



HAL
open science

Traitement substitutif aux opiacés et kits de naloxone “ prête à l’emploi ” : quelle nécessité? quelle acceptabilité?

Axel Cochard

► To cite this version:

Axel Cochard. Traitement substitutif aux opiacés et kits de naloxone “ prête à l’emploi ” : quelle nécessité? quelle acceptabilité?. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04551568

HAL Id: dumas-04551568

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04551568>

Submitted on 18 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.

Année 2024

N°

**THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Axel COCHARD

Présentée et soutenue publiquement le 27 février 2024

**Traitement Substitutif aux Opiacés et kits de naloxone « prête à l'emploi » :
Quelle nécessité ? Quelle acceptabilité ?**

Président du jury : Madame Sonia PROT-LABARTHE, professeur des universités et praticien hospitalier clinique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes.

Directrice de thèse : Docteur Aurélie AQUIZERATE, Praticien Hospitalier Contractuel, CEIP-A des Pays de la Loire, Nantes.

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

Membre du jury : Docteur THOUZEAU Alain, pharmacien titulaire d'officine à Nantes.

Docteur NICOLLEAU Isabelle, pharmacien membre du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens et pharmacien titulaire d'officine à Chemillé.

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, madame Aurélie AQUIZERATE, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, pour votre disponibilité et votre soutien sans failles lors de la rédaction de ce projet.

A ma co-directrice de thèse, madame Caroline Victorri-Vigneau, de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ma thèse sur un sujet aussi intéressant que celui-ci. Merci pour tous vos conseils et pour votre accompagnement dans l'élaboration de cette thèse.

Aux membres de mon jury,

Madame Sonia Prot-Labarthe, merci pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury et pour votre bienveillance auprès des étudiants.

Madame Isabelle Nicolleau, merci pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury.

Monsieur Alain Thouzeau, merci pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury ainsi que pour votre aide apportée lors de mes études.

A toute l'équipe du CEIP-A pour l'aide apportée à ce travail et leur accueil lors de mon stage hospitalo-universitaire.

Aux pharmaciens qui ont accepté de déployer les questionnaires à leurs patients.

A toute l'équipe de la pharmacie Poirier-Thouzeau, pour m'avoir formé depuis ma 3^{ème} année jusqu'à aujourd'hui. Un grand merci pour votre aide, vos précieux conseils et votre accueil tout au long de ces années. Merci à vous tous : Mme Poirier, Mr Thouzeau, Sixtine, Catherine, Ines, Susie, Clémence, Claire et Mathilde.

Enfin, merci à tous mes proches de m'avoir soutenu tout au long de ces années. Merci à **mes parents**, Ingrid et Benoit, de n'avoir jamais douté de moi, merci de m'avoir encouragé et soutenu à faire des études aussi intéressantes que celles-ci, le chemin fût long mais en valait la peine.

Merci à **Émilie**, pour ces années passées ensemble (et à celles à venir), pour m'avoir soutenu et supporté durant ces périodes parfois compliquées entre révisions, stages et thèse.

Merci à **mes amis** pour tous les bons moments passés ensemble durant ces longues études. Mention spéciale à Chris et Baptiste, et à tous les autres qui se reconnaîtront !

SOMMAIRE

INTRODUCTION	8
PARTIE I : La Naloxone, médicament de référence du traitement d'urgence des surdoses d'opioïdes.....	10
A. La naloxone.....	10
I. Pharmacologie.....	10
a) Pharmacodynamie.....	10
b) Pharmacocinétique.....	11
II. Histoire.....	14
III. Précautions d'emploi, contre-indications et effets indésirables	19
IV. Situation actuelle en France	20
PARTIE II – Étude PANAMA : Patients NAloxone pharMAciens	25
A. Justificatif de l'étude.....	25
B. Matériels et méthodes.....	25
I. Design général de l'étude.....	25
II. Population étudiée.....	26
a) Description de la population et recrutement des sujets.....	26
b) Critères d'inclusion	26
c) Critères de non-inclusion.....	26
III. Données recueillies	27
IV. Objectifs et critères de jugement	27
a) Objectif et critère d'évaluation principaux	27
b) Objectif et critères d'évaluation secondaires	28
V. Analyses statistiques	28
C. Résultats	29
I. Caractéristiques générales	29
a) Description des participants : données socio-démographiques	29
b) Données relatives aux Traitements de Substitution aux Opiacés	29
1) Molécules, doses et antécédents	29
2) Substances à l'origine des Traitements de Substitution aux Opiacés.....	29
3) Identification du prescripteur de TSO	30
c) Kits de naloxone et patients interrogés	30
1) Connaissance des kits de naloxone par le patient.....	30
2) Souhait de détention des kits de naloxone chez les patients.....	31
3) Connaissance des lieux de délivrance des kits de naloxone par les patients	31
II. Critère de jugement principal : acceptabilité des kits de naloxone chez les participants	32
III. Critères de jugement secondaires.....	34
a) Auto-évaluation du risque de surdose par les participants	34
b) Évaluation objective du risque d'overdose selon les situations à risque énoncées par la HAS.....	35
1) Antécédent d'une période d'interruption et/ou période de transition du traitement	35
2) Consommation concomitante de substance ayant un effet déprimeur du	

système nerveux central	36
3) Surconsommation de TSO.....	37
4) Détournement de la voie d'administration du TSO	37
c) Évaluation de l'adéquation entre l'auto et l'hétéro-évaluation du risque d'overdose	37
d) Évaluation de l'adéquation entre la nécessité et la réalité de détention de kit de naloxone prête à l'emploi.....	39
PARTIE III : Discussion	40
<i>Forces et faiblesses de l'étude</i>	<i>40</i>
<i>Une bonne acceptabilité de la naloxone, mais un faible taux de détention retrouvé.....</i>	<i>41</i>
<i>Des freins à la diffusion de la naloxone au niveau des patients</i>	<i>42</i>
<i>L'accès à la naloxone : situation actuelle et expérience professionnelle</i>	<i>45</i>
CONCLUSION	47

Liste des abréviations

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

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

CEIP-A : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

CROP : Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens

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

DDJ : Dose Définie Journalière

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicament et de Substances

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

IM : Intra-Musculaire

IN : Intra-Nasal

IV : Intra-Veineux

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives

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

PDL : Pays De la Loire

REDO : Réseau Douleur de l'Ouest

RDRD : Réduction Des Risques et des Dommages

SC : Sous-Cutanée

SNC : Système Nerveux Central

SRAE : Structure Régionale d'Appui et d'Expertise

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

URML : Union Régionale des Médecins Libéraux

Liste des figures

Figure 1 : Synthèse chimique de la naloxone [7]	10
Figure 2 : Illustration de la compétition de la naloxone vis-à-vis d'un agoniste mu [9]	11
Figure 3 : Concentrations plasmatiques moyennes de naloxone à 20 minutes (à gauche) et 120 minutes (à droite) après administration en fonction des voies [15].....	12
Figure 4 : Glucuroconjugaison de la naloxone	13
Figure 5 : Boîte de naloxone en solution injectable.....	14
Figure 6 : Boîte de Prenoxad®	16
Figure 7 : Boîte de Nyxoid®	17
Figure 8 : Extrait de la campagne 2020 du gouvernement pour la promotion de la naloxone [27].....	21
Figure 9 : Évolution des commandes de naloxone selon les spécialités en France [4].....	22
Figure 10 : Disponibilité des différentes spécialités de naloxone depuis 2016 en France [4].	23
Figure 11 : Évolution des commandes de naloxone selon les structures en France [4].....	23
Figure 12 : Représentation graphique des sources d'information concernant la naloxone....	30
Figure 13 : Représentation des lieux de délivrance des kits de naloxone connus chez les participants.....	32
Figure 14 : Diagramme représentant le critère de jugement principal ou l'acceptabilité de la naloxone chez les participants.....	33
Figure 15 : Représentation graphique de l'auto-évaluation du risque d'overdose chez les participants.....	34
Figure 16 : Représentation graphique des participants présentant des facteurs de risque....	35
Figure 17 : Représentation graphique des dépresseurs centraux associés aux TSO des participants.....	36
Figure 18 : Diagramme d'adéquation d'auto-évaluation VS évaluation par les facteurs de risque.....	38

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des différentes spécialités de naloxone disponibles en France [10,21].....	18
Tableau 2 : Comparaison des données de l'étude PANAMA vs données de l'OFDT 2023 [4].....	41

Préface

Ce projet de fin d'étude est issu d'une volonté profonde de ma part de réaliser ma thèse dans un domaine que j'affectionne tout particulièrement, l'addictologie.

En effet, depuis mon plus jeune âge, j'ai toujours éprouvé une fascination pour les médicaments, ainsi que pour les « drogues ». Savoir qu'une substance puisse modifier radicalement la conscience et le comportement d'un individu a toujours suscité chez moi une grande curiosité que j'ai pu entretenir tout au long de mes études universitaires. La richesse des études de pharmacie, tant bien en sciences fondamentales que médicales, m'a permis d'en apprendre davantage dans cette discipline. C'est donc dans ce contexte étudiant, mais aussi dans ce contexte actuel de crise des opioïdes que je me suis naturellement orienté vers l'addictologie.

Lors de ma 5^{ème} année hospitalo-universitaire, j'ai contacté le Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance de Nantes afin d'élaborer ce projet qui me tient particulièrement à cœur. Cette thèse est le fruit d'un travail qui a duré plus d'un an, et qui n'aurait jamais vu le jour sans l'aide de toute l'équipe du CEIP-A de Nantes que je tiens à remercier à nouveau.

INTRODUCTION

Les opioïdes : un risque de dépression respiratoire

Les opioïdes sont des molécules naturelles, synthétiques ou hémi-synthétiques agissant par fixation sur les récepteurs opioïdes notamment au niveau central. En médecine, elles sont indiquées principalement dans la prise en charge de la douleur. Deux opioïdes sont par ailleurs utilisés en France en tant que traitement de substitution aux opioïdes (TSO) : la buprénorphine et la méthadone. Ces deux molécules addictolytiques sont prescrites afin de supprimer les effets physiques du manque et de stopper et/ou diminuer la consommation de substances opioïdes licites ou illicites (héroïne et opioïdes médicamenteux) en diminuant le craving [1]. Le risque aigu majeur des opioïdes est la dépression respiratoire qui peut être létale. La dépression respiratoire induite par une surdose s'explique par l'activité agoniste des récepteurs « mu » au niveau du centre respiratoire produisant un effet dépresseur. L'activité dans les zones cérébrales associées à l'inspiration (prise d'air) est diminuée par les opioïdes, tandis que les zones associées à l'expiration ne sont pas affectées, provoquant ainsi un rythme respiratoire lent et irrégulier. In fine, cela conduit à une hypercapnie, une élévation du taux de CO₂ dans le sang, et à une hypoxémie, un faible niveau d'oxygène dans le sang [2].

Des médicaments largement prescrits

En 2019, l'ANSM a publié un état des lieux de la consommation d'opioïdes en France [3]. Selon ce rapport, 17,1% des Français (soit près de 10 millions) ont reçu une prescription d'opioïde en 2015. Le tramadol est l'antalgique opioïde le plus consommé avec une augmentation de plus de 68% entre 2006 et 2017 et l'oxycodone est celui qui marque l'augmentation la plus importante (+ 738% entre 2006 et 2017). En parallèle, le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'opioïdes prescrits a augmenté de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants entre 2000 et 2017, soit une augmentation de 150%, et le nombre de décès en lien avec la consommation d'opioïdes a augmenté de 146% entre 2000 et 2015, soit 4 morts par semaine. L'OFDT a par ailleurs publié en mars 2023 un bilan de l'évolution des consommations de TSO en se basant sur les données de l'Assurance maladie : en 2021, près de 162 000 personnes ont bénéficié d'un remboursement de TSO en ville. Concernant la délivrance en structures spécialisées, 36 000 usagers étaient traités par méthadone et 14 500 par buprénorphine (BHD) en CSAPA en 2019. Le nombre de bénéficiaires a peu évolué depuis 2014, la buprénorphine seule reste le TSO le plus remboursé en France et concerne plus de la moitié des patients (55%). En revanche, la part des bénéficiaires ayant reçu une prescription de méthadone ne cesse d'augmenter (38% en 2017 contre 44% en 2021). Les prescripteurs de TSO sont essentiellement des médecins généralistes exerçant en ville [4].

L'enjeu de la sécurité

Parmi les 627 décès par surdoses documentés en 2021 par le dispositif DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et Substances), la présence des opioïdes est stable et concerne près de 75% des surdoses mortelles. La méthadone est depuis plusieurs années le premier produit en cause avec 235 décès en 2021, devant l'héroïne avec 173 décès et la buprénorphine avec 49 décès. En 2020, les TSO étaient impliqués dans 49% des décès par abus de substances et de médicaments [5]. Une des populations particulièrement à risque de surdose est donc les patients sous TSO. Deux périodes sont particulièrement à risque de décès pour les patients sous TSO : en début de traitement et le mois suivant l'arrêt en raison d'une diminution de la tolérance aux opioïdes [6].

En France, le réseau national d'addictovigilance, coordonné par l'ANSM et composé de 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A), a notamment pour missions la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance psychoactive à l'exclusion de l'alcool et du tabac, la formation et l'information des professionnels de santé en matière de pharmacodépendance. Malgré la découverte ancienne de la naloxone, un travail préliminaire mené par le CEIP-A des Pays de la Loire a constaté un très faible taux de délivrance de kits de naloxone « prête à l'emploi » dans la région. C'est sur ce constat que le projet SINFONI (prévention des overdoseS aux opioïdes eNpays de la loire : FOrmationN des professlonnels), dont l'objectif est d'améliorer la mise à disposition des kits de naloxone « prête à l'emploi » auprès des populations à risque de surdose, a été mis en place. Ce projet triennal soutenu par l'Agence Régionale de Santé (ARS) des Pays de la Loire (PDL) et mené en partenariat avec la Structure Régionale d'Appui et d'Expertise (SRAE) Addictologie PDL, le Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (CROP) PDL, l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) Pharmaciens PDL, l'Union Régionale des Médecins Libéraux (URML) PDL, le Réseau Douleur de l'Ouest (REDO) et la section régionale de l'Assurance Maladie a débuté en 2021. En 2023, une action de formation a été menée auprès des professionnels de santé de la région (pharmaciens d'officine, médecins généralistes, addictologues, algologues et infirmiers de la douleur) qui interviennent au quotidien auprès des patients et consommateurs d'opioïdes, soit plus de 6000 professionnels, dans une optique d'amélioration des connaissances et des pratiques.

Cependant, plusieurs addictologues et psychiatres nantais ont rapporté au CEIP-A avoir déjà proposé des kits de naloxone à leurs patients susceptibles de faire une surdose, et avoir été confrontés à un refus du patient. Le CEIP-A des PDL a donc émis l'hypothèse que la faible diffusion des kits de naloxone pouvait s'expliquer dans une certaine mesure par des freins au niveau des patients. C'est dans ce cadre qu'est née l'idée de notre travail, qui a pour objectifs d'évaluer l'acceptabilité et l'adéquation entre la nécessité et la réalité de détention de kits de naloxone « prête à l'emploi » chez les patients sous TSO.

Dans une première partie, nous présenterons la naloxone d'un point de vue pharmacologique et historique, puis dans une deuxième partie nous développerons notre étude « PANAMA », réalisée en pharmacie d'officine dans la région Pays de la Loire avec l'objectif de mettre en lumière les différents freins à la diffusion des kits de naloxone « prête à l'emploi » au niveau des patients.

PARTIE I : La Naloxone, médicament de référence du traitement d'urgence des surdoses d'opioïdes

A. La naloxone

I. Pharmacologie

La naloxone, ou sous sa dénomination chimique « chlorhydrate de 17-allyl-4,5 α -époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one dihydraté », est un alcaloïde synthétique obtenu à partir de l'oxymorphone, une substance opioïde elle-même obtenue à partir de morphine ou de thébaïne via le latex du Pavot somnifère [7].

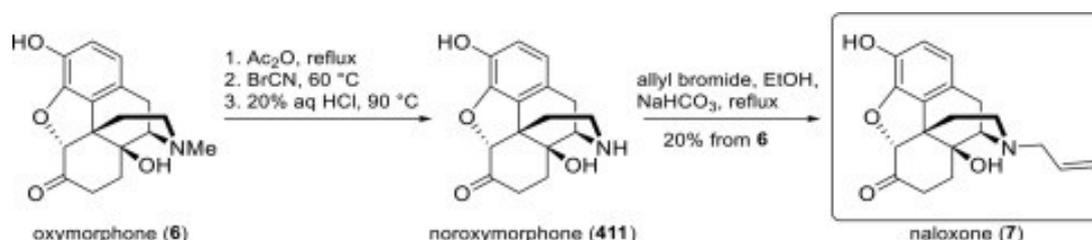


Figure 1 : Synthèse chimique de la naloxone [7]

a) Pharmacodynamie

La naloxone, ou chlorhydrate de naloxone, est un antagoniste pur des récepteurs aux opioïdes, avec une haute affinité pour les récepteurs μ_1 (au niveau médullaire, responsable de l'effet analgésique) et μ_2 (au niveau médullaire responsable de la dépression respiratoire), et une affinité moindre pour les récepteurs δ et κ [8].

Lorsqu'elle est administrée à des sujets ayant reçu des morphinomimétiques, elle antagonise leurs effets (dépression respiratoire, myosis, trouble de la conscience, analgésie...) de façon puissante et rapide.

