

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 23 septembre 2022  
Par M. VANSTEENKISTE Louis**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de  
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Mise en place et évaluation des actions éducatives ciblées  
auprès des patients concernant le Prenoxad®**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, Professeur des universités – Pharmacien praticien hospitalier, Université de Lille, CHU de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :**

Madame le Docteur Élisabeth ZAWADZKI, Pharmacien praticien hospitalier – EPSM Agglomération Lilloise, Saint André-lez-Lille

**Assesseur(s) :**

Madame le Professeur Sophie LIABEUF, Professeur des universités – Pharmacien praticien hospitalier, Université d'Amiens, CHU d'Amiens

Madame le Docteur Camille BENCE, Médecin praticien hospitalier, Addictologue, EPSM Agglomération Lilloise, Saint André-lez-Lille



## *Faculté de Pharmacie de Lille*

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87

M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

**Professeurs certifiés**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

**Professeurs Associés**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

**Maîtres de Conférences Associés**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

**Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

**Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

<b>Civ.</b>	<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Service d'enseignement</b>	<b>Section CNU</b>
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

**Enseignant contractuel**

<b>Civ.</b>	<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Service d'enseignement</b>
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



*Faculté de Pharmacie de Lille*

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Nicolas Simon,**

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de présider cette soutenance et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma haute considération.

### **A Madame le Professeur Sophie Liabeuf,**

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail. Veuillez croire au témoignage de mon profond respect et de ma haute considération.

### **A Madame le Docteur Élisabeth Zawadzki,**

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'encadrer et de juger ce travail. Pour le temps que vous m'avez consacré, à vos nombreuses relectures, vos conseils et pour tout ce que vous m'avez appris, je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance.

### **A Madame le Docteur Camille Bence,**

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de représenter le corps médical de l'EPSM dans ce jury. J'avais à cœur de vous compter parmi les membres de mon jury. En effet votre expertise en addictologie est indispensable pour juger ce travail. Je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements.

### **A Madame le Docteur Véronique Vosgien,**

Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail au sein du CSAPA Boris Vian. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

### **A toute l'équipe du CSAPA Boris Vian,**

Je vous remercie pour votre accueil, votre convivialité et votre bonne humeur au quotidien. Merci à chacun pour le temps que vous m'avez consacré et pour la transmission de votre savoir et de vos compétences, j'ai tant appris à vos côtés. Je remercie tout particulièrement Séverine, Amandine, Christelle, Geoffrey, Paul, Jérôme et Tony qui m'ont accompagné tout au long de ce travail et qui se sont toujours rendus disponible pour répondre à mes nombreuses questions.

### **A mes parents, mon frère, ma famille,**

Je vous remercie de m'avoir encouragé durant toutes ces années d'études, pour ces moments, toujours précieux que l'on partage en famille. Pour me rappeler aussi, sur qui compter en toutes circonstances. Pour votre amour.

### **A Camille,**

Je te remercie de m'apporter tous les jours ton sourire, ta gentillesse, ta sagesse, ton humour, tes mots rassurants, tes rires et ton écoute. Merci pour toute l'aide que tu m'as apporté dans l'écriture de cette thèse qui marque la fin de ma vie étudiante, mais c'est aussi celle qui me permettra de voir l'avenir avec toi. Je t'aime.

### **A mes amis d'enfance,**

Maxence, Pierre, Victor, Jérôme, je vous remercie de m'avoir accompagné depuis bientôt vingt ans, particulièrement au sein d'une magnifique colocation que seule une amitié sincère pouvait faire durer.

### **A mes amis de pharma,**

Horti, Manon, Marine, Laura, Tiphaine, Louis, Benjamin, Sylvain, Toto, Momo, je vous remercie pour ces dix années passées avec vous. Sans vous mes études auraient été différentes.

*Aux patients qui se battent contre l'addiction et qui méritent la meilleure prise en charge possible.*

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ADH : hormone antidiurétique  
AES : accidents d'exposition au sang  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
ATU : autorisation temporaire d'utilisation  
BHD : buprénorphine haut dosage  
CAARUD : centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues  
CEPS : comité économique des produits de santé  
CESPHARM : comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française  
COMEDIMS : commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles  
CSAPA : centres de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie  
CSP : code de santé publique  
DGS : direction générale de la santé  
DJ : dose journalière  
DRAMES : décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances  
ELSA : équipe de liaison et de soins en addictologie  
EPSM : établissement public de santé mentale  
GHT : groupement hospitalier de territoire  
HAS : haute autorité de santé  
IDE : infirmier diplômé d'état  
IM : intramusculaire  
IPA : infirmier en pratique avancée  
IV : intravasculaire  
MSO : médicament de substitution des opiacées  
OEDT : observatoire européen des drogues et des toxicomanies  
OMS : organisation mondiale de la santé  
PUI : pharmacie à usage intérieur  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
TSO : traitements de substitution des opiacées  
UD : usagers de drogues  
VHB : virus de l'hépatite B  
VHC : virus de l'hépatite C  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : bilan des formations réalisées.....	62
Annexe 2 : questionnaire d'évaluation .....	63
Annexe 3 : questionnaire d'évaluation Ethypharm .....	64
Annexe 4 : carte patient recto .....	65
Annexe 5 : carte patient verso.....	65
Annexe 6 : fiche de recueil des données d'utilisation recto .....	66
Annexe 7 : fiche de recueil des données d'utilisation verso.....	67
Annexe 8 : affiche « prévention des surdoses ».....	68

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : évolution du pourcentage de décès par surdose selon la substance opioïde impliquée parmi l'ensemble des décès directement provoqués par un abus de médicaments ou de substances psychoactives entre 2010 et 2018 .....	19
Figure 2 : représentation de Cram de la molécule de morphine .....	22
Figure 3 : classification de David Nutt .....	25
Figure 4 : représentation de Cram de la molécule d'héroïne .....	26
Figure 5 : représentation de Cram de l'acétylation de la morphine .....	27
Figure 6 : carte des principaux producteurs d'héroïne dans le monde .....	28
Figure 7 : prise en charge d'une dépendance aux opiacés (33) .....	29
Figure 8 : évolution du nombre de patients en TSO pour 1000 habitants de 15 à 64 ans selon les pays voisins de la France de 2006 à 2017 (37).....	31
Figure 9 : dispensations de TSO en dose journalière/10 000 habitants âgés de 20 à 59 ans /j selon les départements en 2019 et évolution des délivrances entre 2016 et 2019 (37) .....	31
Figure 10 : consommation de BHD et de méthadone de 1995 à 2019 (dose journalière/10000 habitants âgés de 20 à 59 ans/j) (37).....	32
Figure 11 : évolution du nombre de patients traités par MSO pris en charge dans les CSAPA entre 2010 et 2017 (37).....	32
Figure 12 : représentation de Cram de la molécule de naloxone .....	33
Figure 13 : présentation Nalscuc® - laboratoire Indivior .....	34
Figure 14 : présentation Prenoxad® - laboratoire Ethypharm.....	36
Figure 16 : présentation Nyxoid® - laboratoire Mundipharma .....	38
Figure 17 : sectorisation de l'EPSM agglomération lilloise.....	42
Figure 18 : évolution du nombre d'entretien réalisé en fonction du mois depuis 2021.....	46
Figure 19 : évolution du nombre de patients en fonction du nombre de bonnes réponses obtenues au questionnaire général .....	47
Figure 20 : pourcentage de bonnes réponses obtenu dans la catégorie « effets et intérêts du Prenoxad® » .....	48
Figure 21 : pourcentage de bonnes réponses obtenu dans la catégorie « préparation du matériel d'injection » .....	48
Figure 22 : pourcentage de bonnes réponses obtenu dans la catégorie « injection du produit » .....	49
Figure 23 : pourcentage de bonnes réponses obtenu dans la catégorie « hygiène et mesures sécuritaires » .....	50
Figure 24 : séroprévalence du VIH et du VHC par classes d'âge chez les usagers de drogues testés. Enquête Coquelicot 2011, France .....	53
Figure 25 : évolution de la répartition par classe d'âge des bénéficiaires de MSO remboursés en ville entre 2011 et 2017.....	53
Figure 26 : évolution des ventes annuelles de kits de naloxone selon la structure dispensatrice .....	56

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : classification des opioïdes selon l'O.M.S. ....	21
Tableau 2 : localisation et effets pharmacologiques des différents récepteurs opioïdes .....	22
Tableau 3 : comparaison Nalscuc® - Prenoxad® - Nyxoid® .....	39
Tableau 4 : avantages – inconvénients Nalscuc® - Prenoxad® - Nyxoid®.....	40

LISTE DES ABREVIATIONS.....	15
LISTE DES ANNEXES .....	15
LISTE DES FIGURES .....	16
LISTE DES TABLEAUX.....	16
I. INTRODUCTION .....	19
A. Contexte .....	19
B. Les opioïdes .....	21
1. Classification.....	21
2. Mécanisme d’action .....	21
3. Principaux effets centraux.....	23
4. Principaux effets périphériques.....	23
5. Tolérance et dépendance.....	24
6. Consommation .....	25
C. L’héroïne.....	26
1. Généralités .....	26
2. Extraction.....	26
3. Effets.....	27
4. Production et consommation.....	28
D. Les traitements de substitution aux opiacés.....	29
1. Prise en charge d’une dépendance aux opiacés .....	29
2. Consommation en France .....	30
E. Les traitements d’urgence .....	33
1. Qu’est-ce que la naloxone ?.....	33
a. Propriétés pharmacodynamiques .....	33
b. Propriétés pharmacocinétiques .....	33
2. Nalscuc®.....	34
a. Indication .....	34
b. Posologie – mode d’administration .....	34
c. Accessibilité.....	35
3. Prenoxad® .....	36
a. Indication .....	36
b. Posologie – mode d’administration .....	36
c. Accessibilité.....	37
4. Nyxoid®.....	38
a. Indication .....	38
b. Posologie – mode d’administration .....	38
c. Accessibilité.....	38
5. Comparaison .....	39
II. OBJECTIFS .....	41
III. PATIENTS ET METHODES .....	42
A. Présentation de l’EPSM .....	42
B. Modalités de l’étude.....	43
1. Chronologie du projet .....	44
2. Critères d’inclusion.....	44
3. Déroulement d’un entretien .....	44
4. Données patients récoltées – RGPD .....	45

IV.	RESULTATS.....	46
A.	Échantillon .....	46
B.	Nombre d’entretiens Prenoxad® réalisés .....	46
C.	Score questionnaire.....	47
1.	Score général.....	47
2.	Score : effets et intérêts du Prenoxad®.....	47
3.	Score : préparation du matériel d’injection.....	48
4.	Score : injection du produit.....	49
5.	Score : hygiène et mesures sécuritaires .....	49
D.	Suivi .....	50
V.	DISCUSSION.....	51
A.	Nombre d’entretiens réalisés.....	51
1.	Avantages.....	51
2.	Limites .....	51
B.	Utilisation du kit Prenoxad® .....	51
1.	Avantages.....	51
a.	Facilité d’utilisation .....	51
b.	Prix.....	52
c.	Prescription médicale non obligatoire .....	52
2.	Inconvénients .....	52
a.	Absence de sécurité concernant les doses à administrer.....	52
b.	Risque AES majeur.....	52
C.	Rôle du pharmacien .....	55
1.	Avantages.....	55
2.	Limites .....	55
a.	Chronophage .....	55
b.	Nécessité d’augmenter le nombre de dispensation .....	56
VI.	CONCLUSION.....	58
	BIBLIOGRAPHIE.....	59
	ANNEXES.....	62

# I. INTRODUCTION

## A. Contexte

Les opioïdes, licites et illicites, peuvent être à l'origine d'intoxications aiguës. Les surdoses d'opioïdes peuvent entraîner une dépression respiratoire et un coma pouvant être mortel. Les opioïdes sont les principaux produits en cause dans les décès par surdose en France et dans le monde. (1) (2) (3)

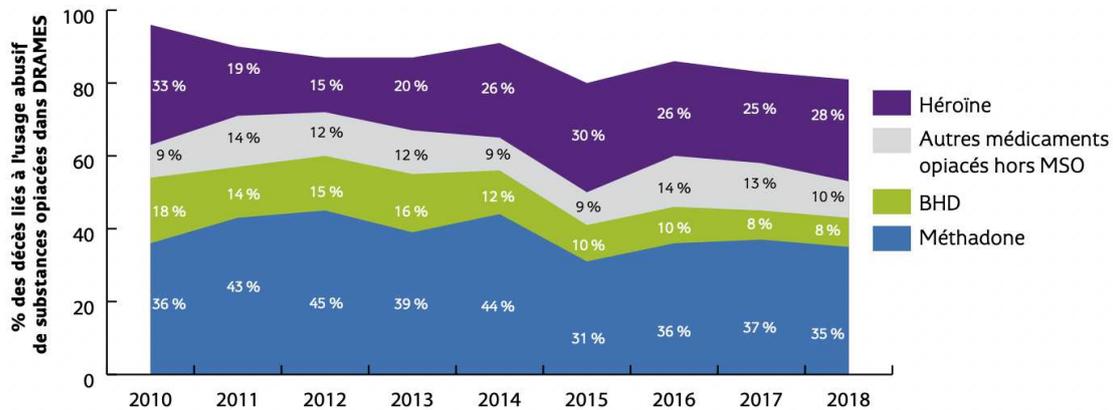


Figure 1 : évolution du pourcentage de décès par surdose selon la substance opioïde impliquée parmi l'ensemble des décès directement provoqués par un abus de médicaments ou de substances psychoactives entre 2010 et 2018

En 2018, 43% des décès par surdoses sont imputables au moins en partie aux MSO : la méthadone est impliquée dans 35% d'entre eux, tandis que la buprénorphine l'est dans 8% selon les résultats de l'enquête DRAMES (4) qui a dénombré 464 décès directs provoqués par l'abus de substances. De 2010 à 2018, la part des décès impliquant la méthadone a fluctué entre 31% (en 2015) et 45% (en 2012). En 2018, la part de décès impliquant des MSO ou d'autres médicaments opioïdes a légèrement diminué, tandis que la part de ceux causés par l'héroïne a légèrement augmenté.

**La naloxone est le seul antidote spécifique et le médicament de référence dans le traitement d'urgence des surdoses d'opioïdes.**

En cas de surdose d'opioïdes avec dépression respiratoire/coma mettant en jeu le pronostic vital, l'objectif est d'administrer au plus vite la naloxone à la personne pour contrer les effets des opioïdes.

**On estime que dans 70% des cas d'overdose, un membre de l'entourage ou un témoin est présent et en capacité d'agir dans l'attente des secours. (5) (6) (7) (8)**

Ainsi des formes prêtes à l'emploi ont été développées afin d'être utilisées en dehors des structures de soins et sans la présence d'un professionnel de santé, dans l'attente des secours d'urgence.

Notre structure, l'EPSM de l'Agglomération Lilloise, compte une file active de 23 000 patients, dont de nombreux usagers d'opioïdes ou bénéficiant de TSO à risque élevé de surdosage. Or le nombre de délivrance de kit naloxone au cours de l'année 2020 s'élève à 14 kits. Il s'agit d'un faible nombre au regard de la taille de l'établissement. En effet lors de l'année 2021, 248 patients ont été hospitalisés à la clinique d'addictologie alors que le CSAPA comptait une file active de 441 patients dont 104 suivis pour TSO.

La mise à disposition de la naloxone auprès des publics à risque fait l'objet de recommandations internationales (OMS le 4 novembre 2014) (9) et entre dans les mesures du Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022 (priorité 7, objectif 7.4 « Prévenir les surdoses »). (10)

La DGS et l'ANSM ont recommandé le 19 juillet 2019 (11) que les publics prioritaires énumérés ci-dessous aient accès le plus rapidement possible à un kit Prenoxad® :

- Les personnes devenues moins tolérantes aux opioïdes : usagers sortant de prison, sortants d'un sevrage (hospitalier ou ambulatoire), à l'arrêt d'un traitement de substitution aux opiacés ; les poly-consommateurs (notamment opioïdes associés aux benzodiazépines ou à l'alcool) ; les usagers d'opioïdes occasionnels, en particulier en milieu festif.
- Les patients traités par méthadone, en particulier au stade d'initialisation du traitement.
- Les usagers d'opioïdes avec des antécédents récents de surdose, hospitalisés ou vus aux urgences pour une surdose d'opioïdes.

De plus, le décret du 21 mai 2019 (12) dispose de nouvelles missions pour les pharmacies à usage intérieur notamment l'article R. 5126-10 :

*« La pharmacie à usage intérieur peut assurer pour son propre compte ou dans le cadre de coopérations pour le compte d'autres pharmacies à usage intérieur tout ou partie des missions prévues aux 2° et 3° de l'article L. 5126-1*

*Les actions de pharmacie clinique sont les suivantes :*

- *L'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions faisant intervenir des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles aux fins d'assurer le suivi thérapeutique des patients ;*
- *La réalisation de bilans de médication définis à l'article R. 5125-33-5 ;*
- *L'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient, et, le cas échéant, son entourage ;*
- ***Les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients***
- *L'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments.*
- *Les actions mentionnées aux 2°, 3°, 4° et 5° peuvent s'exercer dans le cadre de l'équipe de soins mentionnée à l'article L. 1110-12. »*

**Durant la période mai 2021-octobre 2021, seul le kit Prenoxad® était commercialisé en France.**

Ainsi la présente thèse sera consacrée à la mise en place d'actions éducatives ciblées concernant le kit Prenoxad®. Cette action a pour objectif de promouvoir le bon usage du kit Prenoxad® chez les patients usagers de drogue au sein de notre établissement. De plus une évaluation de la compréhension a été effectuée afin de relever les points de difficultés que rencontrent les patients, afin d'améliorer la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse au sein de notre structure.

Dans un premier temps la présentation sera composée d'une première partie qui s'attachera à présenter les différents opioïdes, puis plus précisément l'héroïne. La seconde partie sera dédiée aux différents traitements d'urgence de surdosage d'opioïdes.

Dans un deuxième temps je vous parlerai de la méthode utilisée lors de cette étude.

Enfin je vous présenterai les résultats obtenus avant de conclure par une discussion de ces derniers.

## B. Les opioïdes

### 1. Classification

Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, pharmacien allemand, isola en 1806 une substance alcaline active pure de l'opium. Il la nomma aussitôt « morphium » car ses effets rappellent le dieu des songes de la Grèce antique, Morphée. La morphine est ainsi l'un des constituants purifiés de l'opium.

La famille des opioïdes regroupe des dérivés alcaloïdes naturels directement présents dans l'opium (morphine, codéine) ou obtenus par hémi synthèse (héroïne) mais aussi des molécules qui ont un effet de type morphinique. Ces dernières ne dérivent pas de la morphine et sont produites par synthèse. Parmi elles, on retrouve la méthadone, la buprénorphine haut dosage (BHD), le fentanyl, le tramadol et l'oxycodone.

