



417

Prescrire

LA REVUE

Financée par les abonnés, sans publicité ni subvention, ni sponsor ni actionnaire

Juillet 2018

Surdose d'opioïde : administration de naloxone par l'entourage

Antibiothérapie d'une pneumonie chez les enfants

Injection de gadolinium pour une IRM : des risques en cas de grossesse

La revue Prescrire • Juillet 2018 • Tome 38 • n° 417 • p. 481-560 • France 55 euros



Vaccination contre la fièvre jaune • Déremboursement des médicaments de la maladie d'Alzheimer
• Lymphœdème du membre supérieur • Vers un arrêt des gammes ombrelles • Diversité des projets pour les maisons de santé • Contrôle opaque de la publicité pharmaceutique en France

Illustration José David

NOUVELLE VOIE D'ADMINISTRATION



naloxone nasale (NALSCUE^o) et surdoses d'opioïdes

Un antidote en spray nasal utile et pratique dans un contexte d'urgence

INTÉRESSANT

Les surdoses d'opioïdes sont parfois mortelles. La *naloxone*, un antidote des opioïdes, est efficace pour réduire la mortalité, à condition qu'elle soit administrée rapidement. Le délai d'action de la *naloxone* par voie nasale semble allongé de quelques minutes par rapport à celui de la voie intramusculaire. Toutefois, selon plusieurs études en situation réelle, quand de la *naloxone* est mise à disposition des patients usagers d'opioïdes à risque de surdose et de leur entourage, son administration par voie nasale a une efficacité voisine de celle par voie intramusculaire pour réduire la mortalité. En situation de surdose d'opioïde, la *naloxone* expose surtout à un syndrome aigu de sevrage, mais ce risque est mineur en situation d'urgence vitale. Malgré une maigre évaluation, le spray nasal unidose de *naloxone* disponible en France semble simple à utiliser. Il est à proposer aux patients à risque de surdose et à leur entourage, en les informant précisément des modalités d'utilisation.

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 ; et les unités sanitaires en milieu pénitentiaire. Une dispensation en officine est prévue, avec ou sans prescription.

Nalscue^o n'est pas commercialisé en officine, ni remboursable par la Sécurité sociale, ni agréé aux collectivités.

4 flacons pulvérisateurs à 0,9 mg : 100 € (prix ATU hors taxe).

Comparer pour décider

Les surdoses d'opioïdes résultent de diverses situations de prise. Ces surdoses sont parfois mortelles. L'afflux massif d'opioïdes dans le cerveau inhibe le centre de la respiration, ce qui entraîne une baisse de la fréquence respiratoire avec perte de conscience. Quand la dépression respiratoire est importante et durable, elle expose à un arrêt respiratoire, puis à un arrêt cardiaque. La quantité d'opioïde provoquant des symptômes de surdose est variable selon l'accoutumance* de la personne aux opioïdes et la voie d'administration. Des surdoses peuvent survenir avec tous les agonistes des récepteurs opioïdes, qu'ils soient illicites ou médicamenteux : héroïne, *morphine*, *oxycodone*, *méthadone*, *codéine*, *tramadol*, etc. (1).

La *naloxone* est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes. Une forme injectable est utilisée comme antidote depuis plusieurs décennies en France ou ailleurs, dans le traitement d'urgence des surdoses d'opioïdes (1,2). Cet antidote est efficace pour prévenir la mort par surdose d'opioïde. Il s'administre par voie intraveineuse (IV), intramusculaire (IM), ou sous-cutanée (SC). Le délai d'action de la *naloxone* est un peu plus rapide par voie IV (environ 0,5 à 2 minutes) que par voie IM ou SC (environ 3 minutes). Les voies IM et SC sont utiles quand l'accès à la voie veineuse est difficile, notamment en raison de veines altérées, par exemple chez les usagers de drogues par injection (3,4). La dose initiale chez les adultes varie de 0,4 mg à 2 mg. Elle est à répéter toutes les 2 à 3 minutes jusqu'au rétablissement d'une fréquence respiratoire d'au moins 12 cycles par minute, sans dépasser 10 mg au total (1à4). La demi-vie d'élimination plasmatique de la *naloxone* étant plus courte que celle de certains opioïdes, la réapparition des symptômes de surdose justifie l'administration de doses supplémentaires de *naloxone* (2à4).