La naloxone administrée seule est dépourvue de propriétés pharmacologiques propres et est sans effet sur la dépression respiratoire d'origine non opioïde. C'est une molécule qui ne cause pas de tolérance ni de dépendance physique ou psychologique.

La naloxone est un antagoniste dit « compétitif », c'est-à-dire qu'elle entre en compétition avec l'agoniste sur les récepteurs.

L'affinité de la naloxone pour le récepteur opioïde μ est supérieure à l'affinité qu'exerce la majorité des agonistes pour ce même récepteur sauf cas particulier comme les ultra-opioïdes (fentanylloïdes) et l'agoniste partiel (BHD).

En effet, l'affinité de la naloxone pour le récepteur μ est de 10 à 30 fois celle de la morphine, ce qui lui permet de reverser la surdose et donc de supprimer la dépression respiratoire. Ceci est illustré sur la figure suivante :

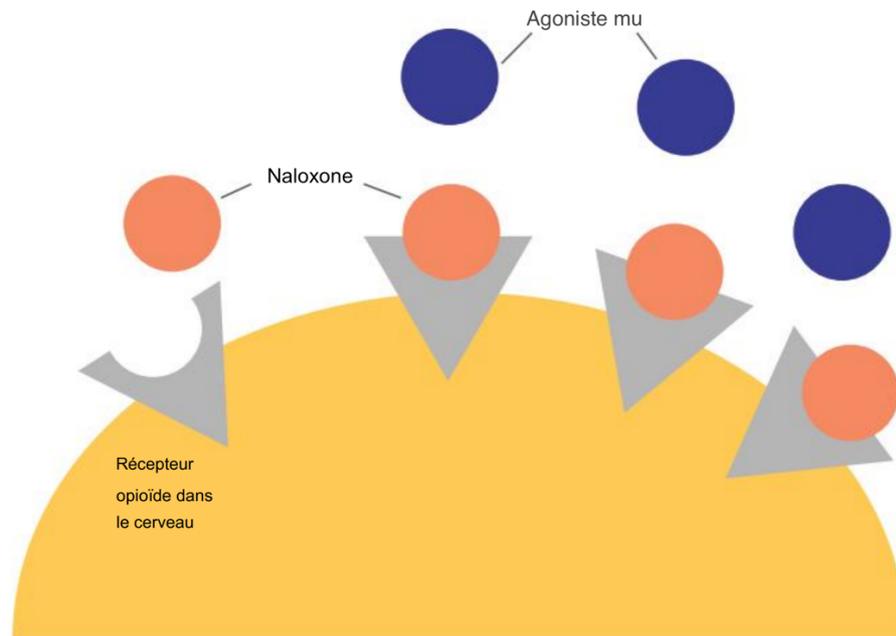


Figure 2 : Illustration de la compétition de la naloxone vis-à-vis d'un agoniste μ [9]

L'ampleur de l'inversion des effets dépend de la dose de naloxone administrée, de la dose et de la puissance de l'opioïde ainsi que de l'intervalle séparant l'administration de naloxone par rapport à la prise de l'opioïde.

Le délai d'action de la naloxone est court, de quelques secondes à quelques minutes selon la forme galénique, et sa durée d'action est brève. La majorité des agonistes opioïdes ont une demi-vie supérieure à celle de la naloxone. Une surveillance du patient jusqu'à élimination de l'opioïde en cause du surdosage en milieu hospitalier est nécessaire car les symptômes d'une surdose peuvent réapparaître à distance d'une première administration de naloxone [10,11].

b) Pharmacocinétique

Absorption

Malgré une absorption rapide de la naloxone par voie orale, l'effet de premier passage hépatique est trop important pour permettre son utilisation par cette voie. C'est pour cette raison que la naloxone est uniquement disponible sous forme injectable (IM ou IV) ou de spray pour pulvérisation nasale [12–14].

Distribution

La naloxone est hautement lipophile ce qui lui permet de franchir facilement la barrière hémato-encéphalique. La naloxone est rapidement distribuée, avec un volume de distribution de 5,1 kg/L. Elle est retrouvée à des niveaux de concentrations élevées au niveau du cerveau, des reins, des poumons, du cœur et des muscles.

Le ratio concentration cérébrale / concentration plasmatique est estimé à 1,5-4,6, soit 15 fois celui de la morphine, ce qui témoigne de sa forte lipophilie. Cependant, la présence de la naloxone au niveau du système nerveux central est courte en raison de sa rapide redistribution dans l'organisme ce qui explique sa courte durée d'action.

La liaison aux protéines plasmatiques, majoritairement à l'albumine, est d'environ 50%.

La naloxone franchit également la barrière placentaire.

Le délai d'action va dépendre de la voie utilisée de la naloxone : IV, IM ou IN. La figure 3 présente les différents profils pharmacocinétiques en fonction des voies d'administration [15]. La voie IV présente un pic de concentration de façon très précoce, à 1-2 minutes après injection, avant de décroître exponentiellement les 10 minutes suivantes.

La voie IM quant à elle va subir une croissance plus progressive, avec un pic de concentration plus tardif aux alentours de 6 minutes post administration, avant de diminuer lentement.

La voie IN va présenter un pic de concentration plus tardif que les deux voies citées précédemment (à 15 minutes), mais avec une concentration supérieure à celle de la voie IM.

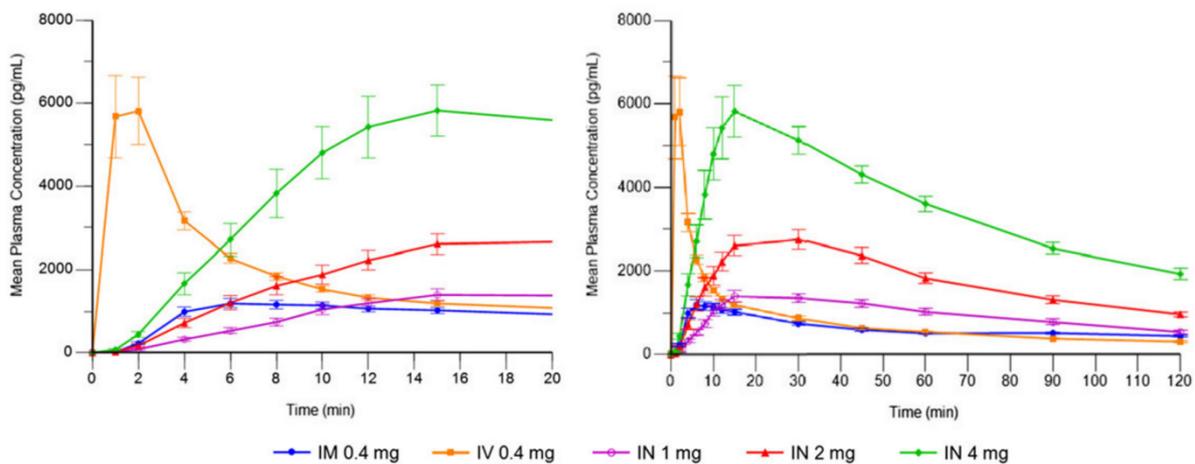


Fig 3 : Concentrations plasmatiques moyennes de naloxone à 20 minutes (à gauche) et 120 minutes (à droite) après administration en fonction des voies [15]

La durée d'action dépend également de la voie utilisée ainsi que de la dose administrée :

Par voie IV, la durée d'action est de 20 à 30 minutes. Par voie IM ou SC, la durée d'action est de 2h30 à 3h.

Par voie intra nasale, la naloxone semble avoir une durée d'action allongée par rapport à la voie IM, avec des taux plasmatiques deux fois supérieurs à cette dernière 120 minutes après administration.

Métabolisation

La naloxone est soumise à une biotransformation hépatique puissante et un cycle entéro-hépatique. Une désalkylation avec réduction du groupe 6 ceto et une glucuroconjugaison donnent naissance à plusieurs métabolites dont le 2-naloxone glucuronide et le naloxone-3-glucuronide. [16]

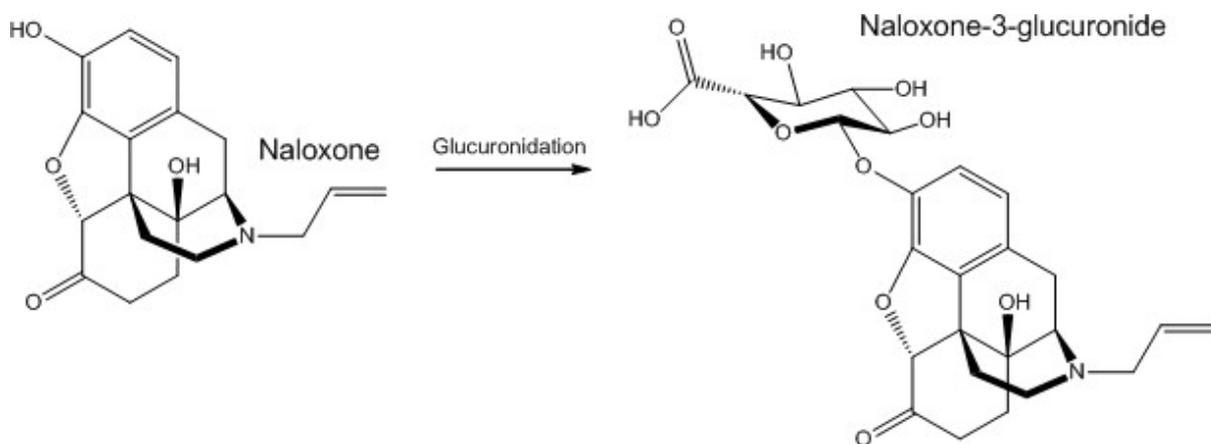


Figure 4 : Glucuroconjugaison de la naloxone

Élimination

La naloxone et ses métabolites sont éliminés par voie urinaire à hauteur de 70% en 72 heures. Sa demi-vie plasmatique est de 45 à 90 minutes.

Chez le nouveau-né, la demi-vie d'élimination est prolongée en raison du métabolisme hépatique moindre.

II. Histoire

La naloxone est aujourd'hui répertoriée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme « médicament essentiel ». Sa découverte remonte à plus de 60 ans, en 1961, par Jack Fishman et Mozes Lewenstein [17].

Afin de situer le contexte, voici un bref historique de la mise à disposition de la naloxone en France depuis sa découverte jusqu'à aujourd'hui, sous ses différentes formes galéniques.

- La naloxone en solution injectable : Narcan® et génériques

En 1977, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est obtenue pour le **Narcan®**, une spécialité utilisable par voie injectable (intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée) sous forme d'ampoules et délivrable uniquement sur prescription.

Le Narcan® est une spécialité principalement utilisée en milieu hospitalier qui se présente sous la forme d'ampoule de 0,4mg/mL et qui est utilisable par voie intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée.

Il s'agit d'une forme thérapeutique utilisable chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans.



Figure 5 : Boîte de naloxone en solution injectable

La naloxone utilisable par voie intra veineuse existe sous 3 spécialités :

- Naloxone chlorhydrate 0,4 mg/mL (NARCAN®)
- Naloxone chlorhydrate 0,4 mg/mL (NALOXONE AGUETTANT)
- Naloxone chlorhydrate 0,4 mg/mL (NALOXONE MYLAN)

La voie IV, de par sa rapidité d'action (30 secondes à 2 minutes), est la voie majoritairement utilisée en milieu hospitalier, mais les voies IM ou SC sont utilisables pour ces spécialités. Ces 3 spécialités peuvent également être retrouvées en ville dans le cadre d'un usage professionnel.

En cas d'intoxication aux morphinomimétiques, les doses de naloxone par voie IV sont variables selon le patient et la gravité de l'intoxication. Une dose initiale de 0,4 à 2 mg peut être administrée par voie IV, avec une administration par doses progressives de 0,1 mg jusqu'à l'obtention d'une ventilation respiratoire suffisante. Une nouvelle dose peut être administrée toutes les 2 à 3 minutes si l'état clinique du patient ne s'améliore pas. La naloxone en ampoule injectable peut être utilisée en perfusion en diluant 5 ampoules (2 mg de naloxone) dans 500 mL de soluté physiologique (chlorure de sodium à 0,9% ou dextrose à 5%) [13].

En **juillet 2016**, l'ANSM octroie une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte à la spécialité **Nalscue**[®], une solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose uniquement sur prescription médicale. Une dose correspond à une quantité de 0,9 mg de naloxone dans chaque narine soit 1,8 mg au total. L'utilisation de Nalscue[®] ne nécessite pas la présence d'un professionnel de santé mais ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale par la suite.

En **juillet 2017**, le Nalscue[®] obtient son AMM dans la perspective d'une délivrance officinale [18].

En **février 2018** : Exonération de la naloxone de la liste des substances vénéneuses pour permettre une dispensation sans prescription médicale des spécialités injectables et nasales de naloxone.

- Le Prenoxad[®]

En **juin 2019**, une nouvelle spécialité commercialisée par le laboratoire Etypharm obtient son AMM : le **Prenoxad**[®], une solution injectable en intramusculaire de naloxone à 0,91mg/mL, disponible en pharmacie. Cette spécialité obtient un remboursement par l'Assurance Maladie à 65% avec un prix public de 23,16 euros, délivrable sans ordonnance. Un kit de Prenoxad[®] comporte 1 seringue préremplie de 2mL dosées à 0,91mg/mL (soit 1,8mg de naloxone par seringue), ce qui représente 5 doses de 0,4mL par seringue [19].

Il est indiqué dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes chez l'adulte.

La dose initiale à injecter est de 0,4mL, à renouveler toutes les 2 à 3 minutes en l'absence d'amélioration. Chaque kit de Prenoxad[®] ne peut être utilisé que pour une personne et pour un seul épisode d'overdose [12].

Il est important de rappeler qu'il ne faut pas injecter la totalité de la seringue en une seule fois, que cette spécialité ne se substitue pas aux soins d'urgence et que l'appel aux secours est indispensable.



Figure 6 : boîte de Prenoxad®

La boîte de Prenoxad® comprend :

- (1) Une seringue pré remplie de naloxone
- (2) 2 aiguilles pour injection intra musculaire.
L'injection peut être faite au travers des vêtements. La deuxième aiguille sert si la première aiguille est endommagée (si rupture à travers des vêtements trop épais, si elle tombe...).
- (3) Une notice d'information et d'utilisation (schémas d'explication).
- (4) Une boîte en plastique rigide pour faciliter le transport et éviter d'abimer la seringue.

En **avril 2020**, le ministère de la santé publie une note dans le but de renforcer l'accès à la naloxone pour les populations à risque de surdosage d'opioïdes.

En décembre 2020 : arrêt de la commercialisation du Nalscue® en France suite à une absence de consensus sur le prix entre le laboratoire et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) n'ayant pas permis son inscription sur la liste des produits remboursés.

- Le Nyxoid®

En septembre 2021, une nouvelle spécialité fait son apparition et obtient une AMM européenne : le **Nyxoid®**, une solution pour pulvérisation nasale de naloxone en récipient unidose. Une boîte de Nyxoid contient 2 flacons unidoses contenant 1,8mg de naloxone chacun. Cette spécialité est remboursable à 65% par l'Assurance Maladie (31,40 euros la boîte de 2 flacons). Elle est en revanche listé I donc non délivrable sans ordonnance [20].

Le Nyxoid® est la deuxième spécialité de kit de naloxone prête à l'emploi en France. Commercialisé par le laboratoire Mundipharma, on le retrouve en ville et dans les établissements de santé dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes chez l'adulte mais également chez les adolescents de 14 ans et plus (à la différence du Prenoxad®).

La muqueuse nasale étant richement vascularisée avec une surface de capillaire importante, elle permet l'absorption rapide et systémique des médicaments. Les médicaments les mieux absorbés par voie nasale sont lipophiles, avec un faible poids moléculaire et dont le pKa s'approche du pH physiologique.

La naloxone est hautement lipophile, possède un poids moléculaire de 327,3 g/mol et son pKa est de 7,9 ce qui lui permet d'être présente sous forme non ionisée (le pH de la muqueuse nasale étant de 5,5 à 6,5) et est ainsi facilement absorbée dans la muqueuse nasale [15,21]. De plus, la faible distance séparant la muqueuse nasale du système nerveux central permet une atteinte rapide la naloxone au cerveau.

Le schéma posologique comporte une première pulvérisation nasale, soit 1,8mg de naloxone. Si l'état du patient ne s'améliore pas, une deuxième dose ou plus peuvent être administrées, à un intervalle de 2 ou 3 minutes.

Le Nyxoid® ne se substitue pas aux soins d'urgences et les secours doivent être prévenus avant l'administration du produit.



Figure 7 : Boite de Nyxoid®

Une boîte de Nyxoid® comprend :

- 2 flacons pulvérisateurs nasaux (le deuxième pulvérisateur permet de réadministrer une dose supplémentaire en cas de besoin).
- Une notice comprenant les informations relatives au Nyxoid® et un mode d'emploi étape par étape.
- Un emballage thermoformé pour chaque pulvérisateur nasal.

Aujourd'hui, en France, on retrouve 3 formes galéniques de Naloxone : le Prenoxad® (voie injectable, délivrance possible sans ordonnance), le Narcan® (voie injectable réservée au milieu hospitalier) et le Nyxoid® (voie nasale, uniquement sur ordonnance médicale).

