

Projet de mise à disposition de la naloxone (Narcan®) chez les usagers de drogues pour prévenir les décès par overdoses aux opiacés

Contexte

Les systèmes d'observation relatifs aux drogues et à leurs usages en France font apparaître plusieurs tendances inquiétantes voire alarmantes concernant l'héroïne, en particulier une augmentation continue de sa consommation et la circulation de produit plus concentré. La conséquence directe et majeure serait une augmentation des overdoses (OD) mortelles. La dernière enquête DRAMES a par exemple relevé que sur 192 décès chez les toxicomanes en 2007 (177 en 2006), l'héroïne était en cause dans 43% des cas (37% en 2006) et la méthadone dans 31,5% contre 17,5% en 2006.

C'est dans ce contexte et afin de réduire la mortalité et la morbidité liées aux OD aux opiacés, que le groupe TSO a souhaité faire un point bibliographique et engager une réflexion sur l'utilisation de la naloxone dans le traitement des OD. Il s'est ainsi posé la question de sa mise à disposition directement pour les usagers de drogues (*naloxone take-home*) comme cela est déjà mis en place dans différents pays.

Données sur la naloxone et le Narcan®

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des opiacés concernant la dépression respiratoire, le myosis et l'analgésie. Elle n'a pas de propriétés agonistes des récepteurs opiacés ni de potentiel d'abus. Son délai d'action est très rapide : 30 secondes à 2 minutes en IV, 3 minutes après IM ou SC. Sa durée d'action diffère selon la voie utilisée : elle est de 20 à 30 minutes après IV et 2,5 à 3 heures en SC ou IM. Sa demi-vie est de 45 à 60 minutes. Elle est inactive par voie orale.

La naloxone et ses spécialités figurent sur la liste I des substances vénéneuses. Le Narcan® a une AMM depuis 1977. Il est présenté sous forme de solution injectable dosée à 0,4mg/ml. Il est disponible en ville et à l'hôpital. Il est indiqué notamment dans le traitement des intoxications secondaires à des morphinomimétiques avec une dose initiale recommandée de 0,4 à 2mg.

Les effets indésirables sont à type de frissons, hyperventilation, vomissements, anxiété, hypertension artérielle. A de très fortes doses, sont relevés des cas d'HTA et d'œdèmes pulmonaires chez des sujets présentant des antécédents cardiovasculaires. Chez les sujets dépendants aux opiacés, la levée brutale et complète des effets morphiniques peut provoquer un syndrome de sevrage.

Revue de la littérature concernant les programmes de distribution de la naloxone aux usagers d'opiacés

Des programmes de mise à disposition de la naloxone aux usagers d'opiacés ont été initiés dès 1995 en Europe (Allemagne puis Royaume Uni, puis Italie). Aux Etats-Unis, la naloxone a été distribuée d'une façon large aux usagers de drogues par le biais de programmes spécifiques dès 1999, d'abord à Chicago puis à San Francisco. En juin 2001, le Nouveau Mexique a été le premier état à encourager les médecins à prescrire de la naloxone « take-home » aux injecteurs d'héroïne. Depuis 2000, beaucoup de programmes de prescription de ce type sont maintenant en place (Chicago, San Francisco, Baltimore, New York, Nouveau Mexique) avec des centaines d'injecteurs d'opiacés inclus

Commission addictions

(plus de 8000 entre 2000 et 2006) et près de 1000 OD traitées par naloxone avec succès. Les effets indésirables observés sont uniquement des syndromes de sevrage.

La législation de plusieurs états américains (New York, Nouveau Mexique, Connecticut) a été modifiée pour autoriser l'utilisation de naloxone par des non professionnels de santé en cas d'OD. En 2005 au Royaume-Uni, le statut légal de la naloxone a été modifié pour permettre son administration en urgence par des tiers non médecins.

La voie IM est la voie majoritairement préconisée et utilisée dans les programmes : elle est plus facile et sa durée d'action par rapport à la voie IV est plus longue. La voie SC est comparable à la voie IV mais pose plus de problèmes de formation de l'entourage.