NALSCUE^o - naloxone solution pour pulvérisation nasale

• 0,9 mg de chlorhydrate de naloxone par pulvérisation nasale (4 flacons pulvérisateurs unidoses de 0,1 ml par boîte)

Indivior

■ **antidote ; antagoniste des récepteurs opioïdes**

■ **Indication** : « 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 ». [AMM française par procédure nationale]

■ **Posologie** : 1 pulvérisation dans chaque narine, soit au total 1,8 mg. Si l'état du patient ne s'améliore pas, renouveler l'opération une fois, 3 à 5 minutes plus tard.

■ **Conditions d'accès en France au 29 mai 2018** :

Selon l'ANSM, la dispensation concerne : les établissements de santé ; les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (Csapa) hospitaliers et associatifs ; les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (Caarud) ; les centres

Chez les patients dépendants aux opioïdes, la *naloxone* expose à un syndrome aigu de sevrage, surtout en cas d'administration d'une dose élevée. Le syndrome de sevrage se manifeste principalement par une agitation, une anxiété, des nausées, des myalgies et une transpiration (1à4). En situation d'urgence vitale, le risque de syndrome de sevrage est mineur par rapport au risque de mort.

Quelle nouveauté ?

Souvent, les surdoses d'opioïdes surviennent en présence de témoins. Plusieurs pays ont développé des programmes de mise à disposition de kits de *naloxone* pour injection IM, auprès de personnes susceptibles d'être témoins d'une surdose d'opioïde, en particulier des proches de personnes dépendantes aux opioïdes. L'objectif est de permettre à ces personnes d'administrer rapidement la *naloxone*, avant l'arrivée des secours. Ces programmes ont montré que les kits de *naloxone* sont utiles pour réduire la mortalité, sans augmentation démontrée des prises de risques par les consommateurs d'opioïdes (lire aussi pages 488-489) (1,5).

En France, en 2015, un flacon pulvérisateur (autrement dit spray) de *naloxone* pour administration par voie nasale a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour une utilisation à domicile ou en établissement de soins, en présence ou non d'un soignant, en cas de surdose suspectée ou avérée d'opioïde chez les adultes et les enfants (6). En 2017, ce spray a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dès l'âge de 1 mois en cas de surdose avérée ou suspectée d'opioïde, dans l'attente de l'arrivée des secours.

Dans cette situation, la *naloxone* par voie nasale, administrée avant l'arrivée des secours, est-elle au moins aussi efficace que sous forme injectable pour réduire la mortalité ? Avec quels effets indésirables ? Le spray nasal autorisé en France est-il simple à utiliser dans une situation d'urgence par des personnes peu expérimentées ?

Évaluation de la spécialité autorisée en France dans le cadre d'une ATU de cohorte. L'évaluation clinique ayant conduit à l'AMM du spray nasal de *naloxone* repose surtout sur des données de pharmacocinétique, la firme n'ayant pas réalisé d'essai clinique. Une étude chez 36 personnes en bonne santé a montré que l'administration nasale de *naloxone* à la dose de 1,8 mg ou 3,6 mg aboutit à une quantité totale de *naloxone* circulant dans le sang environ 1,5 à 2,5 fois plus élevée que l'administration intramusculaire d'une dose de 0,4 mg, mais la quantité de *naloxone* circulant pendant les 6 premières minutes qui suivent l'administration nasale est environ 1,5 à 2,5 fois plus faible qu'après injection (7). On ne sait pas si ces différences ont des conséquences cliniques.

Dans le cadre de l'ATU en France, entre juillet 2016 et janvier 2018, le spray nasal de *naloxone* a été dispensé à 1 057 patients. 21 personnes ont

utilisé le médicament dans le cadre d'une surdose, dont 16 personnes qui n'étaient pas la personne ayant obtenu le médicament, mais qui y ont eu accès via un patient inclus dans le cadre de l'ATU. Dans tous les cas, l'évolution a été favorable (8).

