

**ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS
UNIVERSITE DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023 – 2024

Thèse N°45

**THESE D'EXERCICE
Pour le DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par Marie CAMY-SARTY

MESUSAGE DE LA BUPRENORPHINE SUBLINGUALE : LE SYNDROME DE POPEYE
--

Présentée et soutenue publiquement le :
Jeudi 11 Juillet 2024

JURY

Directrice de thèse :

Madame Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER – Pharmacien, Enseignant chercheur – UFR de Sciences Pharmaceutiques de Tours

Membres du Jury :

Monsieur FAURICHON DE LA BARDONNIE Hervé – Pharmacien titulaire – Joué-lès-Tours
Monsieur SEFRIQUI Khalid – Pharmacien titulaire – Saint-Aignan-sur-Cher

ANNEE : 2023 – 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Émilie ALLARD-VANNIER,
M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme AUDREY OUDIN**

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Émilie	PHARMACIE GALÉNIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MÉDICALES, IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALÉNIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HÉMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALÉNIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MÉDICALES, IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE RÉGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITÉ
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MÉDICALES, IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MÉDICALES, IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
MARC	Jilian	BIOMOLÉCULES ET BIOTECHNOLOGIES VÉGÉTALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALÉNIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE RÉGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITÉ
VIERRON	Émilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	FILIERE OFFICINE
---------------	----------	------------------

4 MAITRES DE CONFERENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laure	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HÉMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 Contrat d'Enseignement

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Date : Le 11 Juillet 2024

L'étudiante
CAMY-SARTY Marie



Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

*A Ma Directrice de thèse, **Mme Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER**,*

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude, pour votre soutien, vos conseils avisés et votre patience tout au long de ce travail. Votre expertise et votre encouragement constant ont été essentiels pour mener à bien ce projet. Merci pour votre confiance et votre bienveillance.

*A **M. Hervé FAURICHON DE LA BARDONNIE**,*

Je tiens à vous remercier sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre temps et votre accompagnement tout au long de mes études lorsque j'étais votre étudiante, merci pour votre confiance depuis 2018.

*A **M. Khalid SEFRIOUI**,*

Je tiens à vous remercier sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour la confiance que vous m'accordez en tant qu'adjointe et votre encouragement tout au long de ce parcours de rédaction.

*A **Mes parents**,*

Votre croyance en mes capacités a été une source constante de motivation. Sans votre soutien, la réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible. Merci pour votre patience, vos sacrifices tout au long de mes études et votre confiance en moi.

*A **Ma Mamie**,*

Tu as toujours su m'inspirer à persévérer même dans les moments les plus difficiles. Merci de toujours croire en moi, ta poupée chérie.

*A **Mon Papy**,*

Je tiens à remercier mon grand-père, qui nous a quittés, pour son amour et ses encouragements. Ton souvenir m'a accompagné tout au long de ce parcours, merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

*A **Noé**,*

Merci à mon conjoint pour son soutien constant et ses encouragements. Ton amour et ta patience m'ont porté jusqu'au bout.