	PRENOXAD®	NYXOID®	NARCAN®
Indication thérapeutique	Traitement d'urgence des surdoses opioïdes à partir de 18 ans	Traitement d'urgence des surdoses opioïdes à partir de 14 ans	Traitement d'urgence des surdoses opioïdes à partir de 3 ans
Conditionnement	Une seringue pré-remplie 5 doses disponibles	2 pulvérisateurs 2 doses disponibles	1 boîte de 10 ampoules
Voie d'administration	Intramusculaire	Intra nasale	Intraveineux Intramusculaire Sous cutanée
Modalités d'administration	Appeler les secours (15 ou 22) Administer une 1 ^{ère} dose puis une 2 ^{ème} dose si pas d'amélioration après 2 à 3 minutes		
Conditions de prescription	Prescription médicale facultative	Liste I Prescription médicale obligatoire	Liste I Prescription médicale obligatoire
Lieux de dispensation	En pharmacie d'officine En CSAPA et CAARUD A l'hôpital	En pharmacie d'officine En CSAPA A l'hôpital	A l'hôpital
Prix et remboursement	22,16€ TTC Taux de remboursement : 65%	31,40€ TTC Taux de remboursement : 65%	Prix moyen constaté : 89,94€ Pas de remboursement.
Avantages	Administration possible au travers des vêtements Dispositif peu encombrant Biodisponibilité très importante	Facilité d'utilisation Voie non invasive Pas de risque de piqûre accidentelle Utilisable chez les > 14 ans	La totalité de la dose va dans le sang Utilisable chez les enfants et adolescents
Inconvénients	Voie stigmatisante (renvoie à l'image des toxicomanes) Risque d'administration des 5 doses en une seule fois (syndrome de sevrage) Contrainte en termes de récupération des déchets	Efficacité moindre que la voie IM et IV Variabilité de réponse selon l'état de la cloison nasale (consommateurs par voie nasale)	Difficulté de manipulation (dilution) Forme réservée majoritairement à l'usage hospitalier

Tableau 1 : Comparaison des différentes spécialités de naloxone disponibles en France [10,22]

III. Précautions d'emploi, contre-indications et effets indésirables

Une mise en garde spéciale concerne les sujets dépendants aux opiacés puisqu'en cas d'administration de naloxone, une levée brutale et complète des effets morphiniques peut précipiter un syndrome de sevrage aux opioïdes. Ce syndrome de sevrage peut se caractériser par des courbatures, des diarrhées, une tachycardie, de la fièvre, des éternuements, bâillements, nausées ou vomissements, une agitation, une nervosité, des crampes, de la fatigue. Une surveillance du patient sera donc obligatoire après administration de naloxone afin de maîtriser ce risque de syndrome de sevrage, et éviter une remorphinisation du patient du fait de la faible durée d'action de la naloxone (risque de retour de la dépression respiratoire) [12,14].

Une surveillance particulière est de mise en cas de surdosage par un agoniste partiel comme la buprénorphine. En effet, l'efficacité de la naloxone peut être limitée en cas de dépression respiratoire induite par la buprénorphine.

Les meilleurs critères de surveillance sont la fréquence respiratoire, la pCO₂ ainsi que le diamètre pupillaire, ce dernier étant en particulier un bon témoin clinique de l'action de la naloxone.

Chez la femme enceinte, l'utilisation de naloxone est possible. Les études de toxicité menées sur l'animal n'ont montré aucun effet toxique pour l'embryon, ni de tératogénicité, mais le risque chez l'humain n'est pas connu. Cependant, la balance bénéfico-risque est largement en faveur de l'administration de naloxone en cas de surdosage aux opioïdes pouvant être mortel chez la femme enceinte et le fœtus [14].

Chez un nouveau-né ayant une mère consommatrice d'opioïdes, l'administration de naloxone doit être médicalement surveillée pendant au moins 24 heures. En effet, la naloxone peut entraîner une levée complète et brutale des effets opioïdes précipitant un syndrome de sevrage (pleurs excessifs, convulsions, réflexes hyperactifs). La forme injectable de naloxone sera préférée afin de définir une dose en fonction du poids ainsi qu'une titration en fonction de la réponse [14].

Concernant les effets indésirables de la naloxone les plus fréquents, nous retrouvons des frissons, des vomissements, des nausées, des céphalées, des étourdissements, des troubles cardiaques (tachycardie ventriculaire), des troubles vasculaires (hypotension, hypertension).

L'utilisation de la naloxone est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à la naloxone ou à l'un des excipients présents dans la forme thérapeutique.

IV. Situation actuelle en France

- Volonté de mise à disposition des kits prêt à l'emploi en France

La volonté de mise à disposition des kits de naloxone en France se place dans un contexte international de crise des opioïdes, et plus précisément dans la crise qui a lieu aux Etats-Unis depuis une vingtaine d'années et qui s'est étendue majoritairement au Canada et en Angleterre par la suite. On estime que depuis 2000, la consommation d'opioïdes a causé plus de 300 000 décès par surdose à travers le monde [23]. Face à cette situation, l'OMS a publié en 2014 des recommandations sur l'utilisation de la naloxone (IV, IM et SC) en cas de surdosage d'opioïdes ainsi que sur la nécessité d'améliorer l'accès à la naloxone chez des personnes susceptibles d'être témoin ou de faire un surdosage afin de pouvoir prendre en charge une situation d'urgence en attendant l'arrivée des secours [6].

Depuis plus de quinze ans maintenant, des programmes sont également développés en France afin de favoriser la remise de kits de naloxone aux usagers à risque susceptibles d'être victimes ou témoin d'une surdose.

En juillet 2019, le ministère de la Santé a publié la feuille de route « Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes » pour la période 2019-2022, et dont l'un des objectifs est d'assurer une diffusion et un vaste accès aux kits de naloxone prête à l'emploi aussi bien pour les usagers à risque que pour leur entourage. Elle comprend l'inscription de la naloxone dans la liste des matériels de prévention des services de réduction des risques et des dommages. Selon le ministère de la Santé, la diffusion de kits de naloxone « prête à l'emploi » auprès des populations à risque de surdose et l'administration précoce de cet antidote permettrait d'éviter 4 décès par surdose opioïde sur 5 [24,25].

En avril 2020, le ministère des solidarités et de la Santé a lancé une campagne en faveur de la diffusion des kits de naloxone avec des recommandations accompagnées d'une fiche mémo à destination des professionnels et d'une autre à l'attention des usagers [24,26].



Figure 8 : Extrait de la campagne 2020 du gouvernement pour la promotion de la naloxone [26]

Enfin, en mars 2022, la Haute Autorité de Santé a émis des recommandations pour le « bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l’usage et des surdoses » [27]. Celles-ci ont pour objectif premier de sécuriser l’usage des médicaments opioïdes et de promouvoir leur bon usage, que ce soit dans le champ de l’algologie ou de l’addictologie. Elles positionnent également clairement les kits de naloxone « prête à l’emploi », en préconisant d’évaluer systématiquement la pertinence d’une prescription/délivrance de kits chez tout consommateur d’opioïdes. La HAS identifie 8 situations plus à risque de surdose, pour lesquelles la vigilance des professionnels de santé doit être particulièrement accrue :

- « 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 à une sortie d’incarcération, d’un centre de soins résidentiel ou en cours de sevrage.
- Les usagers ayant des antécédents de surdose d’opioïde.
- **Les patients recevant un TSO, en particulier méthadone, lors de l’instauration du traitement ou dans le mois suivant son arrêt.**
- Les patients traités par des médicaments antalgiques opioïdes en cas de troubles de l’usage aux opioïdes (augmentation non contrôlée des doses pour soulager une douleur mal contrôlée, recherche d’effets psychoactifs) ou ayant développé une dépendance physique.
- Les utilisateurs occasionnels recherchant les effets psychoactifs des opioïdes.
- Les usagers d’opioïdes en « autosubstitution » pour une dépendance physique aux opioïdes.

- L'association à des substances potentialisant le risque de surdose (gabapentinoïdes, benzodiazépines, alcool etc.). »
- Les patients naïfs d'opioïdes lors de l'instauration d'un traitement antalgique opioïde méritent également une vigilance accrue quant au risque de surdose.

Face à ces situations à risque de surdose, la HAS recommande d'évaluer la pertinence d'une prescription et d'une délivrance de kit de naloxone prête à l'emploi, accompagnée d'une information du patient et de son entourage sur le mode d'administration et l'obligation de prévenir les services de soins d'urgence en premier lieu après avoir protégé le patient.

Les signes évocateurs d'un surdosage d'opioïdes sont rappelés : myosis, inconscience et dépression respiratoire et la prise en charge y est détaillée : appel des secours, administration de la naloxone et gestes d'urgence (mise en position latérale de sécurité, massage cardiaque si absence de respiration).

La HAS recommande également aux pouvoirs publics un accès facilité et anonymisé sans prescription ni avance de frais en pharmacie d'officine de toutes les formes de naloxone pour en faciliter la diffusion et l'utilisation [27].

- Délivrance de kits de naloxone « prête à l'emploi » en France

La figure 9 présente l'évolution des commandes de kits de naloxone « prête à l'emploi » en France entre 2016 et 2021, par année et par type de kit.

Au total, entre juillet 2016 et décembre 2021, 45000 kits de naloxone ont été commandés par les CSAPA, CAARUD, hôpitaux et les pharmacies [4].

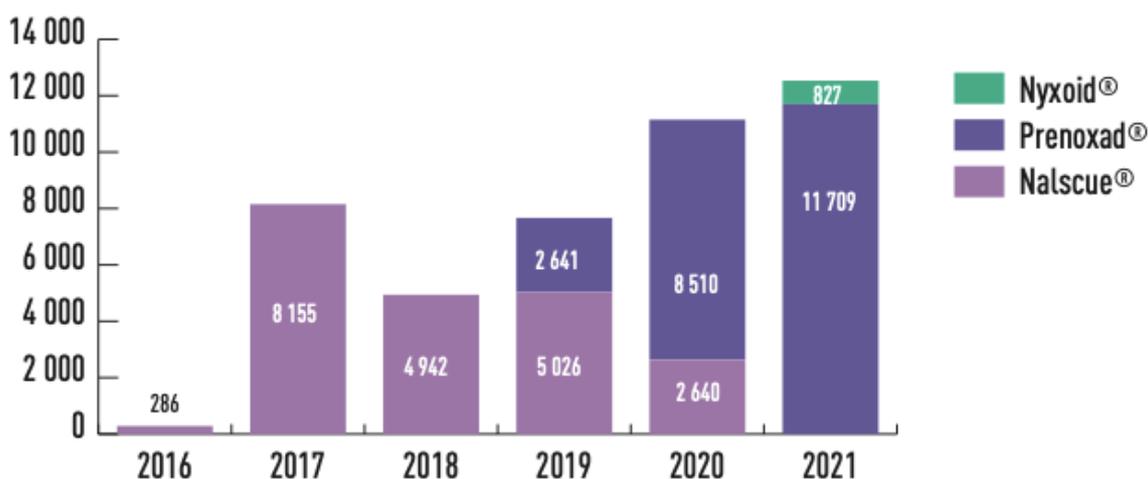


Figure 9 : Évolution des commandes de naloxone selon les spécialités en France [4]

Durant cette période, plusieurs spécialités étaient disponibles sur le marché, dont voici l'ordre chronologique présenté par la figure 10.

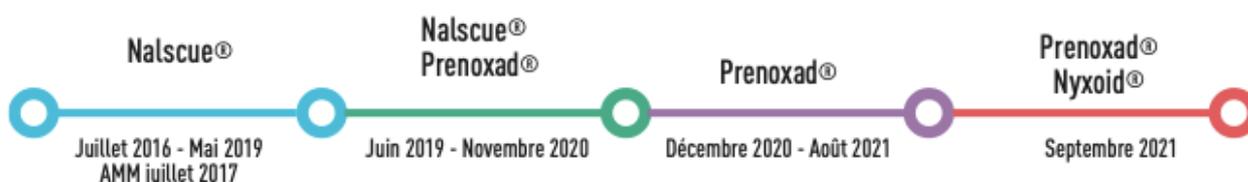


Figure 10 : Disponibilité des différentes spécialités de naloxone depuis 2016 en France [4]

Toutes ces ventes de kits sont intimement liées aux dates de commercialisation de ces spécialités. Concernant le Nalscue®, on constate un début timide de commande lors de sa mise sur le marché en 2016, puis une augmentation significative des commandes en 2017 où le Nalscue® est à son paroxysme avant de décroître progressivement au profit du Prenoxad® qui n'a cessé de voir son nombre de commande augmenter depuis 2019.

La figure 11 présente l'évolution des commandes de kits de naloxone « prête à l'emploi » en France entre 2016 et 2021, par année et par type de structure.

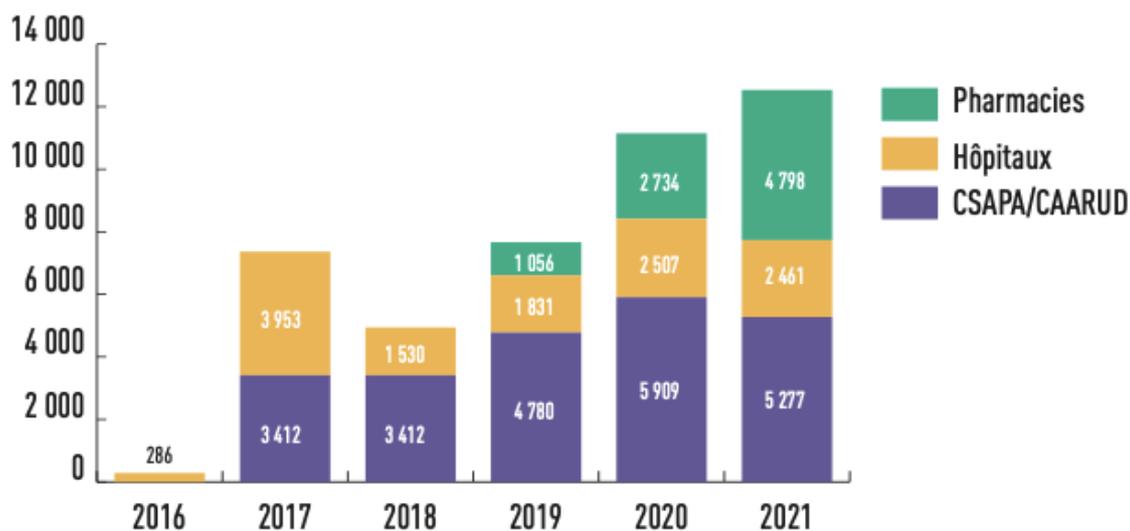


Figure 11 : Évolution des commandes de naloxone selon les structures en France [4]

Les kits de naloxone sont majoritairement commandés par les structures spécialisées en addictologie : CSAPA/CAARUD et dans les hôpitaux. Si les commandes en pharmacies d'officine étaient à la marge en 2019, celles-ci sont en hausse constante depuis.

En effet, les commandes de naloxone en pharmacies ont augmenté de 159% entre 2019 et 2020, puis de 75% entre 2020 et 2021, rendant les commandes de naloxone en pharmacies proches de celles des structures de soins spécialisées en addictologie.

Malgré la découverte ancienne de la naloxone, et bien que les campagnes de promotion des kits de naloxone « prête à l'emploi » semblent commencer à porter leur fruit en France, leur diffusion en ambulatoire est encore limitée, notamment en région Pays de la Loire. Cela peut s'expliquer par une multitude de freins, dont on peut penser que certains viennent des patients. C'est dans ce contexte qu'est née l'étude PANAMA, présentée dans la seconde partie de cette thèse, dans le but d'évaluer l'acceptabilité de la naloxone par des patients sous TSO en région Pays de la Loire ainsi que la nécessité de sa délivrance.

PARTIE II – Étude PANAMA : Patients NAloxone pharMAciens

A. Justificatif de l'étude

Les décès par surdose sont dans la majorité des cas évitables, la prévention repose sur une meilleure connaissance des risques et une meilleure prise en charge.

Le CEIP-A des PDL a obtenu un financement de l'ARS de la région pour réaliser une action de formation de l'ensemble des professionnels de santé intervenant auprès des patients/sujets consommant des opioïdes (médecins, pharmaciens, infirmiers). Cette très large action a été rendue possible grâce à un partenariat avec l'URML des Pays de la Loire, le CROP PDL, la SRAE Addictologie des Pays de la Loire, Le REDO, l'URPS des pharmaciens et le Service Médical de l'Assurance Maladie des PDL.

L'objectif est d'améliorer la mise à disposition (avoir le médicament et savoir l'utiliser) de la naloxone auprès des populations à risque d'overdose (consommateur d'opioïdes que ce soit en addictologie ou en algologie). L'action de formation proposée doit permettre à un niveau régional d'améliorer les connaissances, de ce fait de modifier les pratiques et d'aboutir à une mise à disposition de la naloxone chez les sujets à risque.

En ce qui concerne le dernier maillon de la délivrance, c'est-à-dire les pharmacies d'officine, et pour mener à bien cette action il était nécessaire d'évaluer l'acceptabilité de la naloxone par le patient et la possibilité de repérage de la nécessité de la délivrance par les pharmaciens. Ceci implique la connaissance des facteurs de risques, mais aussi la possibilité du dialogue permettant de disposer de ces données. Ceci fait l'objet de cette étude exploratoire afin d'être plus adapté dans l'action de formation.

B. Matériels et méthodes

I. Design général de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive multicentrique. Les données, ont été recueillies de manière transversale à l'aide d'un questionnaire. L'étude s'est déroulée dans la région des Pays de la Loire, en pharmacie d'officine sur une période de deux mois, en avril et mai 2022.

