



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## ADDICTOVIGILANCE

# Intérêt de la mise à disposition de la naloxone auprès des usagers de drogues pour le traitement d'urgence de surdosage d'opioïdes

*Interest of take-home naloxone for opioid overdose*

Elisabeth Frauger<sup>a,b,\*</sup>, Farid Kheloufi<sup>b,c</sup>,  
Quentin Boucherie<sup>a,b</sup>, Emilie Monzon<sup>d</sup>,  
Leonard Jupin<sup>a</sup>, Nathalie Richard<sup>d</sup>,  
Michel Mallaret<sup>e</sup>, Joëlle Micallef<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> CEIP-addictovigilance, service de pharmacologie clinique et pharmacovigilance, hôpital de la Timone, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France

<sup>b</sup> Aix-Marseille université, institut de neurosciences des systèmes, Inserm UMR1106, 13005 Marseille, France

<sup>c</sup> Centre régional de pharmacovigilance, service de pharmacologie clinique et pharmacovigilance, hôpital de la Timone, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, 13009 Marseille, France

<sup>d</sup> ANSM, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions, 93285 Saint-Denis, France

<sup>e</sup> CEIP-addictovigilance, CHU de Grenoble-Alpes, 38043 Grenoble, France

Reçu le 13 février 2018 ; accepté le 2 juillet 2018

### MOTS CLÉS

Naloxone ;  
Opioïdes ;  
Décès ;  
Surdosage ;  
Addictovigilance

**Résumé** Ces dernières décennies, on a observé un changement du panorama des opioïdes consommés avec la commercialisation des médicaments de substitution aux opiacés, une augmentation de la consommation d'analgésiques opioïdes et récemment l'émergence des opioïdes de synthèse. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recense environ 70 000 décès par surdosage d'opioïdes dans le monde chaque année. En France, d'après le dispositif de surveillance et de veille sanitaire du réseau français d'addictovigilance « décès en relation avec

\* Auteur correspondant. CEIP-addictovigilance PACA-Corse, Aix-Marseille université, institut de neurosciences des systèmes, Inserm UMR1106, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, hôpital de la Timone, service de pharmacologie clinique & pharmacovigilance, 264, rue St-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France.

Adresse e-mail : [elisabeth.frauger@ap-hm.fr](mailto:elisabeth.frauger@ap-hm.fr) (E. Frauger).

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.07.001>

0040-5957/© 2018 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

l'abus de médicaments et de substances » (DRAMES), la majorité des décès sont liés à un opioïde (majoritairement la méthadone, suivi de l'héroïne, la buprénorphine et des médicaments analgésiques opioïdes). La naloxone, antagoniste des récepteurs aux opioïdes, est utilisée dans le traitement d'urgence de surdosage d'opioïdes. Depuis quelques années, différents pays ont mis à disposition des kits de naloxone à des personnes susceptibles d'être témoins d'un surdosage d'opioïdes. En 2014, l'OMS a publié des recommandations pour cette mise à disposition et sur la nécessité de former les usagers et leur entourage à la prise en charge de ces surdosages. Dans ce contexte, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mis à disposition un dispositif intranasal Nalscuc<sup>®</sup> dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte en juillet 2016. Au vu de la diversité des caractéristiques des opioïdes actuellement consommés (pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, physicochimique, galénique...), le risque de surdosage peut différer d'un opioïde à l'autre et il peut être nécessaire en fonction du contexte clinique, d'administrer des doses plus élevées de naloxone et les réitérer pour prolonger son action.

© 2018 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Naloxone;  
Opioïde;  
Deaths;  
Overdose;  
Addictovigilance

**Summary** Over the course of these last decades, we observed a change on opioid use with the marketing of opiate maintenance treatment, an increase of opioids used for pain management and recent concerns have arisen around the use of synthetic opioid. The World Health Organization (WHO) reports around 70,000 people opioid overdose death each year. In France, according to the DRAMES program (fatalities in relation with abuse of licit or illicit drugs) of the French addictovigilance network, most of deaths are related to opioids overdose (especially methadone, following by heroin, buprenorphine and opioid used for pain management). Opioid overdose is treatable with naloxone, an opioid antagonist which rapidly reverses the effects of opioids. In recent years, a number of programs around the world have shown that it is feasible to provide naloxone to people likely to witness an opioid overdose. In 2014, the WHO published recommendations for this provision and the need to train users and their entourage in the management of opioid overdose. In this context, in July 2016, French drug agency has granted a temporary authorization for use of a naloxone nasal spray Nalscuc<sup>®</sup>. Because different opioids can be used and because each opioid has specific characteristics (pharmacodynamics, pharmacokinetics, galenic form...), the risk of overdose may differ from one opioid to another and it may be necessary, depending on the clinical context, to use larger and repeated doses of naloxone.

© 2018 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Abréviations

AMM autorisation de mise sur le marché  
ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
ATU autorisation temporaire d'utilisation  
CAARUD centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues  
CSAPA centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie  
DRAMES décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances

DTA décès toxiques par antalgiques  
MSO médicaments de substitution aux opiacés  
NPS nouveaux produits de synthèse  
NSDUH *national survey on drug use and health*  
OOAS *Opioid overdose attitudes scale*  
OOKS *Opioid overdose knowledge scale*  
OMS Organisation mondiale de la santé  
OPPIDUM observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse  
SFETD Société française d'étude et de traitement de la douleur

## Changement du panorama des opioïdes consommés

Alors qu'historiquement, l'usage d'opioïde concernait essentiellement des substances non médicamenteuses comme l'opium et l'héroïne, on observe depuis plus d'une vingtaine d'années un changement du panorama de l'usage des opioïdes. En effet, dès le milieu des années 1990, des médicaments de substitution aux opiacés (MSO) ont été commercialisés et depuis les années 2000, on observe une augmentation de la consommation d'analgésiques opioïdes dans le cadre d'une amélioration de la prise en charge de la douleur (extension de certaines indications aux douleurs chroniques non cancéreuses et commercialisation de nouvelles formes galéniques) [1]. Plus récemment, le panorama d'usage des substances psychoactives s'est élargi avec l'apparition et la diffusion importante des nouveaux produits de synthèse (NPS) [2]. Ces NPS sont majoritairement représentés par les cannabinoïdes de synthèse et les cathinones mais, depuis quelques années, on note aussi l'émergence d'opioïdes de synthèse [3]. Ces derniers peuvent avoir des structures chimiques distinctes des médicaments opioïdes (comme l'AH-7921, MT-45 et U-47700) ou

avoir une structure analogue au fentanyl qui est l'opioïde utilisé à des fins médicales le plus puissant [3,4]. Les fentanylloïdes sont apparus sur le marché illégal aux États-Unis, au Canada et également en Europe. En France, un signal émerge depuis 2015 avec l'apparition d'usage de fentanylloïdes. Seize cas de surdosage, dont 2 décès impliquant ces substances ont été recensés entre janvier 2012 et mai 2017 par le réseau français d'addictovigilance [5-7].