Table des matières

I.	TRAVERSEE DES SIECLES : L'EVOLUTION DE L'USAGE DES DROGUES OPIACEES EN FRANCE	13
A.	LES ORIGINES DE L'HEROÏNE : DECOUVERTE ET PREMIERE SYNTHÈSE	13
B.	PHARMACOLOGIE DE L'HEROÏNE	14
C.	LA FLAMBEE DE L'USAGE DE L'HEROÏNE PAR LES INVENTEURS DE L'ASPIRINE	15
i.	Émergence et mise sur le marché d'une nouvelle molécule miracle	15
ii.	La mise en lumière du caractère addictif et des dangers de l'héroïne	16
iii.	La revitalisation de la réputation du laboratoire Bayer grâce à la promotion de l'aspirine	16
D.	L'HEROÏNE DOIT SA GLOIRE A LA SERINGUE	16
i.	Prémices de l'invention de la seringue dans l'Antiquité	17
ii.	XVIII ^{ème} siècle	17
iii.	XIX ^{ème} siècle	19
iv.	La seringue hypodermique moderne	19
a)	La nécessité d'un outil de précision	19
b)	Anatomie de la « seringue de Pravaz »	19
c)	Stérilisation des seringues en verres réutilisables	20
v.	La seringue plastique jetable	21
vi.	Anatomie de la seringue actuelle	21
E.	L'HEROÏNE, UNE SUBSTANCE ILLICITE	22
i.	La Convention Internationale de l'opium de 1912	22
ii.	Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (20)	23
iii.	Convention sur les substances psychotropes de 1971 (21)	23
F.	L'HEROÏNE : DES LABORATOIRES A LA RUE	24
II.	LA POLITIQUE DE REDUCTION DES RISQUES EN FRANCE	25
A.	LE RISQUE INFECTIEUX LIE A LA CONSOMMATION DE DROGUE	25
i.	Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)	25
ii.	Le Virus de l'Hépatite C (VHC)	26
B.	LES CENTRES DE SOINS, D'ACCOMPAGNEMENT ET DE PREVENTION EN ADDICTOLOGIE (CSAPA)	26
i.	Première mission obligatoire : l'accueil	27
ii.	Deuxième mission obligatoire : l'information	27
iii.	Troisième mission obligatoire : l'évaluation médicale, psychologique et sociale	27
iv.	Quatrième mission obligatoire : l'orientation	27
C.	LES OUTILS ET KITS DE REDUCTION DES RISQUES	28
i.	Aide financière de l'Etat	28
ii.	Les kits de réduction des risques	29
a)	Première version du kit : le STERIBOX®	29
b)	Seconde version : le STERIBOX® 2	29
c)	Le KIT + et le KIT EXPER'	31
d)	Février 2024 : perfectionnement des kits de réduction des risques	32
iii.	Le Programme d'échange de seringues (PES)	33
III.	APRES L'ADDICTION, LA VOIE VERS LA GUERISON	34
A.	L'ACCES AUX TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIOÏDES (TSO)	34
B.	LES DIFFERENTS TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIOÏDES (TSO)	34
i.	La méthadone chlorhydrate	35
a)	Statut légal	35
b)	Présentations disponibles sur le marché	36
c)	Mise en place du traitement	36
d)	Délivrance de la prescription en pharmacie de ville	37
ii.	La buprénorphine sublinguale seule (SUBUTEX®)	38
a)	Statut légal	38
b)	Présentations disponibles sur le marché	39
c)	Mise en place du traitement	39
d)	Délivrance de la prescription en pharmacie de ville	39
iii.	La buprénorphine associée à la naloxone (SUBOXONE®)	40

C.	LA NALOXONE : UNE REPOSE D'URGENCE AUX OVERDOSES D'OPIOÏDES	40
D.	LA VOIE SUBLINGUALE	40
i.	<i>Pharmacocinétique de la voie sublinguale</i>	41
a)	Absorption	41
b)	Distribution	41
c)	Métabolisme.....	41
d)	Élimination.....	41
ii.	<i>Avantages et limites de la voie sublinguale</i>	41
iii.	<i>Galénique des comprimés sublinguaux</i>	42
E.	EFFETS INDESIRABLES FREQUENTS DES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIOÏDES	42
IV.	LE MESUSAGE DE LA BUPRENORPHINE SUBLINGUALE	44
A.	ÉTUDE DU PRINCIPE ACTIF : LE CHLORHYDRATE DE BUPRENORPHINE	44
i.	<i>Pharmacocinétique de la buprénorphine</i>	44
a)	Absorption	44
b)	Distribution	44
c)	Métabolisme.....	45
d)	Élimination.....	45
B.	RISQUES DE LA COMBINAISON DE LA BUPRENORPHINE AVEC D'AUTRES SUBSTANCES	45
i.	<i>L'association aux dépresseurs du système nerveux central</i>	45
ii.	<i>Interactions médicamenteuses et cytochromes</i>	46
iii.	<i>Prolongation de l'intervalle QT</i>	46
C.	INJECTION INTRAVEINEUSE DE LA BUPRENORPHINE SUBLINGUALE	46
i.	<i>Protocole d'une injection intraveineuse à moindre risque</i>	46
ii.	<i>De nombreuses complications locorégionales</i>	47
iii.	<i>Une toxicité hépatique potentielle</i>	47
iv.	<i>Un risque accru d'endocardite</i>	48
D.	PREVENTION DU MESUSAGE DE LA BUPRENORPHINE SUBLINGUALE	48
V.	LE SYNDROME DE POPEYE : LA CONSEQUENCE VISIBLE DE CE MESUSAGE	49
A.	CARACTERISATION GENERALE	49
B.	PREMIERES DESCRIPTIONS CLINIQUES	49
C.	COMPLICATIONS LOCALES ET SYSTEMIQUES	50
D.	LE SYSTEME LYMPHATIQUE	51
E.	HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES	52
i.	<i>Les poussières</i>	52
ii.	<i>Les abcès d'origine infectieuse</i>	53
F.	PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE DU SYNDROME DE POPEYE	54
i.	<i>La compression veineuse</i>	54
ii.	<i>Le drainage lymphatique</i>	54
G.	COMPOSITIONS DES FORMES SUBLINGUALES A BASE DE BUPRENORPHINE	54
i.	<i>Composition et comparaison des formulations galéniques</i>	55
ii.	<i>Le lactose</i>	58
iii.	<i>Le mannitol</i>	58
iv.	<i>La Povidone K30 (49)</i>	59
v.	<i>L'acide citrique anhydre</i>	59
vi.	<i>Le citrate de sodium</i>	60
vii.	<i>Le sodium stéarate fumarate</i>	60
viii.	<i>Le stéarate de magnésium</i>	60
H.	L'AMIDON DE MAÏS : PART DE RESPONSABILITE DANS CE SYNDROME	61
i.	<i>Usage de l'amidon de maïs dans l'industrie pharmaceutique</i>	61
ii.	<i>Réactions inflammatoires induites par l'amidon</i>	62
a)	Réaction granulomateuse.....	62
b)	Fibrose	62
VI.	NOUVELLES SPECIALITES DE BUPRENORPHINE	63
A.	LE BUVIDAL® : BUPRENORPHINE SOUS FORME INJECTABLE.....	63
i.	<i>Statut légal</i>	63