Ce sont des pharmaciens ayant effectué une partie de leur stage hospitalo-universitaire dans le service de pharmacologie clinique dans les 5 dernières années et travaillant actuellement en officine qui ont été chargés de recueillir les données de l'étude. Pour ce faire, ils ont bénéficié d'une formation sur le recueil de données, et une note d'information leur a été fournie (annexe 2). Ces professionnels de santé ont été régulièrement en contact (à J15, J30, J45 et J60 de l'étude) avec les coordinateurs de la recherche afin d'assurer la qualité de la recherche tout au long de la période d'étude.

Un comité de pilotage pluridisciplinaire, réunissant pharmacologues et méthodologistes, a été constitué afin d'assurer la construction, la mise en place et le suivi du projet.

Les informations nécessaires à l'étude ont été recueillies via une trame *ad hoc*, construite et validée par le comité de pilotage (annexe 3).

Cette étude a respecté l'anonymat des participants à l'enquête et n'a pas nécessité de recueil de données supplémentaires à celles qui relèvent des questions habituellement posées au comptoir. Un accord oral a été demandé et une note d'information écrite a été remise au patient (annexe 1). La prise en charge a été réalisée de manière habituelle dans les pharmacies d'officine. Cette étude n'a pas nécessité de financement spécifique. Le protocole de cette étude a reçu un avis favorable du Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (GNEDS).

II. Population étudiée

a) Description de la population et recrutement des sujets

Cette étude s'adressait à des patients majeurs se présentant dans une officine participant au recueil avec une prescription de buprénorphine ou de méthadone en tant que TSO.

Le recrutement s'est effectué sur une période de deux mois au comptoir, lors de la délivrance du TSO par le pharmacien. Le professionnel de santé ne devait présenter cette étude que si les conditions de discrétion et de confidentialité de l'entretien pouvaient être assurées (zone en retraite, pas lors des périodes de pointes...), comme ce qui est demandé pour toute délivrance habituelle de TSO. L'entretien et les questions ont été adaptés au patient. Une attention toute particulière a été donnée à la bonne compréhension des questions par le patient, qui ont été reformulées si nécessaire.

b) Critères d'inclusion

Tous les patients majeurs se présentant dans une officine participant à cette étude pour une délivrance de traitement de substitution aux opiacés, maîtrisant la langue française, et acceptant que leurs données soient utilisées à des fins de recherche.

c) Critères de non-inclusion

Les patients mineurs, les patients n'étant pas en mesure ou refusant de répondre aux questions n'ont pas été inclus dans l'étude.

III. Données recueillies

Une fiche structurée de recueil d'informations collectées dans le cadre de la prise en charge habituelle a été construite et validée par le comité de pilotage. Elle est présentée en annexe 3. Les variables recueillies sont les suivantes :

- (i) Caractéristiques générales :
 - Description des participants : données socio-démographiques (genre et âge)
 - Données relatives aux Traitements de Substitution aux Opiacés : molécules, doses et antécédents ; substances à l'origine de l'instauration du TSO, identification du prescripteur du TSO.
 - Concernant les kits de naloxone « prête à l'emploi » : connaissance de ces kits par le patient, souhait de détention d'un kit, connaissance des lieux de délivrance des kits de naloxone.
- (ii) Acceptabilité des kits de naloxone par les participants : contexte de proposition ou de demande de naloxone et obtention effective, information donnée à l'entourage (si applicable).
- (iii) Auto-évaluation du risque de surdose par le patient, à l'aide d'une échelle de Likert allant de 0 à 10.
- (iv) Hétéro-évaluation évaluant des items du risque de surdose par le pharmacien d'officine, selon les situations à risques énoncées par la HAS : antécédent d'une période d'interruption et/ou période de transition du traitement, de surconsommation de TSO, de détournement de la voie d'administration du TSO, consommation concomitante de substance ayant un effet dépressif du système nerveux central.

Une base de données informatique *ad hoc* type Excel a été créée. Le CEIP-A de Nantes est responsable du contrôle qualité des données de l'étude.

IV. Objectifs et critères de jugement

a) Objectif et critère d'évaluation principaux

L'objectif principal était d'évaluer l'acceptabilité de la naloxone par les patients recevant des traitements de substitution aux opiacés.

L'acceptabilité par le patient a été évaluée par le critère composite suivant : patient à qui on a déjà proposé de la naloxone ou qui en a déjà demandé, ET qui a déjà bénéficié d'une délivrance effective ET informé son entourage lorsqu'il en a reçu (si applicable).

b) Objectif et critères d'évaluation secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

1. Évaluer la nécessité de la délivrance de naloxone aux patients recevant des TSO
Nous avons tout d'abord réalisé : (i) une auto-évaluation du risque de surdose par les patients sous TSO, au moyen d'une échelle de Lickert allant de 0 (risque nul) à 10 (risque maximal) ; et (ii) une hétéro-évaluation du risque de surdose par le pharmacien d'officine, en investiguant les différents facteurs de risque énoncés par la HAS : antécédents de surdose, d'interruption de traitement, de mésusage, utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC. Nous avons ensuite comparé ces deux évaluations.

La nécessité de la naloxone chez un patient a enfin été évaluée par le critère composite suivant : patient qui a déjà utilisé de la naloxone ET/OU qui souhaite en détenir ET/OU qui estime son risque d'overdose sur l'échelle de Likert >5 ET/OU qui a présenté des interruptions dans son traitement ET/OU qui utilise son traitement par une voie différente de celle préconisée dans l'AMM ET/OU qui utilise un autre traitement dépresseur du SNC.

2. Évaluer l'adéquation entre la nécessité et la réalité de la détention de naloxone par le patient

L'adéquation entre la nécessité et la réalité de la détention de naloxone par le patient a été évaluée par le pourcentage de patient remplissant le critère de nécessité qui détient effectivement de la naloxone.

V. Analyses statistiques

Nous avons procédé à une analyse descriptive de toutes les variables de l'analyse :

- a. Moyennes, écart-type, médiane, intervalle inter quartile pour les variables quantitatives.
- b. Effectifs et pourcentages par modalités pour les variables qualitatives.

Du fait du caractère exploratoire, c'est un réseau de pharmaciens (anciens externes du CEIP au cours des 5 dernières années) et non un nombre de sujets qui a été choisi dans ce projet de recherche. Toutefois, étant donné la file active potentielle des pharmacies concernées, le nombre de sujets recrutés a été estimé initialement à 30 patients minimum.

Dans le cas où un questionnaire est rempli de manière incomplète, avec des données manquantes, sans que cela n'altère sa fiabilité et sa qualité du reste de l'évaluation, les données recueillies ont été traitées pour l'analyse finale. Les données manquantes n'ont pas été remplacés et ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages correspondants.

C. Résultats

I. Caractéristiques générales

a) Description des participants : données socio-démographiques

Au total, 34 participants ont été inclus.

La moyenne d'âge des participants est de 40.52 ans avec une médiane de 39 ans. L'âge minimal est de 30 ans et l'âge maximal de 57 ans. La majorité des répondants sont des hommes (67.6%, n=23).

Concernant la répartition géographique des recueils de données : 65% (n=22) viennent de Loire Atlantique, 29% (n=10) de Vendée, et 6% (n=2) de la Sarthe.

b) Données relatives aux Traitements de Substitution aux Opiacés

1) Molécules, doses et antécédents

Concernant les TSO consommés par les participants, on retrouve la méthadone dans 61.7% des cas (n=21) avec une dose moyenne de 66.8 mg, une dose médiane de 60 mg, une dose maximale de 180 mg et une dose minimale de 10 mg. La buprénorphine est retrouvée dans 38.3% des cas (n=13) avec une dose moyenne de 6.3 mg, une dose médiane de 4 mg, une dose maximale de 20 mg et une dose minimale d'1 mg. L'antécédent moyen de consommation est de 8.7 ans (médiane 8 ans), avec un maximum de 20 ans et un minimum d'un an.

2) Substances à l'origine des Traitements de Substitution aux Opiacés

28 participants ont indiqué une ou plusieurs substances ayant motivé l'instauration du TSO. L'héroïne est citée dans la très grande majorité des cas renseignés (85.7%, n=24). Les autres molécules mentionnées sont des opiacés (buprénorphine n=4, morphine n=1, codéine n=1) mais aussi la cocaïne (n=3).

Certains patients ont indiqué une polyconsommation de substances ayant motivé l'instauration du TSO :

- 1 patient a consommé buprénorphine et cocaïne.
- 1 patient a consommé buprénorphine et héroïne.
- 1 patient a consommé héroïne et cocaïne.
- 3 patients ont consommé héroïne et buprénorphine.

3) Identification du prescripteur de TSO

Dans près de $\frac{3}{4}$ des cas, le TSO actuel est prescrit par un médecin généraliste (73%, n=25). Les autres prescripteurs mentionnés sont un médecin de CSAPA/CAARUD dans 15% des cas (n=5) et un médecin hospitalier dans 12% des cas (n=4).

c) Kits de naloxone et patients interrogés

1) Connaissance des kits de naloxone par le patient

Sur les 34 participants, 11 patients connaissaient l'existence des kits de naloxone prête à l'emploi soit 32.4% et 23 ne connaissaient pas cette dernière.

Sur ces 11 patients, l'information de l'existence des kits a été permise par :

- Un reportage télévisé pour trois d'entre eux.
- Par un autre usager pour un d'entre eux.
- Par le prescripteur du TSO pour un d'entre eux.
- Par le CSAPA pour un d'entre eux.
- Dans le cadre d'une hospitalisation en clinique d'addictologie pour un patient.
- Quatre d'entre eux n'ont pas renseigné la source.

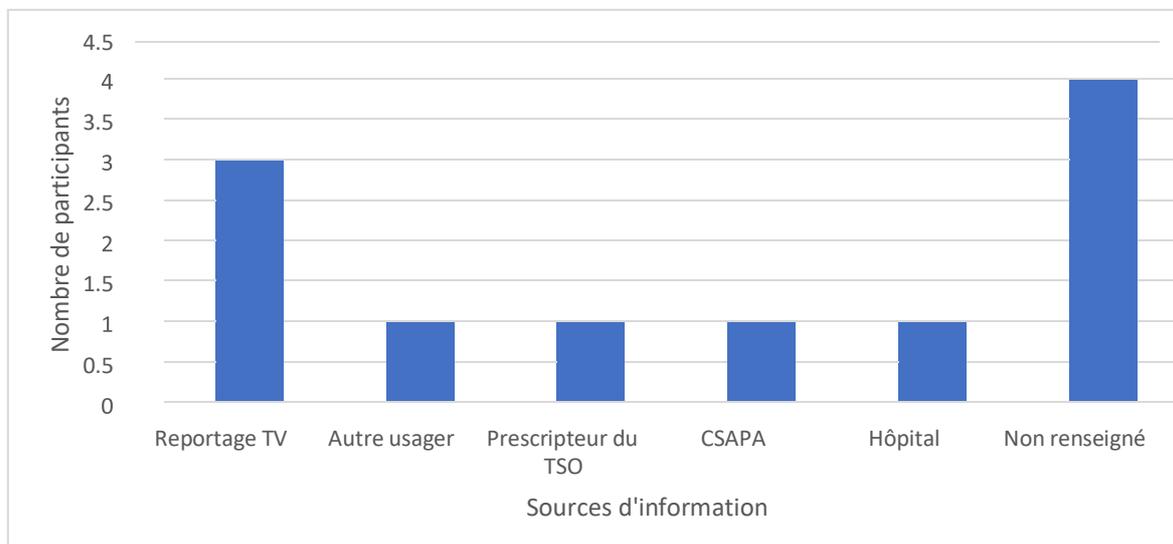


Figure 12 : représentation graphique des sources d'information concernant la naloxone

2) Souhait de détention des kits de naloxone chez les patients

Sur les 34 participants, 18 déclarent souhaiter avoir un kit de naloxone « prête à l'emploi » à disposition, soit 53% d'entre eux. Parmi ces 18 participants, 3 d'entre eux souhaiteraient obtenir un kit même si l'obtention de celui-ci avait été obtenue et cochée dans les réponses précédentes, sans justification de ce souhait. Plus de la moitié (55.5%, n=10) des personnes souhaitant détenir un kit n'avait pas connaissance de l'existence de ces kits au début de l'entretien.

Concernant les participants souhaitant obtenir de la naloxone et n'en ayant jamais obtenu, les justifications sont :

- Une précaution pour des amis qui en auraient besoin (1 participant)
- Une précaution en cas de surdosage pour soi-même (1 participant)
- Un intérêt d'en avoir au cas où (1 participant)

16 participants ont déclaré ne pas vouloir de naloxone soit 47%.

Concernant les justifications de ce choix :

- 5 patients ont déclaré qu'ils étaient bien stabilisés sous leur traitement actuellement.
- 2 patients ont déclaré qu'ils avaient déjà de la naloxone en stock (et ayant bien répondu aux questions précédentes avec confirmation de détention pour ces deux patients concernés).
- 9 d'entre eux n'ont pas donné de motif quant à ce refus.

3) Connaissance des lieux de délivrance des kits de naloxone par les patients

Sur les 34 participants, seulement 38.2% (n=13) savent à qui s'adresser pour obtenir un kit de naloxone.

Parmi ces 13 patients :

- La pharmacie est mentionnée pour 8 d'entre eux.
- Le médecin est mentionné pour 6 d'entre eux.
- Le CSAPA est mentionné par 3 d'entre eux.

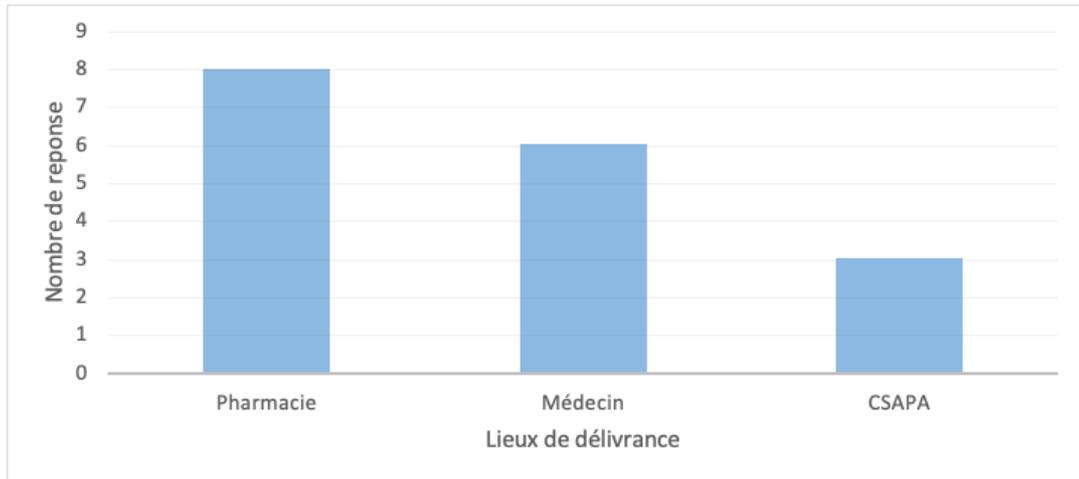


Figure 13 : Représentation des lieux de délivrance des kits de naloxone connus chez les participants.

II. Critère de jugement principal : acceptabilité des kits de naloxone chez les participants

La Figure 14 présente le diagramme du critère de jugement principal qui est l'acceptabilité de la naloxone chez les participants.

Parmi les 34 participants, des kits de naloxone ont été proposés via un professionnel de santé à seulement 5 d'entre eux soit 14.7%.

- Le kit a été proposé par un professionnel de santé au sein d'un CSAPA/CAARUD pour 3 de ces patients, dont un dans le cadre de l'instauration de son TSO, et un autre suite à la découverte de nombreux décès par overdose ayant entraîné une décision locale de proposer plus de naloxone dans les structures.
- Un kit a été proposé à un patient dans le cadre de son hospitalisation en clinique d'addictologie dans un contexte de période de transition.
- Un kit a été proposé à un patient par son médecin traitant.

Pour ces 5 patients, les kits de naloxone proposés ont par la suite bien été délivrés aux patients pour 4 d'entre eux, 1 seul n'a pas renseigné l'obtention du kit en question.

Parmi les 34 participants, seulement un patient a fait la démarche de demander un kit de naloxone, au sein d'une officine lors d'une demande spontanée au comptoir. Le patient a par la suite obtenu son kit de naloxone au sein de la pharmacie. A noter que ce même patient s'est également vu proposer un kit de naloxone par un professionnel (compris dans les 5 patients cités ci-dessus) mais qui n'en a pas renseigné l'obtention suite à cette proposition.

Parmi ces 5 patients ayant reçu une proposition de kit ou en ayant fait la demande, 5 patients ont effectivement obtenu un kit de naloxone et 4 en ont informé leur entourage. **L'acceptabilité des kits de naloxone prête à l'emploi par ces patients au cours de l'étude est donc de 80%.**

Enfin, sur l'ensemble de ces 34 participants, aucun patient n'a utilisé de naloxone.