Opioïdes pharmaceutiques		Substances illicites
Analgésiques opioïdes faibles	Codéine (1/6)* Tramadol (1/5)*	Opium
Analgésiques opioïdes forts	Morphine et sulfate de morphine Oxycodone (x2)* Fentanyl (x160 environ)*	Héroïne (x 2 à 3)*
Médicaments de substitution aux opioïdes	Méthadone (x10)* Buprénorphine haut niveau (BHD) (x30)*	

*\*les mentions (1/a) et (x b) concernent la puissance antalgique par rapport à la morphine. Elles signifient que la substance est environ a fois moins puissante que la morphine ou b fois plus puissante.*

*Tableau 1 : classification des opioïdes selon l'O.M.S.*

### 2. Mécanisme d'action

La morphine se fixe sur des récepteurs de la membrane des neurones nociceptifs post-synaptique. Ces récepteurs sont appelés les récepteurs opioïdes. Ils ont pour rôle de contrôler la douleur. Chimiquement, ces substances sont des peptides (chaînes d'acides aminés) synthétisés par les cellules nerveuses de l'organisme. On retrouve une analogie de structure entre les enképhalines et la morphine qui explique que les opiacées se fixent sur les mêmes récepteurs que les enképhalines.

La morphine est ainsi considérée comme l'agoniste type des récepteurs opioïdes. Les dérivés de l'opium sont des alcaloïdes à structure analogue aux enképhalines endogènes.

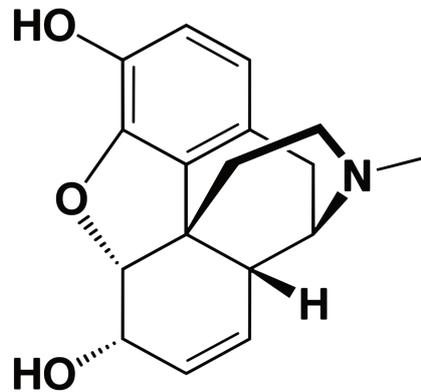


Figure 2 : représentation de Cram de la molécule de morphine

On dénombre trois familles de récepteurs des opiacés, les récepteurs *mu* ( $\mu$ ), *kappa* ( $\kappa$ ) et *delta* ( $\delta$ ) qui sont localisés dans diverses zones du système nerveux central. L'effet euphorisant des opiacés est contrôlé par les récepteurs mu et delta. Par contre, l'activation des récepteurs kappa est aversif et entraîne des troubles de l'humeur.(13)

Récepteur	Emplacement	Fonction
<b>Mu : <math>\mu</math> (<math>\mu 1, \mu 2</math>)</b>	Cerveau <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cortex cérébral (lames III et IV)</li> <li>- Thalamus</li> <li>- Striosomes</li> <li>- Hypothalamus</li> <li>- Substances grise périaqueducule</li> </ul> Moelle épinière (substance gélatineuse) Système digestif	$\mu 1$ : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgésie supraspinales</li> <li>• Dépendance physique</li> </ul> $\mu 2$ : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépression respiratoire</li> <li>• Myosis</li> <li>• Euphorie</li> <li>• Réduction de la motilité du tractus gastro-intestinal</li> <li>• Dépendance physique</li> </ul>
<b>Delta : <math>\delta</math></b>	Cerveau <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noyaux pontiques</li> <li>• Amygdales</li> <li>• Bulbes olfactifs</li> <li>• Cortex cérébral profond</li> </ul>	Analgésie Effet antidépresseur Dépendance physique
<b>Kappa : <math>\kappa</math></b>	Cerveau <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothalamus</li> <li>• Substance grise périaqueducule</li> <li>• Claustrum</li> </ul> Moelle épinière (substance gélatineuse)	Analgésie de la moelle épinière Sédation Myosis Inhibition de la libération de l'hormone ADH

Tableau 2 : localisation et effets pharmacologiques des différents récepteurs opioïdes

La différence entre les effets, induits par les différents opiacés sur l'organisme s'explique par leur action plus ou moins importante sur ces différents récepteurs.

### 3. Principaux effets centraux

#### - Analgésie

La morphine intervient dans le contrôle de la douleur en bloquant la libération de la substance P. Ainsi, elle est le médicament le plus efficace contre les douleurs fortes ou cancéreuses. Il s'agit d'un médicament du palier III à l'échelle de l'OMS. Son principal effet est analgésique, elle diminue la plupart des syndromes douloureux.

#### - Euphorie

Après une administration de morphine, un patient ou un UD ressent en général une sensation plaisante de flottement et se sent libéré de sa souffrance et de son anxiété. Cependant, les autres patients et certains sujets qui ne souffrent pas ressentent des effets dysphoriques après une administration d'analgésiques opioïdes, ainsi qu'un état d'inquiétude accompagné d'une agitation et d'une sensation de malaise. Le mécanisme par lequel les opioïdes induisent cette euphorie est complexe et partiellement élucidé. Une des hypothèses implique le rôle du système de récompense dopaminergique méso-corticolimbique.

#### - Sédation

Une somnolence et un obscurcissement de l'état de conscience vont souvent de pair avec l'action d'un opioïde. Il y a peu ou pas d'amnésie. Ces effets sont fréquents chez les sujets âgés.

#### - Dépression respiratoire

La dépression respiratoire constitue la cause primaire de morbidité sous traitement par les opioïdes et une cause majeure de mortalité par intoxication. (14)

#### - Action antitussive

L'inhibition du réflexe de toux est un effet connu des opioïdes notamment la codéine par un effet direct sur le centre de la toux.

#### - Myosis

#### - Nausées et vomissements

Les analgésiques opioïdes peuvent activer la zone chémoréceptrice au niveau de l'area postrema et peuvent avoir un effet sur l'appareil vestibulaire, provoquant ainsi des nausées et des vomissements.

### 4. Principaux effets périphériques

#### - Système cardiovasculaire

Les opioïdes induisent une vasodilatation périphérique, une réduction de la résistance périphérique et une inhibition des réflexes des barorécepteurs. Ceci entraîne une hypotension orthostatique constatée essentiellement quand le patient passe de la position couchée à la position debout. De plus, la plupart des opioïdes entraînent une bradycardie modérée. Sous méthadone des cas de torsades de pointe et d'allongement de l'intervalle QT ont été observés.

#### - Tractus gastro-intestinal

Il est estimé qu'environ 40 à 95% des patients traités par les opioïdes souffrent de constipation (15). En effet, les agonistes opioïdes réduisent l'activité propulsatile des intestins et les sécrétions intestinales ce qui peut entraîner une augmentation de la viscosité des

matières fécales par réduction de l'apport d'eau. A cela s'ajoute une réduction du stimulus de défécation et une augmentation du tonus du sphincter anal. (16) Les opioïdes contractent le muscle lisse des voies biliaires, ce qui peut provoquer une colique hépatique et des spasmes biliaires.

- Autres

Vasodilatation périphérique (rougeur) notamment au niveau de la peau du visage, du cou et du thorax, rétention urinaire, hypothermie, immunodépression, prurit. (13)

## 5. Tolérance et dépendance

- Tolérance

La tolérance à la morphine se traduit par une diminution de ses effets lors des administrations répétées. Pour que le sujet ressente les mêmes effets, les doses doivent être augmentées.

Cette tolérance s'observe également pour les effets indésirables (vomissements, nausées, somnolence, dépression respiratoire) qui diminuent.

Les neurones post-synaptiques, par suite de la présence de très nombreux récepteurs opioïdes répondent à des doses de plus en plus faibles de substance P. Pour obtenir les sensations recherchées et éviter les symptômes de privation, le sujet doit réduire l'information transmise par la substance P, donc consommer des doses de morphine de plus en plus élevées, seul moyen pour freiner la sécrétion de la substance P.

- Dépendance

La dépendance physique est le besoin impératif de consommer de la morphine, sans quoi, il survient un malaise physique important : soif, agitation, tachycardie (accélération du rythme cardiaque au-delà de 90 à 100 battements par minute), diarrhée, insomnie, sueurs... la dépendance ne se ressent qu'au moment de l'arrêt de prise de la morphine. Ces symptômes apparaissent entre 8 et 12 heures après l'arrêt.

La dépendance psychique est la nécessité impérieuse d'absorber de la morphine pour en obtenir les effets psychiques (euphorie, hallucination...). Elle entraîne une sensation de malaise, d'angoisse, allant parfois jusqu'à la dépression.

La morphine a une action durable sur l'organisme. Son usage répété provoque des modifications de la membrane des cellules. La morphine, en bloquant la sécrétion de substance P entraîne une augmentation du nombre de récepteurs post-synaptiques à la substance P. Par ailleurs suite à l'augmentation de morphine, le nombre de récepteurs opioïdes baissent alors qu'ils doivent normalement recevoir des enképhalines. Comme les enképhalines sont devenues inutiles, leur sécrétion baisse.

Lorsque le sujet est en manque, il s'ensuit des douleurs intenses provoquées par l'augmentation des récepteurs à la substance P et la baisse de sécrétion des enképhalines qui calment normalement la douleur.

La puissance des effets des opioïdes n'est pas homogène. Les plus dangereux sont classés comme stupéfiants (Figure 3). Les molécules synthétiques les plus récentes (fentanyl et ses dérivés) sont jusqu'à 1000 fois plus puissantes que l'héroïne.

En 1978, Monique Pelletier, ancienne ministre française puis membre du conseil constitutionnel, reprend la classification de l'OMS et l'applique à l'ensemble des psychotropes

juridiquement réglementés dans son rapport de la mission d'études sur l'ensemble des problèmes de drogues. Elle classe les opioïdes comme la famille entraînant le plus de dépendance physique, psychique et de tolérance.

En 1998, Bernard Roques, professeur français membre de l'Académie des sciences, présente une approche globale considérant à la fois les propriétés pharmacologiques des drogues psychotropes et les problèmes et risques sanitaires et sociaux liés à la consommation de ces produits. Il classe les opioïdes comme ayant une dépendance physique « très forte », une dépendance psychique « très forte » une « faible » neurotoxicité, une toxicité générale « forte » (nulle pour la méthadone et la morphine en usage thérapeutique) et une dangerosité sociale très forte. (17)

Plus récemment en 2007, David Nutt, neuropsychopharmacologue anglais, publie une classification classant les substances psychoactives selon leur degré de dépendance en fonction des dommages physiques. (18)

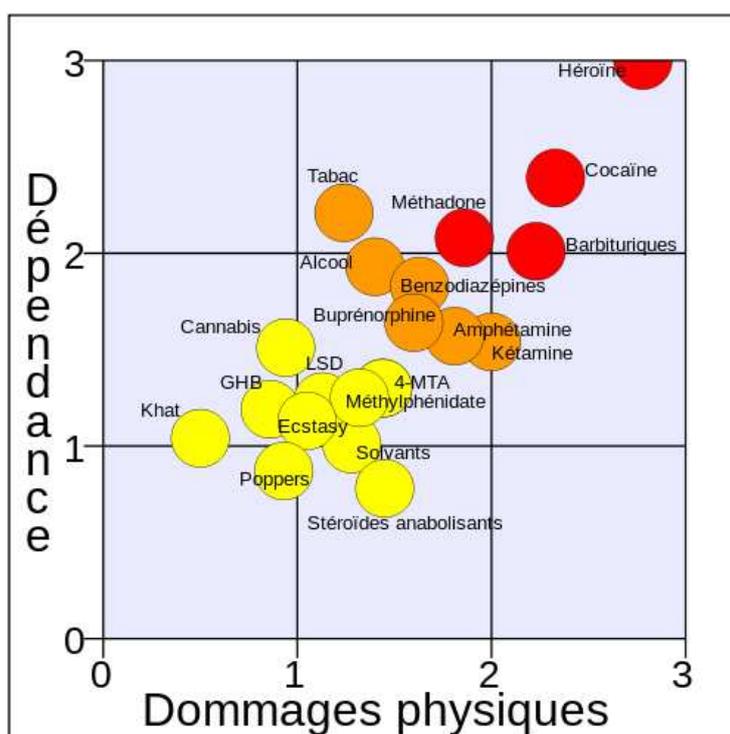


Figure 3 : classification de David Nutt

## 6. Consommation

L'usage thérapeutique des analgésiques opioïdes faibles, stable depuis 2012, concernait 17,1% des assurés sociaux en 2017, le tramadol devançant légèrement ceux à base de codéine et d'opium. Les opioïdes forts ont été prescrits à 1,1 % des assurés en 2017, pourcentage qui a doublé entre 2004 et 2017. (19) Cette croissance, qui s'explique essentiellement par l'élargissement de leur usage pour des douleurs non cancéreuses, est portée par l'oxycodone, très rarement prescrite avant 2008. La plus large utilisation thérapeutique de ces médicaments s'est accompagnée du développement de cas d'addiction et d'abus. Le tramadol, par exemple, est, en 2017, le troisième produit le plus souvent objet d'ordonnances falsifiées en France. (20) Cependant, le niveau de prescription des opioïdes, notamment celui des opioïdes forts, reste, en France, très inférieur à celui qui a provoqué l'épidémie de décès et de dépendance en Amérique du Nord. (21) (22) (23)

Les opioïdes occupent une place importante dans les consommations des usagers actifs de drogues : en 2019, 73% de ceux accueillis dans les CAARUD ont consommé au moins un opioïde au cours du mois. (24) Cependant, contrairement à la situation des années 1980, ce type de substances notamment l'héroïne ne constituent plus l'essentiel des produits consommés, mais s'intègrent à la palette de ceux alimentant le polyusage. Ainsi, parmi les 30 % d'usagers des CAARUD qui consomment de l'héroïne au cours d'un mois donné, seul un sur cinq en prend quotidiennement.

## C. L'héroïne

### 1. Généralités

L'héroïne est une préparation brute de la diacétylmorphine. Il s'agit d'un produit semi-synthétique obtenu par acétylation de la morphine, un produit naturel présent dans l'opium, à savoir le latex séché de certaines espèces de pavot (p. ex. *Papaver somniferum* L.). La diacétylmorphine est un analgésique narcotique utilisé dans le traitement de la douleur sévère. L'héroïne illicite peut être fumée ou solubilisée avec un acide faible, puis injectée. Alors que l'opium est fumé depuis la nuit des temps, la première synthèse de diacétylmorphine remonte à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. L'héroïne fait l'objet d'un contrôle international.

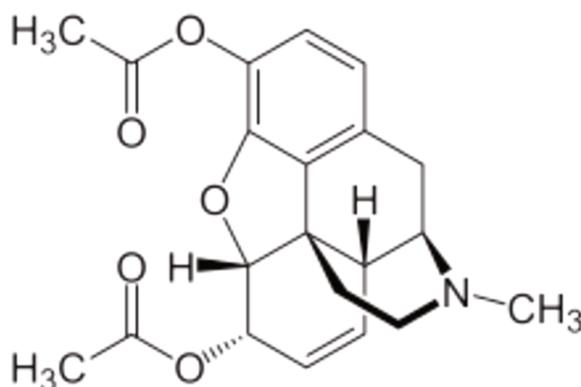
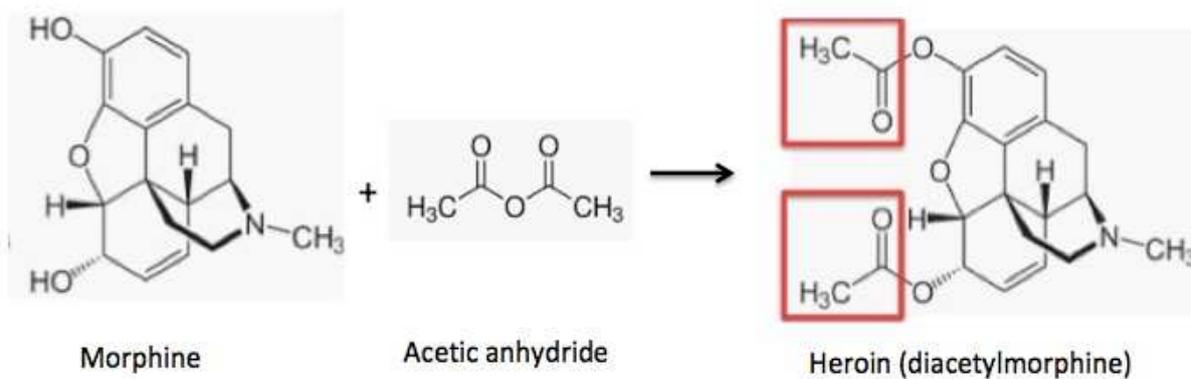


Figure 4 : représentation de Cram de la molécule d'héroïne

### 2. Extraction

Le latex est obtenu à partir des capsules des graines du pavot à opium (*Papaver somniferum* L.) mises à sécher. Ce matériau (opium) est dispersé dans une solution aqueuse d'hydroxyde de calcium (chaux éteinte). L'alcalinité est ajustée en ajoutant du chlorure d'ammonium, provoquant ainsi une précipitation de la morphine base. La morphine séparée est bouillie avec de l'anhydride acétique. L'ajout de carbonate de sodium induit la séparation de l'héroïne base brute. Selon les régions, cette substance peut être consommée telle quelle, purifiée ou transformée en chlorhydrate.



*Figure 5 : représentation de Cram de l'acétylation de la morphine*

L'anhydride acétique, un précurseur essentiel dans le cadre de la fabrication de l'héroïne, est répertorié au Tableau I de la Convention de 1988 des Nations unies contre le trafic illicite des stupéfiants et substances psychotropes. La législation européenne est exposée dans le règlement 3677/90, qui régit le commerce entre l'UE et les pays tiers. Comme pour d'autres drogues d'origine naturelle, la synthèse totale des principes actifs ne constitue pas actuellement une option rentable. (25)

### 3. Effets

Les effets subjectifs qui suivent une injection intraveineuse d'héroïne sont connus sous le nom de « flash ». Ils sont associés à des sensations de chaleur et de plaisir, suivies par une longue période de sédation. L'héroïne est 2 à 3 fois plus puissante que la morphine. La dose létale minimale est estimée à 200 mg, mais les personnes dépendantes peuvent tolérer jusqu'à dix fois cette dose.

Après avoir été injectée, l'héroïne traverse la barrière hémato-encéphalique en 20 secondes, et près de 70 % de la dose atteint le cerveau. Il est difficile de détecter l'héroïne dans le sang en raison de son hydrolyse rapide en 6-monoacétylmorphine et de sa lente conversion en morphine, le principal métabolite actif. La demi-vie plasmatique de l'héroïne est d'environ 3 minutes. La morphine est essentiellement excrétée dans les urines sous la forme de conjugués glucuronides. L'héroïne est associée à un nombre nettement plus élevé d'overdoses accidentelles et d'intoxications mortelles que toute autre substance illicite référencée.

Chez l'homme, les signes cliniques associés au sevrage à l'héroïne débutent dans les 4 à 6 heures qui suivent la dernière prise, atteignent leur maximum vers 12 à 48h et cessent habituellement en environ 5 jours. Au contraire, en cas d'arrêt de la méthadone, ces signes apparaissent en 24 à 36 h et s'accroissent vers le 5ème au 7ème jour. Ce syndrome se compose de plusieurs symptômes : « craving » (envie impérieuse de consommer et de ressentir les effets du produit), des douleurs, crampes et sursauts musculaires, frissons, diarrhées, nausées et vomissements, insomnie, agressivité, rhinorrhée, hypersudation, hyperpnée, hyperthermie et hypertension artérielle ainsi que des troubles de l'humeur, une insomnie et des signes d'anxiété. L'intensité des symptômes de sevrage explique le fort taux de rechute après tentative d'arrêt de la consommation d'opiacés.