D'après le dispositif de surveillance et de veille sanitaire « observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse » (OPPIDUM) du réseau français d'addictovigilance, la proportion de consommateurs d'héroïne parmi les sujets vus dans une structure spécialisée dans la prise en charge des addictions a très nettement diminué depuis la commercialisation des MSO dans le milieu des années 1990 (Fig. 1) [8]. Les médicaments opioïdes hors MSO consommés étaient d'abord essentiellement représentés par les codéinés jusqu'en 2000 puis par la morphine. Cette consommation d'opioïdes diffère entre les sujets suivis en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou en centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD). En 2016, parmi les sujets vus en

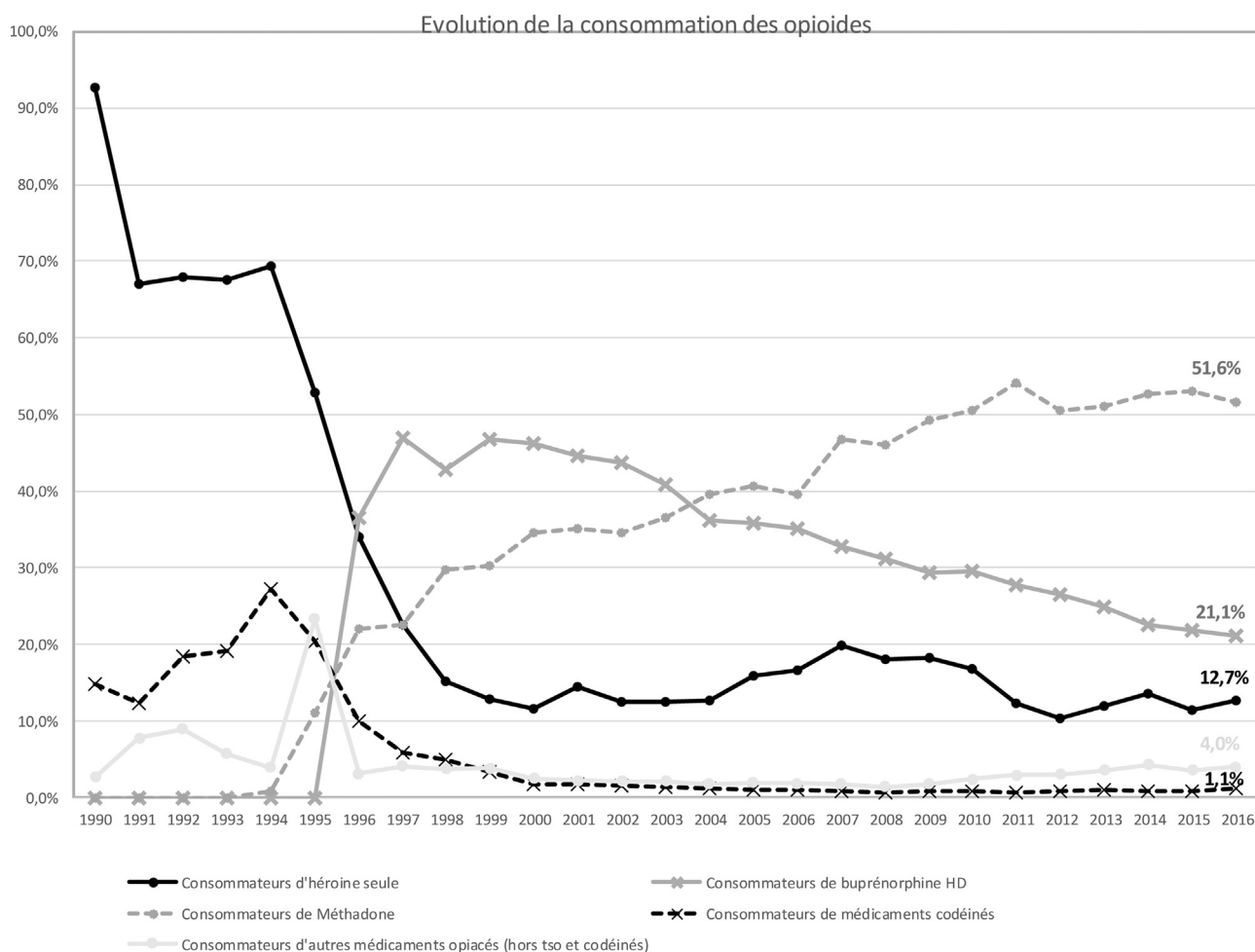


Figure 1. Évolution de la consommation des opioïdes (la semaine précédant l'étude) parmi les sujets ayant participé à l'étude « observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse » (OPPIDUM).

**Tableau 1** Facteurs pouvant augmenter le risque de surdosage d'opioïdes [9,20].

*Facteurs liés à l'individu*

Les personnes dépendantes ayant une tolérance réduite aux opioïdes (après un sevrage, une incarcération ou une interruption du traitement)

Les personnes ayant des comorbidités associées (VIH, une maladie du foie (ex : VHB ou VHC) ou des poumons, la dépression)

*Facteurs liés à l'opioïde consommé et aux modalités de consommation*

Profil pharmacologique de l'opioïde consommé, voie intraveineuse, dosage important, prise occasionnelle

*Facteurs liés aux consommations associées*

Consommation associée à d'autres sédatifs et dépresseurs respiratoires (comme par exemple alcool, benzodiazépines, autres opioïdes)

*Facteurs liés à l'accessibilité au produit*

Famille/proche en possession d'opioïdes

VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH ; virus de l'immunodéficience humaine.

CAARUD, 19 % sont consommateurs d'héroïne versus 11 % en CSAPA et 14 % des sujets vus en CAARUD sont consommateurs de morphine versus 2 % en CSAPA.

