

## NOUVEAU DISPOSITIF AUTO-INJECTEUR POUR L'ADMINISTRATION DE NALOXONE APPROUVÉ AUX ÉTATS-UNIS

### Dafnée Brisebois-Tremblay

Candidate au D. Pharm., Université de Montréal  
Stagiaire en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec

### Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.

Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec

### RÉSUMÉ

La Food and Drug Administration des États-Unis a approuvé, en avril 2014, un nouveau dispositif pour l'administration de naloxone visant à renverser une intoxication potentiellement fatale par les opioïdes. Cet auto-injecteur facilite la prise en charge des intoxications aiguës et incite à réfléchir sur la possibilité de prescrire la naloxone en prévention chez les individus à risque, tels les consommateurs de drogues illicites et les patients prenant des médicaments opioïdes pour des douleurs chroniques. Plusieurs programmes ont été mis sur pied aux États-Unis et au Canada afin d'encadrer la distribution de naloxone à des fins préventives. Un tel usage implique la formation non seulement du patient, mais également de ses proches qui seront chargés de lui administrer l'antidote s'ils sont témoins d'une situation d'urgence. Une intoxication par les opioïdes peut avoir des conséquences importantes pour la santé, voire causer la mort si elle n'est pas rapidement prise en charge. L'approbation d'un auto-injecteur de naloxone au Canada permettrait d'agir rapidement et de sauver des vies.

### INTRODUCTION

Les cas d'intoxications mortelles par les opioïdes sont en hausse constante depuis la fin des années 1990 en Amérique du Nord.<sup>(1-5)</sup> Le Québec ne fait pas exception à la règle.<sup>(6)</sup> En effet, de 2000 à 2009, on a observé une hausse du taux de mortalité en raison d'une augmentation significative du nombre d'intoxications par les opioïdes de 9,4 % en moyenne par année chez les hommes et de 10,2 %, chez les femmes. Ces données proviennent d'une analyse rétrospective des fichiers des décès du *Registre des événements démographiques* et de la base de données informatisée du Bureau du coroner en chef du Québec.<sup>(6)</sup> Ces événements concordent avec la propension à prescrire de plus en plus de médicaments opioïdes pour la prise en charge de douleurs de toutes sortes.<sup>(5,6)</sup> Le recours croissant à cette classe de molécules accentue le risque d'erreurs thérapeutiques, de mésusages, d'abus, d'intoxications, ou encore de détournements.

### NALOXONE

Pour remédier à cette problématique et pour répondre au besoin d'un dispositif sécuritaire sans aiguille, la Food and Drug Administration des États-Unis a approuvé en avril 2014 un auto-injecteur (Evzio<sup>md</sup>) permettant de simplifier la manipulation et de limiter les risques qui y sont associés.<sup>(7)</sup> Le produit a passé rapidement le processus d'homologation en moins de 15 semaines.<sup>(7)</sup> Il s'agit d'une injection unique sous-cutanée ou intramusculaire d'une dose fixe de 0,4 mg de naloxone.<sup>(8)</sup> Ce produit a été démontré bioéquivalent aux autres

formulations disponibles. Des instructions visuelles et auditives accompagnent le dispositif afin de guider l'utilisateur.<sup>(8)</sup> De plus, un dispositif d'entraînement ainsi que deux auto-injecteurs sont présents dans la trousse.<sup>(8)</sup> L'utilisation de l'auto-injecteur n'exclut pas la communication immédiate avec un service d'urgence (911) en vue de diriger rapidement la victime vers un centre hospitalier. La distribution d'un tel dispositif implique la formation du patient et de son entourage sur sa bonne utilisation. Cet enseignement obligatoire incite les professionnels à se questionner sur le temps de rétention de toutes ces informations par les patients.<sup>(2,9,10)</sup> Il est possible toutefois de remettre en perspective les inquiétudes que certains professionnels pourraient avoir à ce propos en comparant cet auto-injecteur à celui employé pour l'épinéphrine, qui est offert sans ordonnance dans toutes les pharmacies pour une administration rapide en situation d'urgence.