#### 4. Production et consommation

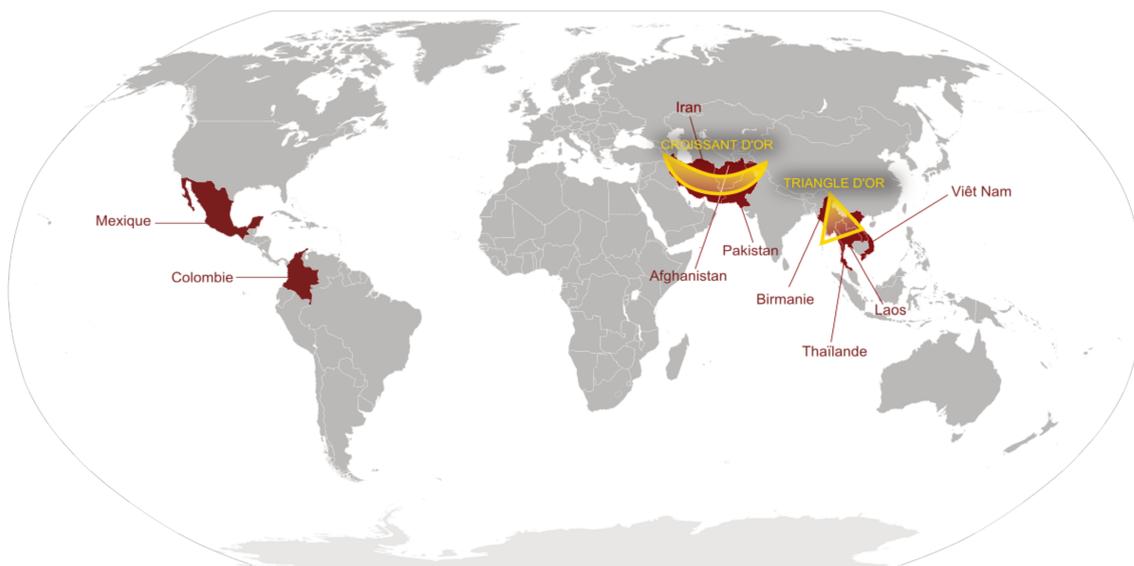


Figure 6 : carte des principaux producteurs d'héroïne dans le monde

Jusqu'à la fin des années 70, la quasi-totalité de l'héroïne consommée en Europe provenait d'Asie du Sud-Est. Aujourd'hui, l'héroïne est essentiellement issue d'Asie du Sud-Ouest, principalement d'Afghanistan. L'héroïne est également produite dans certaines régions d'Amérique du Sud, mais celle-ci est rarement consommée en Europe.

En France l'héroïne consommée en France provient majoritairement de d'Afghanistan. (26) La vigueur du marché de l'héroïne en France est fortement déterminée par la proximité des Pays-Bas et de la Belgique, qui sont en Europe occidentale deux grands pays de stockage de l'héroïne en provenance de la route des Balkans. Il est de ce fait fortement régionalisé avec une large disponibilité du produit dans le nord-est de la France et une moindre présence dans le sud. (27)

Le département du Nord est marqué depuis longtemps par une forte disponibilité et devient une plaque tournante de la vente d'héroïne, évitant ainsi à des réseaux d'autres régions de passer la frontière pour s'approvisionner. (28) Cette pression de l'offre se traduit particulièrement par l'accroissement de la teneur moyenne de l'héroïne circulant en France. Son taux de pureté est estimé à 20,3% dans les saisies de 2020, soit 2,9 fois la valeur basse de 2012. (7%) La diminution parallèle de son prix moyen au gramme (43 euros en 2010, 33 en 2021), conduit au ratio prix-pureté le plus faible jamais observé sur le plan national. (29)

Les quantités d'héroïne saisies en France passent de 359,8 kg en 2020 à 466 kg en 2021 (soit + 30%). (30)

L'héroïne vendue contient fréquemment des produits de coupe, les plus courants sont le paracétamol et la caféine. (31)

La pratique de l'injection peut être à l'origine d'infections locales (abcès). Il s'agit du mode de consommation le plus dangereux. En effet la mise en commun du matériel d'injection et des autres objets de préparation expose en outre à un risque très élevé d'être contaminé par le virus du VIH ou des virus des hépatites B ou C.

Parmi les 18-64 ans, le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois dans la vie) de l'héroïne en population générale en France est faible. Il est estimé à 1,5% (2,5% parmi les hommes, 0,6% parmi les femmes). Ce nombre est en légère hausse par rapport à 2010 (1,3%). L'usage actuel apparaît très rare (0,2% des personnes interrogées). (32)

## D. Les traitements de substitution aux opiacés

### 1. Prise en charge d'une dépendance aux opiacés

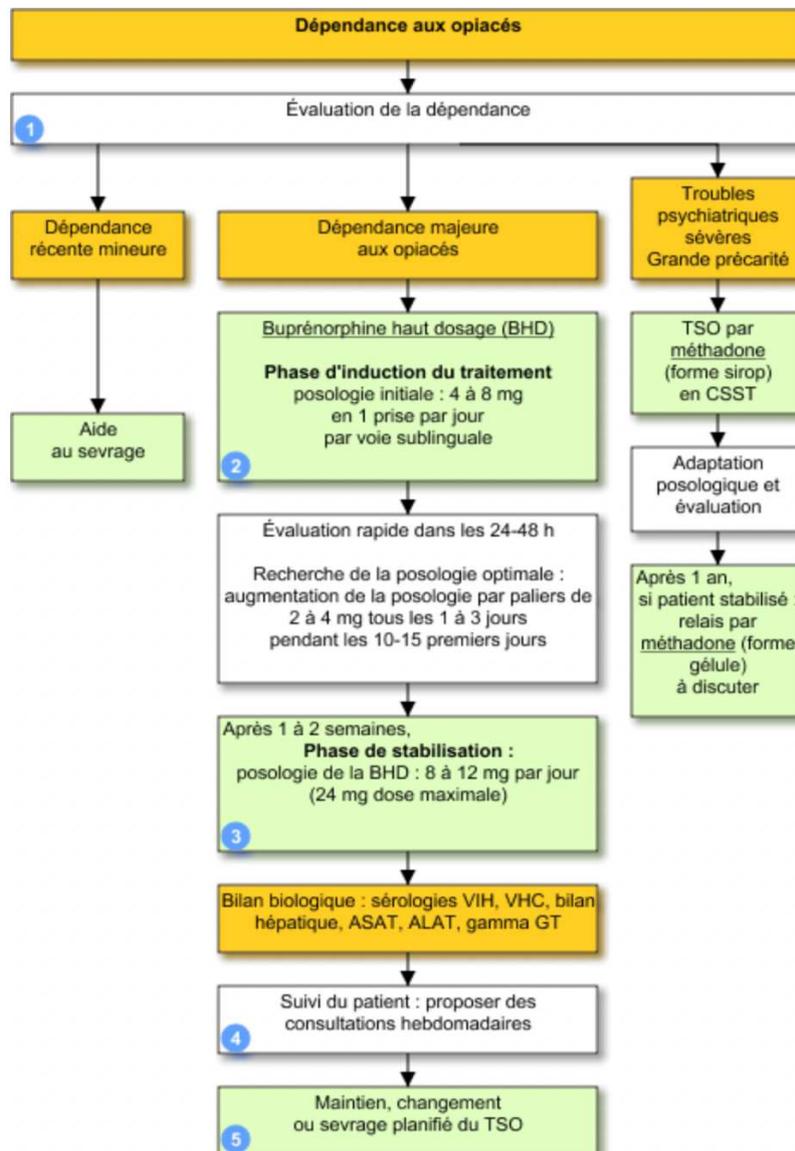


Figure 7 : prise en charge d'une dépendance aux opiacés (33)

#### (1) Évaluation de la dépendance

Un TSO ne s'impose pas nécessairement si la dépendance est récente et le lien social préservé, si l'usager ne s'injecte pas la drogue, et en l'absence de comorbidité psychiatrique. On peut alors envisager une aide au sevrage par un traitement symptomatique : antalgiques, antispasmodiques, anxiolytiques, voire clonidine.

La méthadone sera utilisée si le patient en fait la demande après un échec de TSO par buprénorphine si :

- Il se trouve en situation de grande précarité sociale.
- Il a des difficultés pour gérer la prise du traitement.
- Il mélange les substances.
- Il ne parvient pas à renoncer aux injections ou en cas de comorbidité psychiatrique importante.

### **(2) Induction du traitement**

Il doit être initié dès que le patient ressent les premiers signes de sevrage (environ 8 à 48 heures après la dernière prise).

### **(3) Phase de stabilisation**

Elle se caractérise par l'arrêt de la consommation des opiacés naturels et une sensation de mieux-être (réduction d'appétence aux opiacés, absence de signes de sevrage).

### **(4) Suivi du patient**

La qualité de l'alliance thérapeutique avec le médecin (régularité aux consultations, qualité de l'échange) est le premier critère d'observance du traitement, avant l'amélioration des paramètres physiques et psychiques. En phase de stabilisation, quatre situations nécessitent une adaptation du TSO : mésusage de la buprénorphine haut dosage, reprise de consommation d'héroïne, consommation associée de benzodiazépines ou d'alcool, troubles psychiatriques.

### **(5) Arrêt progressif du TSO**

Il est d'usage que la dégressivité du traitement soit gérée par le patient. C'est un équivalent de sevrage et, comme pour le sevrage, elle nécessite souvent plusieurs tentatives.

## **2. Consommation en France**

Le nombre de personnes recevant un traitement de substitution par buprénorphine haut dosage (BHD) ou méthadone est estimé, en France, à 180 000 personnes. (34)

La France se distingue de la plupart des autres pays européens par la proportion très majoritaire de prescriptions de BHD. Dans l'union européenne et au Royaume-Uni, près des deux tiers des patients en traitement de substitution reçoivent de la méthadone. La BHD est également le MSO le plus souvent utilisé en Grèce, Suède, République tchèque, en Croatie et à Chypre. L'absence de normalisation des modes de calcul limite la comparabilité des données. (35) Il est cependant certain que la France se situe aujourd'hui parmi les pays européens ayant le plus grand nombre de patients en TSO rapporté à sa population âgée de 15 à 64 ans. Ce haut niveau de diffusion des TSO est lié à l'utilisation de la BHD et à sa large accessibilité permise par sa moindre dangerosité. La France est ainsi le pays de l'Union européenne dans lequel la couverture des TSO (proportion d'usagers d'opioïdes à risque recevant un TSO) estimée à 85 % est la plus élevée. (36)

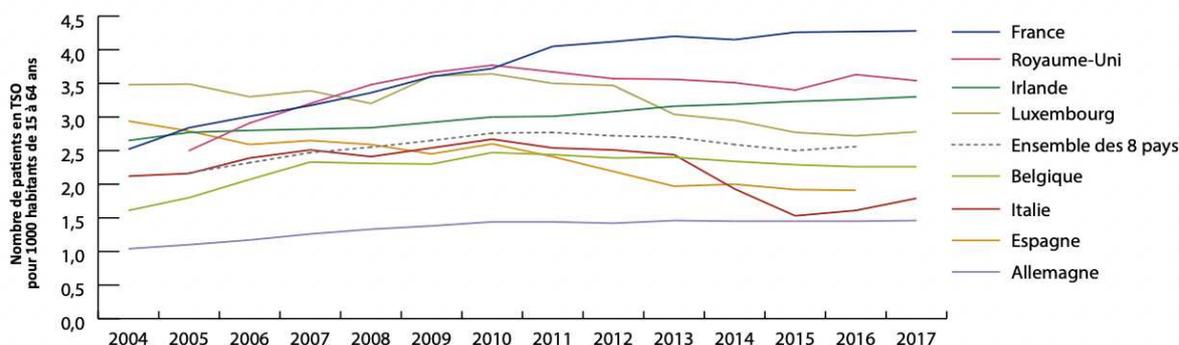


Figure 8 : évolution du nombre de patients en TSO pour 1000 habitants de 15 à 64 ans selon les pays voisins de la France de 2006 à 2017 (37)

En France hexagonale, les dispensations de MSO s'élevaient à 51 doses journalières pour 10000 habitants âgés de 20 à 59 ans par jour (DJ/10 000 hab/j). Ces dispensations sont inégalement réparties sur le territoire variant de 15 dans les Yvelines à 115 DJ/10 000 hab/j dans les Vosges. À l'échelle régionale, les ventes de TSO rapportées à la population sont les plus élevées dans le Grand-Est (en lien avec la plus forte consommation d'opioïdes et notamment d'héroïne rapportée par les CSAPA et les CAARUD dans cette région (38), et la Bourgogne-Franche-Comté. Elles sont les plus faibles en Île-de France et dans les Pays-de-la-Loire.

Entre 2016 et 2019, les dispensations de MSO rapportées à la population ont augmenté de 5% à l'échelle nationale. Les Bouches du Rhône la plus forte hausse (+34%) et l'Essonne connaît la plus forte baisse (-28%). À l'échelle régionale, la plus forte hausse en PACA (+16%) et la plus forte baisse s'observe en Ile-de-France (-7%).

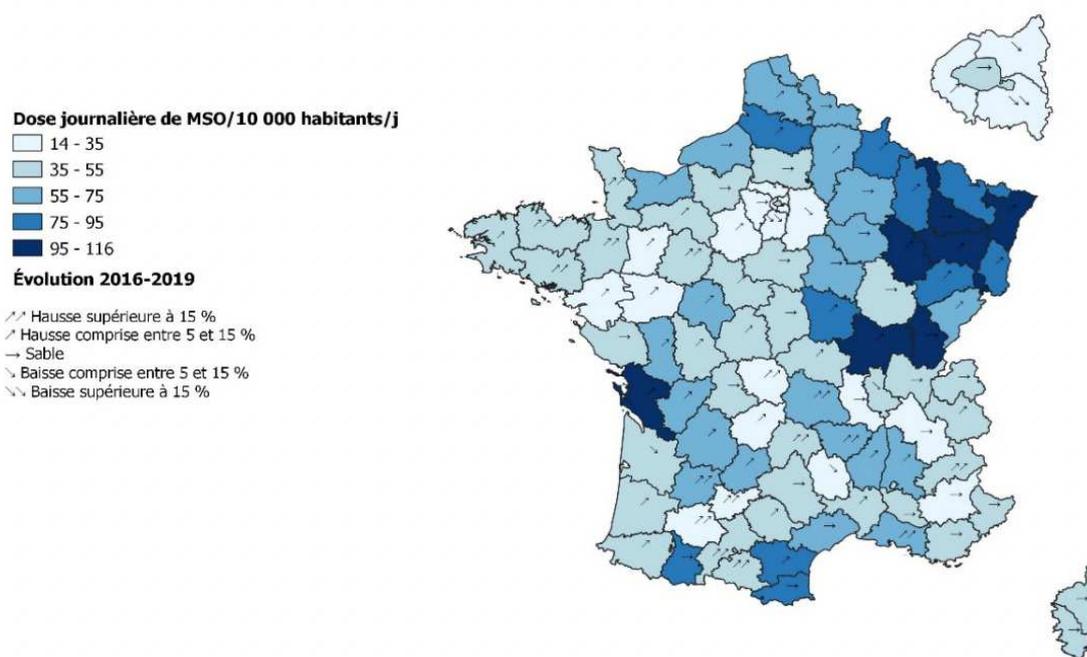


Figure 9 : dispensations de TSO en dose journalière/10 000 habitants âgés de 20 à 59 ans /j selon les départements en 2019 et évolution des délivrances entre 2016 et 2019 (37)

Les données de dispensation des TSO concernent aussi bien les TSO délivrés en ville que ceux délivrés en structures spécialisées (CSAPA) ou à l'hôpital. Exprimée en dose journalière pour 10 000 habitants de 20 à 59 ans par jour, la consommation de BHD s'est stabilisée depuis 2011, tandis que l'augmentation de celle de méthadone se poursuit. La consommation de BHD représente 62% des ventes de MSO en 2019. Cependant, la part de la méthadone dans l'ensemble de la consommation de MSO n'a cessé d'augmenter depuis 1998 pour atteindre 38% en 2019. La méthadone reste principalement délivrée en pharmacie de ville qui comptabilise 82% des quantités dispensées en 2019, le reste étant fourni par les CSAPA ou les hôpitaux.

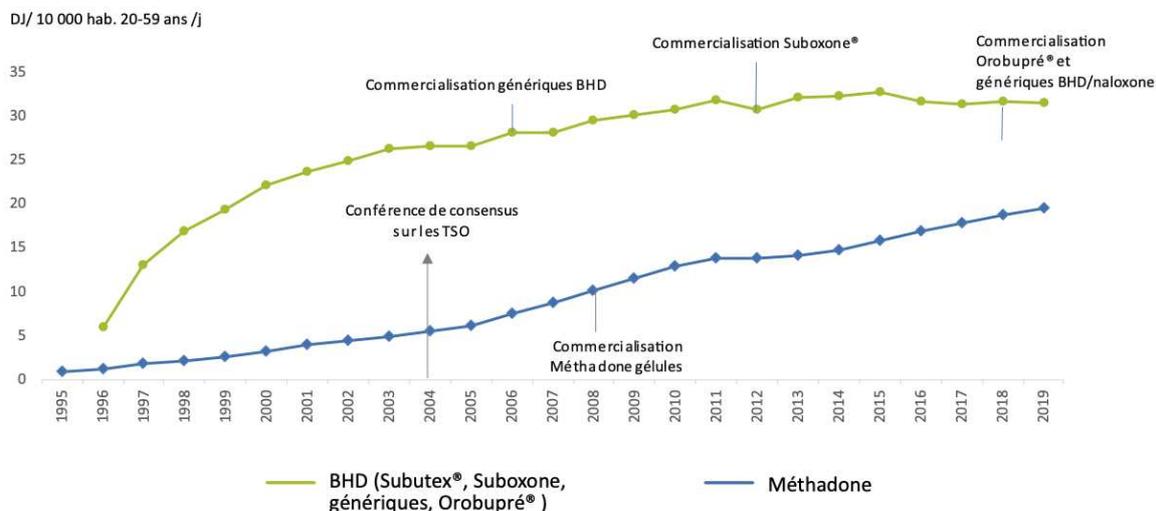


Figure 10 : consommation de BHD et de méthadone de 1995 à 2019 (dose journalière/10000 habitants âgés de 20 à 59 ans/j) (37)

Parmi les personnes suivant un TSO accueillies dans les CSAPA, la majorité des patients (36430 personnes en 2017, nombre stable par rapport à 2016 après une hausse continue de 2010 à 2015) est traitée par méthadone. Le nombre de patients traités par BHD, deux fois moindre (16180), poursuit en 2017 sa baisse débutée en 2015. Les initiations de traitement avec la méthadone sont trois fois plus fréquentes qu'avec la BHD. Pour les traitements par méthadone, la dispensation a lieu au CSAPA pour 51% en 2018 (vs 54% en 2017) des patients contre 21% (vs 27% en 2017) de ceux traités par BHD (celle-ci est alors souvent achetée au préalable en pharmacie d'officine par les patients, alors que les CSAPA se fournissent directement en méthadone). Des prescriptions de sulfate de morphine sont mentionnées par 59 CSAPA en 2016 (contre 34 en 2010). Le nombre de patients concernés par CSAPA représente au total 327 patients en 2017 (contre 256 en 2016 et 130 en 2010).