## Abus, dépendance et usage détourné des opioïdes

D'après un rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2014, on estime à 15 millions le nombre de personnes dépendantes aux opioïdes dans le monde [9].

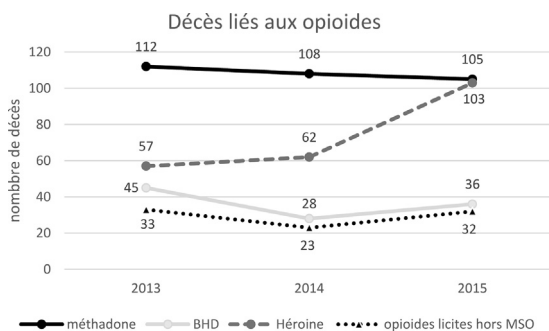
Les États-Unis ont fait état d'une véritable « épidémie » d'usage non médical des analgésiques opioïdes [10,11]. D'après l'étude américaine « *national survey on drug use and health* » (NSDUH), en 2015, 3,8 millions de personnes (soit 1,4 % des plus de 11 ans) ont consommé un médicament analgésique opioïde dans le cadre d'un mésusage, le mois précédent et 0,3 million de l'héroïne (0,1 % des plus de 11 ans) [12]. Récemment la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) a élaboré des recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte, dont plusieurs sont en lien avec le risque de mésusage et/ou d'addiction [13]. Le réseau français d'addictovigilance a mis en évidence plusieurs signaux relatifs au mésusage, à l'abus et au risque de pharmacodépendance des médicaments antalgiques consommés initialement dans un contexte thérapeutique (comme par exemple le tramadol, la codéine, le fentanyl transmuqueux ou l'oxycodone) [14–16]. D'autres situations de mésusage ont également été mises en évidence comme l'injection de morphine ou de buprénorphine par des usagers de drogues, une consommation occasionnelle de méthadone ou une augmentation de la part d'obtention illégale de méthadone [8,17,18]. Ces différentes situations peuvent exposer les patients à des complications sanitaires.

## Décès liés aux opioïdes

Les opioïdes sont de puissants dépresseurs respiratoires et peuvent provoquer un syndrome opioïde (trouble de

la conscience, bradypnée/apnée et myosis) [19]. Plusieurs types de facteurs peuvent augmenter le risque de surdosages d'opioïdes (Tableau 1) [9,20]. Parmi les personnes ayant une prescription d'opioïdes, plusieurs facteurs de risque de surdosages ont été identifiés comme les antécédents de troubles associés à la toxicomanie, des posologies élevées (plus de 100 mg/jour d'équivalent morphine), le sexe masculin, un âge plus avancé, la multiplicité des prescriptions (comprenant des benzodiazépines), les pathologies mentales et un faible niveau socio-économique [9]. Des syndromes opioïdes peuvent également survenir chez des enfants lors d'une intoxication accidentelle avec un opioïde [21]. La mise en place d'un MSO est un facteur protecteur du risque de surdosage, néanmoins, il existe deux grandes périodes à risque de décès parmi les sujets sous MSO : en début de traitement et le mois qui suit l'arrêt du MSO en raison d'une diminution de tolérance aux opioïdes [22–24]. Cette diminution de tolérance est également un des facteurs de risques de surdosage pour les sortants de prisons [25]. En effet, le risque de surdosage serait 7 fois plus important dans les 15 jours après la sortie de prison (et reste significatif durant la 2<sup>e</sup> quinzaine) avant de retrouver, les semaines suivantes, le niveau de risque d'un consommateur chronique d'héroïne [24].

L'OMS recense environ 70 000 décès par surdosage d'opioïdes dans le monde chaque année, qui se déroulent majoritairement en présence de témoin [26]. En Europe, entre 6000 à 8000 décès liés à la consommation de drogues sont signalés chaque année et impliquent la plupart du temps des substances opioïdes [27]. Le nombre de surdosages s'est accru ces dernières années, en partie du fait de la consommation accrue d'opioïdes dans la prise en charge des douleurs chroniques dans certains pays comme aux États-Unis [9]. Aux États-Unis, le nombre de décès survenus en 2010 suite à un surdosage d'opioïdes délivrés sur ordonnance était estimé à 16 651 versus 3036 pour l'héroïne [10,26]. Néanmoins, récemment, le nombre de surdosages liés à l'héroïne a augmenté [28]. En 2013 et 2014, plus de 700 décès seraient attribués au fentanyl et à ses analogues aux États-Unis [29]. Cet usage d'opioïdes de synthèse a également émergé dans plusieurs pays d'Europe, comme en Estonie où ils ont été responsables de plus d'une



**Figure 2.** Substances opioïdes impliquées dans un décès à partir des données « décès en relation avec l’abus de médicaments et de substances » (DRAMES).

centaine de surdosages en 2012 et quelques cas ont été également signalés en Allemagne, Suède, Finlande, Suisse, Belgique ou en Angleterre [30–32]. En France, deux décès ont été recensés par le réseau français d’addictovigilance en 2016 [5–7].

D’après le dispositif « décès en relation avec l’abus de médicaments et de substances » (DRAMES) du réseau français d’addictovigilance, un opioïde est impliqué dans la majorité des décès répertoriés en lien avec l’abus de substances psychoactives en 2015 (Fig. 2) [33]. Parmi ces opioïdes, la méthadone est la substance la plus impliquée suivie de l’héroïne, de la buprénorphine et des médicaments opioïdes antalgiques. Dans la majorité des décès, plusieurs substances psychoactives étaient associées. Si l’on rapporte le nombre de décès par MSO au nombre de patients traités, on observe que l’incidence des décès par méthadone est bien supérieure à celle de la buprénorphine (respectivement, 2 et 0,32 décès pour 1000 patients traités). D’après le dispositif « décès toxiques par antalgiques » (DTA) du réseau français d’addictovigilance, parmi les 82 décès liés à un antalgique en dehors d’un contexte abus recueillis en 2015, 28 seraient liés au tramadol, 26 à la morphine, 22 à la codéine et 8 à l’oxycodone [34].