ii.	<i>Dosages disponibles</i>	63
iii.	<i>La technologie FluidCrystal®</i>	63
iv.	<i>Présentation et mode d'accès</i>	63
v.	<i>Schéma d'administration</i>	64
vi.	<i>Mode d'administration</i>	65
B.	LE SIXMO® : BUPRENORPHINE SOUS-CUTANEE.....	65
i.	<i>Statut légal</i>	65
ii.	<i>Présentation et mode d'accès</i>	65
iii.	<i>Schéma d'administration</i>	66
iv.	<i>Mode d'administration</i>	66
v.	<i>Effets indésirables</i>	66
vi.	<i>Une des solutions au mésusage de la buprénorphine</i>	67
VII.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	68

Table des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARV	Antirétroviral (traitement)
BHD	Buprénorphine Haut Dosage
CASF	Code de l'Action Sociale et des Familles
CCAA	Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CSAPA	Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSST	Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes
DLM	Drainage Lymphatique Manuel
Eau PPI	Eau Pour Préparation injectable
ECG	Électrocardiogramme
E.E.N.	Excipient à Effet Notoire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MSD	Manuel Merck Sharp & Dohme
MSO	Médicament de Substitution aux Opiacés
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives
ONU	Organisation des Nations Unies
PES	Programme d'Échange de Seringues
PVP	Polyvinylpyrrolidone
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SGM	Syndrome des Grosses Mains
SMPR	Service Médico-Psychologique Régional
TSO	Traitement de Substitution aux Opiacés
UCSA	Unité de Consultations de Soins Ambulatoires
UDI	Usagers de Drogue par voie Intraveineuse
UE	Union Européenne
UI	Unité Internationale
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des figures

FIGURE 1 STRUCTURE MOLECULAIRE DE LA MORPHINE	13
FIGURE 2 CAPSULE D'OPIMUM INCISEE	14
FIGURE 3 STRUCTURE MOLECULAIRE DE L'HEROÏNE.....	14
FIGURE 4 LITHOGRAPHIE EN COULEUR DE 1932, LES ŒUVRES D'HIPPOCRATE.....	18
FIGURE 5 SERINGUE DE PRAVAZ, CONSERVATOIRE DU PATRIMOINE HOSPITALIER DE RENNES	19
FIGURE 6 ANATOMIE D'UNE SERINGUE MODERNE	21
FIGURE 7 CONDITIONNEMENT DU STERIBOX 1 ^{ERE} GENERATION	29
FIGURE 8 CONDITIONNEMENT DU STERIBOX 2	30
FIGURE 9 CONDITIONNEMENT DU KIT +.....	31
FIGURE 10 CONDITIONNEMENT DU KIT EXPER' 1mL ASSOCIATIF	31
FIGURE 11 CONDITIONNEMENT DES ETUIS KIT+ ET STERIBOX+	32
FIGURE 12 STRUCTURE CHIMIQUE DE LA METHADONE.....	35
FIGURE 13 STRUCTURE MOLECULAIRE DE LA BUPRENORPHINE	38
FIGURE 14 POPEYE, PERSONNAGE DE FICTION	49
FIGURE 15 AUGMENTATION DU VOLUME DES MAINS ASSOCIEE AU SYNDROME DE POPEYE	50
FIGURE 16 ORGANISATION DU SYSTEME LYMPHATIQUE	51
FIGURE 17 STRUCTURE CHIMIQUE DU LACTOSE.....	58
FIGURE 18 STRUCTURE CHIMIQUE DU MANNITOL.....	58
FIGURE 19 STRUCTURE CHIMIQUE DE LA POLYVINYLPYRROLIDONE	59
FIGURE 20 STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ACIDE CITRIQUE ANHYDRE	59
FIGURE 21 STRUCTURE CHIMIQUE DU CITRATE DE SODIUM.....	60
FIGURE 22 STRUCTURE CHIMIQUE DU SODIUM STEARYLE FUMARATE.....	60
FIGURE 23 STRUCTURE CHIMIQUE DU STEARATE DE MAGNESIUM	60
FIGURE 24 STRUCTURE CHIMIQUE DE L'AMIDON DE MAÏS	61
FIGURE 25 CONDITIONNEMENT DU BUVIDAL	63
FIGURE 26 ZONE D'INSERTION DES IMPLANTS SIXMO	66