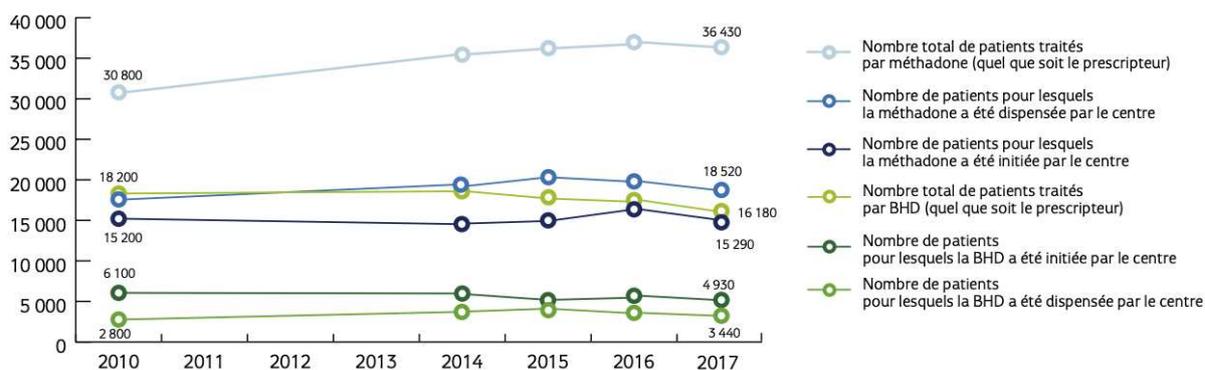


Figure 11 : évolution du nombre de patients traités par MSO pris en charge dans les CSAPA entre 2010 et 2017 (37)

L'usage de méthadone (thérapeutique ou non) continue de progresser au sein de cette population, au détriment de la buprénorphine haut dosage (BHD).

## E. Les traitements d'urgence

### 1. Qu'est-ce que la naloxone ?

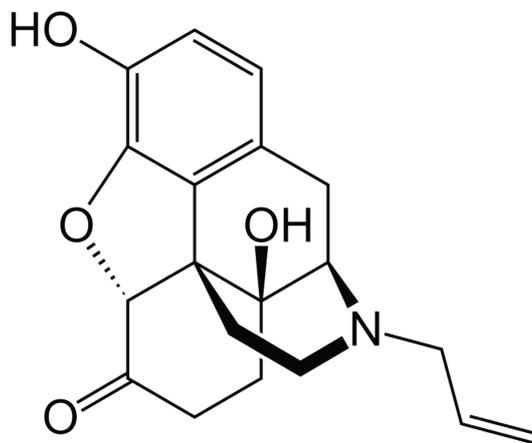


Figure 12 : représentation de Cram de la molécule de naloxone

#### a. Propriétés pharmacodynamiques

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des récepteurs opioïdes qui bloque les effets des morphinomimétiques par compétition pour les mêmes sites de liaison du récepteur. Lorsque la naloxone est administrée chez un sujet ayant reçu un morphinomimétique, elle inhibe ses effets tels que la dépression respiratoire, la sédation, l'analgésie et l'hypotension.

En revanche, administrée chez un patient non exposé aux opioïdes, elle est dépourvue de propriétés pharmacologiques. La durée d'action dépend de l'opioïde responsable du surdosage ainsi que de la dose, de la voie d'administration et de l'intervalle séparant 2 administrations de naloxone.

#### b. Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption

Après administration orale, la naloxone est rapidement absorbée mais un effet de premier passage hépatique important rend cette voie inutilisable.

- Distribution

La naloxone est hautement lipophile et est donc rapidement distribuée, avec un volume de distribution de 5,1 kg/L. On retrouve des concentrations élevées dans le cerveau, les reins, les poumons, le cœur et les muscles squelettiques. Le ratio concentrations cérébrales / concentrations sériques a été estimé à 1,5-4,6, soit approximativement 15 fois celui de la morphine. La présence de naloxone dans le système nerveux central est de courte durée du fait d'une redistribution rapide. La liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est d'environ 50 %.

- Métabolisation

La naloxone subit une importante biotransformation hépatique, principalement par glycuronoconjugaison ; le naloxone-3-glucuronide étant le principal métabolite. Très peu de naloxone est excrétée sous forme inchangée.

- Élimination

Les métabolites sont excrétés principalement dans l'urine, 70% de la dose étant recouvrables en 72 heures. La demi-vie plasmatique est de 1 à 2 heures.

La naloxone a une durée d'action courte. En effet en IV son effet apparait dès 30 secondes à 2 minutes après injection durant 20 à 45 minutes. Ainsi il est primordial de connaître et de se prémunir face au risque de résurgence en surveillant la fonction et la fréquence respiratoire du patient.

## 2. Nalscue®



Figure 13 : présentation Nalscue® - laboratoire Indivior

### a. Indication

Nalscue® 0,9 mg/0,1ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose est indiqué chez l'adulte et l'enfant d'un mois et plus dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. (39)

L'utilisation de Nalscue® 0,9 mg/0,1mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.

### b. Posologie – mode d'administration

La première dose correspond à l'administration de 2 pulvérisations (un pulvérisateur par narine). Si l'état du patient ne s'améliore pas, une deuxième dose, correspondant à 2 autres pulvérisations (un pulvérisateur par narine), doit être administrée 3 à 5 minutes après la première dose.

Une dose de Nalscue® à administrer correspond à 1,8 mg de chlorhydrate de naloxone.

Un pulvérisateur délivre 0,9 mg de chlorhydrate de naloxone contenu dans 0,1 mL. Chaque pulvérisateur doit être utilisé pour une seule narine et ne peut délivrer qu'une seule pulvérisation.

Une boîte contient 4 pulvérisateurs, soit 2 doses.

### c. *Accessibilité*

En juillet 2016 les professionnels de santé sont informés de la mise à disposition précoce de la spécialité Nalscue® 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose, dans le cadre d'une ATU de cohorte. (40) Cette spécialité fut commercialisée par le laboratoire Indivior au prix de 100 euros.

Ce dispositif nasal est alors disponible uniquement sur prescription médicale par :

- Les médecins exerçant en Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA).
- Les médecins d'unité sanitaire en milieu pénitentiaire.
- Les médecins des services d'addictologie.
- Les médecins des services d'accueil des urgences.
- Les médecins de tout autre service bénéficiant de l'intervention d'une équipe de liaison et de soins en addictologie (ELSA) à l'hôpital.

La délivrance est réservée aux pharmaciens en charge de la dispensation dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) :

- Dans les PUI autorisées à rétrocéder.
- Dans les CSAPA gérés par un établissement de santé disposant d'une PUI.
- Dans les CSAPA membres d'un groupement de coopération sanitaire ayant mis en commun une PUI d'un établissement de santé.

*Ce médicament n'est pas disponible dans les pharmacies de ville et le dispositif d'accès au produit mis en place est lourd.*

Une fois le patient inclus, le médecin reçoit alors un numéro d'enregistrement et des codes d'accès attachés à des droits individuels puis doit suivre une formation à l'utilisation de Nalscue®.

Cette ATU de cohorte a permis une mise à disposition précoce de la naloxone à environ 2000 patients entre 2016 et 2018. Dans ce cadre, au moins 30 personnes ont reçu la naloxone dans une situation d'overdose et aucun décès n'a été rapporté chez ces patients. (41)

Le 28 juillet 2017, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est alors octroyée et entre en vigueur le 8 janvier 2018.

*"Dans l'attente de la détermination de son prix et du taux de remboursement, Nalscue® sera disponible sous de nouvelles disposition dites post-ATU", précise l'Agence du médicament dans un point d'information en date du 8 janvier 2018.*

L'entrée en vigueur de cette AMM était la condition à l'application de l'article 69 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2017 permettant la délivrance de kit de prévention contenant de la naloxone dans les CAARUD. A ce titre, Nalscue® peut donc être délivré dans les CAARUD en plus des autres types d'établissements de santé déjà autorisés.

La firme engage alors des discussions avec le CEPS pour obtenir un remboursement et, de ce fait, une possible diffusion en pharmacie d'officine mais Indivior ne s'est pas entendu avec le CEPS. Nalscue® n'est donc toujours pas disponible en pharmacie d'officine et le prix d'acquisition pour les structures hospitalières et associatives a été ramené à 35 euros.

L'absence d'un consensus sur le prix entre le laboratoire et le CEPS n'a pas permis son inscription sur la liste des produits remboursés. **Le laboratoire a décidé de ne plus commercialiser le kit après écoulement du stock (décembre 2020).**

### 3. Prenoxad®



Figure 14 : présentation Prenoxad® - laboratoire Ethypharm

#### a. Indication

Prenoxad® est indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. L'utilisation de Prenoxad® ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale. (42)

#### b. Posologie – mode d'administration

Prenoxad® doit être délivré après formation et évaluation par le formateur de l'aptitude de la personne à administrer la naloxone dans les circonstances appropriées. Dès lors, le formateur doit prendre les mesures nécessaires pour s'assurer que la personne formée comprend parfaitement les indications et l'utilisation de Prenoxad®.

Prenoxad® est injecté par voie intramusculaire. Sa dose initiale est une dose de 0,4 mL. Si l'état du patient ne s'améliore pas, une nouvelle dose doit être administrée 2 à 3 minutes après la précédente. Une seringue contient 5 doses graduées.

Il se présente sous la forme d'une seringue préremplie graduée : chaque graduation correspond à une dose de 0,4 mL. Une seringue contient 5 doses (soit un total de 2 mL de solution).

L'emballage contient deux aiguilles dans le cas où la première serait endommagée.

La seringue préremplie de Prenoxad® est destinée à un patient unique et pour un seul épisode de surdosage.

### *c. Accessibilité*

L'ANSM a octroyé une AMM pour la spécialité Prenoxad®, solution injectable en seringue pré-remplie, le 8 août 2018 dans l'indication : « traitement d'urgence des cas de surdosage aux opioïdes dans l'attente des secours chez l'adulte ».

Cette spécialité a reçu un avis favorable de la commission de transparence de l'HAS le 5 décembre 2018. Son inscription à la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux a été publiée au Journal officiel du 2 avril 2019 avec un prix public TTC de 23,16 €. La mise à disposition fut effective le 3 juin 2019.

En conséquence, les officines de ville, les CSAPA selon l'article L. 3411-5 du CSP, les CAARUD et les centres et structures disposant d'équipes mobiles de soins aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion gérés par des organismes à but non lucratif selon l'article L.6325-1 du CSP peuvent délivrer la spécialité Prenoxad®.

Au regard des difficultés fréquentes rencontrées par les usagers d'opioïdes pour s'inscrire dans un parcours de soins, il existe un risque de perte de vue d'usagers particulièrement exposés à un risque de surdose. Ainsi, pour des raisons de santé publique, les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire et les unités sanitaires en milieu pénitentiaire sont autorisés à titre dérogatoire, à délivrer le Prenoxad® pour préparer la sortie des personnes identifiées à risque de surdose aux opioïdes.

Cette délivrance peut se réaliser notamment lors d'hospitalisation suite à l'intervention d'une équipe de liaison et de soins en addictologie (ELSA) dans les établissements qui en bénéficient, lors d'hospitalisation dans un service d'addictologie ou lors d'une prise en charge par les urgences suite à une surdose par opioïdes.

Lorsque le Prenoxad® est délivré par les unités sanitaires en milieu pénitentiaire à des personnes identifiées à risque de surdose aux opioïdes sortant de prison en vue d'une utilisation en ambulatoire (hors milieu pénitentiaire), la spécialité est considérée comme administrée à un patient hospitalisé. Il suit en conséquence le régime de financement correspondant à savoir une prise en charge au titre de la liste des collectivités.

La facturation est établie par l'établissement de santé support de l'unité sanitaire. Les établissements de santé sont invités à procéder à l'inscription de ces deux spécialités, avec mention de leur indication, sur la liste des médicaments et dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement, prévue à l'article R. 6111-10 du CSP (livret thérapeutique).

L'ensemble des kits Prenoxad® délivrés à titre dérogatoire font l'objet d'un suivi, les structures hospitalières doivent transmettre les volumes délivrés pour chaque spécialité aux ARS deux fois par an, au 1er janvier et au 1er juin. (Annexe 1)

## 4. Nyxoid®



Figure 15 : présentation Nyxoid® - laboratoire Mundipharma

### a. Indication

Nyxoid® est destiné à une administration immédiate en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins. Nyxoid® est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus. Nyxoid® ne se substitue pas aux soins d'urgence. (43)

### b. Posologie – mode d'administration

La dose recommandée est de 1,8 mg, administrée dans une narine (un pulvérisateur nasal).

Dans certains cas, des doses supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose maximale appropriée de Nyxoid® est spécifique à la situation. Si l'état du patient ne s'améliore pas, il est recommandé d'administrer une deuxième dose 2 à 3 minutes après. Si l'état du patient s'améliore à la première administration puis rechute en dépression respiratoire, il est recommandé d'administrer immédiatement une deuxième dose. Il convient d'administrer les doses supplémentaires (si disponible) dans l'autre narine et de surveiller l'état du patient jusqu'à l'arrivée des secours. Les services d'urgence peuvent administrer des doses supplémentaires selon les recommandations locales.

Nyxoid® doit être administré dès que possible pour éviter des lésions du système nerveux central ou le décès. Nyxoid® contient seulement une dose, il ne doit donc pas être amorcé ou testé avant son administration.

### c. Accessibilité

Nyxoid® obtient une AMM européenne le 9 novembre 2017. Sa commercialisation débute en France en octobre 2021.

La spécialité Nyxoid® est soumise à une prescription médicale obligatoire, condition fixée par son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. Cette obligation a l'inconvénient d'entraver l'accessibilité de ce médicament, notamment dans les structures de soins accueillant des personnes dépendantes aux opioïdes dans lesquelles il n'y a pas de médecin prescripteur.

Il est agréé aux collectivités et remboursable à 65% (31,40 euros TTC la boîte de 2 flacons).

## 5. Comparaison

	<b>Nalscue®</b>	<b>Prenoxad®</b>	<b>Nyxoid®</b>
<b>Présentation</b>	Solution pour pulvérisation nasale unidose	Seringue pré-remplie pour injection intramusculaire	Solution pour pulvérisation nasale unidose
<b>Composition</b>	Chlorhydrate de naloxone 0,9mg/0,1mL	Chlorhydrate de naloxone 0,91mg/mL (0,4mL par dose)	Chlorhydrate de naloxone 1,8mg/0,1mL
<b>Conditionnement</b>	4 pulvérisateurs (soit 2 doses)	Seringue pré-remplie de 5 doses graduées + 2 aiguilles	2 pulvérisateurs (soit 2 doses)
<b>Indications thérapeutiques</b>	Traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par un structure médicalisée		
<b>Dosage</b>	1 dose = 2 pulvérisations (1 pulvérisateur par narine)	1 dose = 1 graduation de la seringue	1 dose = 1 pulvérisation
<b>Modalité de traitement</b>	1 <sup>ère</sup> dose Si pas d'amélioration, 2 <sup>ème</sup> dose au bout de 3 à 5 minutes (Max : 2 doses)	1 <sup>ère</sup> dose Si pas d'amélioration, nouvelle dose au bout de 2 à 3 minutes (Max : 5 doses)	1 <sup>ère</sup> dose Si pas d'amélioration, 2 <sup>ème</sup> dose au bout de 3 à 5 minutes (Max : 2 doses)
<b>Période de commercialisation</b>	De juillet 2016 à décembre 2020	Depuis février 2019	Depuis octobre 2021

Tableau 3 : comparaison Nalscue® - Prenoxad® - Nyxoid®

	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Nalscue® Nyxoid® (intranasal)</b>	Indication chez l'adulte - et l'enfant ≥ 1 mois (Nalscue®) - et l'adolescent ≥ 14 ans (Nyxoid®)	Cinétique <i>irrégulière ou retardée chez l'enfant</i> <i>modifiée en cas d'encombrement des structures nasales dépendante de l'état des cloisons nasales</i>
	Voie d'administration non invasive	Manipulation technique <i>basculer la tête pour libérer les voies aériennes</i>
	Sécurité du dispositif dose unique prédéfinie	Maximum 2 doses disponibles
<b>Prenoxad® (intramusculaire)</b>		Pas d'indication chez l'enfant
	Facilité d'utilisation <i>Injection à la verticale dans la cuisse ou le bras et à travers les vêtements</i>	Risque infectieux lors de la manipulation <i>risque de se piquer accidentellement</i>
	Fiabilité de la dose biodisponible	Risque d'injecter le contenu en une seule fois
	Jusqu'à 5 doses administrables	Récupération des déchets (seringue, aiguille)

Tableau 4 : avantages – inconvénients Nalscue® - Prenoxad® - Nyxoid®

## II. OBJECTIFS

Plusieurs constats m'ont motivé pour réaliser ce travail.

D'abord le risque de surdosage en opioïdes constitue un véritable enjeu de santé publique, et semble pourtant sous-estimé en France. En effet, le nombre de bénéficiaires de TSO augmente chaque année. En 2017 ce nombre avoisinait les 180 000.

Il s'agit du niveau le plus élevé de prescription de TSO par habitant à l'échelle européenne.

Depuis leur introduction, en 1995, les TSO ont fortement contribué à la réduction des décès par surdose. Cependant, leur risque premier reste celui de décès par surdose, après une période d'arrêt du traitement, à la sortie de prison, lorsque le MSO est pris en dehors d'un suivi médical et chez les sujets naïfs. On estime qu'en 2018, 43 % des décès par surdoses sont imputables au moins en partie aux MSO. En parallèle, nombre de décès en lien avec l'héroïne sont évités grâce à l'utilisation des TSO.

**On estime que dans 70% des cas de surdose, un membre de l'entourage ou un témoin est présent et en capacité d'agir dans l'attente des secours. (5) (6) (7) (8)**

Par ailleurs l'OMS présentait des recommandations claires le 4 novembre 2014 (9) en faveur d'une large accessibilité de la molécule, les autorités sanitaires françaises y ont répondu. Ainsi, les feuilles de routes de la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et celles du Ministère de la Santé se sont donc ajoutées aux circulaires et à l'évaluation très positive du Prenoxad® par la Haute Autorité de Santé.

Au cours de l'année 2021, 268 patients ont été hospitalisés dans notre clinique d'addictologie, la file active du CSAPA comptait 441 patients, dont 104 suivis pour TSO.

Néanmoins, nous avons constaté qu'au cours de l'année 2020 seulement 14 kits de naloxone ont été délivrés par l'établissement.

Au regard des nouvelles missions décrites dans le CSP pour les pharmacies à usage intérieur et du développement de la pharmacie clinique il me paraissait primordial de participer à la mise en place d'actions d'éducation thérapeutique auprès de ces patients.

Pour rappel au cours de l'étude (mai 2021-octobre 2021), seul le Prenoxad® était commercialisé au niveau national.