## Traitement d’urgence des surdosages d’opioïdes : intérêt de la naloxone

La naloxone est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes, puissant et de courte durée d’action [35]. Lorsqu’elle est administrée à des sujets ayant reçu des morphinomimétiques, elle antagonise leurs effets (dépression respiratoire, myosis, analgésie). Lorsque la naloxone est administrée seule, elle est dépourvue de propriétés pharmacologiques propres et elle est sans effet sur la dépression respiratoire d’origine non opioïde. Elle est répertoriée par l’OMS comme « médicament essentiel ». En France, la naloxone est disponible sous forme de solution injectable depuis 1977, uniquement sur prescription médicale et, bien que ses conditions de prescription et de délivrance ne soient pas restreintes, son utilisation se limite aux professionnels de santé dans un contexte d’urgence.

## Le risque de surdosage et les effets de la naloxone peuvent varier en fonction de l’opioïde consommé

Les opioïdes possèdent des propriétés pharmacologiques différentes liées notamment à un profil d’affinité et une activité intrinsèque spécifique vis-à-vis des différents récepteurs opioïdes et à leurs caractéristiques pharmacocinétiques (comme par exemple leur demi-vie d’élimination). De même, ils possèdent des propriétés physicochimiques spécifiques (comme la liposolubilité) et un même opioïde peut avoir des présentations galéniques différentes (forme à libération immédiate, forme à libération prolongée). En raison de ces différents paramètres, les risques de surdosage associés à leur consommation peuvent différer en fonction de l’opioïde consommé ainsi que les risques de dépression respiratoire et de « remorphinisation » secondaire après administration de naloxone.

Il existe trois types de récepteurs opioïdes :

- mu ;
- delta ;
- kappa.

Une substance opioïde peut interagir avec les trois types de récepteurs de manière différente. De plus, concernant les récepteurs opioïdes mu, on distingue des agonistes complets (codéine, tramadol, morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl, méthadone, alfentanil, sufentanil, rémifentanil, péthidine) et des agonistes partiels (buprénorphine). De plus, l’affinité pour ces récepteurs n’est pas la même pour chaque opioïde. Le rapport de dose équianalgésique (dose de morphine orale/dose de l’opioïde) est de 1/6 pour la codéine, 1/5 pour le tramadol [36], 1,5 à 2 pour l’oxycodone [37], de 100 à 150 pour le fentanyl transdermique [37]. D’après une étude réalisée dans un centre d’injection supervisé en Australie, le risque de surdosage lié à l’injection de fentanyl (à partir d’un patch) serait deux fois plus important qu’avec l’héroïne et 8 fois plus important qu’avec d’autres médicaments opioïdes (oxycodone et morphine) [ces centres, également appelés « salle de consommation à moindre risque », sont des espaces de réductions des risques qui accueillent des usagers de drogues pour un usage supervisé de substances psychoactives] [38,39]. Les fentanylloïdes de synthèse sont encore plus puissants : l’ocfentanyl serait 200 fois plus puissant que la morphine [32] et le carfentanil 10 000 fois plus puissant que la morphine [4]. La puissance d’action de ces opioïdes de synthèse est d’autant plus inquiétante qu’ils peuvent être vendus comme étant de l’héroïne ou de la cocaïne, soit comme produit de coupe de l’héroïne [40]. Dans ce contexte, des consommateurs de cocaïne peuvent présenter un syndrome opioïde (absence totale de tolérance pharmacologique aux opioïdes), de même que des consommateurs habituels d’héroïne (les fentanylloïdes étant beaucoup plus puissants que l’héroïne). De ce fait, un patient présentant des signes cliniques de surdosage d’opioïdes, mais avec un dépistage urinaire négatif pour les opioïdes ou positif uniquement pour l’héroïne et/ou la cocaïne n’exclut pas la présence associée d’un opioïde de synthèse car ils ne sont pas détectables par un dépistage urinaire classique.

La sévérité du surdosage peut être liée à la quantité consommée ainsi qu'à la forme galénique. Schneider et al. ont rapporté le cas d'une patiente ayant présenté un tableau clinique de syndrome opioïde sévère et prolongé suite à la consommation d'une quantité importante d'une forme à libération prolongée d'oxycodone [41].

Ainsi, l'action de la naloxone va dépendre de différents paramètres liés à l'usage de l'opioïde (dose, voie d'administration, puissance du morphinomimétique à antagoniser, de l'intervalle séparant la prise des deux produits...). La plupart des opioïdes ont une durée d'action plus longue que celle de la naloxone, par conséquent, l'effet bloquant de la naloxone peut disparaître avant que l'opioïde ne soit entièrement éliminé de l'organisme. Les effets dépressifs respiratoires de l'opioïde peuvent réapparaître après une amélioration transitoire après administration de naloxone. Ainsi, une résurgence de la dépression respiratoire est plus fréquente avec la méthadone qui a une plus longue durée d'action qu'avec l'héroïne et peut nécessiter des doses supplémentaires de naloxone [24]. Récemment, Birmingham et Nielson ont mis en évidence une nette augmentation des surdosages (essentiellement liés à l'héroïne, mais également aux autres opioïdes) et, en parallèle, une augmentation de la quantité moyenne de naloxone utilisée par patient [42]. Au vu de ces résultats, l'auteur n'exclut pas que l'héroïne ait pu être contaminée par du carfentanyl et du fentanyl. En fonction du contexte clinique, il peut être nécessaire d'utiliser des doses plus élevées de naloxone et les réitérer pour prolonger son action et de prolonger la période de surveillance du patient [28,42–44]. De même, le traitement initial des dépressions respiratoires dues à un surdosage d'agonistes partiels ou d'agonistes-antagonistes ayant une forte affinité pour les récepteurs opioïdes, telle que la buprénorphine (agoniste des récepteurs mu et antagoniste des récepteurs kappa), peut être insuffisant et nécessiter des doses importantes de naloxone [45]. Récemment, une étude états-unienne sur les premières données d'utilisation de naloxone par voie nasale dosée à 4 mg ( $n=261$  cas) a mis en évidence que la naloxone a été utilisée principalement suite à un surdosage d'héroïne (95 % des cas) et à un surdosage de fentanyl dans 5 % des cas [28]. Une seule administration a été nécessaire dans 65 % des cas, deux administrations dans 32,7 % des cas et plus de deux administrations dans 2,4 % des cas. Le délai de réponse était de moins de 5 minutes dans 73,5 % des cas. Enfin, les principaux effets indésirables rapportés étaient l'apparition d'un syndrome de sevrage (14 % des cas), nausées/vomissements (10 %) et l'irritabilité ou la colère (9 %). La majorité des études publiées sur l'utilisation de naloxone concernent des surdosages d'héroïne et peu de données sur son utilisation lors de surdosages liés à d'autres opioïdes sont disponibles [24,46,47].