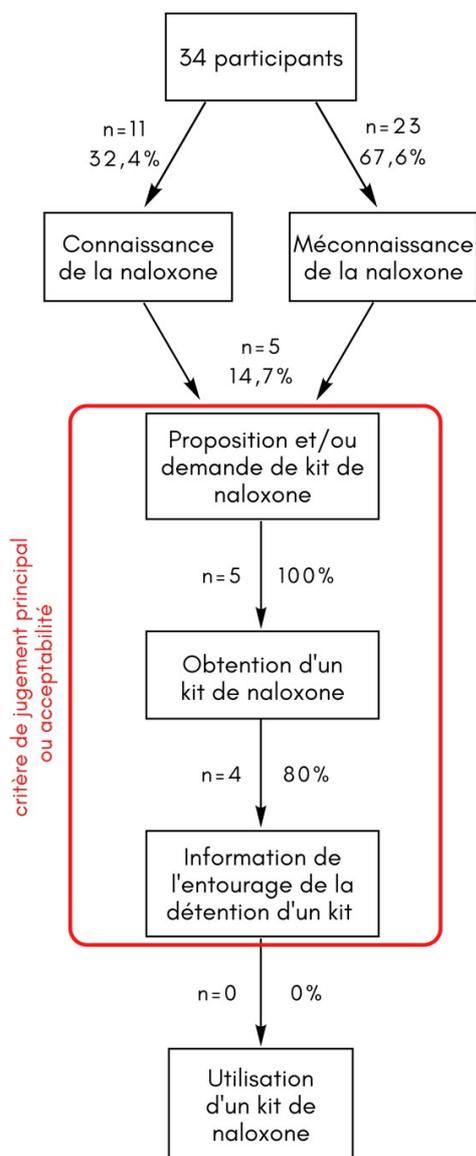


Figure 14 : Diagramme représentant le critère de jugement principal ou l'acceptabilité de la naloxone chez les participants.

III. Critères de jugement secondaires

a) Auto-évaluation du risque de surdose par les participants

Sur les 34 participants, 29 ont renseigné leur risque de faire une surdose, auto-évalué sur une échelle de 0 (risque nul) à 10 (risque maximal). La figure 15 présente la répartition de ces résultats.

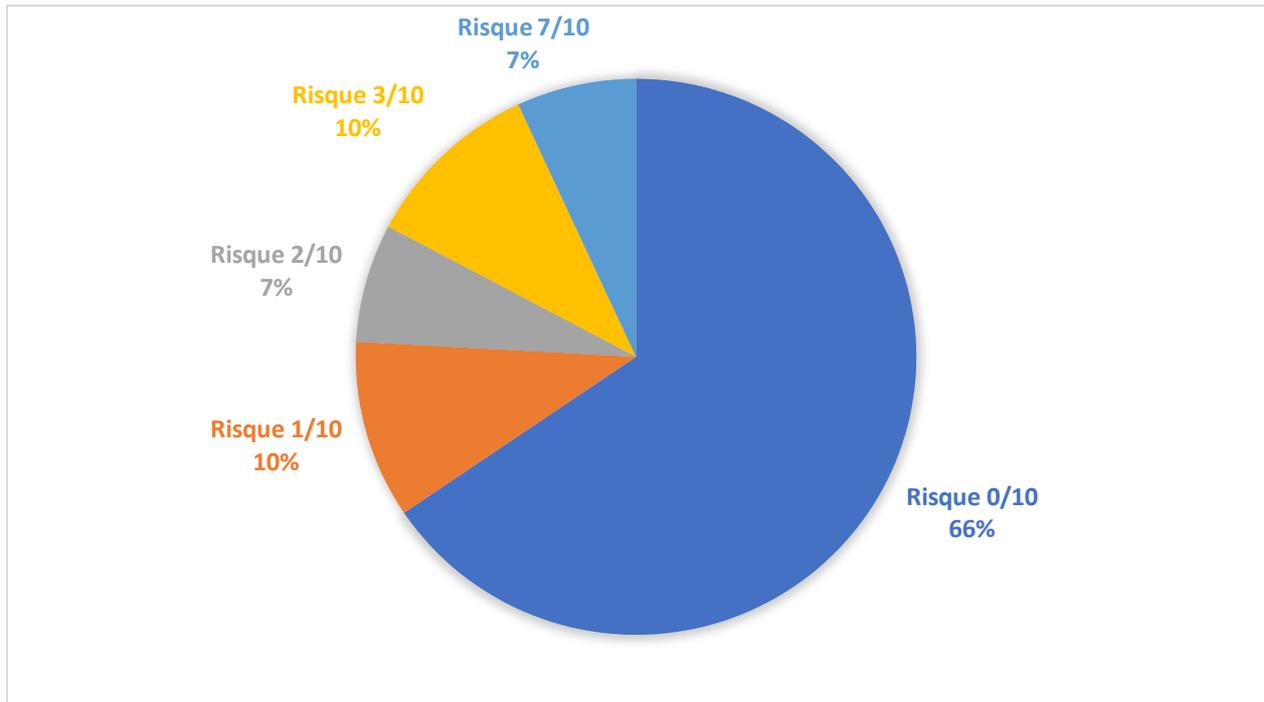


Figure 15 : Représentation graphique de l'auto-évaluation du risque d'overdose chez les participants.

Parmi les répondants :

- 66% (n=19) ont estimé à 0/10 le risque de faire une surdose.
- 10% (n=3) ont estimé à 1/10 le risque de faire une surdose.
- 7% (n=2) ont estimé à 2/10 le risque de faire une surdose.
- 10% (n=3) ont estimé à 3/10 le risque de faire une surdose.
- 7% (n=2) ont estimé à 7/10 le risque de faire une surdose.

Ainsi, Parmi les 29 répondants à l'échelle d'auto-évaluation, 93,1% (n=27) estiment avoir un risque d'surdose nul ou faible.

b) Évaluation objective du risque d'overdose selon les situations à risque énoncées par la HAS

Parmi les 34 participants, les pharmaciens ont retrouvé au moins un facteur de risque de surdose chez 73.5% (n=25) des participants : 23.5% (n=8) présentaient un facteur de risque, 32.3% (n=11) en présentaient 2 et 17.7% (n=6) en présentaient 3.

La figure 16 présente la répartition des facteurs de risque retrouvés chez les 34 participants :

- 20 patients (58.8%) ont interrompu ou vécu une période de transition en rapport avec le TSO,
- 15 patients (44.1%) consomment un dépresseur du SNC, médicamenteux ou non, en plus du TSO,
- 12 patients (35.3%) ont affirmé avoir surconsommé leur TSO,
- 1 patient a déclaré avoir déjà détourné la voie d'utilisation de son TSO.

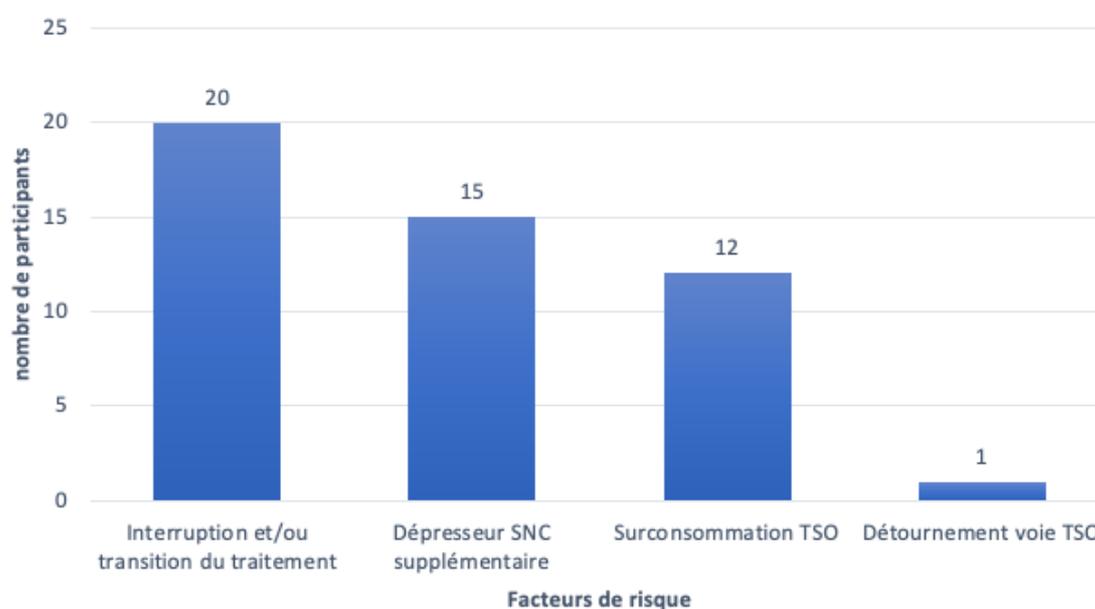


Figure 16 : Représentation graphique des participants présentant des facteurs de risque.

Nous allons maintenant détailler ces situations à risque.

1) Antécédent d'une période d'interruption et/ou période de transition du traitement

Sur les 34 participants, 16 patients soit 47% ont déjà eu des périodes d'interruption de leur traitement TSO, 17 ont déclaré ne pas avoir arrêté leur traitement et 1 patient n'a pas renseigné cette question. Concernant les justifications de ces arrêts, 1 patient révèle avoir pris de la cocaïne lors de son arrêt de méthadone et un autre déclare avoir arrêté 3 fois son traitement lors d'hospitalisation et qu'une réévaluation de son traitement a été réalisée par la suite.

14 patients déclarent avoir eu des périodes de transition liés à un changement de vie (hospitalisations pour un patient et prise de codéine à la place de la buprénorphine pour un autre patient). 17 patients affirment ne pas avoir eu ce genre d'épisodes et 3 n'ont pas répondu à cette question.

Au total, 20 patients ont interrompu ou vécu une période de transition puisque 10 d'entre eux ont rencontré les deux situations, ce qui représente 58.8% des patients interrogés.

2) Consommation concomitante de substance ayant un effet dépresser du système nerveux central

La figure 17 présente la répartition des dépresser du SNC par classe pharmacologique. Des médicaments sont associés au TSO pour 15 de ces patients soit 44,1% d'entre eux. Il s'agit de benzodiazépine pour 8 patients, d'antidépresseur sédatifs pour 4 patients (miansérine, mirtazapine), d'antalgique opiacé pour 4 patients dont la codéine, le tramadol et la morphine, et enfin de neuroleptique pour 5 d'entre eux. 5 patients consomment également de l'alcool.

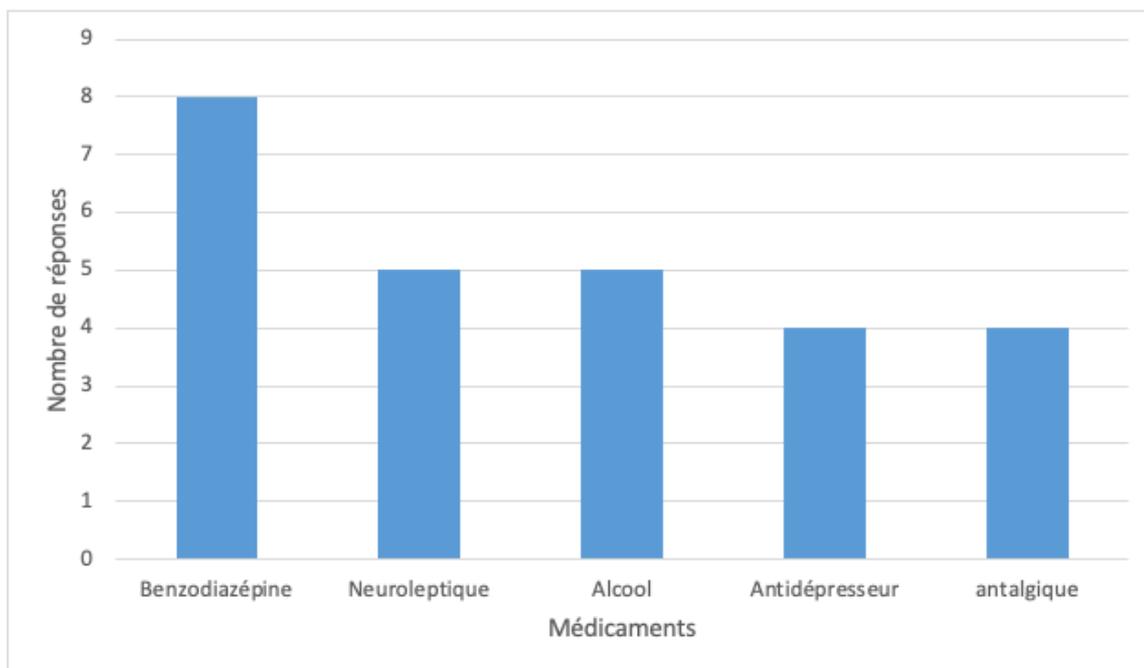


Figure 17 : Représentation graphique des dépresser centraux associés aux TSO des participants

On note une polyconsommation fréquente de médicaments dépresser du SNC :

- 3 patients consomment benzodiazépine et antidépresseur
- 2 patients consomment benzodiazépine et antalgique
- 4 patients consomment benzodiazépine et neuroleptique
- 1 patient consomme benzodiazépine et atarax, servent, ventoline et substituts nicotiniques.
- 4 patients consomment antidépresseur et neuroleptique
- 3 patients consomment benzodiazépine + antidépresseur + neuroleptique

Des substances illicites sont également associées au TSO pour 5 de ces patients soit 14,7% d'entre eux : héroïne pour 2 patients et cannabis pour 3 patients.

Concernant la polyconsommation de substances non médicamenteuses :

- 1 patient consomme alcool et cannabis
- 1 patient consomme alcool et héroïne

3) Surconsommation de TSO

La surconsommation de TSO concerne 12 patients dans notre étude soit 35.3%.

Concernant les motifs de cette surconsommation, on retrouve :

- Une visée anxiolytique et psychologique pour 1 patient constituant un détournement de l'effet initial.
- Une surconsommation majoritairement en début d'instauration du TSO mais plus actuellement pour 2 patients.
- Une surconsommation toujours actuelle mais ayant diminué dans le temps pour 1 patient.
- Une surconsommation uniquement les dimanches qui est connue du médecin traitant pour un patient à tendance dépressive. Ce dernier justifie son geste en affirmant que cela l'aide à dormir le dimanche, car c'est une journée éprouvante, sans activité ni rencontre sociale.

4) Détournement de la voie d'administration du TSO

33 patients déclarent prendre leur traitement toujours par voie orale/sublinguale, 1 seul révèle avoir pris son traitement par voie nasale une fois pour essayer mais sans récurrence par la suite.

c) Évaluation de l'adéquation entre l'auto et l'hétéro-évaluation du risque d'overdose

La figure 18 présente le diagramme d'adéquation entre l'auto-évaluation réalisée par les patients et le nombre de facteurs de risque d'overdose opiacé détectés par le pharmacien **pour les 29 participants ayant auto-évalué leur risque de surdose.**

À gauche de ce diagramme, nous retrouvons en bleu le nombre de réponses obtenu à la question n°8 de notre fiche de recueil où l'on demandait aux volontaires d'auto-estimer leur risque d'overdose sur une échelle allant de 0 (risque minimum) à 10 (risque maximum).

Les cadres orange, répartis en 3 catégories, présentent la répartition de l'auto-évaluation du risque par les patients, en 3 catégories : patients ayant auto-évalué leur risque à 0, leur risque entre 1 et 5 et enfin, leur risque supérieur à 5 sur l'échelle de Likert.

Pour chacune de ces 3 catégories, les cadres gris présentent la proportion de patients présentant des facteurs de risques réels détectés par les pharmaciens lors de l'hétéro-évaluation. Les facteurs de risques sont répartis sur 4 niveaux allant de 0 à 3.

Enfin, à droite de ce diagramme, nous retrouvons les cadres blancs présentant la répartition globale du nombre de facteurs de risque retrouvés chez ces 29 patients.

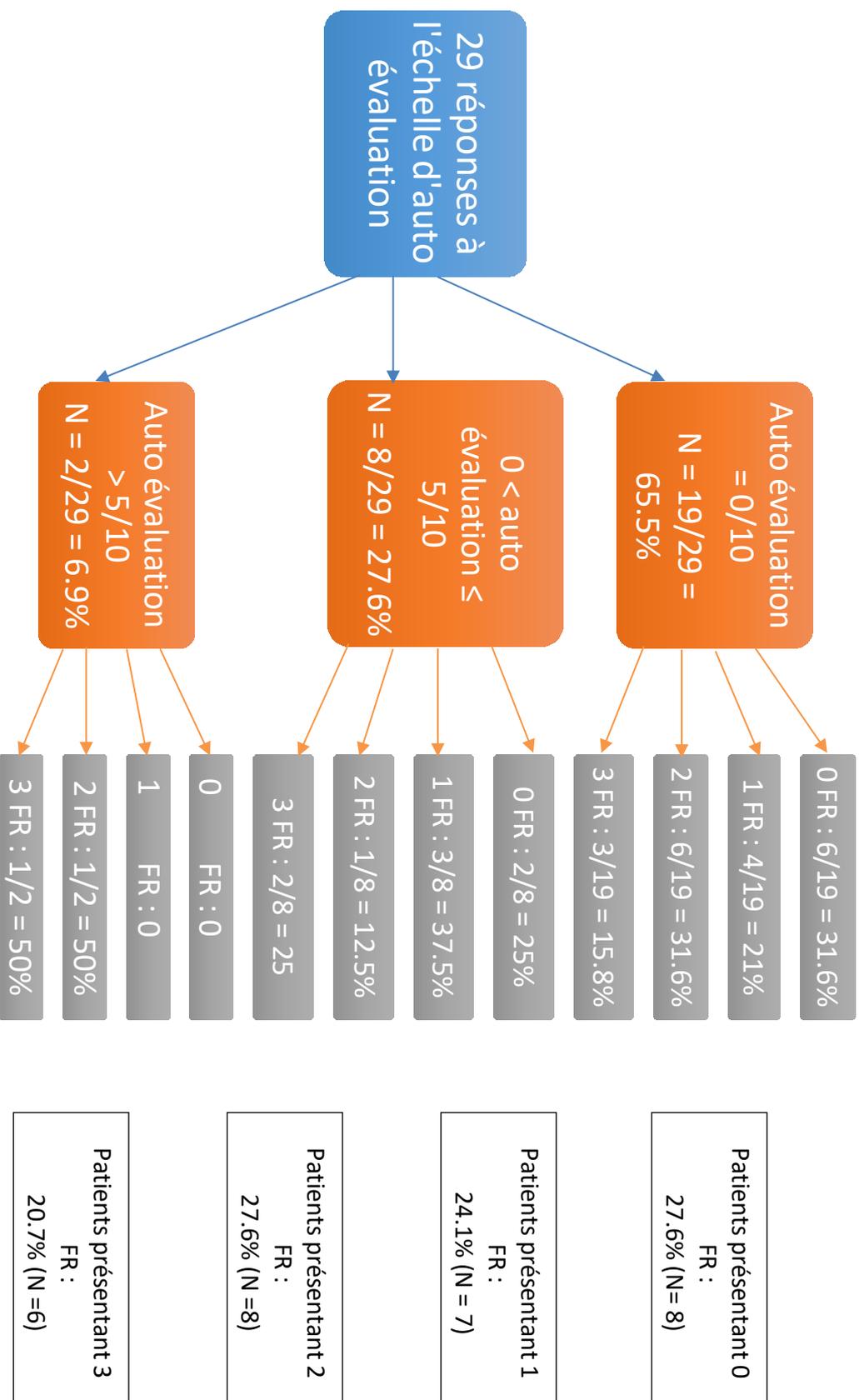


Figure 18 : Diagramme d'adéquation d'auto-évaluation VS évaluation par les facteurs de risque.