Deux essais voie nasale versus voie IM. Notre recherche documentaire a recensé deux essais cliniques qui ont comparé l'administration unique de 2 mg d'une solution injectable de *naloxone* soit pulvérisée dans le nez, soit injectée en IM. En l'absence d'amélioration clinique, une dose de secours de 0,8 mg de *naloxone* était administrée par voie IM. Ces essais randomisés, non aveugles, ont inclus au total 327 patients apparemment en surdose d'opioïde et pris en charge par des ambulanciers en Australie. À l'inclusion, tous les patients avaient une fréquence respiratoire inférieure à 10 cycles par minute et une conscience altérée. Environ 40 % avaient aussi consommé de l'alcool ou pris des médicaments (9,10).

Aucun patient n'est mort. Dans un des essais, les proportions de patients ayant une fréquence respiratoire supérieure à 10 cycles par minute ou un score de Glasgow* d'au moins 13 dans les 10 minutes suivant l'administration de *naloxone* ont été du même ordre dans les deux groupes : environ 75 %. Dans l'autre essai, le délai pour rétablir une fréquence respiratoire supérieure à 10 cycles par minute a été plus long avec la voie nasale : en moyenne 8 minutes versus 6 minutes avec la voie IM ($p = 0,006$). Mais dans cet essai, le volume de solution de *naloxone* administré par voie nasale (2,5 ml dans chaque narine) était élevé, ce qui a peut-être entraîné un écoulement d'une partie de la solution en dehors du nez. Dans les deux essais, plus de patients des groupes *naloxone* par voie nasale ont reçu une dose de secours de *naloxone* par voie IM : 18 % versus 5 %, et 26 % versus 13 % (1,9,10).

Voie nasale efficace selon trois études en situation réelle. Trois études réalisées aux États-Unis d'Amérique ont évalué l'impact d'un programme de distribution de kits de solution injectable de *naloxone* (2 mg/2 ml) pour administration par voie nasale à l'aide d'un dispositif de vaporisation sur la seringue. Ces études ont inclus au total 4 850 personnes. Il s'agissait de patients recevant de la *méthadone* dans le cadre d'un traitement substitutif, d'usagers d'opioïdes ou de personnes de leur entourage. Le suivi a duré de 15 mois à 7 ans. Au total, 493 kits ont été utilisés. Aucune personne n'est morte, et une levée de la surdose a été obtenue dans tous les cas. Dans une des études, chez 385 participants, les secours ont été appelés dans 28 % des cas. On ne dispose pas de cette donnée dans les deux autres études. Au total dans les trois études, deux syndromes de sevrage ont été rapportés, sans qu'une dose d'opioïde n'ait été nécessaire pour soulager les symptômes (1,5,11).

Peu de risques en situation de surdose. Hormis le risque de syndrome aigu de sevrage, la *naloxone* sous forme injectable expose à peu d'effets indésirables. Des troubles cardiovasculaires (surtout hypotensions et hypertensions artérielles, troubles du rythme cardiaque), des troubles neuropsychiques (céphalées, vertiges, agitations, hallucinations, convulsions), des œdèmes pulmonaires, des angioœdèmes, des urticaires, et des chocs anaphylactiques ont été rapportés avec la *naloxone*, surtout dans un contexte chirurgical. De tels troubles semblent rares dans un contexte de surdose d'opioïde (2,3).

Dans les deux essais comparatifs australiens, les événements indésirables rapportés avec la *naloxone* par voie nasale ont été du même ordre qu'avec la voie IM (1,9,10). Dans un des essais, les événements indésirables ont été moins fréquents avec la voie nasale : rapportés chez 12 % des patients versus 21 % avec la voie IM, avec en particulier moins d'agitations (2 % versus 13 %). Il n'y a pas eu de différence entre les groupes dans l'autre essai (9,10).

Dans le cadre de l'ATU en France, 2 cas de mésusage ont été rapportés avec la *naloxone* par voie nasale. Un patient se l'est administrée en l'absence de surdose, et il a eu un syndrome de sevrage. L'autre patient se l'est administré en raison d'un « inconfort physique » alors qu'il ne prenait plus d'opioïde. Il a eu un écoulement nasal et une hyper sudation des mains. Aucun autre effet indésirable n'a été rapporté (8).