L'utilisation de naloxone chez les sujets ayant consommé un opioïde peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage. D'après les effets indésirables rapportés après commercialisation de naloxone solution injectable, ce risque serait peu fréquent (1 cas sur 1000 à moins de 1 cas sur 100) [45]. La durée et la sévérité du syndrome de sevrage va dépendre de la dose et de la voie d'administration utilisée pour la naloxone et de l'opioïde consommé [24].

## Mise à disposition de la naloxone auprès des usagers : une préoccupation internationale

Plus d'un tiers des consommateurs d'opioïdes ont déjà expérimenté un surdosage (non fatal) et deux tiers en ont été témoins [24]. Dans ce contexte, l'OMS a publié des recommandations en 2014 sur l'utilisation de la naloxone (intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée et nasale) en cas de surdosage d'opioïdes et sur la nécessité d'améliorer l'accès à la naloxone à des personnes susceptibles d'être témoins d'un surdosage pour leur permettre de la prendre en charge en situation d'urgence dans l'attente de l'arrivée des secours [9].

En France, la mise en place d'un programme de distribution de la naloxone auprès d'usagers ou de tiers a fait l'objet d'un avis favorable de la commission addiction dès novembre 2008 ainsi que de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes en 2009 et en 2015 [48,49].

Ces dernières années, plusieurs pays européens (Danemark, Estonie, Allemagne, Norvège, Catalogne en Espagne, Royaume-Uni, Irlande...), mais aussi les États-Unis, le Canada et l'Australie ont mis en place des programmes « *take home naloxone* », à l'échelon local, régional ou national, destinés à des personnes susceptibles d'être victimes d'un surdosage d'opioïdes [9,20,24,28,46,50–55]. Ces programmes s'adressent essentiellement aux usagers, mais également à leurs proches ainsi qu'aux professionnels de santé. Ils incluent un volet formation sur les facteurs de risques de surdosage, la reconnaissance et la prise en charge des surdosages et enfin l'utilisation de naloxone [46]. Les conditions de prescription et de délivrance peuvent différer selon les pays. La naloxone est généralement disponible sur prescription médicale. Néanmoins, dans certains pays, elle est disponible sans ordonnance afin de favoriser son accessibilité [24]. Différentes échelles d'évaluation des connaissances et des compétences sur la prise en charge des overdoses et l'utilisation de la naloxone pour les professionnels et les usagers ont été développées comme « *the opioid overdose knowledge scale* » (OOKS) ou « *opioid overdose attitudes scale* » (OOAS) [53]. Ces différents programmes ont montré qu'en fournissant de la naloxone aux personnes susceptibles d'être témoins d'un surdosage d'opioïdes, on pouvait réduire sensiblement le nombre de décès pour autant qu'on y associe une formation à l'utilisation du produit et à la réanimation des victimes [20,26]. Une étude a mis en évidence une diminution de 36 % de la proportion de décès par surdosage d'opioïdes dans les 4 semaines suivant la sortie de prison depuis la mise en place d'un programme de distribution de naloxone [25].

Certains dispositifs de naloxone prêts à l'emploi et destinés aux usagers ou aux tiers sont déjà commercialisés aux États-Unis et au Canada (Evzio<sup>®</sup>, dispositif auto-injecteur prérempli, Narcan<sup>®</sup>, spray nasal) et en Australie (Minijet<sup>®</sup>, dispositif injectable).

En Europe, deux spécialités viennent d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans plusieurs pays, dont la France, mais ne sont pas encore commercialisées (Nyxoid<sup>®</sup> et Naloxone Adapt<sup>®</sup>, spray nasal) [56,57].

**Tableau 2** Modalités d'inclusion et de dispensation de Nalscuc<sup>®</sup> dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

*Qui peut inclure ? Les médecins exerçant*

- En centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), quel que soit leur mode de gestion
- En service d'addictologie à l'hôpital
- En service des urgences
- Dans tout autre service bénéficiant de l'intervention d'une équipe de liaison et de soins en addictologie (ELSA)
- En unité sanitaire en milieu pénitentiaire
- En centre et structure disposant d'équipes mobiles de soins aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion gérés par des organismes à but non lucratif (depuis décembre 2016)

*Qui peut dispenser ?*

- Les pharmaciens des pharmacies à usage intérieur (PUI) en charge de la dispensation
  - Dans les PUI autorisées à rétrocéder
  - Dans les PUI non autorisées à rétrocéder disposant d'un service d'addictologie, d'une ELSA ou d'un service des urgences (depuis décembre 2016)
  - Dans les CSAPA disposant d'une PUI
- Les pharmaciens des PUI des unités sanitaires en milieu pénitentiaire
- Les pharmaciens ou médecins responsables de la dispensation dans les CSAPA ne disposant pas d'une PUI ou dans les centres disposant d'équipes mobiles de soins aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion gérés par des organismes à but non lucratif (depuis décembre 2016)

Un dispositif injectable (Prenoxad<sup>®</sup>, solution injectable en seringue préremplie de 2 mL dosée à 0,91 mg/mL ; voie intramusculaire) est commercialisé au Royaume-Uni, Danemark, Estonie, Finlande, Irlande et Suède et devrait obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France prochainement [58].

En juillet 2016, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) a octroyé une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte à la spécialité Nalscuc<sup>®</sup>, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose [45,59,60]. L'ATU de cohorte permet une mise à disposition précoce d'un médicament n'ayant pas d'AMM. Par conséquent, l'utilisation de Nalscuc<sup>®</sup> était soumise à des modalités de prescription, de dispensation, d'utilisation et de suivi particulières décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT), modalités élargies en décembre 2016 (Tableau 2) [61].

Nalscuc<sup>®</sup> est indiqué chez l'adulte et l'enfant d'un mois et plus dans le traitement d'urgence des surdosages d'opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure d'urgence. Nalscuc<sup>®</sup> ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale ; par conséquent, l'appel immédiat et systématique des secours est indispensable pour une prise en charge complète du patient. Nalscuc<sup>®</sup> est un dispositif d'administration de naloxone par voie nasale, prêt à l'emploi, et dont l'utilisation ne nécessite pas la présence d'un professionnel de santé. Une dose correspond à la pulvérisation de 0,9 mg de naloxone dans chaque narine (soit 1,8 mg au total) et une deuxième dose identique peut être administrée trois à cinq minutes après la première, si la fréquence respiratoire ou l'état du patient ne s'améliore pas. Cette mise à disposition s'est accompagnée d'un plan d'information et de formation sur les surdosages d'opioïdes et les modalités d'administration de Nalscuc<sup>®</sup>.