Ainsi mon objectif était de mettre en place des actions éducatives ciblées concernant le kit Prenoxad®. Ces actions ayant pour but de promouvoir le bon usage du kit Prenoxad® chez les patients usagers de drogue au sein de notre établissement. De plus, une évaluation de la compréhension a été effectuée afin de relever les points de difficultés que rencontrent les patients et d'en améliorer la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse au sein de notre structure.

### III. PATIENTS ET METHODES

#### A. Présentation de l'EPSM

L'EPSM de l'agglomération lilloise fait partie du GHT psychiatrie Nord-Pas-De-Calais. Il dessert les secteurs de psychiatrie de l'agglomération lilloise et roubaisienne, soit une population totale de 553 373 habitants. (44)

En 2020, la file active globale de l'EPSM de l'agglomération lilloise était de 23 000 patients, avec 90% de la file active suivie en ambulatoire, soit 22 651 patients pris en charge exclusivement en CMP, CATTP, VAD et psychiatrie de liaison.

**En psychiatrie générale, l'EPSM gère 429 lits d'hospitalisation répartis en 8 secteurs adultes (386 180 habitants de plus de 17 ans) et deux intersecteurs :**

- Secteur 59G11 : Villeneuve d'Ascq
- Secteur 59G12 : Roubaix-centre
- Secteur 59G13 : Roubaix-Est, Hem, Lannoy, Lys-lez-Lannoy
- Secteur 59G14 : Roubaix-Ouest, Croix, Wasquehal
- Secteur 59G15 : Wattrelos, Leers
- Secteur 59G22 : Lille-Nord
- Secteur 59G23 : Lille-Sud
- Secteur 59G24 : Lille-Est
- Pôle intersectoriel d'Addictologie
- Pôle intersectoriel d'accueil thérapeutique intersectoriel et d'orientation (Patio)

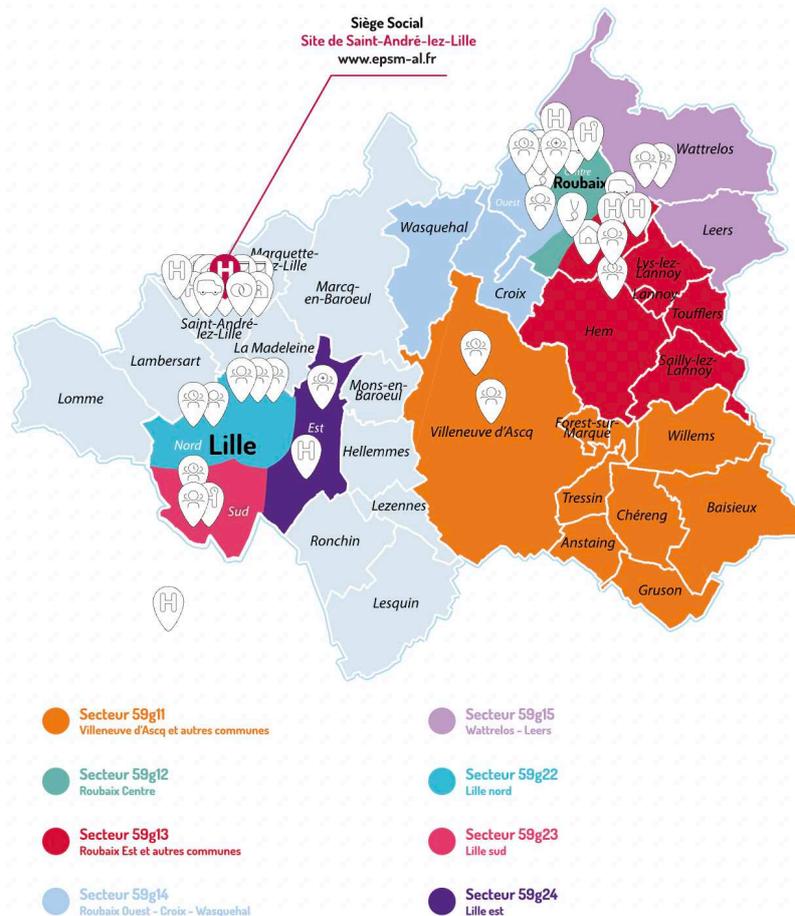


Figure 16 : sectorisation de l'EPSM agglomération lilloise

Le pôle intersectoriel d'Addictologie est composé :

- **De la clinique d'addictologie de Lille, dont le capacitaire est de 20 lits répartis en 2 secteurs (Lewis Carroll et La Croisée), située sur le site de Saint-André lez-Lille.**
- Une équipe hospitalière de liaison et de soins en addictologie (EHLSA), située sur le site de Saint-André lez-Lille.
- Un hôpital de jour d'addictologie de 10 places, situé sur le site de Saint-André lez-Lille.
- **Un centre de soins d'accompagnement et de prévention des addictions (CSAPA) situé 19 avenue Kennedy à Lille.**

En 2021, 248 patients ont été hospitalisés à la clinique d'addictologie. Le CSAPA compte une file active de 441 patients dont 104 suivis pour TSO.

Le CSAPA est composé en 3 centres répartis sur le territoire :

- **Le centre Boris Vian : centre de consultations polyvalentes**

Il s'agit d'un lieu d'accueil, d'informations et de soins qui reçoit les personnes consommatrices de produits licites ou illicites, mais également leur famille, les proches et toute personne désireuse d'être informée et écoutée à ce sujet. Le public peut venir de sa propre initiative, orienté par un professionnel de santé ou par une structure sociale, médico-sociale ou sanitaire mais aussi dans le cadre de mesure de justice. La prise en charge consiste en des consultations d'information, d'évaluation et d'accompagnement. Elles sont réalisées par une équipe pluridisciplinaire constituée d'addictologues, de psychiatre, de médecins généralistes, d'infirmiers, de psychologues, d'assistantes sociales et de secrétaires.

*Ouverture de 9h30 à 17h30*

- **Le centre Vernon Sullivan : consultations pour jeunes consommateurs**

Son activité s'inscrit dans le dispositif des consultations des jeunes consommateurs de cannabis, alcool, tabac et autres substances psychoactives. Les professionnels assurent l'information et l'évaluation de la consommation et proposent, le cas échéant, une prise en charge spécifique.

*Ouverture de 9h30 à 17h30*

- **Le centre TSO : centre de délivrance de traitement de substitution aux opiacés (TSO : Méthadone, Buprénorphine, Buprénorphine/Naloxone)**

Lorsque l'induction est proposée, dans un premier temps le patient doit venir au centre tous les jours pour prendre son traitement. Le passage s'espacera ensuite (tous les 2 jours, 2 fois par semaine, 1 fois par semaine). Dans certains cas, une hospitalisation de courte durée peut être proposée pour l'instauration du traitement.

*Ouverture de 8h à 14h30*

## **B. Modalités de l'étude**

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique réalisée sur une période de 6 mois, de mai à octobre 2021. Notre recherche cible les patients hospitalisés à la clinique d'addictologie ou suivis au CSAPA, en phase d'induction de méthadone, ou consommateurs d'opioïdes sortant de prison, ou présentant un antécédent récent de surdose d'opioïdes.

## **1. Chronologie du projet**

Tout d'abord mon projet de thèse a été présenté à la COMEDIMS de l'établissement et soumis pour validation au Dr. Vosgien, médecin responsable du pôle addictologie de l'EPSM agglomération lilloise, fin avril 2021. Une réunion a eu lieu au centre Boris Vian afin de présenter mon projet à toute l'équipe du CSAPA de l'EPSM le jeudi 6 mai 2021.

J'ai ensuite rassemblé toutes les données sur le Prenoxad® et ai été formé à l'utilisation du Kit Prenoxad® par le délégué scientifique régional du laboratoire Ethypharm. Par la suite, j'ai élaboré une grille d'évaluation (Annexe 2) à l'aide de la grille d'évaluation de formation fournie par le laboratoire Ethypharm (Annexe 3) et des conseils de l'équipe du CSAPA.

**Le premier entretien a eu lieu le lundi 17 mai 2021. L'étude s'est achevée le vendredi 15 octobre 2021.**

**Ainsi parmi les kits de surdosage en opioïdes, seul le kit Prenoxad® était commercialisé lors de notre étude.**

## **2. Critères d'inclusion**

Les patients retenus sont les patients suivis au sein du CSAPA ou hospitalisés au sein de la clinique d'addictologie de l'EPSM agglomération lilloise.

Les critères d'inclusion ont été choisis selon les recommandations de la DGS (11):

- Les personnes devenues moins tolérantes aux opioïdes : usagers sortant de prison, sortant de sevrage (hospitalier ou ambulatoire), à l'arrêt d'un traitement de substitution aux opiacés.
- Les patients traités par méthadone au stade d'initiation du traitement.
- Les usagers d'opioïdes avec des antécédents récents de surdose, hospitalisés ou vus aux urgences pour une surdose d'opioïdes.

Pour ce travail j'étais mis à disposition par la PUI sur le site du CSAPA deux demi-journées par semaine.

Durant les 3 premiers mois de l'étude (mai-juillet), je me rendais sur le site les lundis et jeudis matin. A partir du mois d'août nous avons décidé de modifier les matinées aux mardis et vendredis matin. Ceci afin de pouvoir inclure davantage de patients. En effet certains patients sont suivis de manière bihebdomadaire ou hebdomadaire.

## **3. Déroulement d'un entretien**

Tout d'abord, lorsque l'entretien avait lieu lors d'une hospitalisation, la formation était réalisée en fin d'hospitalisation, idéalement avec l'entourage du patient, une fois le patient stabilisé. Il était alors davantage apte à assimiler une formation. Les documents informatifs ainsi que la carte patient (Annexes 4 et 5) étaient laissés en chambre contrairement au kit qui était remis au patient lors de sa sortie.

Au CSAPA l'entretien avait lieu au centre TSO à la suite de la délivrance de méthadone. Lorsqu'un patient présentait les critères d'inclusion, je lui expliquais les démarches de l'étude et de l'intérêt du kit Prenoxad. Si j'obtenais l'accord du patient, l'entretien était réalisé dans un bureau joint à la salle de délivrance de TSO.

Je réalisais l'entretien éducationnel seul avec le patient.

La première partie de l'entretien, d'une durée de 15 minutes, était consacrée à la formation du patient. Pour cela je m'appuyais sur le livret informatif fourni par le laboratoire Ethypharm et d'un kit de démonstration. De nombreux patients en induction présentaient encore des signes de craving le temps que le TSO soit assimilé par l'organisme. C'est pourquoi j'ai volontairement écarté l'utilisation de vidéos de formation du laboratoire Ethypharm. La capacité de concentration des patients étant limitée par le sevrage.

La deuxième partie de l'entretien était consacrée à l'évaluation des connaissances. Je reprenais point par point les questions de ma grille d'évaluation et mettais en application le patient pour certains items (préparation du matériel d'injection).

Enfin la fin de l'entretien était consacrée à la remise au patient de sa carte patient, des documents informatifs, et de l'importance de former et remettre les documents informatifs à son entourage.

#### **4. Données patients récoltées – RGPD**

Plusieurs données ont été récoltées, et ce, toujours dans le respect des Règles Générales sur la Protection des Données (RGPD).

Un avis a été pris auprès de notre responsable de la sécurité du système d'information délégué à la protection des données de notre GHT par échanges téléphoniques et mails.

Notre façon de travailler sur les données patients a ainsi été validée en amont.

Il s'agit d'une étude correspondant à la méthodologie de référence MR-004.

Le consentement et la signature du patient ont été obtenus de manière manuscrite sur chaque questionnaire d'évaluation.

Ainsi, à partir du logiciel ProGdis®, ont été relevés les données épidémiologiques (âge, sexe) ainsi que les antécédents médicaux.

Ces données ont été enregistrées dans un fichier Excel (Microsoft Office 2010®) sur un ordinateur professionnel du centre TSO, protégé par un mot de passe. Seuls les initiales et le sexe étaient inscrits sur ce fichier afin d'anonymiser les données.

Enfin les résultats des questionnaires d'évaluation ainsi que les prescriptions étaient stockés dans une pochette située dans un tiroir fermé à clé, dans le bureau du centre TSO consacré aux entretiens de formation Prenoxad®.

## IV. RESULTATS

### A. Échantillon

L'étude s'est déroulée du 10 mai 2021 au 15 octobre 2021 et a permis de réaliser 20 entretiens formatifs suivis d'une évaluation.

Au total, sur 28 patients retenus selon les critères d'inclusion :

- 20 ont accepté la formation et la délivrance du kit Prenoxad®
- 5 ont refusé
- 2 avaient reçu préalablement un kit Prenoxad® suite à leur sortie de prison.
- Enfin un patient a été exclu car la barrière de la langue était trop importante pour estimer un score fiable lors de l'évaluation.

Parmi les 20 sujets ayant accepté de participer à l'étude, nous comptons 16 hommes et 4 femmes. L'âge moyen est de 37,9 ans, le sujet le plus jeune était âgé de 23 ans et le plus âgé avait 49 ans.

100% des sujets avaient pour antécédent une consommation d'héroïne.

4 patients sur 28, dont 2 ayants reçus préalablement un kit Prenoxad® suite à leur sortie de prison, connaissaient déjà l'existence du kit Prenoxad®.

### B. Nombre d'entretiens Prenoxad® réalisés

Au cours de l'année 2020, 14 kits Prenoxad® ont été délivrés par le CSAPA Boris Vian. Durant l'année 2021, 30 kits ont été délivrés. Enfin, pendant le premier semestre 2022, 6 kits ont été délivrés.

De mai 2021 à octobre 2021, 22 kits ont été délivrés par le CSAPA Boris Vian. Parmi ces 22 délivrances, 20 ont été incluses dans l'étude. Les deux autres délivrances, réalisées au cours du mois de mai 2021, ont été exclues de l'étude car la formation ainsi que la délivrance ont été réalisées par un infirmier du CSAPA Boris Vian.

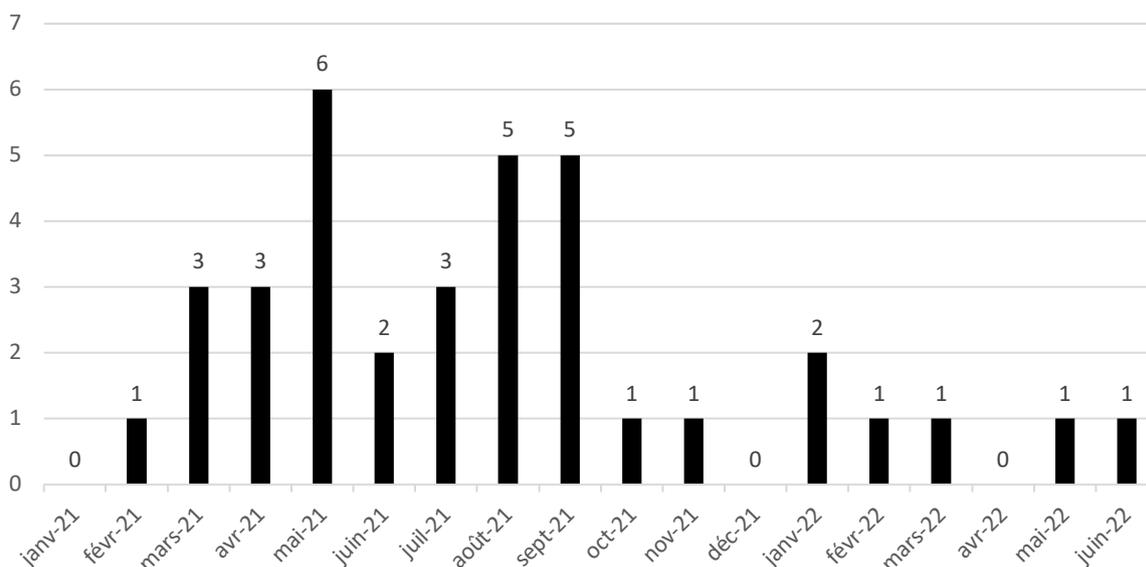


Figure 17 : évolution du nombre d'entretien réalisé en fonction du mois depuis 2021

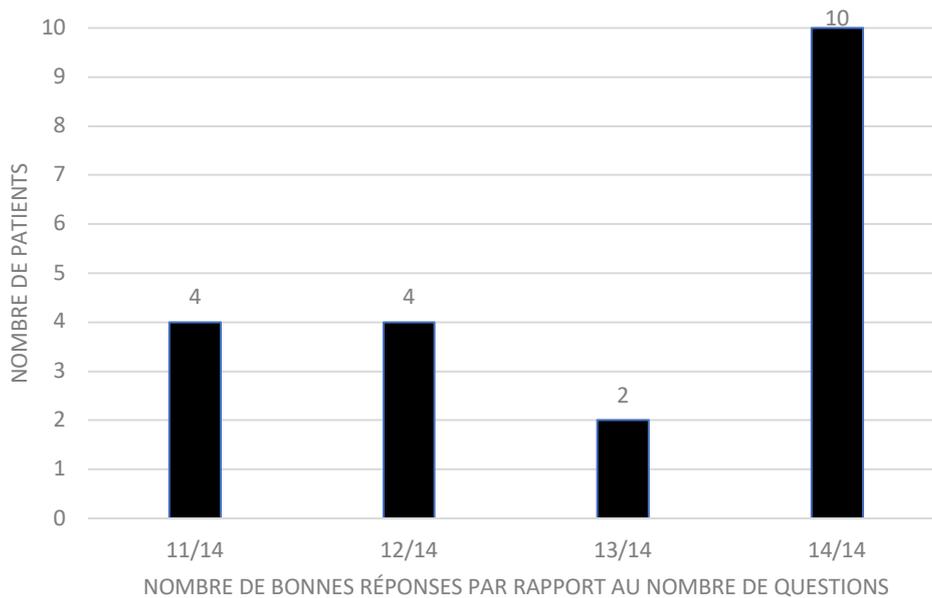
## C. Score questionnaire

### 1. Score général

Sur un nombre total de 14 questions au terme de la formation :

- 10 patients (50%) ont restitué toutes les bonnes réponses.
- 2 patients (10%) ont effectué une erreur.
- 4 patients (20%) ont effectué deux erreurs.
- 4 patients (20%) ont effectué trois erreurs.

Aucun patient n'a réalisé plus de 3 mauvaises réponses sur les 14 questions que composent l'évaluation.



*Figure 18 : évolution du nombre de patients en fonction du nombre de bonnes réponses obtenues au questionnaire général*

### 2. Score : effets et intérêts du Prenoxad®

Concernant la connaissance de l'intérêt du Prenoxad®, seul un patient (5%) n'a pu restituer l'intérêt du Prenoxad®. Ce dernier pensait qu'il s'agissait d'un traitement d'urgence pour la cocaïne. Cependant tous les sujets ont su restituer les signes de surdosage (myosis, pâleur, lèvres bleues, présence éventuelle du matériel d'injection dans l'environnement de la victime).