Dans notre étude, 55,2% des patients ayant répondu à l'échelle d'auto-évaluation ont sous-estimé leur risque de surdose. En particulier, parmi les 19 patients ayant estimé avoir un risque nul de surdose, 68% (n=13) présentent en réalité au moins un facteur de risque, et jusqu'à 3 facteurs de risque pour 3 d'entre eux. En revanche, les 2 patients ayant auto-estimé un risque élevé de surdose (strictement supérieur à 5) présentent au moins 2 facteurs de risque de surdose opiacé : aucun d'eux n'a surestimé son risque de surdose.

Les patients qui ont auto-estimé un **risque faible** (<5) **ont sous-estimé** leur risque de surdose dans plus de la moitié des cas (55,2%).

Les patients qui ont auto-estimé un **risque élevé** (>5) n'ont **pas surestimé** leur risque de surdose dans la totalité des cas (100%).

d) Évaluation de l'adéquation entre la nécessité et la réalité de détention de kit de naloxone prête à l'emploi

Parmi les 34 participants ayant participé à cette étude :

- Les pharmaciens ont détecté au moins un facteur de risque de surdose chez **25 participants**,
- 2 patients ont estimé leur risque de surdose supérieur à 5 sur l'échelle de Likert. Pour chacun de ces 2 patients, les pharmaciens avaient détecté au moins un facteur de risque de surdose,
- 18 patients ont déclaré souhaiter avoir un kit de naloxone. Parmi eux, **5 patients** avaient auto-estimé un risque faible ou nul et le pharmacien n'avait pas détecté de facteur de risque de surdose.

Ainsi, **30 patients** sur les 34 participants répondent au critère composite permettant d'évaluer la nécessité de détention de kit de naloxone par le patient, soit 88,2% des patients ayant participé.

Sur ces 30 patients, seulement 4, soit 13,3% avaient effectivement un kit de naloxone à disposition.

L'adéquation entre la nécessité et la réalité de la détention de kit de naloxone par le patient est donc sur cette étude de 13,3%.

PARTIE III : Discussion

Forces et faiblesses de l'étude

La littérature nationale et internationale est riche d'études menées en structures de soin d'addictologie. Pourtant, la problématique des surdoses opioïdes n'est pas limitée à ces structures, y compris chez les patients sous TSO relevant du domaine de l'addictologie : ainsi 161 760 patients ont bénéficié d'un remboursement de TSO en ville [4]. Cette étude est la première à avoir estimé l'acceptabilité des kits de naloxone ainsi que la nécessité de délivrance de ceux-ci auprès des patients sous TSO en pharmacie d'officine en région Pays de la Loire. Il s'agit surtout de la première étude ayant permis une évaluation croisée du risque de surdose, à la fois par le patient et par le professionnel de santé. Toutes les fiches de recueil ont été remplies en questionnant des patients volontaires sous la direction d'un pharmacien d'officine. Ce sont les pharmaciens participants qui ont questionné et aidé les patients à remplir les fiches, en répondant aux diverses questions de la part des volontaires. Toutes ces conditions permettent de garantir une qualité quant aux réponses collectées dans les fiches de recueil.

L'étude a sollicité au total l'aide de 7 pharmacies réparties à la fois dans des milieux ruraux, semi-ruraux et urbains, offrant une diversité de profils de patients rendant l'étude plus objective, notamment pour l'analyse des résultats des fiches de recueils. La principale limite de ce travail est l'effectif des 34 participants. Ce faible effectif peut s'expliquer de plusieurs façons.

On peut tout d'abord considérer le caractère « sensible » et personnel du questionnaire. En effet, il est tout à fait concevable pour les patients de ne pas avoir envie de répondre à des questions traitant de leurs addictions passées et/ou présentes au comptoir. Rappelons aussi que les équipes officinales sont constituées d'une multitude de profils différents, pharmaciens et pharmaciennes, tous avec des approches et affinités différentes avec les patients. Ainsi, en fonction de l'interlocuteur que le patient a en face de lui, il se sentira plus ou moins à l'aise à se confier sur sa pathologie et son histoire. Également, aborder le patient sur ce sujet au comptoir tout en étant à côté d'autres patients, peut représenter une limite supplémentaire causé par un manque d'intimité.

L'un des autres freins à la diffusion du questionnaire, pour les patients mais aussi pour les pharmaciens, est le temps. Le questionnaire nécessite de se déplacer du comptoir à un espace de confidentialité et demande en moyenne 5 à 10 minutes au patient comme au professionnel. Cet aspect chronophage est d'autant plus limitant aux heures de pointes, ce qui peut démotiver le pharmacien à proposer le questionnaire mais aussi aux possibles patients éligibles au questionnaire (attente dans la pharmacie au préalable, sortie du travail, contraintes de la vie courante etc.). Le questionnaire représente également un point d'ancrage pour échanger avec le patient sur son historique de consommation, sur son traitement actuel et sur diverses autres questions ce qui peut aisément étendre le temps d'échange.

Il faut également préciser que les professionnels de santé, pharmaciens et pharmaciennes, ne sont pas tous à l'aise avec cette population spécifique de patients. Méconnaissance du sujet, manque d'intérêt et préjugés possibles des professionnels pour les patients sous TSO peuvent également limiter la diffusion du questionnaire.

Cependant, bien que l'effectif de notre étude (n=34) soit faible, il semble cohérent avec le panorama de patients sous TSO en France issus des données du bilan de l'OFDT 2023 présenté dans le tableau n°2 [4].

	Étude PANAMA	Bilan OFDT
Nombre de patients sous TSO	n = 34	n = 161 760
Répartition des sexes	H = 67,6% F = 32,4%	H = 77% F = 23%
Âge moyen	40,52 ans	42,9 ans
Proportion des TSO	BHD = 38,3% Méthadone = 61,7%	BHD = 55% Méthadone = NR Autres formes = NR
Prescripteurs du TSO	Médecin généraliste : 73% Médecin spécialiste : 12% Médecin CSAPA : 15%	Médecin généraliste : 95% Médecin spécialiste : 5%
Médiane des doses de TSO	BHD = 4 mg Méthadone = 60 mg	BHD = 7,3 mg* Méthadone = 50 mg*

Tableau n°2 : Comparaison des données de l'étude PANAMA vs données de l'OFDT 2023 [4]

* La médiane de l'OFDT est la médiane des doses quotidiennes moyennes (DQM) reçues par les bénéficiaires.

Les données socio-démographiques de l'étude PANAMA semblent proches de celles issues du bilan de l'OFDT, ce qui rend notre étude crédible et fiable.

Il est important de noter que dans notre étude, la pharmacie dans laquelle je travaillais était en étroite collaboration avec un CSAPA, ce qui peut expliquer la différence de répartition des prescripteurs de TSO entre les deux études puisqu'un certain nombre de patient sous TSO provenant de ce CSAPA se rendaient régulièrement à la pharmacie pour la délivrance de leur traitement et une partie d'entre eux ont accepté de répondre à l'enquête.

Malgré le faible nombre de patients pour lesquels nous disposons de données, un certain nombre de points méritent d'être soulevés :

Une bonne acceptabilité de la naloxone, mais un faible taux de détention retrouvé

L'objectif principal de cette thèse était d'évaluer l'acceptabilité de la naloxone par les patients sous TSO. Le résultat obtenu est élevé et encourageant puisque l'acceptabilité de la naloxone est de **4/5**, les patients à qui on a proposé de la naloxone l'ont accepté dans la majorité des cas. En revanche, ces résultats ne représentent qu'une minorité de patients sous TSO. De plus, il existe un possible biais de recrutement des patients en officine. En effet, le contact étant

parfois plus délicat avec cette patientèle, il est possible que certains patients plus en retrait au comptoir ne se soit pas vu proposé le questionnaire, en faveur de patients plus ouverts à la discussion et peut être plus à même d'accepter la naloxone.

Si l'acceptabilité de la naloxone est importante, l'adéquation entre la nécessité de possession de naloxone (30 patients sur les 34) et la possession effective (4 patients sur 30) est en revanche faible : **13,3%**. Cela signifie qu'une grande partie des patients volontaires sont légitimes à détenir des kits de naloxone mais n'en ont pas en réalité. Les patients sous TSO sont pourtant une population à risque de surdose comme le soulignent de nombreuses études internationales, et plus particulièrement lors de l'instauration du TSO ou dans le mois suivant son arrêt [28,29].

Par ailleurs, il existe un facteur de risque non mentionné auparavant mais que tous les patients ont dans notre étude puisqu'il fait partie du critère d'inclusion : le fait d'être sous TSO. De ce fait, le risque est présent chez tous les patients inclus.

D'après l'étude Salvador et Al, le niveau de connaissance à propos de la naloxone par les consommateurs d'opioïdes varie de l'ignorance totale à la pleine connaissance. Il en ressort qu'un patient méconnaissant la naloxone est moins à même d'accepter la naloxone, tandis que l'éducation des patients permet d'augmenter l'acceptation de détenir un kit, ce qui est concordant avec les résultats de notre étude PANAMA [30].

Malgré tout, il existe une réticence de la naloxone par une minorité de patients sous TSO. Dans cette même étude, 11,6% des professionnels de santé interrogés se sont déjà confrontés à un refus net de prescription de naloxone par leurs patients [30].

Cela peut s'expliquer par la présence de divers freins à la diffusion de la naloxone auprès des patients que nous allons détailler dans la partie suivante.

Des freins à la diffusion de la naloxone au niveau des patients

La méconnaissance de l'existence des kits

Un premier frein qui ressort dans notre étude PANAMA est la méconnaissance de la naloxone chez les participants. En effet, seulement 32,4% des volontaires avaient connaissance de cette molécule lors du recueil de données, avec des sources d'informations variées : via un reportage TV, via un autre usager et pour quelques-uns, via un professionnel de santé.

C'est moins que la connaissance des kits chez les patients en structure spécialisée. En effet, d'après les données de l'enquête OPPIDUM 2021 recensées sur l'ensemble du territoire français, 57% des 3910 consommateurs d'opioïdes interrogés avaient connaissance de la naloxone [31]. L'étude Mezaache et Al a dressé en 2022 un portrait des pratiques professionnelles et des difficultés rencontrées au sein de structures spécialisées en addictologie en région PACA. Il en est ressorti que l'une des principales difficultés rencontrées se traduisaient par un manque de connaissance et/ou d'intérêt de la naloxone par les consommateurs [32]. C'est également ce qui ressort de l'étude Salvador et Al où les professionnels de santé interrogés évoquent le manque de connaissance et d'éducation de la population cible concernant la naloxone. Dans ce même sens, l'étude australienne Natale et

Al a mis en lumière les différents freins observés auprès d'un échantillon de consommateurs de TSO : un manque de connaissance, une compréhension limitée et un manque d'information sont évoqués [33].

Malgré cette méconnaissance certaine, les patients sous TSO, une fois informés de l'existence de ces kits de naloxone, en sont pourtant demandeurs : sur les 18 participants ayant demandé de la naloxone dans notre étude, plus de la moitié ne connaissait pas l'existence de celle-ci au début de l'entretien. De plus, si 27 patients dans notre étude estiment avoir un faible risque de surdose (< 5 sur l'échelle d'auto-évaluation), 16 d'entre eux ont exprimé le désir d'avoir un kit à disposition pour eux ou pour un de leur proche. Rappelons d'ailleurs que dans 70% des cas de surdosage, un proche ou un témoin est en capacité de réagir face à une surdose si un kit de naloxone est disponible [34]. Enfin, l'acceptabilité de la naloxone que l'on a évalué via notre critère de jugement principal est relativement haute (80%). **Tout cela témoigne donc d'un intérêt certain de la part des consommateurs et des patients à risque d'être informé sur l'existence et l'utilité des kits de naloxone prête à l'emploi.**

La sous-estimation du risque de surdose

Notre étude montre qu'une des raisons majeures pouvant freiner la diffusion des kits est la sous-estimation du risque de surdose par les patients eux-mêmes. En effet, les patients qui ont auto-estimé un risque faible (<5) ont sous-estimé leur risque de surdose dans plus de la moitié des cas (55,2%). Nous avons identifié cette sous-estimation dans notre population de patients sous TSO, mais d'autres études ont retrouvé des résultats similaires chez les usagers de drogues [35] ainsi que chez les personnes en sortie d'incarcération [36].

Parmi les facteurs de risque, nous retrouvons :

- Une interruption du traitement et/ou une période de transition pour 58,8% (n=20) des patients interrogés. En effet, ces deux situations peuvent conduire à une diminution de la tolérance aux opiacés, et donc un risque de décès par dépression respiratoire en cas de nouvelle consommation aux doses habituelles. En effet, l'utilisation chronique d'opioïde entraîne une tolérance qui se traduit par une augmentation des doses pour obtenir les effets désirés. Cependant, la tolérance aux effets dépressifs centraux semble se développer plus lentement que la tolérance aux effets euphorisants et analgésiques. En cas de période d'interruption, si l'utilisateur consomme de la même façon que par le passé, l'effet dépressif central sera plus important que prévu en raison de cette perte de tolérance [37,38].

Face à ce risque, il est par ailleurs recommandé de proposer un programme de suivi régulier du patient dès l'arrêt total de toute consommation d'opioïdes pour pouvoir évaluer une rechute éventuelle et/ou l'apparition de comorbidités. La HAS déclare également que la prescription et la dispensation de kit de naloxone « prête à l'emploi » est nécessaire à l'arrêt d'un TSO [39].

- L'association avec des médicaments dépresseurs du SNC qui concerne 44,1% (n=15) des patients, avec une forte implication des benzodiazépines (n=8). En effet, l'effet dépresseur du SNC induit par les benzodiazépines, ou toute autre substance dépressive centrale telle que l'alcool, va potentialiser le risque de dépression respiratoire s'il y a une consommation concomitante d'un TSO. D'après un article issu de *Pain Medicine*, l'alcool est la substance que l'on retrouve le plus fréquemment lors des décès par surdose aux opioïdes, suivi de près par les benzodiazépines qui sont des co-intoxicants fréquents, notamment dans les décès liés à la méthadone [40].
On estime par ailleurs que 10 à 20% des patients sous buprénorphine font un mésusage de benzodiazépines en association avec des doses trop élevées, des multiprescripteurs, des associations de plusieurs benzodiazépines [41]. Selon les recommandations de la HAS, des posologies plus faibles de TSO sont à prévoir en cas d'association avec des médicaments dépresseurs respiratoires (benzodiazépines, gabapentinoïdes...) ou avec une consommation quotidienne d'alcool afin de prendre en compte le risque de dépression respiratoire [39]. Le pharmacien est donc un acteur clé dans la prévention du risque de surdosage qu'il doit investiguer lors de la dispensation d'un TSO.
- Enfin, 35,3% (n=12) des patients interrogés ont déclaré avoir déjà surconsommé leur traitement ce qui peut basculer l'équilibre du traitement avec des jours surdosés et des jours sous dosés, et mener à des situations à risque avec une recherche de complément de traitement (surconsommation de benzodiazépines, d'alcool ou opioïdes...) pour combler le manque. Une fois de plus, le pharmacien se doit de questionner le patient sur son traitement et son observance afin de repérer les situations à risques pour pouvoir anticiper et gérer les fluctuations du traitement en dialoguant avec le patient, et également avec le prescripteur.

Toutes ces situations peuvent être détectées au comptoir lors de la délivrance d'un TSO. La vigilance du pharmacien est donc primordiale, et l'information du patient essentielle.