Le 08 janvier 2018, l'AMM de la spécialité Nalscuc<sup>®</sup> est entrée en vigueur et l'ATU de cohorte a pris fin [62]. Toutefois, dans l'attente de la détermination de son prix et de son taux de remboursement, le médicament est disponible selon de nouvelles dispositions, dites « post-ATU » : à savoir dans les mêmes structures que dans le cadre de l'ATU et également dans les CAARUD ayant signé une convention avec un CSAPA ou pharmacien d'officine [62]. En revanche, durant cette période, Nalscuc<sup>®</sup> n'est toujours pas disponible en officine. Enfin, sa prescription médicale est facultative étant donné que la naloxone par voie nasale à la dose de 0,9 mg par unité de prise et 3,6 mg de substance remise au public a été exonérée de la liste des substances vénéneuses, (arrêté du 13 octobre 2015) [63]. Des documents de formation sont mis à disposition des professionnels de santé et des patients, ainsi qu'une fiche de recueil de données [62].

D'après le dernier rapport de synthèse sur Nalscuc<sup>®</sup>, au cours de l'ATU (du 26 juillet 2016 au 07 janvier 2018), 166 médecins ont inclus au moins 1 patient (1623 patients inclus) [64]. Parmi les patients ayant eu une dispensation de Nalscuc<sup>®</sup> (1057 patients), 1015 patients ont eu une dispensation unique, 34 ont eu 2 dispensations et 8 ont eu 3 dispensations [62]. Nalscuc<sup>®</sup> a été administré à 7 des 1057 patients inclus dans l'ATU (dont 2 patients s'étant auto-administrés Nalscuc<sup>®</sup> sans symptôme de surdosage) et à 16 tierces personnes.

## Conclusion

La mise à disposition de la naloxone aux usagers est une mesure de réduction des risques nécessaire pour diminuer le nombre de décès liés aux opioïdes. Cette mise à disposition de naloxone doit s'accompagner d'un plan d'information et de formation sur le traitement d'urgence des surdosages d'opioïdes et sur les modalités d'administration de la naloxone. À ce jour, le nombre d'usagers ayant eu une

dispensation de Nalscuc<sup>®</sup> est trop faible au vu du nombre d'usagers à risque de surdosage en France. L'accessibilité récente de Nalscuc<sup>®</sup> dans les CAARUD devrait augmenter sa diffusion. Actuellement, il est difficile d'estimer quelles sont les substances opioïdes (héroïne, opioïdes de synthèse, MSO, antalgiques) consommées par les usagers présentant un surdosage et qui ont bénéficié de naloxone en France. Il est important que les professionnels de santé signalent au réseau français d'addictovigilance les complications sanitaires graves (comme les surdosages et les décès) liées aux opioïdes afin d'avoir un suivi continu de ces complications et d'adapter des programmes de prévention et de réduction des risques [65,66]. Devant la diversité actuelle des opioïdes consommés et étant donné qu'ils possèdent des caractéristiques spécifiques très différentes (pharmacologiques, physicochimiques, galéniques), il est nécessaire de sensibiliser les usagers et les professionnels de santé que ce risque de surdosage peut varier d'un opioïde à l'autre. De plus, il peut être nécessaire en fonction du contexte clinique d'administrer des doses plus élevées de naloxone et les réitérer pour prolonger son action. Il serait intéressant d'avoir des données complémentaires sur les modalités d'utilisation de la naloxone en fonction de l'opioïde consommé et d'avoir également sur le marché des formes plus dosées en naloxone, au vu de l'arrivée épidémique, en France, des fentanylloïdes.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

[1] Pauly V, Pradel V, Frauger E, Micallef J, Thirion X. Evolution of opioids reimbursement since 2004 from the National Database of the General Health Insurance System. *Thérapie* 2011;66(4):369–72.

[2] Chavant F, Boucher A, Le Boisselier R, Deheul S, Debruyne D. New synthetic drugs in addictovigilance. *Thérapie* 2015;70(2):167–89.

[3] Schneir A, Metushi IG, Sloane C, Benaron DJ, Fitzgerald RL. Near death from a novel synthetic opioid labeled U-47700: emergence of a new opioid class. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55(1):51–4.

[4] ONUDC. Office des Nations unies contre la drogue et le crime. Global smart update: fentanyl and its analogues – 50 years on; 2017. [http://www.unodc.org/documents/scientific/Global\\_SMART\\_Update\\_17\\_web.pdf](http://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_web.pdf), [Consulté le 30 juin 2018 (12 pp.)].

[5] ANSM, Comité technique des CEIP. Enquête d'addictovigilance sur les dérivés de fentanyl ou « fentanylloïdes »; 2017. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0e7e5e89a7a37b615ae0fc5b86ecf2c1.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e7e5e89a7a37b615ae0fc5b86ecf2c1.pdf), [Consulté le 30 juin 2018 (12 pp.)].

[6] ARS, CEIPs Addictovigilance Auvergne-Rhône-Alpes. Information relative à l'identification de fentanyl et de fentanylloïdes dans des poudres présentées comme de l'héroïne; 2016. <http://www.addictovigilance.fr>, [Consulté le 30 juin 2018].

[7] ARS Corse, CEIP-Addictovigilance PACA. Information-alerte relative à l'identification de substances fentanylloïdes et risque pour les usagers; 2017. <http://www.dicadd13.fr/images/boiteaoutils/fentanylloideCEIP.pdf>, [Consulté le 30 juin 2018 (2 pp.)].

[8] Frauger E, Pochard L, Boucherie Q, Giocanti A, Chevallier C, Daveluy A, et al. Surveillance system on drug abuse: interest of the French national OPPIDUM program of French addictovigilance network. *Thérapie* 2017;72(4):491–501.

[9] OMS. Organisation mondiale de la santé 2014. Community management of opioid overdose; 2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf?ua=1&ua=1), [Consulté le 30 juin 2018 (88 pp.)].

