-00005. PMID: 24189594; PMCID: PMC5242316.
43. Joudrey PJ, Khan MR, Wang EA, Scheidell JD, Edelman EJ, McInnes DK, et al. A conceptual model for understanding post-release opioid-related overdose risk. *Addict Sci Clin Pract*. 15 avr 2019;14(1):17.
44. Flam-Ross JM, Lown J, Patil P, White LF, Wang J, Perry A, et al. Factors associated with opioid-involved overdose among previously incarcerated people in the U.S.: A community engaged narrative review. *Int J Drug Policy* [Internet]. févr 2022 [cité 24 avr 2022];100:103534. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955395921004527>
45. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone [Internet]. 2011 [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/take-home-naloxone_en
46. Elliott L, Crasta D, Khan M, Roth A, Green T, Kolodny A, et al. Validation of the Opioid Overdose Risk Behavior Scale, version 2 (ORBS-2). *Drug Alcohol Depend* [Internet]. juin 2021 [cité 24 avr 2022];223:108721. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871621002167>
47. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med Malden Mass*. déc 2005;6(6):432-42.
48. Warfield S, Pollini R, Stokes CM, Bossarte R. Opioid-Related Outcomes in West Virginia, 2008-2016. *Am J Public Health*. 2019 Feb;109(2):303-305. doi: 10.2105/AJPH.2018.304845. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30571299; PMCID: PMC6336057.
49. Crystal S, Nowels M, Samples H, Olfson M, Williams AR, Treitler P. Opioid overdose survivors: Medications for opioid use disorder and risk of repeat overdose in Medicaid patients. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. mars 2022 [cité 24 avr 2022];232:109269. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871622000060>
50. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, Hickman M, Vickerman P, Marshall BDL, Bruneau J, Altice FL, Henderson G, Rahimi-Movaghar A, Larney S. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1560-1579. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32229-9. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31657732; PMCID: PMC7068135.
51. Olfson M, Crystal S, Wall M, Wang S, Liu SM, Blanco C. Causes of Death After Nonfatal Opioid Overdose. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 1 août 2018 [cité 24 avr 2022];75(8):820. Disponible sur: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2018.1471>
52. Suffoletto B, Zeigler A. Risk and protective factors for repeated overdose after opioid overdose survival. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. avr 2020 [cité 24 avr 2022];209:107890. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871620300557>
53. Weiner SG, Baker O, Bernson D, Schuur JD. One-Year Mortality of Patients After Emergency Department Treatment for Nonfatal Opioid Overdose. *Ann Emerg Med* [Internet]. janv 2020 [cité 24

avr 2022];75(1):13-7. Disponible sur:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196064419303439>

54. Au VYO, Rosic T, Sanger N, Hillmer A, Chawar C, Worster A, et al. Factors associated with opioid overdose during medication-assisted treatment: How can we identify individuals at risk? *Harm Reduct J*. 8 juill 2021;18(1):71.
55. Webster LR, Cochella S, Dasgupta N, Fakata KL, Fine PG, Fishman SM, et al. An Analysis of the Root Causes for Opioid-Related Overdose Deaths in the United States. *Pain Med* [Internet]. juin 2011 [cité 24 avr 2022];12(suppl 2):S26-35. Disponible sur: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/j.1526-4637.2011.01134.x>
56. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*. 2015 Apr;156(4):569-576. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1. PMID: 25785523.
57. Zedler B, Xie L, Wang L, Joyce A, Vick C, Kariburyo F, et al. Risk Factors for Serious Prescription Opioid-Related Toxicity or Overdose among Veterans Health Administration Patients. *Pain Med* [Internet]. nov 2014 [cité 24 avr 2022];15(11):1911-29. Disponible sur: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/pme.12480>
58. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Médecine Interne* [Internet]. août 2017 [cité 24 avr 2022];38(8):539-46. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866317300218>
59. Webster LR. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose: *Anesth Analg* [Internet]. nov 2017 [cité 24 avr 2022];125(5):1741-8. Disponible sur: <http://journals.lww.com/00000539-201711000-00041>
60. Kuo YF, Raji MA, Goodwin JS. Association of Disability With Mortality From Opioid Overdose Among US Medicare Adults. *JAMA Netw Open* [Internet]. 15 nov 2019 [cité 24 avr 2022];2(11):e1915638. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2755491>
61. Dilokthornsakul P, Moore G, Campbell JD, Lodge R, Traugott C, Zerzan J, et al. Risk Factors of Prescription Opioid Overdose Among Colorado Medicaid Beneficiaries. *J Pain* [Internet]. avr 2016 [cité 24 avr 2022];17(4):436-43. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590015009852>
62. Gouvernement du Canada. Surdosage d'opioïde <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/opioides/surdose.html>. 2021.
63. Bohnert AS, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, Blow FC. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA*. 2011 Apr 6;305(13):1315-21. doi: 10.1001/jama.2011.370. PMID: 21467284.
64. Kate M Dunn, Kathleen W Saunders, Carolyn M Rutter et al. Overdose and prescribed opioids: Associations among chronic non-cancer pain patients. *Ann Intern Med*. janv 2010;85-92.
65. Kaplovitch E, Gomes T, Camacho X, Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN. Sex Differences in Dose Escalation and Overdose Death during Chronic Opioid Therapy: A Population-Based Cohort