Pour conclure cette partie, 16 patients ont répondu ne pas vouloir de kit de naloxone dans notre étude, alors que 13 d'entre eux présentaient au moins un facteur de risque de surdose, autre que le fait d'être sous TSO. C'est donc 81,1% des patients réticents à la naloxone qui sont pourtant des personnes à risque. Cela limite fortement la demande spontanée de kit de naloxone par les consommateurs au comptoir. Mon expérience professionnelle au comptoir en est le parfait exemple. Parmi les demandeurs de kits d'injection stérile (Kit Expert® ou anciennement Steribox®), nombreux sont ceux qui déclinent ma proposition d'avoir un kit de naloxone à disposition en justifiant qu'ils n'en ont pas le besoin, que leur consommation est si ancienne qu'une surdose n'est pas possible selon eux. Pourtant, beaucoup d'entre eux ont des facteurs de risques de surdoses associés sans même le savoir (consommation d'un TSO, d'alcool, de benzodiazépines...).

C'est un élément qui n'est pas propre au circuit de ville. Une étude menée entre novembre 2021 et avril 2022 par le CEIP-A de Paris, a donné la parole aux usagers de drogues dans des structures de soins d'addictologie, afin d'identifier les croyances et freins autour de la naloxone, tout en délivrant un kit de naloxone à la fin des entretiens [35]. Parmi les freins identifiés dans cette enquête, on retrouve un sentiment de « maîtrise des produits » de la part

des usagers, d'être « sorti de l'addiction » et également la croyance que la consommation par voie orale ne peut mener à une surdose.

Il est donc essentiel pour le pharmacien d'officine de questionner les patients sur leur consommation de TSO (respect des doses prescrites, interruption, surconsommation, voie d'administration), sur l'association éventuelle de traitements dépresseurs du SNC et les effets synergiques qui en découlent avec une consommation parallèle de TSO et/ou de drogue pouvant multiplier considérablement le risque de surdose. Pour une grande partie des usagers, la surdose est uniquement liée à la prise de drogue, pourtant elle est le résultat d'une consommation plus globale incluant tous les facteurs cités précédemment, qu'il faut rappeler au comptoir ou lors de consultations médicales pour sensibiliser les usagers et leur entourage.

L'accès à la naloxone : situation actuelle et expérience professionnelle

Pour rappel, le Prenoxad® (naloxone injectable en IM) peut être vendu sans ordonnance en pharmacie, contrairement au Nyxoid® (naloxone par voie nasale) qui est uniquement délivrable sur prescription. La problématique pour un patient se présentant à la pharmacie sans ordonnance et demandant spontanément un kit de naloxone est le prix. En effet, le coût du kit est de l'ordre d'une vingtaine d'euros, un prix relativement élevé pour une population précaire dans l'ensemble. C'est d'ailleurs un motif récurrent de refus mentionné au comptoir lors de la proposition aux patients à risque d'un kit de Prenoxad sans ordonnance.

L'alternative pour « s'affranchir » de ce prix est d'informer les patients que les structures d'addictologie spécialisées (CSAPA, CAARUD) peuvent prescrire et/ou distribuer des kits de naloxone sur place, mais l'on s'expose à perdre une partie de ces patients en créant une démarche supplémentaire dans le parcours de soins. Également, certains patients peuvent ne pas avoir envie de fréquenter ou d'être associé à des structures de ce type. Aussi, la prescription d'un kit par un médecin permet le remboursement d'une partie du kit par la sécurité sociale et, si le patient en possède, du restant par une mutuelle.

A l'instar des kits d'injection stérile (Kit Exper® ou anciennement Steribox®) qui sont vendus à un euro ou bien distribués gratuitement dans certaines pharmacies, il serait intéressant de revoir le prix et/ou l'accès financier, ainsi que les modalités de remboursement de la naloxone pour les populations précaires afin de faciliter la distribution de celle-ci et pouvoir répondre aux demandes spontanées en pharmacie, au même titre que la contraception d'urgence et les préservatifs pour les moins de 26 ans. Dans les recommandations de la HAS sur le bon usage des médicaments opioïdes, il est d'ailleurs clairement exprimé aux pouvoirs publics la nécessité de changer la législation en ce sens.

Une des explications de la faible diffusion des kits de naloxone « prête à l'emploi » retrouvée par ailleurs dans la littérature, est la connotation péjorative de la naloxone injectable que peuvent avoir plusieurs patients sous TSO. En effet, certains consommateurs non injecteurs sont réticents à l'idée de se voir proposer ou utiliser de la naloxone sous forme injectable (Prenoxad®) puisqu'ils associent cette forme galénique aux usagers injecteurs de drogue uniquement. Dans l'étude citée précédemment et menée par le CEIP-A de Paris entre

novembre 2021 et avril 2022, il en est ressorti que 45% des consommateurs ont déclarés avoir une préférence de voie d'administration pour la naloxone : 65% d'entre eux préfèrent la voie intramusculaire contre 35% pour la voie intranasale [35]. Cependant, les préférences de forme galénique (injectable ou nasale) par les usagers divergent à travers les enquêtes. En effet, selon l'étude Mezaache et Al réalisée en 2022 dans les structures d'addictologie en région PACA, nombreux sont les patients qui ont clairement refusés la naloxone sous sa forme injectable (IM) [32]. L'étude Chappuy et Al publiée en 2022 [42], a mis en lumière les préférences de formes galéniques de la naloxone auprès des patients qui se sont vu dispenser de la naloxone dans deux centres d'addictologie français entre la période de juillet 2016 à décembre 2020. Dans l'étude, les patients ont été contactés (n=188) d'avril 2021 à mai 2021 par téléphone afin de déterminer s'ils avaient effectivement utilisé leur kit de naloxone et s'ils préféraient la voie intranasale ou la forme intramusculaire. Les résultats ont montré que 59% des personnes interrogées préféraient la naloxone sous forme intranasale, contre 16% pour la voie intramusculaire, et 25% ont indiqué n'avoir aucune préférence.

Malgré cette acceptabilité mitigée, le Prenoxad® reste actuellement la seule forme disponible qui peut être conseillée en pharmacie sans avoir d'ordonnance. Cet obstacle devrait néanmoins être rapidement levé avec l'arrivée prochaine sur le marché d'une forme pour administration nasale disponible sans ordonnance. Il semble par ailleurs nécessaire de renforcer l'éducation des patients concernant les kits de naloxone « prête à l'emploi » afin de donner une information scientifique claire sur l'efficacité des kits et les différentes voies d'administration.

CONCLUSION

Si les kits de naloxone ont peiné à se faire connaître depuis leur mise sur le marché jusqu'à nos jours, la multiplication des campagnes pour la promotion de ceux-ci semble porter ses fruits et de plus en plus nombreux sont ceux qui connaissent l'existence des kits de naloxone « prête à l'emploi », tant au niveau des patients et/ou usagers consommateurs d'opioïdes que des professionnels de santé qui les accompagnent. La popularité de la naloxone connaît un essor au-delà des structures de soins spécialisées en addictologie avec un nombre de commandes de kits en officine qui ne cesse d'augmenter depuis ces dernières années, et s'inscrit durablement dans le circuit de ville des patients sous TSO qui sont à risque de surdose.

Cependant, la naloxone ne reste que trop peu prescrite et dispensée auprès de cette population à risque. Dans notre étude, l'adéquation entre la nécessité et la réalité de détention de kits de naloxone est relativement faible (13,3%), ce qui semble cohérent au vu de la très faible dispensation de kits de naloxone dans la région des Pays de la Loire. Cela s'explique notamment par les différents freins et problématiques rencontrés auprès des patients sous TSO que nous avons mis en évidence dans ce travail, limitant la diffusion de la naloxone.

Cette thèse a permis de mettre en lumière la parole des usagers de TSO concernant la naloxone dans la région des Pays de la Loire. Malgré une méconnaissance certaine de cette molécule et des facteurs de risque de surdose dans cette patientèle, il n'en demeure pas moins un intérêt réel de leur part pour l'antidote des surdoses aux opiacés.

Les pharmacies de ville apparaissent comme un lieu privilégié de délivrance des kits de naloxone où peuvent se faire la détection du risque, la communication sur le risque et l'existence des kits que l'on peut conseiller, avec la contrainte de l'ordonnance pour la voie nasale qui devrait être levée, ainsi que du prix.

Les pharmaciens d'officine, en tant qu'acteurs de premier recours dans le parcours de soins, constituent un pivot essentiel pour une couverture homogène de tous les patients exposés au risque de surdose opioïde. Il est essentiel de leur communiquer les outils pour détecter les patients à risque et dialoguer au mieux avec eux de la pertinence d'une délivrance de kits de naloxone « prête à l'emploi ».

Pour ce faire, le projet SINFONI (prévention des overdoseS aux opioïdes eN pays de la loire : FOrmatiON des professionnels), dont l'objectif est d'améliorer la mise à disposition des kits de naloxone « prête à l'emploi » auprès des populations à risque de surdose, a mené en 2023 une action de formation auprès des professionnels de santé de la région qui interviennent au quotidien auprès des patients et consommateurs d'opioïdes dans une optique d'amélioration des connaissances et des pratiques. Celle-ci se présente sous la forme de deux courtes vidéos, l'une axée sur la pharmacologie de la naloxone, afin de connaître et savoir utiliser ce traitement, et l'autre destinée à une meilleure détection des situations à risque de surdose. Une infographie reprend par ailleurs les éléments principaux de ces vidéos. Mis à disposition des pharmaciens d'officine de la région, ces outils sont destinés à lever les freins à la mise à disposition des kits de naloxone « prête à l'emploi » dans notre région.

Discussion personnelle

Près de deux ans après le début de cette thèse, je suis fier d'avoir finalisé ce travail avec l'aide du CEIP-A de Nantes.

Ce dernier projet universitaire m'aura demandé beaucoup de patience, de discipline et de rigueur mais les résultats espérés sont au rendez-vous.

Je m'estime chanceux d'avoir eu l'opportunité de réaliser ma thèse sur un sujet aussi intéressant que riche en sens.

J'espère que ce projet permettra de rajouter une pierre à l'édifice dans la promotion et la diffusion de la naloxone en région Pays de la Loire, mais également à une plus grande échelle.

Je continuerai de mon côté à investiguer les patients à risque lors de mon exercice professionnel et à proposer au maximum la naloxone.

Pour finir, ce fût un honneur pour moi d'avoir été cité dans la revue scientifique *Thérapies*, dans le cadre de ma thèse universitaire [43].

Bibliographie

- [1] « Héroïne et autres opiacés – synthèse des connaissances » ODFT. Lien internet [consulté le 3 juin 2023] <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/#haut>
- [2] B.Megarbane « Overdose aux opioïdes : présentation clinique et place de la naloxone ». Bulletin de l'académie Nationale de Médecine, volume 200, avril-mai 2016, p843-856.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407919306776#bb0110>
[https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30677-6](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30677-6).
- [3] Monzon E, Richard N et Al. Rapport de l'ANSM « État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et de leurs usages problématiques », février 2019. Lien internet [consulté le 5 juin 2023]. <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
- [4] Ndiaye A. « Traitements de substitution aux opioïdes en France, bilan 2023 », OFDT, mars 2023. Lien internet [consulté le 10 juin 2023]
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO230418.pdf>
- [5] Principaux résultats de l'enquête DRAMES 2021. Document PDF [consulté le 20 juin 2023]
<https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2023/05/Resultats-DRAMES-2021.pdf>
- [6] Frauger E. « Intérêt de la mise à disposition de la naloxone auprès des usagers de drogues pour le traitement d'urgence de surdosage d'opioïdes ». *Thérapies* 2018;73,511-520 Disponible via le lien [consulté le 17 juin 2023]
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040595718301197?via%3Dihub>
- [7] Wicks et Al, "Morphine alkaloids : History, biology and synthesis". *The alkaloids : chemistry and Biology*, 2021. Disponible sur [consulté le 10 juin]
<https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/naloxone>
- [8] Cours de pharmacologie, 4ème année de Pharmacie (DFASP1), Université de Nantes,UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, France.
- [9] Strang J, McDonald R et Al « Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone”, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2016. Document disponible sur [consulté le 15 juin 2023] https://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/take-home-naloxone_en
- [10] CEIP-A région PACA-Corse, Bulletin du 21 décembre 2021 « intérêt d'une diffusion large de la naloxone ». Document disponible sur [consulté le 12 juin 2023]
<https://addictovigilance.fr/bulletin/bulletin-interet-dune-diffusion-large-de-la-naloxone/>
- [11] “Narcen”, base de données publique des médicaments (2012). Document disponible sur [consulté le 28 juin 2023] <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64117646&typedoc=R>
- [12] Résumé des Caractéristiques du Produit “Naloxone solution injectable en ampoule”, 2011. Site de l'ANSM disponible sur [consulté le 28 juin 2023] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199585.htm>
- [13] Résumé des Caractéristiques du Produit “Naloxone aguetant”, 2017. Site de l'ANSM disponible sur [consulté le 28 juin 2023] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0309910.htm>
- [14] Résumé des Caractéristiques du Produit “Prenoxad solution injectable en seringue préremplie”, 2019. Site de l'ANSM disponible sur [consulté le 28 juin 2023] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0331846.htm>
- [15] R. McDonald et Al, “Pharmacokinetics of concentrated naloxone nasal spray for opioid overdose reversal”, *Addiction*, 2018;113,484-493. Disponible sur [consulté le 30 juin 2023]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836974/>
- [16] C.Nora Chiang et Al “Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone”. *Drug and alcohol dependence* 2003;70, S39-S47. Disponible sur [consulté le 2 juillet 2023]
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0376871603000589>
- [17] B.Bouderbala, J.Monge et B.Reyne,« Diffusion de la naloxone en France ; analyses et recommandations», 2019. Document disponible sur [consulté le 3 juillet 2023]
<https://www.addictaide.fr/wp-content/uploads/2019/09/Diffusion-de-la-naloxone.pdf>
- [18] Centre d'addictovigilance de Paris (CEIP-A) "Nalscue vs Prenoxad ", 28 mai 2019. Disponible sur

[consulté le 4 juillet 2023] <https://addictovigilance.aphp.fr/2019/05/28/nalscue-prenoxad/>

[19] Vidal actualités : « Surdosage aux opioïdes : PRENOXAD, disponible en ville sur prescription médicale facultative », 5 juin 2019. Site disponible sur [consulté le 5 juillet 2023] <https://www.vidal.fr/actualites/23336-surdosage-aux-opioides-prenoxad-naloxone-disponible-en-ville-sur-prescription-medecale-facultative.html>

[20] Vidal actualité : « Surdosage aux opioïdes : mise à disposition de Nyxoïd, spécialité à base de naloxone en pulvérisation nasale », 7 octobre 2021. Site disponible sur [consulté le 4 juillet 2023] <https://www.vidal.fr/actualites/28007-surdosage-aux-opioides-mise-a-disposition-de-nyxoïd-specialite-a-base-de-naloxone-en-pulverisation-nasale.html>

[21] Résumé des caractéristiques de la Naloxone, PubChem. Site internet disponible sur [consulté le 16 juin 2023] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284596>

[22] A.Ketterer « Délivrance de la naloxone en officine, états des lieux dans la région des Pays de la Loire ». Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, soutenue le 30 mai 2022. UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Nantes, France.

[23] Institut français des relations internationales, I. Obradovic, "La crise des opioïdes aux Etats-Unis. D'un abus de prescription à une épidémie aiguë". Potomac papers n°35, 2018. Disponible sur [consulté le 10 juillet 2023] <https://www.ifri.org/fr/publications/notes-de-lifri/potomac-papers/crise-opioides-aux-etats-unis-dun-abus-de-prescriptions>

[24] Fiche mémo à l'attention des professionnels « Naloxone : antidote des surdoses aux opioïdes. Des formes prêtes à l'emploi utilisables par tous peuvent sauver des vies ». Ministère des Solidarités et de la Santé, 2022. Disponible sur le site [consulté le 13 juillet 2023] <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/naloxone-fichememo-pros-maj-janv2022.pdf>

[25] « Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes : feuille de route 2019-2022 ». Ministère des Solidarités et de la Santé. Disponible sur le lien [consulté le 16 juillet 2023] https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf

[26] Fiche mémo à l'attention du public « Naloxone : antidote des surdoses aux opioïdes. Des formes prêtes à l'emploi utilisables par tous peuvent sauver des vies ». Ministère des Solidarités et de la Santé, 2022. Disponible sur le site [consulté le 13 juillet 2023] https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/naloxone-fichememo-usagers-maj_janv_2022.pdf

[27] HAS. « Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses », 10 mars 2022. Article disponible sur [consulté le 23 juillet 2023] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf,

[28] 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* 2021;18:71. <https://doi.org/10.1186/s12954-021-00521-4>.

[29] 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* 2017;357:j1550. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1550>.

[30] Salvador JG, Sussman AL, Takeda MY, Katzman WG, Moya Balasch M, Katzman JG. Barriers to and recommendations for take-home naloxone distribution: perspectives from opioid treatment programs in New Mexico. *Harm Reduct J* 2020;17:31. <https://doi.org/10.1186/s12954-020-00375-2>.

[31] Centre d'addictovigilance PACA-Corse, « Enquête OPPIDUM : les principaux faits marquants 2021 ». Document disponible sur [consulté le 15 juin 2023] <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/10/20221110-resultat-enquete-oppidum-2021.pdf>

[32] S. Mezaache et Al « Prévention des surdoses opioïdes et diffusion de naloxone (programme POP) : résultats d'un état des lieux réalisé auprès des structures d'addictologie ». *Thérapie*, 2023;78, 605-614. Disponible sur [consulté le 3 août 2023] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040595723000574?via%3Dihub>

[33] Natale I, Harvey C, Wood P, Anderson K. "It can save your life, that's all I know," barriers and facilitators for engagement in take-home naloxone for people receiving opioid substitution treatment in regional Australia: An explorative study. *Qual Res Med Healthc* 2023;7. <https://doi.org/10.4081/qrmh.2023.10868>.