[10] Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severson SG, Bucher-Bartelson B, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015;372(3):241–8.

[11] Hernandez SH, Nelson LS. Prescription drug abuse: insight into the epidemic. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(3):307–17.

[12] SAMSHA. Substance abuse and mental health services administration-key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2015 national survey on drug use and health; 2015. <https://www.store.samhsa.gov/product/Behavioral-Health-Barometer-2015/SMA16-BARO-2015>, [Consulté le 30 juin 2018].

[13] Moisset X, Trouvin AP, Tran VT, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, et al. Use of strong opioids in chronic non-cancer pain in adults. Evidence-based recommendations from the French Society for the study and treatment of pain. *Presse Med* 2016;45(4 Pt 1):447–62.

[14] Roussin A, Doazan-d'Ouince O, Géniaux H, Halberer C. French Network of Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (Addictovigilance Centres). Evaluation of abuse and dependence in addiction monitoring systems: tramadol as an example. *Thérapie* 2015;70(2):203–21.

[15] Gibaja V, Tournebize J, Javot L, Daveluy A, Kahn JP. Mésusage du fentanyl à libération immédiate : quand la dépendance s'installe. *Courr Addict* 2015;17(3).

[16] ANSM, Comité technique des CEIP. Enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base d'oxycodone; 2013. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d706b7f29db598708180903c1e38f4a6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d706b7f29db598708180903c1e38f4a6.pdf), [Consulté le 30 juin 2018 (19 pp.)].

[17] Peyriere H, Eiden C, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, Faillie JL, Blayac JP. Slow-release oral morphine sulfate abuse: results of the postmarketing surveillance systems for psychoactive prescription drug abuse in France. *Eur Addict Res* 2013;19(5):235–44.

[18] Frauger E, Spadari M, Pochard L, Fouilhé Sam-Lai N, Jouanous E, Mallaret M, et al. Quels sont les principaux faits marquants des 8 ans de suivi d'addictovigilance de la méthadone ? *Thérapie* 2017;72:145. <http://www.em-consulte.com/article/1105507/article/quels-sont-les-principaux-faits-marquants-des-8-an>, [Consulté le 30 juin 2018].

[19] Baud FJ. Mechanisms of opioid-induced overdose: experimental approach to clinical concerns. *Ann Pharm Fr* 2009;67(5):353–9.

[20] EMCDDA European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Preventing fatal overdoses: a systematic review of the effectiveness of take-home naloxone; 2015. [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/932/TDAU14009ENN.web\\_.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/932/TDAU14009ENN.web_.pdf), [Consulté le 30 juin 2018 (37 pp.)].

[21] Torrents R, Picot C, Glaizal M, Courne MA, Schmitt C, Richard N, et al. Child poisonings with methadone in France: a 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53(8):819–22.

[22] Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *BMJ* 2010;341:c5475.

[23] Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiesing L, et al. Mortality risk during and after opioid substitution

- treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017;357:j1550.
- [24] EMCDDA European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone; 2016. <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2089/TDXD15020ENN.pdf>, [Consulté le 30 juin 2018 (104 pp.)].
- [25] Bird SM, McAuley A, Perry S, Hunter C. Effectiveness of Scotland's National Naloxone Programme for reducing opioid-related deaths: a before (2006–10) versus after (2011–13) comparison. *Addiction* 2016;111(5):883–91.
- [26] OMS. Organisation mondiale de la santé. Informations sur l'overdose d'opioïdes; 2014. [http://www.who.int/substance\\_abuse/information-sheet/fr/](http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/), [Consulté le 30 juin 2018].
- [27] EMCDDA European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (communiqué de presse). Prévenir les surdoses en opiacés à l'aide de naloxone à emporter à domicile; 2016. [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/2092/Newsrelease\\_1\\_FR\\_2016\\_Naloxone\\_Final.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/2092/Newsrelease_1_FR_2016_Naloxone_Final.pdf), [Consulté le 30 juin 2018 (3 pp.)].
- [28] Avetian GK, Fiutu P, Mazzella S, Koppa D, Heye V, Hebbar P. Use of naloxone nasal spray 4 mg in the community setting: a survey of use by community organizations. *Curr Med Res Opin* 2018;34(4):573–6.
- [29] Armenian P, Olson A, Anaya A, Kurtz A, Ruegner R, Gerona RR. Fentanyl and a novel synthetic opioid U-47700 masquerading as Street "Norco" in Central California: a case report. *Ann Emerg Med* 2017;69(1):87–90.
- [30] Mountney J, Giraudon I, Denissov G, Griffiths P. Fentanyls: are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *Int J Drug Policy* 2015;26(7):626–31.
- [31] Coopman V, Cordonnier J, De Leeuw M, Cirimele V. Ocfentanil overdose fatality in the recreational drug scene. *Forensic Sci Int* 2016;266:469–73.
- [32] Dussy FE, Hangartner S, Hamberg C, Berchtold C, Scherer U, Schlotterbeck G, et al. An acute ocfentanil fatality: a case report with postmortem concentrations. *J Anal Toxicol* 2016;40(9):761–6.
- [33] Réseau français d'addictovigilance. Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances : principaux résultats enquête DRAMES; 2015. <http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/drames.2015.pdf>, [Consulté le 30 juin 2018 (2 pp.)].
- [34] Réseau français d'addictovigilance. Décès toxiques par antalgiques : résultats; 2015. <http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/dta.2015.pdf>, [Consulté le 30 juin 2018 (1 pp.)].
- [35] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Narcan®; 2012. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64117646&typedoc=R&ref=R0228709.htm>, [Consulté le 30 avril 2018].
- [36] Standards, options et recommandations : traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte; 2002. <http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/sorantalgiquesadultescomplet.pdf>, [consulté le 30 juin 2018 (127 pp.)].
- [37] Standards, options et recommandations : la morphine dans le cadre du changement d'opioïdes ou de voie d'administration chez l'adulte avec une douleur due cancer; 2017. [http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/recommandations/20170130\\_morphine\\_final\\_ok.pdf](http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/recommandations/20170130_morphine_final_ok.pdf), [Consulté le 30 juin 2018 (33 pp.)].
- [38] Latimer J, Ling S, Flaherty I, Jauncey M, Salmon AM. Risk of fentanyl overdose among clients of the Sydney Medically Supervised Injecting Centre. *Int J Drug Policy* 2016;37:111–4.
- [39] Ministère des affaires sociales, de la santé. Arrêté du 22 mars 2016 portant approbation du cahier des charges national relatif à l'expérimentation d'espaces de réduction des risques par usage supervisé, autrement appelés « salles de consommation à moindre risque ». <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/3/22/AFSP1601434A/jo>. [Consulté le 30 juin 2018].
- [40] Quintana P, Ventura M, Grifell M, Palma A, Galindo L, Fornis I, et al. The hidden web and the fentanyl problem: detection of ocfentanil as an adulterant in heroin. *Int J Drug Policy* 2017;40:78–83.
- [41] Schneur AB, Vadeboncoeur TF, Offerman SR, Barry JD, Ly BT, Williams SR, et al. Massive OxyContin ingestion refractory to naloxone therapy. *Ann Emerg Med* 2002;40(4):425–8.
- [42] Birmingham LE, Nielson JA. An increase in per-patient naloxone requirements in an opioid epidemic. *Am J Emerg Med* 2017;35(12):1958–9.
- [43] Suzuki J, El-Haddad S. A review: fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend* 2017;171:107–16.
- [44] Prekupec MP, Mansky PA, Baumann MH. Misuse of novel synthetic opioids: a deadly new trend. *J Addict Med* 2017;11(4):256–65.
- [45] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Nalscuc®; 2017. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60855566&typedoc=R&ref=R0302243.htm>, [Consulté le 30 juin 2018].
- [46] Clark AK, Wilder CM, Winstanley ELA. systematic review of community opioid overdose prevention and naloxone distribution programs. *J Addict Med* 2014;8(3):153–63.
- [47] Banta-Green CJ, Coffin PO, Schoeppe JA, Merrill JO, Whiteside LK, Ebersol AK. Heroin and pharmaceutical opioid overdose events: emergency medical response characteristics. *Drug Alcohol Depend* 2017;178:1–6.
- [48] ANSM. Commission des stupéfiants et psychotropes du 12 février 2015; 2015. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3de3cb988a143422c1856947aa0bc317.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3de3cb988a143422c1856947aa0bc317.pdf), [Consulté le 30 juin 2018 (16 pp.)].
- [49] ANSM. Commission des stupéfiants et psychotropes du 15 octobre 2015; 2015. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/dc107bc18c93996878ceae13e9ed1c74.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dc107bc18c93996878ceae13e9ed1c74.pdf), [Consulté le 30 juin 2018 (18 pp.)].
- [50] McDonald R, Strang J. Are take-home naloxone programmes effective? Systematic review utilizing application of the Bradford Hill criteria. *Addiction* 2016;111(7):1177–87.
- [51] Benet T, Holloway K, Bird S. Does take-home naloxone reduce non-fatal overdose? *Lancet* 2014;383(9912):124–5.
- [52] Matheson C, Pflanz-Sinclair C, Aucott L, Wilson P, Watson R, Malloy S, et al. Reducing drug related deaths: a pre-implementation assessment of knowledge, barriers and enablers for naloxone distribution through general practice. *BMC Fam Pract* 2014;15:12.
- [53] Williams AV, Strang J, Marsden J. Development of opioid overdose knowledge (OOKS) and attitudes (OOAS) Scales for take-home naloxone training evaluation. *Drug Alcohol Depend* 2013;132(1–2):383–6.
- [54] Sondhi A, Ryan G, Day E. Stakeholder perceptions and operational barriers in the training and distribution of take-home naloxone within prisons in England. *Harm Reduct J* 2016;13:5.
- [55] Arribas-Ibar E, Sánchez-Niubò A, Majó X, Domingo-Salvany A, Brugal MT. Coverage of overdose prevention programs for opiate users and injectors: a cross-sectional study. *Harm Reduct J* 2014;11(1):33.
- [56] EMA. European public assessment report for Nyxoid; 2017. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004325/human\\_med\\_002186.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004325/human_med_002186.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), [Consulté le 30 juin 2018].
- [57] Heads of medicines agencies. Naloxone adapt; 2017. <http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/52263>, [Consulté le 30 juin 2018].

- [58] ANSM. Commission des stupéfiants et psychotropes du 12 janvier 2017; 2018. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3805d88f37cf2cd7bb99f858bcc8c17e.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3805d88f37cf2cd7bb99f858bcc8c17e.pdf), [Consulté le 30 juin 2018 (21 pp.)].
- [59] ANSM. ATU Nalscue<sup>®</sup>; 2018. <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/Liste-des-ATU-de-cohorte-arretees/NALSCUE-0-9-mg-0-1ml-solution-pour-pulverisation-nasale-en-recipient-unidose>, [Consulté le 30 juin 2018].
- [60] ANSM. Point d'information. Juillet 2016 : mise à disposition d'un spray nasal de naloxone auprès des usagers de drogues pour le traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-a-disposition-d-un-spray-nasal-de-naloxone-aupres-des-usagers-de-drogues-pour-le-traitement-d-urgence-des-surdoses-aux-opioides-Point-d-information>. [Consulté le 30 juin 2018].
- [61] ANSM. Point d'information. Mise à disposition élargie du spray nasal de naloxone (Nalscue); 2016. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-a-disposition-elargie-du-spray-nasal-de-naloxone-Nalscue-Point-d-information>, [Consulté le 30 avril 2018].
- [62] ANSM. Point d'information : spray nasal de naloxone (Nalscue) : entrée en vigueur de l'AMM; 2018. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Spray-nasal-de-naloxone-Nalscue-entree-en-vigueur-de-l-AMM-le-8-janvier-2018>, [Consulté le 30 juin 2018].
- [63] Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Arrêté du 13 octobre 2015 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine; 2015. [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000031319870](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000031319870), [Consulté le 30 juin 2018 (1 pp.)].
- [64] ANSM. Résumé du rapport de synthèse Nalscue<sup>®</sup>; 2018. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5c8d832400b3de2f650f567b1f5a877b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5c8d832400b3de2f650f567b1f5a877b.pdf), [Consulté le 30 juin 2018 (2 pp.)].
- [65] Jouanjus E, Gibaja V, Kahn JP, Haramburu F, Daveluy A. Signal identification in addictovigilance: the functioning of the French system. *Thérapie* 2015;70(2):113–31.
- [66] Réseau français d'addictovigilance. <http://www.addictovigilance.fr/>. [Consulté le 30 juin 2018].