Outre les effets indésirables connus de la *naloxone*, le résumé des caractéristiques (RCP) du spray nasal mentionne aussi des troubles du goût, des troubles de l'odorat, des congestions et des hypersécrétions nasales, des paresthésies (12).

La présence d'alcool benzylique comme excipient contre-indique l'utilisation de Nalscue[®] chez les enfants âgés de moins de 1 mois en raison du risque de réactions toxiques (12).

Un dispositif prêt à l'emploi, a priori facile à utiliser.

En cas de surdose, il est nécessaire d'appeler (ou de faire appeler) des secours d'urgence médicalisés, car la *naloxone* a une faible durée d'action par rapport à la durée d'action de certains opioïdes. En France, il faut composer le 15, le 18 ou le 112. La dose initiale à administrer est de une pulvérisation dans chaque narine, après avoir placé le patient sur le dos. Chaque boîte de Nalscue[®] contient quatre sprays unidoses. Selon les informations fournies dans la notice, l'embout du spray est à insérer complètement dans la narine, en tenant le spray entre l'index et le majeur et en l'orientant vers le côté opposé à la cloison nasale. Le déclenchement de la dose est immédiat en appuyant sur le piston avec le pouce, jusqu'à entendre un clic. La même opération est à répéter dans l'autre narine avec un autre spray. L'heure d'administration est à noter pour en informer les secours à leur arrivée. En l'absence d'amélioration après 3 à 5 minutes ou en cas de réapparition des symptômes de surdose, une pulvérisation supplémentaire dans chaque narine (soit l'utilisation de deux autres sprays) est à effectuer.

Après l'administration, le patient est à placer en position latérale de sécurité (12). L'embout nasal n'est pas adapté aux très jeunes enfants (7).

La distribution de Nalscue[®] est à accompagner d'explications aux personnes susceptibles de l'utiliser, les consommateurs d'opioïdes et surtout leur entourage, sur : l'utilisation correcte du dispositif, les signes qui permettent de reconnaître une surdose d'opioïde, les facteurs de surdose, et les gestes de premiers secours.

Qu'en disent les autres ?

Les données d'évaluation clinique de la *naloxone* par voie nasale dans les surdoses d'opioïdes ont été analysées par la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) française. Voici sa principale conclusion : « Prenant en compte les seules données rapportées sur la survie issues de l'ATU de cohorte, non comparatives et non exhaustives (...), le profil connu d'efficacité et de tolérance de la *naloxone* sous sa forme injectable, l'absence de donnée disponible sur la prise en charge ayant suivi l'administration de Nalscue [naloxone], la Commission considère que Nalscue apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes » (13).

La Commission ne semble pas avoir pris en compte l'apport notable en termes de praticité de ce spray pour administration nasale dans un contexte d'urgence.

En pratique

Lors d'une surdose d'opioïde, administrer le plus rapidement possible de la *naloxone* permet d'éviter des morts en rétablissant une fréquence respiratoire suffisante.

Le spray nasal de *naloxone* autorisé en France a été peu évalué, y compris en situation réelle de surdose. Mais des essais cliniques d'administrations nasales de *naloxone* versus injections intramusculaires, et des programmes de mise à disposition auprès d'usagers de drogues et de leur entourage, sont en faveur d'une efficacité de la *naloxone* administrée par voie nasale pour éviter la mort par surdose d'opioïde. On ne dispose d'aucune donnée chez des patients ayant des lésions nasales ni chez les enfants. Le mode d'utilisation du spray nasal autorisé en France semble a priori simple, y compris en situation d'urgence où l'émotion peut rendre les gestes confus. Il évite de recourir à des injections (lire aussi pages 488-489). L'embout nasal n'est pas adapté pour les enfants en bas âge.

En somme, cette nouvelle forme de *naloxone* est à proposer aux patients consommateurs d'opioïdes à risque de surdose et à leur entourage, en leur apprenant précisément comment s'en servir à bon escient.

©Prescrire