[34] Cespharm, « Le pharmacien d'officine, acteur de la Réduction des Risques et des Dommages », juillet 2023. Document PDF disponible sur le lien [consulté le 2 août 2023]

- <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/2023/addiction-aux-opioides-nouvel-outil-sur-la-reduction-des-risques-et-des-dommages>
- [35] Charuel L, Hérédia J, Lazic J, Giband C, Fortias M, Spejchal M, et al. La naloxone sauve des vies : qu'en pensent les usagers ? *Therapies* 2022;77:778–9. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.10.047>.
- [36] Moradmand-Badie B, Tran L, Oikarainen N, Degenhardt L, Nielsen S, Roberts J, et al. Feasibility and acceptability of take-home naloxone for people released from prison in New South Wales, Australia. *Drug Alcohol Rev* 2021;40:98–108. <https://doi.org/10.1111/dar.13144>.
- [37] 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* 2016;41:762–73. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.201>.
- [38] Skolnick P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era. *Pharmacol Ther* 2021:108019. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108019>.
- [39] HAS. Traitement du trouble de l'usage d'opioïdes, 10 mars 2022. Document PDF disponible sur le lien [consulté le 5 août 2023] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/traitement_du_trouble_de_lusage_dopioïdes_-_fiche.pdf
- [40] 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* 2011;12:S26–35. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01134.x>.
- [41] Vidal Recos. « Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) ». Disponible sur [consulté le 6 août 2023] <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dependance-aux-opiaces-traitement-de-substitution-1696.html#prise-en-charge>
- [42] M.Chappuy et Al : « Proportions et conditions d'utilisation des kits de naloxone par voie nasale à emporter : étude rétrospective dans deux centre français de toxicomanie ambulatoires de 2016 à 2020 ». *Therapies*, 2022;77:581-584. Disponible sur [consulté le 9 août 2023] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040595722000087?via%3Dihub>
- [43] Aquizerate A, Guerlais M, Gerardin M, Istvan M, Duval M, Cochard A, et al. Urgence naloxone : regards croisés de médecins, pharmaciens et patients en Pays de la Loire. *Therapies* 2022;77:779. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.10.048>.

Liste des annexes

Annexe 1 : Notice d'information destinée aux patients participants à l'étude PANAMA

Annexe 2 : Notice d'information destinée aux pharmaciens participants à l'étude PANAMA

Annexe 3 : Recueil de données proposé aux patients sous TSO en pharmacie d'officine

Annexe 1 : Notice d'information destinée aux patients participants à l'étude PANAMA



Note d'information pour la participation à la recherche non interventionnelle

« Evaluation de l'acceptabilité et de la nécessité de dispensation de la naloxone en pharmacie d'officine aux patients recevant un traitement de substitution »

Etude PANAMA (PATients NAloxone PharMAciens)

Investigateur-coordonnateur	Etablissement responsable de la recherche
Dr Aurélie AQUIZERATE CEIP-Addictovigilance Service de pharmacologie du CHU de Nantes 9 quai Moncoussu – 44093 Nantes Téléphone : 02 40 08 40 81	CHU de Nantes 5 allée de l'île Gloriette 44 093 Nantes Contact : Direction de la recherche Téléphone : 02 53 48 28 35

Une étude du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) du CHU de Nantes, en collaboration avec l'Université de Nantes (UFR des Sciences Pharmaceutiques), est actuellement menée dans les Pays de la Loire afin d'évaluer la perception de la naloxone par les patients sous Traitement Substitutif aux Opiacés (TSO). Ces données feront l'objet du travail de thèse d'un étudiant en pharmacie. Vous êtes actuellement sous Traitement Substitutif aux Opiacés (TSO), c'est pourquoi votre pharmacien vous a proposé de participer à cette étude. Nous vous demandons l'autorisation de recueillir par écrit et de manière strictement anonyme sur une fiche de recueil les informations habituellement collectées par votre pharmacien lors de la délivrance de votre TSO, conformément aux bonnes pratiques de dispensation.

Un fichier informatique contenant les données recueillies sera constitué pour les besoins de la recherche. Aucune donnée nominative ou permettant de vous identifier directement ou indirectement ne sera inscrite sur la fiche de recueil ni enregistrée sur ce fichier. Ainsi, **les données contenues sur la fiche de recueil sont parfaitement anonymes**, à aucun moment vous ne pourrez être identifié à partir de ces données.

Votre participation à cette étude est volontaire et vous êtes tout à fait en droit de refuser d'y participer. Vous pourrez exprimer votre opposition au pharmacien qui vous proposera de participer à cette étude. Ce refus n'aura **aucune conséquence sur votre relation avec le personnel de la pharmacie**. Il n'y a ni contrainte ni bénéfice personnel à attendre de cette étude.

La personne qui vous a proposé de participer à l'étude pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche et pourra répondre à vos questions.

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé (GNEDS).

Vous êtes en droit d'accepter ou non de participer à cette étude. Si vous êtes d'accord pour participer il vous suffit de compléter la fiche de recueil avec le professionnel de santé.

Cette recherche est conforme :

- aux articles L. 1121-1 à L. 1126-12 du code de la santé publique relatifs aux recherches impliquant la personne humaine.
- à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée et la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles
- au Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD)

Pour toute question générale sur le traitement de vos données :

Le promoteur de la recherche, responsable du traitement :

CHU de Nantes, direction de la recherche
5 allée de l'île Gloriette, 44093 NANTES Cedex 1

Le Délégué à la Protection des Données (DPO) :

vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr

Nous vous remercions par avance pour votre participation

Annexe 2 : Notice d'information destinée aux pharmaciens participants à l'étude PANAMA



Note d'information pharmacien sur la recherche non interventionnelle

« Evaluation de l'acceptabilité et de la nécessité de dispensation de la naloxone en pharmacie d'officine aux patients recevant un traitement de substitution »

Etude PANAMA (PATients NAloxone PharMAciens)

Investigateur-coordonnateur	Etablissement responsable de la recherche
Dr Aurélie AQUIZERATE CEIP-Addictovigilance Service de pharmacologie du CHU de Nantes 9 quai Moncousu – 44093 Nantes Téléphone : 02 40 08 40 81	CHU de Nantes 5 allée de l'île Gloriette 44 093 Nantes Contact : Direction de la recherche Téléphone : 02 53 48 28 35

Une étude du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) du CHU de Nantes, en collaboration avec l'Université de Nantes (UFR des Sciences Pharmaceutiques), est actuellement menée dans les Pays de la Loire. Son objectif principal est d'évaluer l'acceptabilité de la naloxone par les patients recevant des traitements de substitution. Ses objectifs secondaires sont (i) d'évaluer la nécessité de la délivrance de naloxone aux patients recevant des TSO et (ii) d'évaluer l'adéquation entre la nécessité et la réalité de la détention de naloxone par le patient. Ces données feront l'objet du travail de thèse d'un étudiant en pharmacie.

La population étudiée comprend tous les patients majeurs se présentant dans une officine participant au recueil avec une prescription de buprénorphine ou méthadone en tant que traitement de substitution aux opiacés. Sont exclus les sujets mineurs, les sujets pour lesquels le pharmacien n'est pas en mesure de recueillir les données et les sujets connus comme étant des majeurs protégés (sous tutelle/curatelle). Le recrutement s'effectue au comptoir, lors de la délivrance du TSO par le pharmacien sur une période d'un mois, entre avril et mai 2022. Un seul recueil par patient sous TSO se présentant au comptoir de la pharmacie d'officine pour une délivrance de son TSO est nécessaire.

Vous ne devez présenter cette étude que si les conditions de discrétion et de confidentialité de l'entretien peuvent être assurées (zone en retrait, pas lors des périodes de pointes...), comme ce qui est demandé pour toute délivrance habituelle de TSO. Après accueil au comptoir des patients venant pour une délivrance d'ordonnance de TSO et identification des sujets à inclure après vérification des critères d'inclusion, il vous est demandé :

- De prodiguer à chaque patient une information orale et écrite complète : cette information comprendra la possibilité pour le patient de refuser la recherche, l'anonymat et la confidentialité des données recueillies et le fait que les données ne modifieront en rien la prise en charge du patient à l'officine. Le patient pourra à tout moment refuser de participer.
- De recueillir la non-opposition orale de participation du patient. Le fait qu'il accepte de répondre au questionnaire tiendra lieu de consentement. La participation du patient sera notifiée dans son dossier pharmaceutique le cas échéant.
- D'inviter le patient à s'isoler du comptoir pour assurer la confidentialité des données recueillies.
- De remplir la fiche de recueil au moment du contact avec le patient. Ni le nom, prénom ou la date de naissance ne seront renseignés sur le questionnaire afin de garantir l'anonymat des données recueillies. Aucune donnée nominative ou permettant d'identifier le patient ne sera inscrite sur le recueil de données.

Le temps de passation du questionnaire est évalué à 10 min. L'entretien et les questions seront adaptés au patient. Une attention toute particulière sera donnée à la bonne compréhension des questions par le patient, qui seront reformulées si nécessaire. L'ensemble des données permettra de recueillir les variables suivantes :

- Données sociodémographiques : genre, âge
- Acceptabilité de la naloxone : connaissance de la naloxone et de sa mise à disposition (questions 1, 5, 6, 7 de la fiche de recueil), contexte de proposition ou de demande de naloxone et obtention effective (questions 2 et 3), information donnée à l'entourage (si applicable) (question 4), évaluation du nombre de patients détenant de la naloxone.
- Adéquation entre la nécessité et la réalité de la détention de naloxone par le patient : perception patient de son risque d'overdose (questions 3, 6 et 8), exploration des facteurs de risque d'overdose afin d'évaluer la nécessité réelle de détenir de la naloxone (question 2 et questions 9 à 17).

Une fois les questionnaires complétés pour l'ensemble des patients sous TSO, les documents complètement anonymes seront retournés au CEIP-A qui sera chargé du traitement des données.

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé (GNEDS).

Cette recherche est conforme :

- aux articles L. 1121-1 à L. 1126-12 du code de la santé publique relatifs aux recherches impliquant la personne humaine.
- à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée et la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles
- au Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD)

Pour toute question générale sur le traitement des données :

Le promoteur de la recherche, responsable du traitement :

CHU de Nantes, direction de la recherche
5 allée de l'île Gloriette, 44093 NANTES Cedex 1

Le Délégué à la Protection des Données (DPO) :

vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr

Nous vous remercions par avance pour votre participation

Date du document : 21/03/2022

Annexe 3 : Recueil de données proposé aux patients sous TSO en pharmacie d'officine

Recueil de données Patient sous TSO – connaissance de la naloxone

Genre : M F Âge :.....

Votre patient sous Traitement Substitutif aux Opiacés (TSO) accepte-t-il que des données concernant votre entretien lors de la délivrance de son TSO soit utilisées de manière totalement anonyme à des fins de recherche ? OUI

NON, motif de refus :

1. Le patient connaît-il l'existence de la naloxone ? NON OUI
➤ **Si oui**, comment :
 - Par le prescripteur du TSO
 - Par un CSAPA/CAARUD
 - Par un autre usager
 - Autre source :
2. A-t-on déjà proposé au patient un kit de naloxone ? NON OUI
➤ **Si oui**, par qui :
 - Prescription par un médecin
 - Dans un CSAPA/CAARUD
 - En pharmacie d'officine
 - Autre :➤ **Si oui**, dans quel contexte :
 - Lors de l'instauration du TSO
 - Lors d'une période de transition liée à un changement de vie (à titre d'exemple : changement d'environnement, hospitalisation, maison de repos, incarcération...)
 - Après une période d'interruption du TSO
 - Dans le cadre d'une consommation parallèle d'une autre substance
 - Autre :➤ **Si oui**, le patient a-t-il effectivement bénéficié de la délivrance d'un kit de naloxone ? OUI
 NON, motif :
3. Le patient a-t-il déjà demandé un kit de naloxone ? NON OUI
➤ **Si oui**, à qui :
 - Demande de prescription à un médecin
 - Dans un CSAPA/CAARUD
 - En pharmacie d'officine
 - Autre :➤ **Si oui**, dans quel contexte :
 - Lors de l'instauration du TSO
 - Lors d'une période de transition liée à un changement de vie (changement d'environnement, hospitalisation, maison de repos, incarcération...)
 - Après une période d'interruption du TSO
 - Dans le cadre d'une consommation parallèle d'une autre substance
 - Autre :➤ **Si oui**, le patient a-t-il effectivement bénéficié d'un kit de naloxone ? OUI
 NON, motif :
4. **Si le patient a obtenu un kit de naloxone**, en a-t-il informé son entourage ?
 - OUI NON, motif de non information :
 - Absence d'entourage
5. Le patient a-t-il déjà utilisé de la naloxone ? NON OUI, pour lui-même
 OUI, pour un membre de son entourage

6. Le patient souhaite-t-il avoir de la naloxone à disposition ? OUI NON, motif :
7. Sait-il où s'adresser pour en avoir ? NON OUI, précisez :
8. Sur une échelle de 0 (risque nul) à 10 (risque majeur), à combien le patient évalue-t-il son risque de faire une overdose ?



9. Depuis combien de temps le patient prend-il un traitement substitutif aux opiacés ?
Durée :
10. Substance(s)/médicament(s) (opiacé) ayant motivé l'instauration du traitement :
.....
11. Depuis la première prise de TSO, est-ce qu'il y a eu des périodes d'interruption du traitement ?
 NON OUI
12. Depuis la première prise de TSO, est-ce qu'il y a eu des périodes de transition liées à un changement de vie (par exemple, changement d'environnement, hospitalisation, maison de repos, incarcération...)
 NON OUI

13. TSO prescrit actuellement : Nom :
Dosage :
Posologie :

14. Qui prescrit actuellement le TSO ?
 Médecin généraliste Médecin hospitalier Médecin de centre spécialisé (CSAPA)
 Autre (précisez) :

15. Le patient prend-il toujours son traitement actuel par voie orale/sublinguale ? OUI NON
➤ Si non, précisez : Voie nasale (Sniff) Injection Autre :

16. Arrive-t-il au patient de consommer plus de TSO que ce qui lui est prescrit ? NON OUI
➤ Si oui, précisez pourquoi :

17. Le patient consomme-t-il des médicaments / substances en plus de son traitement ? NON OUI
➤ Si oui, la/le/lesquel(les) :
 Autre opiacé :
 Benzodiazépines
 Prégabaline
 Substance non médicamenteuse :
 Alcool
 Autre :

Nom-Prénom : COCHARD, Axel

Titre de la thèse : Traitement substitutif aux opiacés et kits de naloxone « prête à l'emploi » : Quelle nécessité ? Quelle acceptabilité ?

Résumé de la thèse :

Depuis plusieurs années, le nombre de surdoses aux opiacés ne cesse de croître et représente un problème de santé publique mondial. Malgré la multiplication des campagnes de santé publique pour la promotion de la naloxone, les kits de naloxone « prête à l'emploi » ne restent que trop peu prescrits et dispensés, notamment dans la région des Pays de la Loire. Face à ce constat, le CEIP-A de Nantes a souhaité recueillir le point de vue de patients sous TSO. Ce travail a pour objectif principal d'évaluer l'acceptabilité de la naloxone auprès des patients sous TSO, mais également d'évaluer l'adéquation entre la nécessité et la réalité de détention des kits de naloxone prête à l'emploi dans cette population. Pour ce faire, une fiche de recueil a été distribuée dans des pharmacies d'officine de la région Pays de la Loire, et proposée à des patients volontaires sous TSO, sous la direction d'un pharmacien formé au préalable, en avril et mai 2022.

Au total, 34 patients ont participé à l'étude. Parmi eux, un tiers avaient connaissance des kits de naloxone prête à l'emploi avant passation de ce questionnaire, et la moitié ont déclaré vouloir détenir un kit lors de cet entretien. L'acceptabilité de la naloxone, évaluée par notre critère composite, est relativement haute (80%, n=4) : les patients à qui on a proposé de la naloxone l'acceptent dans la majorité des cas. En revanche, l'adéquation entre la nécessité et la réalité de détention de naloxone est faible (13,3%, n=4). Outre la méconnaissance de l'existence des kits de naloxone, le frein majeur qui ressort de notre étude est la sous-estimation du risque de surdose par les patients (55% des participants).

Cette étude souligne l'intérêt, en particulier pour les pharmaciens d'officine, de communiquer à la fois sur l'existence des kits de naloxone « prête à l'emploi » mais aussi sur les facteurs de risque de surdose auprès des patients sous TSO qu'ils prennent en charge, pour une meilleure mise à disposition de ces kits. Ceci suppose une formation préalable de ces professionnels de santé, objectif du projet SINFONI.

MOTS CLEFS : NALOXONE, TSO, SURDOSE OPIOÏDE, EVALUATION DU RISQUE

JURY :

Président du jury : Madame Sonia PROT-LABARTHE, professeur des universités et praticien hospitalier, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes.

Directrice de thèse : Docteur Aurélie AQUIZERATE, Praticien Hospitalier Contractuel, CEIP-A des Pays de la Loire, Nantes.

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

Membre du jury : Docteur THOUZEAU Alain, pharmacien titulaire d'officine à Nantes.

Docteur NICOLLEAU Isabelle, pharmacien membre du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens et pharmacien titulaire d'officine à Chemillé.