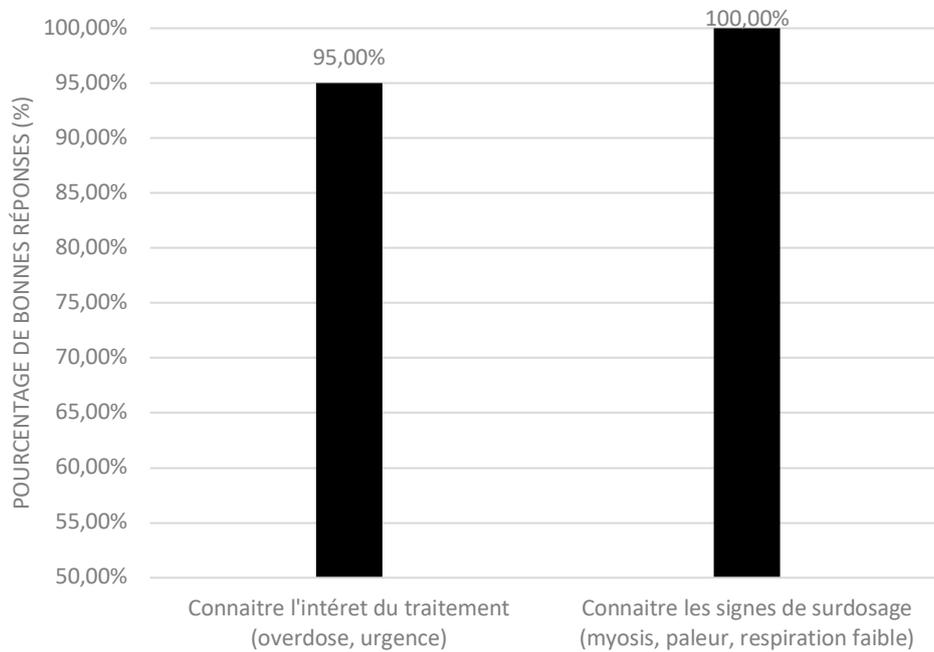


Figure 19 : pourcentage de bonnes réponses obtenu dans la catégorie « effets et intérêts du Prenoxad® »

### 3. Score : préparation du matériel d'injection

Concernant la préparation du matériel d'injection, 4 patients (20%) n'ont pas eu le réflexe d'appeler immédiatement les secours en premier lieu (15 ou 112). Tous les patients (100%) ont correctement su ouvrir le kit en tournant le kit afin de rompre les scellés. Enfin 5 patients (25%) ont enlevé le capuchon de l'aiguille avant d'assembler cette dernière sur la seringue.

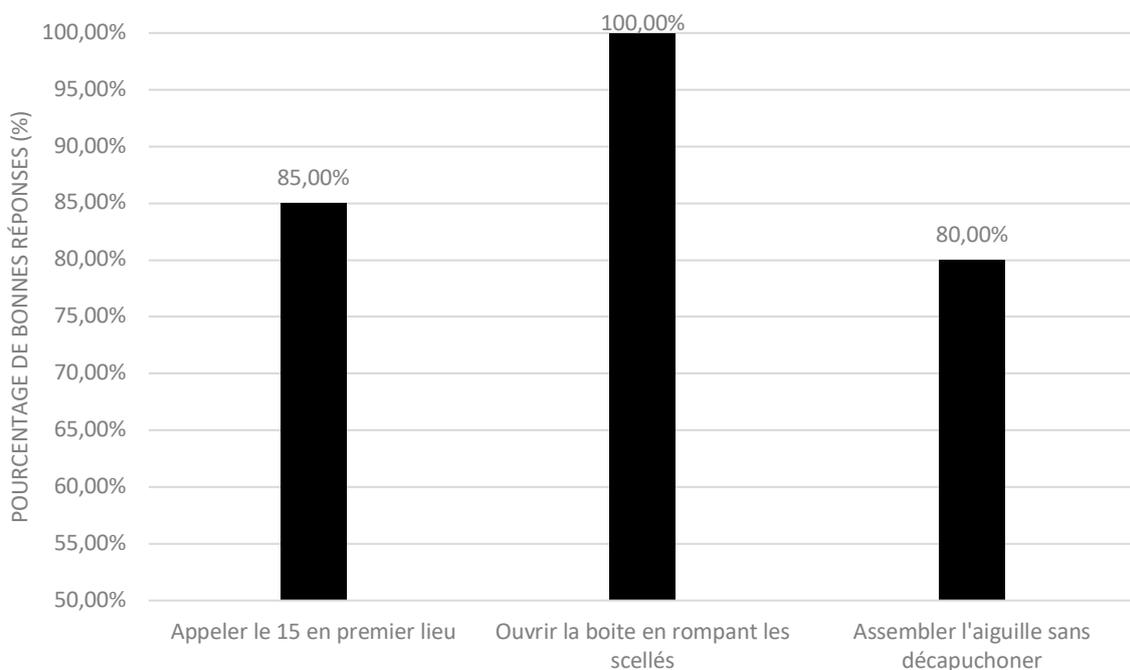


Figure 20 : pourcentage de bonnes réponses obtenu dans la catégorie « préparation du matériel d'injection »

#### 4. Score : injection du produit

Le système de graduation a été assimilé par tous les patients (1 dose = 0,4mL jusqu'à la première ligne noire sur l'aiguille). L'injection était correctement réalisée dans 100% des cas (c'est-à-dire à 90° dans le muscle extérieur de la cuisse ou du haut du bras, à travers les vêtements si nécessaire). 5 patients (25%) ont oublié de noter l'heure d'administration suite à l'injection. Tous les sujets ont assimilé le délai de 2 à 3 minutes avant de ré-administrer une dose si l'état du patient ne s'améliore pas.

Enfin, en cas de changement d'aiguille, si l'aiguille est endommagée lors de l'ouverture de son emballage, qu'elle tombe au sol au moment de l'ouverture du capuchon ou se casse lors de l'administration, 8 patients (40%) ont remis le capuchon sur l'aiguille si changement de cette dernière.

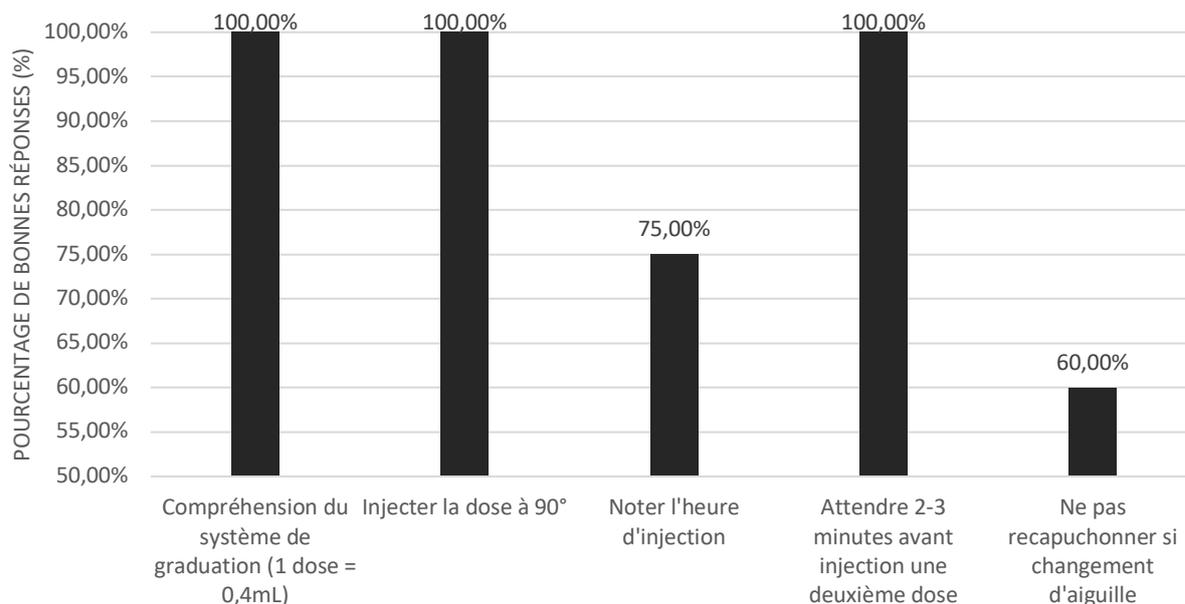
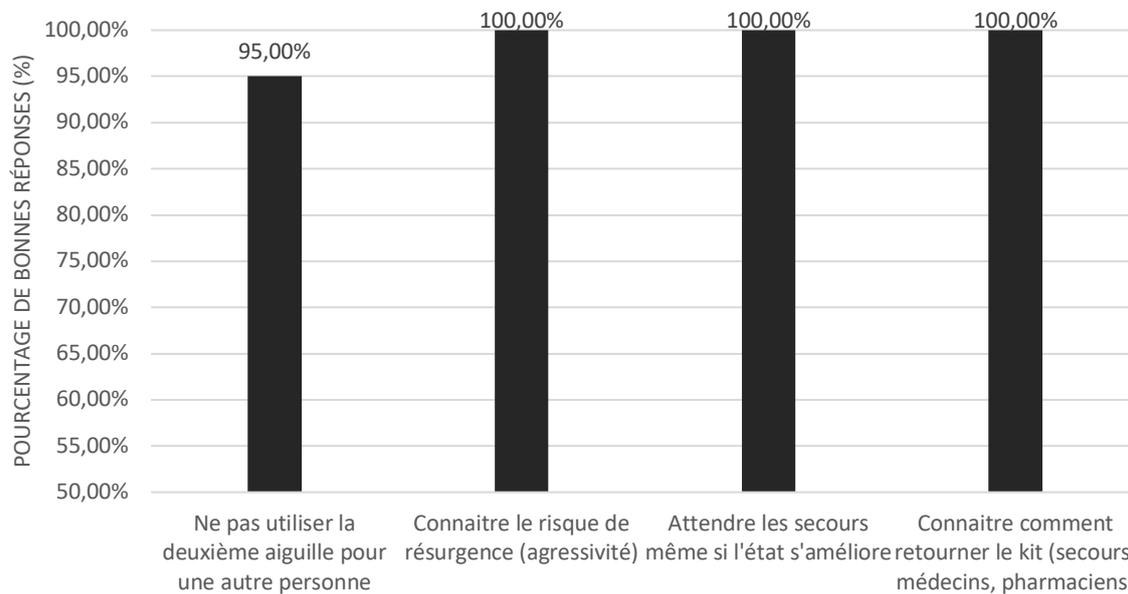


Figure 21 : pourcentage de bonnes réponses obtenu dans la catégorie « injection du produit »

#### 5. Score : hygiène et mesures sécuritaires

Concernant l'utilité de la deuxième aiguille, un patient (5%) a répondu que cette dernière servait à administrer une seconde dose pour une deuxième victime, contrairement à ce que préconise le laboratoire Ethypharm. Tous les patients ont su resituer le risque de résurgence et le fait de rester proche de la victime en attendant les secours, même si son état s'améliore. Enfin tous les patients ont correctement assimilé le fait de ne pas jeter le kit dans une poubelle mais de le remettre aux secours ou ultérieurement au CSAPA ou à une pharmacie.



*Figure 22 : pourcentage de bonnes réponses obtenu dans la catégorie « hygiène et mesures sécuritaires »*

## **D. Suivi**

A ce jour aucun patient n'a rapporté de cas d'utilisation d'un kit Prenoxad® délivré lors de l'étude. (Annexes 6 et 7)

## V. DISCUSSION

### A. Nombre d'entretiens réalisés

#### 1. Avantages

L'étude a permis de réaliser 20 entretiens formatifs sur une période de 6 mois. Le nombre de délivrance de kit Prenoxad® au sein du CSAPA a ainsi été doublé en 2021 par rapport à l'année 2020. En effet, 30 kits ont été délivrés sur l'année 2021 alors que seulement 14 kits avaient été délivrés au cours de l'année 2020. Cependant ce nombre semble retomber en 2022. Au cours du premier semestre 2022, seulement 6 kits ont été délivrés.

#### 2. Limites

Néanmoins, bien que ces chiffres soient un succès au vu du nombre de délivrances par rapport aux années précédentes, le nombre d'entretiens réalisés reste faible d'un point de vue statistique.

Plusieurs facteurs en sont responsables :

- Tout d'abord, la distance entre la PUI et le site du CSAPA. En effet le CSAPA est implanté au cœur de Lille, il m'était impossible de me rendre sur le site immédiatement si un nouveau patient, présentant les critères d'inclusion, se présentait.
- Ainsi j'ai été mis à disposition par la PUI sur le site du CSAPA deux demi-journées par semaine.

De plus, le fait de réaliser les entretiens de formation suite à la délivrance de TSO peut être considéré comme un biais. En effet, certains patients présentaient des signes de craving (le temps que le TSO soit assimilé par l'organisme). Pour autant, nous avons préféré choisir ce moment plutôt qu'une rencontre faisant suite aux consultations médicales, car ces dernières sont moins régulières et les patients se montrent moins ponctuels lors des consultations médicales que lors de leur créneau consacré à la délivrance de TSO.

### B. Utilisation du kit Prenoxad®

#### 1. Avantages

##### a. *Facilité d'utilisation*

Au vu des résultats, nous pouvons considérer que l'utilisation et les fonctions du kit font l'objet d'une très bonne compréhension auprès de notre échantillon.

En effet 50% des patients ont été capables de restituer toutes les bonnes réponses. Aucun patient n'a réalisé plus de 3 erreurs sur 14 questions.

Le score global moyen est de 12,9/14 soit 92% de bonnes réponses.

- Concernant la connaissance sur « l'effet de la naloxone et son utilité » nous obtenons un score général de 97,5% de bonnes réponses.
- Concernant « la préparation du matériel d'injection » nous obtenons un score général de 88,3% de bonnes réponses.
- Concernant « l'injection du produit » nous obtenons un score général de 87% de bonnes réponses.

- Enfin, concernant le score global de la « hygiène et mesures sécuritaires » nous obtenons un score général 98,8% de bonnes réponses.

De plus, la présence du livret, remis avec le kit, a permis au patient d'expliquer et de former son entourage. Il est primordial d'insister, lors de la délivrance, pour que le patient transmette le livret informatif à son entourage. En effet, dans 70% des cas d'overdose, un membre de l'entourage ou un témoin est présent et est en capacité d'agir dans l'attente des secours. (5) (6) (7) (8)

### ***b. Prix***

Le prix du kit Prenoxad® est de 23,16€ TTC. Il s'agit d'un point positif car il reste à ce jour le traitement d'urgence de surdosage en opioïde le plus abordable (31,40€ TTC pour le kit Nyxoid®).

### ***c. Prescription médicale non obligatoire***

De plus contrairement au Nyxoid®, le kit Prenoxad® n'est pas soumis à une prescription médicale obligatoire, il peut ainsi être délivré par une pharmacie d'officine (non remboursé dans ce cas) ou dans les structures de soins accueillant des personnes dépendantes aux opioïdes dans lesquelles il n'y a pas de médecin prescripteur.

## **2. Inconvénients**

### ***a. Absence de sécurité concernant les doses à administrer***

L'injection du produit est correctement assimilée. En effet nous obtenons un score général de 87% de bonnes réponses dans la catégorie « injection du produit ». Le système de graduation ainsi que la technique d'injection sont assimilés par tous les patients. De plus tous les sujets ont assimilé le délai de 2 à 3 minutes avant de ré-administrer une dose si l'état du patient ne s'améliore pas.

Néanmoins le fait qu'il n'y ait aucune sécurité concernant les doses à administrer peut être considérée comme un inconvénient. En effet deux conséquences pourraient faire suite à une administration des 5 doses en une seule fois :

- L'administration de 5 doses simultanément entraîneraient un risque de résurgence brutal pour le patient
- De plus, si la victime retombe en overdose, le fait de ne plus avoir de dose disponible entraîne une perte de chance importante pour le patient.

### ***b. Risque AES majeur***

8 patients (40%) ont remis le capuchon sur l'aiguille en cas de changement d'aiguille. Pour rappel ce changement d'aiguille intervient en cas d'endommagement de cette dernière. Le risque est qu'elle se torde lors de l'ouverture de son emballage, tombe au sol au moment de l'ouverture du capuchon ou se casse lors de l'administration en piquant au travers du contenu des poches, par exemple téléphone, portefeuille.

**Ainsi le score général le plus faible de notre étude concerne le fait que 40% des patients recapuchonnent l'aiguille en cas de changement de cette dernière.**

De plus 20% des patients ont voulu enlever le capuchon de l'aiguille lors de la mise en place sur la seringue.

Il s'agit ainsi d'un risque majeur compte-tenu du fort taux de contamination du VIH et des virus VHB/VHC chez les UD. L'enquête Coquelicot, menée par l'Institut de veille sanitaire, confirme cette tendance en montrant que 44 % des usagers sont infectés. (45)

**Au sein de la population des UD, le VIH et le VHC se transmettent surtout par le partage de seringues.**

**La séroprévalence globale du VIH est de 10% [7-12], celle du VHC atteint 44% [39-48] et augmente avec l'âge. (Figure 24) (45)**

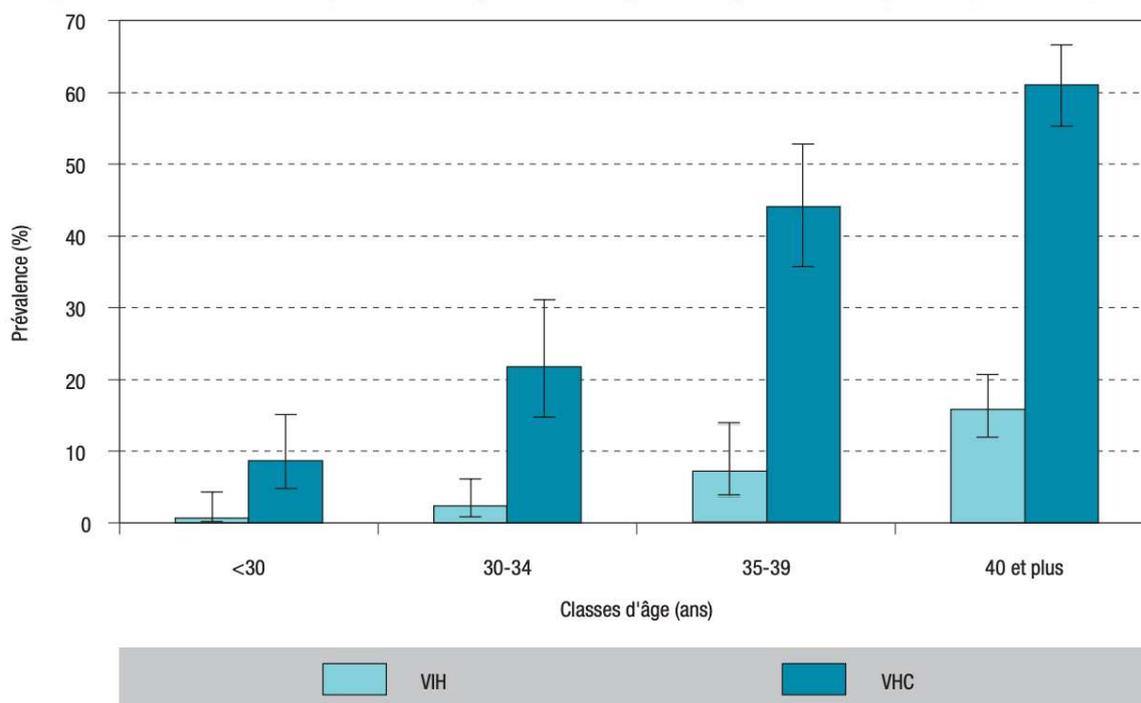


Figure 23 : séroprévalence du VIH et du VHC par classes d'âge chez les usagers de drogues testés. Enquête Coquelicot 2011, France