La naloxone est un antagoniste compétitif des récepteurs des opioïdes.<sup>(5,11-16)</sup> Elle empêche ainsi la liaison à leurs récepteurs et, par le fait même, contrevient à leur action dépressive sur les systèmes respiratoire et nerveux central. Cette molécule est utilisée depuis plusieurs années en contexte hospitalier en tant qu'antidote lors d'intoxications avérées ou probables par les opioïdes. Son efficacité et son innocuité sont bien établies. La dose initiale recommandée est de 0,04 à 2 mg par voie intraveineuse et, si la réponse n'est pas optimale, cette dose peut être donnée de nouveau toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à un maximum de 10 mg.<sup>(13,14,16,17)</sup> L'action survient dans les 1 à 5 minutes, selon la voie utilisée et dure de 30 à 80 minutes. Les effets indésirables répertoriés sont principalement en lien avec la précipitation d'un syndrome de sevrage suivant l'utilisation de fortes doses.<sup>(11,14)</sup> Ainsi, la plus petite dose possible permettant d'amener le patient à protéger ses voies respiratoires et à respirer sans assistance devrait être utilisée afin d'éviter l'alourdissement de la prise en charge. La naloxone ne présente pas de potentiel d'abus. On l'administre, entre autres, par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intranasale et par nébulisation. Au Canada, seules les formulations pour administration parentérale sont offertes. L'usage de ce type de formulation implique donc la manipulation d'ampoules et de seringues, ce qui comporte un lot de risques pour les utilisateurs. Aux États-Unis, un dispositif atomiseur muni d'une seringue préremplie est proposé pour l'administration intranasale, mais il n'est pas approuvé.<sup>(14,16)</sup> Les volumes utilisés sont de 1 ml par narine, à raison d'une concentration de 1 mg/ml. Or, l'absorption d'une telle quantité de liquide par la muqueuse nasale n'est pas optimale.

## **PROGRAMMES DE DISTRIBUTION ET DE PRÉVENTION**

Récemment, plusieurs programmes de distribution de naloxone portant sur la prévention des décès par intoxication aux opioïdes ont vu le jour aux États-Unis et au Canada – Colombie-Britannique, Alberta et Ontario.<sup>(3-5,18)</sup> Leur but est d'offrir de la naloxone aux patients à haut risque d'intoxication et de fournir à ces patients ainsi qu'à leur famille l'information nécessaire à sa bonne utilisation afin que l'antidote soit administré rapidement en attendant l'arrivée des ambulanciers. Aucun service semblable n'est actuellement offert au Québec. Une première piste de solutions serait d'autoriser les services d'urgence de première ligne, soit les ambulanciers et les policiers à utiliser ce dispositif, puisqu'ils sont régulièrement appelés à intervenir dans de telles situations.<sup>(19,20)</sup> Il est impératif que la santé publique évalue la place de la naloxone dans les programmes de prévention et de protection de la santé.

## **CONCLUSION**

Evzio<sup>md</sup> est un nouveau dispositif auto-injecteur permettant l'administration sécuritaire et rapide de la naloxone lors d'intoxications aiguës par les opioïdes en vue de renverser leurs effets. Au Québec, peu d'actions ont été entreprises pour offrir un tel service à la clientèle à risque. Il faut malgré tout demeurer informé, puisque ce nouveau dispositif, approuvé récemment et uniquement par la Food and Drug Administration des États-Unis, sera peut-être un jour proposé au Canada.

## **REMERCIEMENTS**

Les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude envers le Dr René Blais, directeur médical du Centre antipoison du Québec, pour la révision du présent document ainsi que pour ses précieux commentaires.

## **POUR TOUTE CORRESPONDANCE**

Pierre-André Dubé  
Institut national de santé publique du Québec  
945, avenue Wolfe, 4<sup>e</sup> étage, Québec (Québec) G1V 5B3  
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647  
Télécopieur : 418 654-2148  
Courriel : [Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca](mailto:Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca)