La voie nasale a également été utilisée dès 2002 aux USA, en Australie et au Pakistan. Le délai d'action est plus long que la voie IM mais il y aurait moins d'effets indésirables à type d'agitation, vomissements et syndrome de sevrage. Le recours à la voie nasale peut se poser afin d'éviter les accidents infectieux liés à l'utilisation de seringues.

La plupart des programmes de prescription comportent également des programmes d'éducation et de formation spécifique pour les usagers de drogues comprenant les mesures de prévention des OD aux opiacés, l'identification des causes et des signes d'OD, des informations sur la naloxone, l'apprentissage des gestes de réanimation. Des kits comprenant par exemple 2 seringues pré remplies, des gants, des masques et un guide pratique sont très souvent distribués.

Discussion

Un certain nombre d'arguments ont été avancés contre cette utilisation large notamment qu'elle pouvait être perçue comme une incitation à la consommation voire à l'augmentation de la consommation d'opiacés. Une étude a montré que l'inverse se produisait chez des usagers volontaires et formés appartenant à ces programmes qui diminuaient alors leur consommation (Seal, 2005).

Un autre argument est que la demi-vie de la naloxone étant plus courte que celle de l'héroïne (et bien plus que celle de la méthadone), la sédation et la dépression respiratoires peuvent récidiver chez des sujets victimes d'une OD et traités par naloxone. La totalité des études réalisées sur des cohortes d'usagers volontaires n'a pas relevé de récurrences d'OD et une étude rétrospective sur un an effectuée aux urgences de l'hôpital de San Diego (Vilke, 1999) a montré qu'il n'y avait été observé aucun décès chez les patients traités par naloxone par les services d'urgence mobiles et non hospitalisés ensuite.

Un syndrome de sevrage plus ou moins intense peut accompagner l'administration de naloxone. Il survient dans 17 à 33% des cas. Il peut être associé à des complications comme un œdème pulmonaire ou une arythmie. Ces effets indésirables sont à contrebalancer avec le risque de décès si aucun traitement n'est administré. Par ailleurs, il peut être avancé que les services d'urgence ne sont alors pas appelés après une réanimation réussie avec la naloxone mais cela est à mettre en balance avec le fait que fréquemment les témoins d'OD ne contactent pas de secours.

L'utilisation de seringue non stérile peut induire la transmission du VIH et hépatites : ce risque peut être largement réduit en mettant systématiquement à disposition des seringues avec la naloxone ou des seringues pré remplies.

Conclusion

Au vu de la littérature, de l'efficacité, de la sécurité d'emploi de la naloxone et dans un contexte de ré-augmentation des OD aux opiacés, la mise à disposition large de la naloxone pour les usagers de drogues présente un rapport bénéfice-risque favorable et fait envisager un nouvel outil de réduction des risques.

Certains points restent à préciser, notamment si cette mise à disposition large nécessite une modification de l'AMM ou d'autres modifications réglementaires et par ailleurs quelles en seraient les modalités pratiques. Ce point sera présenté lors de la prochaine Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes.

D'autre part, l'importance des mesures d'éducation et de formation nécessite l'élaboration d'un projet complet. En tout état de cause, le groupe TSO préconise que soient étudiées, par les autorités compétentes (Afssaps et DGS notamment), les diverses modalités pour une mise en œuvre effective d'un tel programme, le cas échéant de manière expérimentale (recherche-action).

Bibliographie

RCP AMM NARCAN 0,4 mg, solution injectable, 1977.

Résultats de l'enquête DRAMES 2006, www.afssaps.sante.fr

Résultats de l'enquête DRAMES 2007, Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, 23 octobre 2008.

Romac DR. Safety of prolonged, high-dose of naloxone hydrochloride for severe methadone overdose. *Clin Pharm.* 1986 ; 5 : 251-4

Darke S, Hall W. The distribution of naloxone to heroin users. *Addiction.* 1997 ; 92(9) : 1195-9

Simini B, Naloxone supplied to Italian heroin addicts. *Lancet.* 1998 ; 352 : 678.