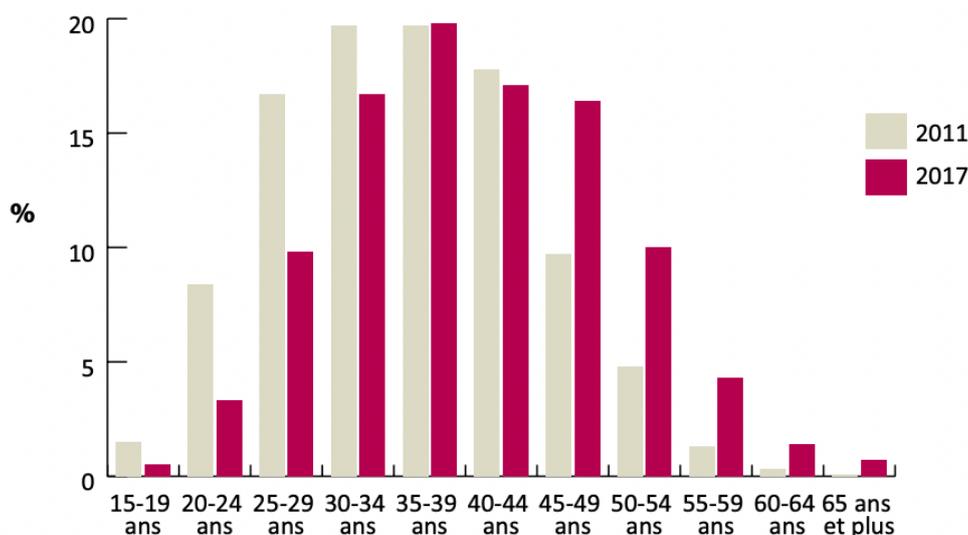


Figure 24 : évolution de la répartition par classe d'âge des bénéficiaires de MSO remboursés en ville entre 2011 et 2017

En parallèle de l'augmentation de la séroprévalence du VIH et du VHC avec l'âge nous observons un vieillissement de la population traitées par MSO (figure 25). En effet, en 2017, l'âge moyen des bénéficiaires d'un MSO est de 40,6 ans. Les personnes bénéficiaires d'une prescription de BHD sont d'un âge moyen plus élevé que les bénéficiaires de méthadone (41,8 ans vs 38,3 ans). Les hommes sont aussi en moyenne plus âgés que les femmes (41,0 ans vs 39,2 ans) en 2016. La population bénéficiaire d'un MSO a vieilli de 4,3 ans entre 2011 et 2017, soit plus d'un semestre chaque année. L'âge des personnes débutant un traitement après un infléchissement en 2016 poursuit son augmentation et s'établit à 39,8 ans en 2017 vs 31,6 ans en 2011. En 2017, les personnes de moins de 35 ans représentent moins du tiers des bénéficiaires de MSO en ville contre une petite moitié en 2011. La part des 35-44 ans est, elle, stable à plus du tiers, alors que celle des 45 ans et plus a doublé entre 2001 et 2017 passant de 16% à 33% des patients traités par MSO (figure 25). Le vieillissement des bénéficiaires de MSO s'explique d'abord par la poursuite du traitement au long cours pour une partie des patients, mais aussi par l'initiation des traitements à un âge plus élevé. (37)

- **VIH**

S'agissant tout d'abord de la contamination au VIH, bien que la tendance soit plutôt encourageante, cette dernière ralentit. La France rejoint, à cet égard, la grande majorité des pays européens. La prévalence du VIH chez les UD par voie intraveineuse, qui était de l'ordre de 40% dans les années 1990 et qui a fait une dizaine de milliers de morts durant cette décennie, est aujourd'hui de l'ordre de 10%.

La politique de réduction des risques, et notamment le programme d'échange des seringues, a en effet permis d'améliorer les conditions d'hygiène dans lesquelles les UD s'administrent leurs produits.

Pourtant, et même si les UD représentent un pourcentage infime des personnes infectées par le VIH, il demeure des motifs d'inquiétude. Tout d'abord, les UD restent dix-huit fois plus exposés que la population générale à la contamination, tandis que 90% des personnes atteintes par le VIH sont également porteuses du VHC. (46)

- **Hépatites**

Les hépatites affectent très largement les UD administrant leurs produits par voie intraveineuse, ces maladies sont aujourd'hui un enjeu de santé publique plus important pour ces populations que le VIH.

S'agissant de l'hépatite C, les nouvelles contaminations sont essentiellement liées à l'usage de drogues, tandis que les niveaux de prévalence sont très élevés, de l'ordre de 44% des UD par voie intraveineuse. (45)

Le taux de contamination des UD à l'hépatite B est moins élevé : ainsi, environ 1,5% des UD sont porteurs chroniques du VHB. Ce taux reste toutefois supérieur à la prévalence de la maladie dans la population générale, où il est inférieur à 1%. (47) (48)

**Ainsi au regard de ces données il s'avère primordial d'insister sur la prévention du risque infectieux lors de la formation de l'utilisation kit Prenoxad®.**

## **C. Rôle du pharmacien**

### **1. Avantages**

La mise en place de ces entretiens démontre l'intérêt d'avoir un pharmacien présent au sein du CSAPA. En effet notre étude a permis de doubler le nombre de délivrance en 2021 par rapport à l'année 2020.

La présence de l'interne en pharmacie a également permis d'aider à la coordination et à l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse du patient. Plus exactement, cela a permis de vérifier que tous les patients présentant les critères d'inclusion recevaient un entretien formatif.

Personnellement j'ai beaucoup appris sur le relationnel avec les médecins mais surtout avec les usagers de drogues. En effet les entretiens de patient souffrant d'addiction sont différents des entretiens que j'avais l'habitude de mener en tant qu'interne en pharmacie. J'ai appris au cours de ces entretiens à établir une relation à la fois professionnelle, empathique et authentique.

L'absence de jugement est primordiale, il est important de rester neutre face aux graves difficultés que rencontrent les UD. Par ailleurs l'équipe du CSAPA m'a très bien accompagné vis-à-vis de la compréhension du patient UD. En effet je réalisais la dispensation de TSO avec l'équipe du CSAPA lorsque je n'avais pas d'entretien à réaliser.

De plus je pense que ma patience fut un atout lors de ce travail. En effet l'addictologie peut parfois être démotivante, on se retrouve parfois impuissant face aux graves pathologies des UD, avec l'impression que les patients stagnent. Certains rechutaient ou abandonnaient le parcours de soin parfois peu de temps après notre entretien.

Je pense qu'une personne dépendante n'est pas que dépendante au produit. Elle se manifeste aussi dans d'autres domaines de sa personnalité, la dépendance ne s'éradique pas elle fait partie du fonctionnement psychique du patient.

Ainsi ce travail m'a convaincu que les actions éducatives ciblées au sein de cette population sont plus que nécessaires. Il était de mon rôle en tant qu'interne en pharmacie de participer à la sécurisation de l'utilisation du kit Prenoxad®.

### **2. Limites**

#### ***a. Chronophage***

Les séances d'éducation thérapeutique sont très chronophages. En effet en moyenne la durée d'un entretien était de 30 minutes. Ainsi un pharmacien ne peut être détaché tous les jours pour cette activité. Au cours de l'année 2022 la PUI n'a pas pu mettre à disposition du CSAPA un autre interne deux demi-journées par semaine, ainsi nous avons constaté une baisse du nombre de délivrance (6 au cours du premier semestre 2022).

Ainsi au sein de notre établissement une des perspectives serait de confier ces entretiens éducatifs à un infirmier de pratique avancée.

Née de la loi de 2016 relative à la modernisation de notre système de santé, la nouvelle profession d'infirmiers de pratique avancée (IPA) vient améliorer l'accès aux soins et les

parcours des patients, dans un contexte où la démographie médicale est en baisse et où les malades chroniques sont de plus en plus nombreux.

Cette mesure est basée sur la montée en compétences, d’infirmiers diplômés d’état (IDE) vers le diplôme d’état d’IPA. La 1<sup>ère</sup> promotion d’IPA est sortie en 2019 et l’on en attend environ 5000 d’ici 2024. (49)

Concrètement, le rôle des IPA est d’assurer le suivi de patients en coordination avec le médecin. Ainsi comme le précise le Code de la santé publique, l’IPA : « est compétent pour conduire un entretien avec le patient qui lui est confié, effectuer une anamnèse de sa situation et procéder à son examen clinique. ».

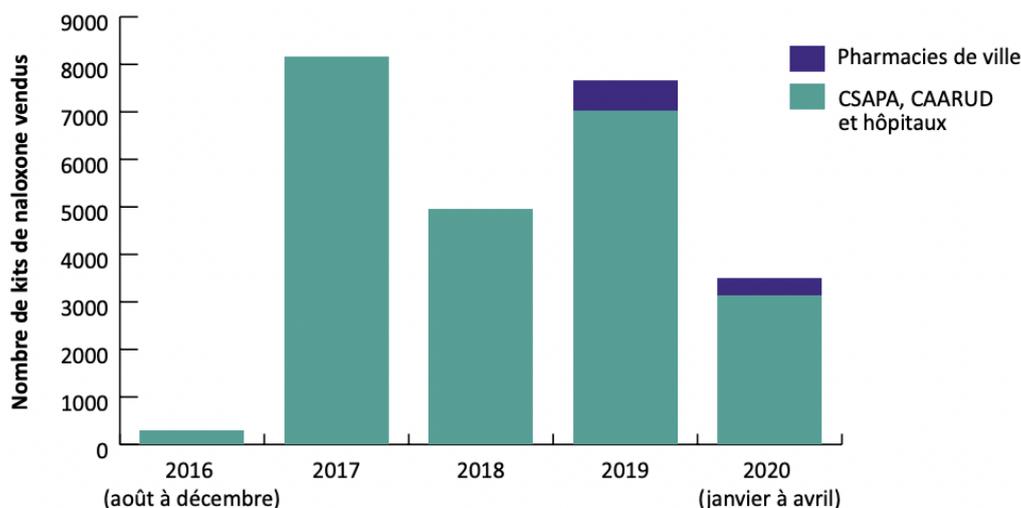
Les IPA peuvent exercer en ambulatoire ou en établissement de santé.

Pour ce faire, les IPA peuvent notamment réaliser **des activités d’orientation (vers des spécialistes par exemple), d’éducation, de prévention ou de dépistage.**

Cinq domaines d’intervention **dont la psychiatrie et la santé mentale** sont actuellement définis dans les textes. (50)

### *b. Nécessité d’augmenter le nombre de dispensation*

Au total, de juillet 2016 à avril 2020 près de 25 000 kits de naloxone ont été commandés. Près de 8 000 en 2017 et 2019, environ 5 000 en 2018 et déjà près de 3 500 au premier quadrimestre 2020. Ils sont essentiellement distribués dans les CSAPA, CAARUD et hôpitaux (88% au cours des quatre premiers mois de l’année 2020) et plus rarement en pharmacies de ville (12%). (37)



*Figure 25 : évolution des ventes annuelles de kits de naloxone selon la structure dispensatrice*

Une étude menée en 2019 par l’hôpital Marmottan (51) confirme l’absence de diffusion du produit et la méconnaissance réelle du sujet par les pharmaciens d’officine en général. Cette méconnaissance de la molécule naloxone, comme des spécialités pharmaceutiques associées, ne se corrige que de manière anecdotique s’agissant des pharmacies qui reçoivent déjà un public d’usagers de drogues.

L'enquête a été réalisée sur 7 villes françaises réparties entre le centre et le sud de la France (Paris, Toulouse, Montpellier, Nevers, Nîmes, Pézenas et le Vigan) sur 112 pharmacies. 80 ont été retenues, les autres ne répondant pas à l'ensemble des interrogations ou étant simplement fermées.

Ainsi sur 80 pharmacies de ville :

- 55 ne le trouvent pas sur le logiciel de leur grossiste et suggèrent de se rendre dans une autre pharmacie ou ne souhaitent pas le commander.
- 20 pharmacies proposent de le commander sur le site du laboratoire directement.
- 3 pharmacies refusent parce qu'elles ne "veulent pas d'usagers de drogues".
- 2 pharmacies proposaient le kit à la vente.

La justification de cette absence de kit se justifie pour :

- 70 pharmacies par l'absence de demande.
- 3 pharmacies par leur refus de recevoir des usagers de drogues. Il s'agit des mêmes pharmacies qui refusaient de le commander.
- 1 pharmacie explique l'absence de produit et de connaissance sur la question par l'absence d'usagers de drogues localement.
- 4 pharmacies par l'absence de connaissances suffisantes alors qu'elles délivrent des traitements de substitution aux opiacés.
- 10 pharmacies déclarent avoir des usagers de drogues fréquemment mais n'ont aucune demande sur le produit.

Pour la grande majorité des pharmacies visitées, la principale raison pour laquelle elles n'ont pas commandé le produit est l'absence de demande.

Néanmoins, le rôle du pharmacien dans la lutte contre le mésusage, l'abus et la dépendance aux opioïdes est pourtant prépondérant.

En effet, les pharmaciens sont l'un des premiers contacts avec les personnes potentiellement à risque et leur entourage et les accompagnent au quotidien avec disponibilité et compétence. **Leur rôle dans le repérage et la promotion de l'accès à la naloxone est assurément essentiel pour réduire le nombre de décès liés aux surdoses.**

En cette période d'épidémie de Covid-19, le stress, la difficulté à supporter le reconfinement et la crainte du manque peuvent conduire les usagers d'opioïdes à des conduites à risque et à des consommations mal contrôlées. Qu'il s'agisse d'une utilisation médicamenteuse ou de substances illicites, l'administration de naloxone et la mise en œuvre de gestes de premiers secours permettent de prévenir les surdoses mortelles aux opioïdes.

Ainsi, le 21 avril 2021, l'ordre national des pharmaciens s'est associé à la fédération addiction pour faire parvenir une affiche (Annexe 8) de sensibilisation du public à l'utilisation de la naloxone dans **toutes les pharmacies de ville, mutualistes, sociétés de secours minières ainsi que dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) de France, soit 23 500 structures.**

De plus, afin d'aider à sensibiliser les personnes à risque et leur entourage, le Cespharm a mis à disposition plusieurs outils élaborés par le ministère chargé de la santé.

## VI. CONCLUSION

La mise en place d'actions éducatives ciblées du kit Prenoxad® nous a permis de réaliser 20 entretiens formatifs et sécuritaires sur une période de 6 mois. Ainsi en 2021 nous avons doublé le nombre de délivrance de kit Prenoxad® au sein du CSAPA par rapport à l'année 2020.

Concernant l'évaluation de la formation, le kit Prenoxad® fait l'objet d'une très bonne compréhension auprès de notre échantillon, le score moyen est de 92% de bonnes réponses. Le score le plus faible est de 79%.

- Concernant la connaissance sur « l'effet de la naloxone et son utilité » nous obtenons un score général de 97,5% de bonnes réponses.
- Concernant « la préparation du matériel d'injection » nous obtenons un score général de 88,3% de bonnes réponses.
- Concernant « l'injection du produit » nous obtenons un score général de 87% de bonnes réponses.
- Concernant le score global de la « hygiène et mesures sécuritaires » nous obtenons un score général 98,8% de bonnes réponses.

Néanmoins le score général le plus faible de notre étude concerne le fait que 40% des patients recapuchonnent l'aiguille en cas de changement d'aiguille. 20% des patients ont voulu enlever le capuchon de l'aiguille lors de la mise en place sur la seringue. Il s'agit ainsi d'un risque majeur compte-tenu du fort taux de contamination du VIH et des virus VHB/VHC chez les usagers de drogues.

Depuis la fin de notre étude nous observons au cours de l'année 2022 un essoufflement du nombre de délivrance de kit Prenoxad® au sein de notre EPSM. En effet seulement 6 kits ont été délivrés par l'établissement au cours du premier semestre 2022. L'arrivée d'un IPA au sein du secteur psychiatrie pourrait permettre d'accroître le nombre de délivrance. En effet il serait intéressant que la mission de formation du kit Prenoxad® lui soit confiée.

Ce travail s'inscrit dans une volonté de développer la pharmacie clinique au sein de notre établissement. L'implication du pharmacien, pour toute action éducative ciblée, est accueillie très favorablement par les équipes soignantes et les patients. Les moyens disponibles restent le facteur limitant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Community management of opioid overdose [Internet]. 2014. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137462/9789241548816\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137462/9789241548816_eng.pdf?sequence=1)
2. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2010–2015. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(50 & 51):1445-52.
3. Calcaterra S, Glanz J, Binswanger IA. National trends in pharmaceutical opioid related overdose deaths compared to other substance related overdose deaths: 1999–2009. *Drug Alcohol Depend*. 1 août 2013;131(3):263-70.
4. CEIP-A Grenoble. DRAMES (Décès en relation avec l’abus de médicaments et de substances). Principaux résultats de l’enquête 2017. Saint-Denis, ANSM, 2019, 2 p.
5. Mcgregor C, Darke S, Ali R, Christie P. Experience of non-fatal overdose among heroin users in Adelaide, Australia: circumstances and risk perceptions. *Addiction*. 1998;93(5):701-11.
6. Best D, Gossop M, Man LH. Peer overdose resuscitation: multiple intervention strategies and time to response by drug users who witness overdose: *Drug and Alcohol Review*: Vol 21, No 3
7. Lagu T, Anderson BJ, Stein M. Overdoses among friends: Drug users are willing to administer naloxone to others. *J Subst Abuse Treat*. 1 mars 2006;30(2):129-33.
8. Tobin KE, Gaasch WR, Clarke C, MacKenzie E, Latkin CA. Attitudes of emergency medical service providers toward naloxone distribution programs. *J Urban Health*. 1 juin 2005;82(2):296-302.
9. World Health Organization, UNESCO. Community management of opioid overdose [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341910>
10. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022
11. Ministère de l’Action et des Comptes publics, Ministère des Solidarités et de la Santé. Note d’information N° DGS/SP3/DGOS/DSS/2019/177 du 19 juillet 2019 visant à préciser les structures autorisées à délivrer les spécialités à base de naloxone, Prenoxad® et Nalscue®, pour lesquelles l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a délivré une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l’indication de traitement d’urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés. 2019;(n° 2019/8). Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2019/19-08/ste\\_20190008\\_0000\\_0058.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2019/19-08/ste_20190008_0000_0058.pdf)
12. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
13. Goodman L, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Goodman & Gilman’s. The pharmacological basis of therapeutics. 2011.
14. Pattison N. Care of patients who have died. *Nurs Stand R Coll Nurs G B* 1987. 19 mars 2008;22(28):42-8.
15. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. mars 2008;11(2 Suppl):S105-120.
16. Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. oct 2004;16 Suppl 2:17-28.
17. Roques B. Rapport sur la dangerosité des drogues. In 1998. (Odile Jacob).
18. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet Lond Engl*. 24 mars 2007;369(9566):1047-53.

19. Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain.* janv 2019;23(1):124-34.
20. CEIP Toulouse. Enquête OSIAP. 2018;
21. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Bucher-Bartelson B, et al. Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States. *N Engl J Med.* 15 janv 2015;372(3):241-8.
22. Roussin A, d'Ouince OD, Géniaux H, Halberer C. Un exemple d'évaluation de l'abus et de la dépendance en addictovigilance : à propos du tramadol. *Therapies.* 1 mars 2015;70(2):203-11.
23. van Amsterdam J, van den Brink W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev.* 2015;8(1):3-14.
24. Cadet-Taïrou A, Janssen E, Guilbaut F. Profils et pratiques des usagers reçus en CAARUD en 2019. *Tendances n° 142, OFDT,* 4 p.
25. Héroïne: fiche drogue | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu) [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/heroin\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/heroin_fr)
26. Gérome C, Cadet-Taïrou A, Gandilhon M. Usagers, marchés et substances : évolutions récentes (2018-2019). 2019 2018;Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT).
27. Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Gérome C, Martinez M, Milhet M, Detrez V, et al. 1999-2019 : Les mutations des usages et de l'offre de drogues en France :72.
28. Gandilhon M. L'héroïne en France : résilience et dynamique d'un marché illicite. Rapport destiné à la MILAD et à la MILDECA [non publié]. 2018;
29. OFDT. Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances [Internet]. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/>
30. Stupéfiants : un bilan 2021 de saisies douanières historique [Internet]. Le portail de la direction générale des douanes et droits indirects. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.douane.gouv.fr/actualites/stupefiants-un-bilan-2021-de-saisies-douanieres-historique>
31. L'ocfentanyl en produit de coupe de l'héroïne: information et conséquences [Internet]. Addictovigilance Paris. 2015 [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://addictovigilance.aphp.fr/2015/10/29/locfentanyl-en-produit-de-coupe-de-lheroine-information-consequences/>
32. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Les consommations de substances psychoactives en population générale [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/chiffres-cles/en-population-generale>
33. VIDAL. Recommandations Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dependance-aux-opiaces-traitement-de-substitution-1696.html>
34. Brisacier AC. Les personnes prises en charge pour conduites addictives dans le système de soins. OFDT. 2019;Drogues et addictions-Données essentielles.
35. EMCDDA. Data tables - Health and social responses, opioid substitution treatment, clients, methods. *Stat Bull* 2019.
36. EMCDDA. Rapport européen sur les drogues: Tendances et évolutions. 2019;100.
37. Brisacier AC. Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes ». OFDT. sept 2020

38. Beck F., Díaz Gómez C., Cadet-Taïrou A., Gandilhon M., Le Nézet O., Lermenier-Jeannet A., Palle C., Protais C. Addictions en Grand-Est : Consommations de substances psychoactives et offre médicosociale. OFDT. 2017;Portrait de territoire:104.
39. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Nalscue [Internet]. 2017 [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0302243.html>
40. ATU de cohorte de Nalscue® 0,9 mg/0,1 ml : mise à disposition d'un spray nasal de naloxone dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/ATU-de-cohorte-de-Nalscue-R-0-9-mg-0-1-ml-mise-a-disposition-d-un-spray-nasal-de-naloxone-dans-le-traitement-d-urgence-des-surdosages-aux-opioides-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
41. Actualité - Surdosage et overdose d'opioïdes : point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France - ANSM [Internet]. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/surdosage-et-overdose-dopioides-point-sur-loffre-therapeutique-de-la-naloxone-en-france>
42. Résumé des caractéristiques du produit - PRENOXAD 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62968616&typedoc=R>
43. Résumé des Caractéristiques du Produit - Nyxoid. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220203154766/anx\\_154766\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220203154766/anx_154766_fr.pdf).
44. L'EPSM de l'agglomération lilloise [Internet]. Etablissements Public de Santé Mentale - Agglomération Lilloise. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.epsm-al.fr/epsm>
45. Jauffret-Roustide M. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France - Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot. 2011;
46. Les toxicomanies (Tome I: Rapport) [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r10-699-1/r10-699-116.html>
47. Sauvage C, Pascal X, Weill. Prévalence de l'antigène Hbs dan deux populations exposées : les usagers de drogues (ANRS-Coquelicot 2011-2013) et les hommes ayant des relations avec des hommes (Prevagay 2019) à Paris. Santé Publique Fr. 2 juin 2015;Hépatites B, C et Delta en France : le dépistage à encourager.
48. Prévalence des hépatites B [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/prevalence-de-l-hepatite-b>
49. Une nouvelle profession de santé : Les infirmier.e.s en pratique avancée (IPA) [Internet]. France Assos Santé. 2022 [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2022/03/16/une-nouvelle-profession-de-sante-les-infirmier-e-s-en-pratique-avancee-ipa/>
50. Décret n° 2019-836 du 12 août 2019 relatif au diplôme d'Etat d'infirmier en pratique avancée mention psychiatrie et santé mentale. 2019-836 août 12, 2019.
51. Bouderbala B, Monge J, Reyne B. Diffusion de la naloxone en France [Internet]. Hôpital Marmottan; 2019. Disponible sur: <https://www.addictaide.fr/wp-content/uploads/2019/09/Diffusion-de-la-naloxone.pdf>

Annexe 1 : bilan des formations réalisées



**BILAN DES FORMATIONS DANS VOTRE STRUCTURE**  
(à retourner à chaque commande de kits Prenoxad) ou chaque semestre

Commande n° \_\_\_\_\_

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché obtenue pour le kit Prenoxad, un plan de gestion des risques a été mis en place. Celui-ci implique de collecter des informations sur la mise en œuvre d'une formation préalable de chaque bénéficiaire d'un kit Prenoxad, formation opérée par les intervenants auprès des usagers de drogue.

Nous vous invitons à compléter le bilan ci-dessous à l'aide des checklists de formation.

1. Votre structure forme-t-elle les usagers de drogues aux overdoses et à Prenoxad ?  
 Oui  Non   
 ☞ Si non, expliquez pourquoi \_\_\_\_\_  
 ☞ Si oui, combien de formateurs délivrent le Kit Prenoxad \_\_\_\_\_
2. Quels supports utilisez-vous pour la formation à l'utilisation du kit Prenoxad ?
 

a) Guide d'utilisation	Toujours <input type="checkbox"/>	Parfois <input type="checkbox"/>	Jamais <input type="checkbox"/>
b) Checklist de formation	Toujours <input type="checkbox"/>	Parfois <input type="checkbox"/>	Jamais <input type="checkbox"/>
c) Site Internet dédié à Prenoxad	Toujours <input type="checkbox"/>	Parfois <input type="checkbox"/>	Jamais <input type="checkbox"/>
3. Combien de personnes (usagers de drogues ou leur entourage) avez-vous formé sur la période ou depuis la dernière commande de Kits au laboratoire : \_\_\_\_\_
4. A combien d'usagers de drogues avez-vous délivré un kit Prenoxad sur la période /depuis la dernière commande :
 

a) En première dispensation ?	_____
b) En renouvellement de dispensation ?	_____

Signature :

Nom (en caractères d'imprimerie) :

Fonction :

Date :

Nom de la structure : \_\_\_\_\_

Adresse de la structure : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nous vous remercions d'avoir complété ce bilan et de bien vouloir le retourner aux Laboratoires Ethypharm par l'un des moyens suivants :

- par courriel : [Kin.Thierry@ethypharm.com](mailto:Kin.Thierry@ethypharm.com)

- par fax : 01-41-12-17-01

- par courrier : Laboratoires Ethypharm  
179, Bureaux de la Colline  
Bâtiment D-12<sup>ème</sup> étage  
92213 Saint-Cloud

- sur le site Internet : [www.prenoxad.fr](http://www.prenoxad.fr)

## Annexe 2 : questionnaire d'évaluation

		Compréhension compliquée	Compréhension ok
<b>A</b>	<b>Effets et intérêts du Prenoxad</b>		
1	Connaître l'intérêt du traitement (overdose, urgence)		
2	Connaître les signes de surdosage (myosis, paleur, respiration faible)		
<b>B</b>	<b>Préparation du matériel d'injection</b>		
1	Appeler le 15 en premier lieu		
2	Ouvrir la boîte en rompant les scellés		
3	Assembler l'aiguille sans décapuchoner		
<b>C</b>	<b>Injection du produit</b>		
1	Compréhension du système de graduation (1 dose = 0,4mL)		
2	Injecter la dose à 90°		
3	Noter l'heure d'injection		
4	Attendre 2-3 minutes avant injection une deuxième dose		
5	Ne pas recapuchonner si changement d'aiguille		
<b>D</b>	<b>Surveillance et nettoyage</b>		
1	Ne pas utiliser la deuxième aiguille pour une autre personne		
2	Connaître le risque de résurgence (agressivité)		
3	Attendre les secours même si l'état s'améliore		
4	Connaître comment retourner le kit (secours, médecins, pharmaciens)		

*J'autorise Louis Vansteenkiste à collecter ces données dans le cadre de sa thèse de docteur en pharmacie*

Annexe 3 : questionnaire d'évaluation Ethypharm



**CHECKLIST DE LA FORMATION CONCERNANT LE KIT PRENOXAD**

A remplir avant chaque dispensation

Personne en formation : Usager ; Accompagnant <i>(rayer la mention inutile)</i>		
Nom (initiales)	Date de naissance	Sexe
		Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/>

La personne que vous venez de former au kit Prenoxad :	Oui	Non*
Sait-elle identifier une overdose aux opioïdes ?		
Sait-elle ce qu'est Prenoxad et quand l'utiliser ?		
Sait-elle comment obtenir un kit Prenoxad ?		
Sait-elle quand et comment injecter Prenoxad ?		
A-t-elle compris le système de graduation de doses sur la seringue ?		
A-t-elle compris l'importance d'appeler immédiatement et systématiquement les secours ?		
A-t-elle compris le risque de résurgence de la dépression respiratoire même après une amélioration ?		
A-t-elle compris l'importance de surveiller le patient et d'attendre l'arrivée des secours ?		
Sait-elle comment retourner un kit Prenoxad utilisé ?		

*\*Un seul Non impose de refaire la formation puis de remplir une nouvelle checklist.*

La personne en formation ci-dessus a démontré comprendre et être sensibilisée à une overdose aux opioïdes, à l'utilisation du kit Prenoxad, à l'appel des services d'urgence et est habilitée à recevoir un kit Prenoxad afin de l'emporter chez elle.

Un guide Utilisateur lui a été remis.

Nom du formateur..... Date .....

Signature du formateur.....

**Document à garder dans votre structure (ne pas envoyer aux Laboratoires Ethypharm)**

#### Annexe 4 : carte patient recto

Nom du patient : \_\_\_\_\_

Je porte sur un moi un kit PRENOXAD®, une seringue pré-remplie contenant de la naloxone, indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes. La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes.  
**Ce médicament peut me sauver la vie en cas de surdosage aux opioïdes.**

Toute personne (ami, famille, témoin) est en mesure de m'administrer ce médicament selon le schéma figurant dans la notice.

- › **Avant toute utilisation de PRENOXAD®, appeler le service d'urgence en composant le 15 ou le 112.**
- › Administrer une dose de PRENOXAD® (indiquée par une ligne noire sur la seringue), en injectant le produit au niveau du muscle extérieur de la cuisse ou du haut du bras.
- › Après 2 à 3 minutes, en absence d'amélioration de la respiration ou de l'état d'éveil, répéter l'administration de PRENOXAD® (une nouvelle ligne noire).
- › Répéter l'opération autant de fois que nécessaire le temps de l'arrivée des secours ou le temps de la reprise de conscience.

Il est important de prévenir le professionnel qui m'a remis ce kit Prenoxad®. Ses coordonnées sont au verso de cette carte.

#### Annexe 5 : carte patient verso

Toute personne ayant porté secours à ce patient (témoin, membre de la famille, ami, médecin, service d'urgence...) doit impérativement informer le professionnel ayant délivré ce kit :

Nom du professionnel : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Qualité (médecin, pharmacien...): \_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

E-Mail : \_\_\_\_\_

Pour toute information complémentaire relative à l'utilisation de PRENOXAD, veuillez consulter le site [www.prenoxad.fr](http://www.prenoxad.fr)

Annexe 6 : fiche de recueil des données d'utilisation recto



**PRENOXAD® - Fiche de recueil des données d'utilisation**

Cette fiche est anonyme et est à remplir par un professionnel, pour tout patient pour lequel vous auriez connaissance d'une utilisation du kit PRENOXAD® ou qui viendrait pour un renouvellement du kit.

Merci de retourner un exemplaire aux Laboratoires Ethypharm : par courriel (drugsafety@ethypharm.com) ou par fax (01 41 12 32 98) ou par courrier (Laboratoires Ethypharm, 179, Bureaux de la Colline Bâtiment D – 12ème étage, 92210 Saint-Cloud). Une copie est à conserver dans votre structure.

<b>Nom du professionnel :</b> <b>Qualité :</b>	
<b>Coordonnés :</b>	Adresse Tel Courriel
<b>Patient :</b>	Age :                      Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
<b>La fiche est-elle remplie dans le cadre :</b>	D'une utilisation pour une overdose : <input type="checkbox"/> D'un renouvellement : <input type="checkbox"/>

**→ Si elle est remplie dans le cadre d'une utilisation pour overdose**

<b>Substance(s) responsable(s) de l'overdose :</b>	
<b>Evolution :</b>	Favorable : <input type="checkbox"/> Favorable avec prise en charge complémentaire par les secours et/ou services d'urgence : <input type="checkbox"/> Décès : <input type="checkbox"/>
<b>Le patient a-t-il présenté des effets indésirables ?</b>	Si oui : <input type="checkbox"/> Lesquels :

*Annexe 7 : fiche de recueil des données d'utilisation verso*



→ Si elle est remplie dans le cadre d'un renouvellement

Pour quelle raison le kit PRENOXAD® est-il renouvelé ?	Kit égaré : <input type="checkbox"/> Kit endommagé : <input type="checkbox"/> Kit expiré : <input type="checkbox"/> Kit confisqué : <input type="checkbox"/> Kit incomplet : <input type="checkbox"/> Utilisation chez un tiers : <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Préciser :
--	--

Annexe 8 : affiche « prévention des surdoses »

**JULIEN, 25 ANS, DÉPENDANT AU TRAMADOL SUITE À UNE OPÉRATION CHIRURGICALE.**

**MON FRÈRE M'A SAUVÉ D'UNE SURDOSE GRÂCE À LA NALOXONE**

**MÉLANIE, 34 ANS, CONSOMMATRICE D'HÉROÏNE ET D'AUTRES DROGUES.**

**MON COPAIN M'A SAUVÉE D'UNE SURDOSE GRÂCE À LA NALOXONE**

**ANNE, 62 ANS, SOUFFRANT D'ARTHROSE, TRAITÉE PAR UN MÉDICAMENT ANTIDOULEUR OPIOÏDE**

**MA FILLE M'A SAUVÉE D'UNE SURDOSE GRÂCE À LA NALOXONE**

**FRANCK, 41 ANS, ACTUELLEMENT SOUS TRAITEMENT MÉTHADONE POUR SA DÉPENDANCE À L'HÉROÏNE.**

**UNE AMIE M'A SAUVÉ D'UNE SURDOSE GRÂCE À LA NALOXONE**

Formez vous à l'utilisation de la Naloxone sur : [WWW.NALOXONE.FR](http://WWW.NALOXONE.FR)



Pour sauver des vies, la naloxone, traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes, est disponible et utilisable par tous. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Les kits prêts à l'usage de naloxone sont accessibles en pharmacie, dans les établissements de santé et dans les structures de réduction des risques et des dommages (CSAPA-CAARUD).



FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom : VANSTEENKISTE**

**Prénom : Louis**

**Titre de la thèse :** Mise en place et évaluation des actions éducatives ciblées auprès des patients concernant le Prenoxad®

**Mots-clés :** addictologie, entretien pharmaceutique, opioïdes, prise en charge médicamenteuse

---

**Résumé :**

Le risque de surdosage en opioïdes est un véritable enjeu de santé publique, sous-estimé en France. Le nombre de bénéficiaires de TSO augmente chaque année. En 2017 ce nombre avoisinait les 180 000. Le risque premier est celui de décès par surdose. On estime qu'en 2018, 43 % des décès par surdoses sont imputables au moins en partie aux MSO. De plus dans 70% des cas d'overdose, un membre de l'entourage ou un témoin est présent et en capacité d'agir dans l'attente des secours. Ainsi la mise à disposition large de la naloxone, antidote aux surdoses d'opioïdes, est devenue un véritable enjeu de santé publique au niveau international (OMS 2014), ainsi qu'au niveau national (plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022). Au cours de l'année 2021, 268 patients ont été hospitalisés dans notre clinique d'addictologie, la file active du CSAPA comptait 441 patients, dont 104 suivis pour TSO. Or nous avons constaté qu'au cours de l'année 2020 seulement 14 kits de naloxone ont été délivrés par l'établissement. L'objectif est ainsi de mettre en place des actions éducatives ciblées concernant le kit Prenoxad®. Cette action a pour but de promouvoir le bon usage du kit Prenoxad® chez les patients usagers de drogue au sein de notre établissement. A cet effet, une évaluation de la compréhension a été effectuée afin de relever les points de difficultés que rencontrent les patients et d'en améliorer la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse au sein de notre structure. Concernant la mise en place des actions éducatives ciblées du kit Prenoxad®, l'étude a permis de réaliser 20 entretiens formatifs et sécuritaires sur une période de 6 mois. Ainsi en 2021 nous avons doublé le nombre de délivrance de kit Prenoxad® au sein de l'EPSM par rapport à l'année 2020. Deuxièmement, concernant l'évaluation de la formation, le kit Prenoxad® fait l'objet d'une très bonne compréhension auprès de notre échantillon. Le score moyen de bonnes réponses est de 92%. L'effet de la naloxone et son utilité sont assimilés par 97,5% des patients. La préparation du matériel d'injection par 88,3% des patients. L'injection du produit par 87% des patients. L'hygiène et les mesures sécuritaires par 98,8% des patients. Néanmoins le score général le plus faible concerne le fait que 40% des patients recapuchonnent l'aiguille en cas d'endommagement de cette dernière. De plus 20% des patients ont voulu enlever le capuchon de l'aiguille avant de la mettre en place sur la seringue. Il s'agit ainsi d'un risque majeur compte-tenu du fort taux de contamination du VIH et des virus VHB/VHC chez les usagers de drogues. Ces résultats montrent l'intérêt de la présence d'un pharmacien pour toute action thérapeutique ciblée. Les moyens disponibles restent le facteur limitant.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, Professeur des universités – Pharmacien praticien hospitalier, Université de Lille, CHU de Lille

**Asseseurs :**

- Madame le Professeur Sophie LIABEUF, Professeur des universités – Pharmacien praticien hospitalier, Université d'Amiens, CHU d'Amiens
- Madame le Docteur Camille BENCE, Médecin praticien hospitalier, Addictologue, EPSM Agglomération Lilloise, Saint André-lez-Lille
- Madame le Docteur Elisabeth ZAWADZKI, Pharmacien praticien hospitalier – EPSM Agglomération Lilloise, Saint André-lez-Lille