## RÉFÉRENCES

- (1) Coffin PO, Sullivan SD. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann Intern Med* 2013;158(1):1-9.
- (2) Doe-Simkins M, Quinn E, Xuan Z, Sorensen-Alawad A, Hackman H, Ozonoff A, Walley AY. Overdose rescues by trained and untrained participants and change in opioid use among substance-using participants in overdose education and naloxone distribution programs: a retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2014;14(1):297.
- (3) Eggertson L. Take-home naloxone kits preventing overdose deaths. *CMAJ* 2014;186(1):17.
- (4) Walley AY, Xuan Z, Hackman HH, Quinn E, Doe-Simkins M, Sorensen-Alawad A, Ruiz S, Ozonoff A. Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: interrupted time series analysis. *BMJ* 2013;346:f174.
- (5) Bailey AM, Wermeling DP. Naloxone for opioid overdose prevention: pharmacists' role in community-based practice settings. *Ann Pharmacother* 2014;48(5):601-6.
- (6) Gagné M, Dubé P-A, Perron P-A, Langlois É, Légaré G, Sirois M-J, et al. Décès attribuables aux intoxications par opioïdes au Québec, 2000 à 2009. Institut national de santé publique du Québec 2013-11-22. [En ligne] [http://www.inspq.gc.ca/pdf/publications/1738\\_DecesAttribIntoxOpioïdesQc\\_2000-2009.pdf](http://www.inspq.gc.ca/pdf/publications/1738_DecesAttribIntoxOpioïdesQc_2000-2009.pdf) (consulté le 2014-04-23).
- (7) Kuehn BM. Easy-to-use overdose antidote earns fast-track approval. *JAMA* 2014 Apr 23;311(16):1600.
- (8) U.S. Food and Drug Administration approves Kaléo's EVZIO™ for the emergency treatment of opioid overdose. Kaléo Pharma 2014-04. [En ligne] <http://www.multivu.com/mnr/65311-usfda-approves-kaleo-evzio-respiratory-depression-from-opioid-overdose> (consulté le 2014-05-12).
- (9) Williams AV, Marsden J, Strang J. Training family members to manage heroin overdose and administer naloxone: randomized trial of effects on knowledge and attitudes. *Addiction* 2014;109(2):250-9.
- (10) Green TC, Bowman SE, Zaller ND, Ray M, Case P, Heimer R. Barriers to medical provider support for prescription naloxone as overdose antidote for lay responders. *Subst Use Misuse* 2013;48(7):558-67.
- (11) Hewlett L, Wermeling DP. Survey of naloxone legal status in opioid overdose prevention and treatment. *J Opioid Manag* 2013;9(5):369-77.
- (12) Baumann BM, Patterson RA, Parone DA, Jones MK, Glaspey LJ, Thompson NM, Stauss MP, Haroz R. Use and efficacy of nebulized naloxone in patients with suspected opioid intoxication. *Am J Emerg Med* 2013;31(3):585-8.
- (13) Kuehn BM. Back from the brink: groups urge wide use of opioid antidote to avert overdoses. *JAMA* 2014;311(6):560-1.
- (14) Naloxone intranasale pour traiter une overdose d'opioïdes. *La Lettre Médicale* 2014;37(26):101-2.
- (15) Weber JM, Tataris KL, Hoffman JD, Aks SE, Mycyk MB. Can nebulized naloxone be used safely and effectively by emergency medical services for suspected opioid overdose? *Prehosp Emerg Care* 2012;16(2):289-92.
- (16) Wermeling DP. A response to the opioid overdose epidemic: naloxone nasal spray. *Drug Deliv Transl Res* 2013;3(1):63-74.
- (17) Larocque A. Protocole de traitement de l'intoxication aiguë aux opioïdes. Bulletin d'information toxicologique 2012;28(4):34-43. [En ligne] <http://portails.inspq.gc.ca/toxicologieclinique/protocole-traitement-intoxication-aigue-opioïdes.aspx> (consulté le 2014-05-12).
- (18) Beletsky L, Rich JD, Walley AY. Prevention of fatal opioid overdose. *JAMA* 2012;308(18):1863-4.
- (19) Moore C, Lloyd G, Oretti R, Russell I, Snooks H. Paramedic-supplied 'Take Home' Naloxone: protocol for cluster randomised feasibility study. *BMJ Open* 2014;4(3):e004712.
- (20) Banta-Green CJ, Beletsky L, Schoeppe JA, Coffin PO, Kuszler PC. Police officers' and paramedics' experiences with overdose and their knowledge and opinions of Washington State's drug overdose-naloxone-Good Samaritan law. *J Urban Health* 2013;90(6):1102-11.