Vilke GM, Buchanan J, Dunford JV et al. Are heroin overdose deaths related to patient release after prehospital treatment with naloxone?. *Prehosp Emerg Care.* 1999 ; 3(3) : 183-6

Vormfelde SV, Poser W. Death attributed to Methadone. *Pharmacopsychiatry.* 2001 ; 34 : 217-22

Dettmer K, Saunders B, Strang J. Take home naloxone and the prevention of deaths from opiate overdose : two pilot schemes. *BMJ.* 2001 ; 322 : 895-6

Clarke S, Dargan P. Intravenous or intramuscular/subcutaneous naloxone in opioid overdose. Intravenous bolus or infusion of naloxone in opioid overdose. Discharge of patients who have taken an overdose of opioids. *Emerg Med J.* 2002 ; 19(3) : 249-50

Baca CT, Grant KJ. Take-home naloxone to reduce heroin death. *Addiction.* 2005 ; 100 : 1823-31

Seal KH, Thawley R, Gee L et al. Naloxone Distribution and Cardiopulmonary Resuscitation Training for injection Drug Users to Prevent Heroin Overdose Death: A Pilot Intervention Study. *J Urban Health.* 2005 ; 82(2) : 303-11

Betelsky L, Ruthazer R, Macalino GE and al. Physicians' Knowledge of and Willingness to Prescribe Naloxone to Reverse Accidental Opiate Overdose: Challenges and Opportunities. *J Urban Health.* 2006 ; 84(1) : 126-36

Lagu T, Anderson BJ, Stein M. Overdoses among friends: Drug users are willing to administer naloxone to others. *J Subst Abuse Treatment.* 2006 ; 30 : 129-33

Commission addictions

Galea S, Worthington N, Markham Piper T et al. Provision of naloxone to injection drug users as an overdose prevention strategy: Early evidence from a pilot study in New York City. *Addict Behav.* 2006 ; 31 : 907-12

Strang J, Kelleher M, Best D and al. Emergency naloxone for heroin overdose. Should it be available over the counter?. *BMJ.* 2006 ; 333 : 614-5

Byrne A. Letter: Emergency naloxone for heroin overdose. Over the counter availability needs careful consideration. *BMJ.* 2006 ; 333 : 754

Ashworth AJ. Letter: Emergency naloxone for heroin overdose. Beware of naloxone's other characteristics. *BMJ.* 2006 ; 333 : 754

Brewer C. Letter : Emergency naloxone for heroin overdose. Naloxone is not the only opioid antagonist. *BMJ.* 2006 ; 333 : 754-5

Maxwell S, Bigg D, Stanczykiewicz K et al. Prescribing Naloxone to Actively Injecting Heroin Users : A Program to Reduce Heroin Overdose Deaths. *J Addictive Diseases.* 2006 ; 25(3) : 89-96

LoVecchio F, Pizon A, Riley B et al. Onset of symptoms after methadone overdose. *Am J Emerg Med.* 2007 ; 25 : 57-9

Thurmond P, Bowman S. An Overview of Heroin Overdose Prevention in the Northeast : New Opportunities. *Med Health RI.* 2007 ; 90(5) : 148-51

Dixon P. Managing acute heroin overdose. *Emerg Nurse.* 2007 ; 15(2) : 30-5

Markham Piper T, Rudenstine S, Stancliff S et al. Overdose prevention for injection drug users: Lessons learned from naloxone training and distribution programs in New York City. *Harm Reduct J.* 2007 ; 4(3) : 1-8

Coffin PO, Tracy M, Bucciarelli A et al. Identifying Injection Drug Users at Risk of Nonfatal Overdose. *Acad Emerg Med.* 2007 ; 14(7) : 616-23

Kerr D, Dietze P, Kelly AM. Intranasal naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction.* 2008 ; 103 : 379-86

Strang J, Manning V, Mayet S et al. Overdose training and take-home naloxone for opiate users: prospective cohort study of impact on knowledge and attitudes and subsequent management of overdoses. *Addiction.* 2008 ; 103 : 1648-57

Markham Piper T, Stancliff S, Rudenstine et al. Evaluation of a Naloxone Distribution and Administration Program in New York City. *Subst Use Misuse.* 2008 ; 43(7) : 858-70

Bowman S, McKenzie M, Rich J. Overdose Prevention : Naloxone with Long Acting Opioids. *Med Health RI.* 2008 ; 91(9) : 271-2