- Study. Mintzes B, éditeur. PLOS ONE [Internet]. 20 août 2015 [cité 13 mai 2022];10(8):e0134550. Disponible sur: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0134550>
66. Robinet Stéphane, Opioïde et risque addictif, quelle est la situation en France ? Que faire pour limiter les risques ? [internet]. [consulté le 17 sept 2023]. Disponible sur : https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/opioides_et_risques_addictifs_France.pdf.
67. SOAPP-R <https://d1li5256ypm7oi.cloudfront.net/colospine/2016/08/SOAPP-R-Screener-and-Opioid-Assessment-for-Patients-with-Pain-Revised-160816-57b258fc9a277.pdf>.
68. Société Française de pharmacie clinique, Place du pharmacien dans l'évaluation du mésusage des opioïdes, [internet]. [consulté le 23 avr 2023]. Disponible sur : https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2020/11/SFPC-2020_Me%CC%81susage-o.pdf.
69. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioid Misuse Index: A brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. déc 2008 [cité 24 avr 2022];35(4):380-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0740547208000354>
70. OFMA, Questionnaire POMI, [internet]. [consulté le 13 oct 2022]. Disponible sur : <http://www.ofma.fr/depistage-mesusage-antalgique-opioide-pomi/>.
71. Butler SF, Budman SH, Fanciullo GJ, Jamison RN. Cross Validation of the Current Opioid Misuse Measure to Monitor Chronic Pain Patients on Opioid Therapy. *Clin J Pain* [Internet]. nov 2010 [cité 2 avr 2023];26(9):770-6. Disponible sur: <https://journals.lww.com/00002508-201011000-00006>
72. Echelle COMM, [internet]. [consulté le 17 oct 2022]. Disponible sur : http://womenshealthcouncil.org/wp-content/uploads/2018/02/Current_Opioid_Misuse_Measure-COMM.pdf.
73. Roussin A, Soeiro T, Fouque C, Jouanjus E, Frauger E, Fouilhé N, et al. Increase of high-risk tramadol use and harmful consequences in France from 2013 to 2018: Evidence from the triangulation of addictovigilance data. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. août 2022 [cité 20 nov 2023];88(8):3789-802. Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15323>
74. Tori ME, Larochelle MR, Naimi TS. Alcohol or Benzodiazepine Co-involvement With Opioid Overdose Deaths in the United States, 1999-2017. *JAMA Netw Open* [Internet]. 9 avr 2020 [cité 24 avr 2022];3(4):e202361. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2764233>
75. Conway A, Valerio H, Peacock A, Degenhardt L, Hayllar J, Harrod Me, et al. Non-fatal opioid overdose, naloxone access, and naloxone training among people who recently used opioids or received opioid agonist treatment in Australia: The ETHOS Engage study. *Int J Drug Policy* [Internet]. oct 2021 [cité 24 avr 2022];96:103421. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955395921003261>
76. Mégarbane B. Overdose aux opioïdes : présentation clinique et place de la naloxone. *Bull Académie Natl Médecine* [Internet]. avr 2016 [cité 24 avr 2022];200(4-5):843-56. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001407919306776>
77. Saunders KW, Von Korff M, Campbell CI, Banta-Green CJ, Sullivan MD, Merrill JO, Weisner C. Concurrent use of alcohol and sedatives among persons prescribed chronic opioid therapy:

prevalence and risk factors. *J Pain*. 2012 Mar;13(3):266-75. doi: 10.1016/j.jpain.2011.11.004. Epub 2012 Jan 29. PMID: 22285611; PMCID: PMC3294025.

78. Sun EC, Dixit A, Humphreys K, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ [Internet]*. 14 mars 2017 [cité 24 avr 2022];j760. Disponible sur: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j760>

79. Hernandez I, He M, Brooks MM, Zhang Y. Exposure-Response Association Between Concurrent Opioid and Benzodiazepine Use and Risk of Opioid-Related Overdose in Medicare Part D Beneficiaries. *JAMA Netw Open*. 1 juin 2018;1(2):e180919.

80. Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert ASB. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ [Internet]*. 10 juin 2015 [cité 24 avr 2022];350(jun10 9):h2698-h2698. Disponible sur: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.h2698>

81. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. Tsai AC, éditeur. *PLOS Med [Internet]*. 3 oct 2017 [cité 24 avr 2022];14(10):e1002396. Disponible sur: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002396>

82. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment—A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend [Internet]*. mai 2017 [cité 16 oct 2023];174:58-64. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871617300856>

83. Yunusa I, Gagne JJ, Yoshida K, Bykov K. Risk of Opioid Overdose Associated With Concomitant Use of Oxycodone and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *JAMA Netw Open*. 1 févr 2022;5(2):e220194.

84. Gossop M, Griffiths P, Powis B, Williamson S, Strang J. Frequency of non-fatal heroin overdose: survey of heroin users recruited in non-clinical settings. *BMJ*. 1996 Aug 17;313(7054):402. doi: 10.1136/bmj.313.7054.402. PMID: 8761230; PMCID: PMC2351798.

85. World Health Organization. Community management of opioid overdose [Internet]. 2013 [cité 29 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548816>

86. Torrents R, Picot C, Glaizal M, Courne MA, Schmitt C, Richard N, Simon N, Cardona F, de Haro L. Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(8):819-22. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26243461.

87. Smolina K, Crabtree A, Chong M, Zhao B, Park M, Mill C, et al. Patterns and history of prescription drug use among opioid-related drug overdose cases in British Columbia, Canada, 2015–2016. *Drug Alcohol Depend [Internet]*. janv 2019 [cité 24 avr 2022];194:151-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871618307592>

88. Belzak L, Halverson J. Evidence synthesis - The opioid crisis in Canada: a national perspective. *Health Promot Chronic Dis Prev Can [Internet]*. juin 2018 [cité 24 avr 2022];38(6):224-33. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/health-promotion-chronic-disease-prevention-canada-research-policy-practice/vol-38-no-6-2018/evidence-synthesis-opioid-crisis-canada-national-perspective.html>

89. Yang Z, Wilsey B, Bohm M, Weyrich M, Roy K, Ritley D, et al. Defining Risk of Prescription Opioid Overdose: Pharmacy Shopping and Overlapping Prescriptions Among Long-Term Opioid Users in Medicaid. *J Pain* [Internet]. mai 2015 [cité 24 avr 2022];16(5):445-53. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590015005301>
90. Dunn KE, Barrett FS, Yopez-Laubach C, Meyer AC, Hruska BJ, Sigmon SC, et al. Brief Opioid Overdose Knowledge (BOOK): A Questionnaire to Assess Overdose Knowledge in Individuals Who Use Illicit or Prescribed Opioids. *J Addict Med* [Internet]. sept 2016 [cité 20 mai 2022];10(5):314-23. Disponible sur: <https://journals.lww.com/01271255-201610000-00004>
91. Holland TJ, Penm J, Dinh M, Aran S, Chaar B. Emergency department physicians' and pharmacists' perspectives on take-home naloxone: ED perspective on take-home naloxone. *Drug Alcohol Rev* [Internet]. févr 2019 [cité 23 mars 2023];38(2):169-76. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dar.12894>

Nom – Prénoms : MAZAN MEHDI

Titre de la thèse : Identification des patients à risque de surdoses aux opiacés, afin d'améliorer la diffusion des kits de naloxone « prêt à l'emploi » par les pharmaciens d'officine.

Résumé de la thèse :

La naloxone, antidote de la surdose aux opiacés, est disponible depuis plusieurs années mais sa diffusion à l'échelle nationale a du mal à se mettre en place. Des recommandations existent concernant le repérage des patients à risques de surdoses aux opioïdes, mais leur diffusion peine à parvenir aux professionnels de santé, dont les pharmaciens. A la suite de ce constat, le CEIP-A de Nantes a lancé un programme de formation destiné aux professionnels de santé. Notre travail, basé sur une étude de la littérature, avait pour objectif de décrire les situations cliniques les plus à risque de surdose notamment celles identifiables en officine afin de permettre aux pharmaciens d'appréhender plus facilement les patients pouvant nécessiter des kits de naloxone prêt à l'emploi.

MOTS CLES (*Naloxone, surdose opioïde, évaluation du risque, officines*)

Présidente : Madame Sonia PROT-LABARTHE, Professeur des universités-Praticien hospitalier, CHU de Nantes.

Directrice de thèse : Madame Aurélie AQUIZERATE, praticien hospitalier contractuel, CEIP-A des Pays de la Loire, Nantes.

Co-directrice de thèse : Madame Caroline VICTORRI-VIGNEAU, professeur des universités et praticien hospitalier, CEIP-A des Pays de la Loire, Nantes.

Membre du jury : Madame Isabelle Nicolleau, pharmacien membre du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens et pharmacien titulaire d'officine à Chemillé