Index des tableaux

TABLEAU I COMPARAISON DES SPECIALITES SUBLINGUALES A BASE DE BUPRENORPHINE DOSEE A 0,4MG (42–46)	56
TABLEAU II ANCIENNE FORMULATION DES SPECIALITES DE BUPRENORPHINE SUBLINGUALE.....	57
TABLEAU III NOUVELLE FORMULATION DES SPECIALITES DE BUPRENORPHINE SUBLINGUALE, A PARTIR DE 2014	57
TABLEAU IV DOSES DE BUPRENORPHINE SUBLINGUALE QUOTIDIENNES ET DOSES CORRESPONDANTES RECOMMANDEES DE BUVIDAL HEBDOMADAIRE ET MENSUEL, AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DU 10 MARS 2021 (50)	64

Introduction

Imaginez un traitement destiné à atténuer les souffrances de la dépendance aux opioïdes, mais qui, détourné de son usage initial, devient une nouvelle menace de santé publique, donnant naissance à un syndrome surnommé le « syndrome de Popeye ». Cette thèse explore l'autre visage de la buprénorphine sublinguale et ses implications dans le domaine de la santé publique.

Le mésusage des substances et médicaments opioïdes est un problème de santé publique croissant à l'échelle mondiale, ayant des répercussions significatives sur la morbidité et la mortalité. Parmi les opioïdes illicites, l'héroïne se distingue par sa puissance et son fort potentiel addictif, jouant un rôle central dans cette crise. L'héroïne, ou diacétilmorphine, a été synthétisée pour la première fois en 1874 par Charles Romley Alder Wright, un physicien et professeur de chimie et de physique anglais. Depuis lors, l'héroïne est devenue une substance de choix pour de nombreux utilisateurs, exacerbant les problèmes de dépendance et de santé publique.

L'Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT) publie chaque année des rapports et des bilans sur la consommation de drogues et les tendances en matière de toxicomanie en France. Selon le rapport sur l'offre de stupéfiants en France en 2021, l'année a été marquée par une production d'héroïne exceptionnellement élevée en Afghanistan. Il est important de souligner que les fluctuations du marché de l'héroïne au sein de l'Union Européenne (UE) sont fortement influencées par ces variations de production. L'Afghanistan, en tant que premier producteur mondial d'opium et d'héroïne, est presque la seule source d'héroïne consommée en UE. (1)

Pour répondre à cette crise, des Médicaments de Substitution aux Opioïdes (MSO) tels que la buprénorphine (SUBUTEX®, OROBUPRE®) et la méthadone ont été introduits au milieu des années 1990. Le Tableau de Bord 2023 de l'OFDT (2) paru en mars 2023 nous informe qu'en France sur l'année 2019, le nombre de patients ayant bénéficié de la délivrance de Médicaments de Substitution aux Opioïdes est estimé à 177 000, que ce soit en ville, en milieu pénitentiaire et dans les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA).

Ces médicaments visent à aider les personnes dépendantes à l'héroïne à réduire leur consommation et à stabiliser leur vie. La buprénorphine, en particulier, est largement utilisée en raison de son profil de sécurité relatif et de son efficacité. La buprénorphine offre une alternative plus sûre avec un plafond d'effet, ce qui réduit considérablement le risque de dépression respiratoire fatale comparé à d'autres opioïdes. Malgré ces avantages, des études révèlent une prévalence élevée de mésusage parmi les patients cherchant à gérer des symptômes de sevrage sévères ou à rechercher des effets euphorisants. En particulier, l'injection intraveineuse de comprimés sublinguaux, pratique particulièrement risquée, a conduit à l'émergence du Syndrome de Popeye, qui se caractérise par une hypertrophie musculaire et des réactions inflammatoires sévères dues à l'injection non stérile du médicament.

Comment ce mésusage de la buprénorphine sublinguale contribue-t-il au développement du syndrome de Popeye, et quelles sont les implications de ce phénomène pour la santé publique et les pratiques cliniques ?

Cette recherche se basera sur une revue de la littérature existante. Une analyse exhaustive des publications scientifiques et des rapports cliniques sera menée afin de fournir une compréhension complète et à jour des dynamiques du mésusage de la buprénorphine sublinguale et du syndrome de Popeye. Comprendre ce mésusage et ce syndrome est crucial pour améliorer la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes, notamment à l'héroïne, et réduire les dommages associés à cette pratique.

Le choix de ce sujet d'addictologie fait suite à une rencontre lorsque j'étais étudiante en 3^{ème} année de pharmacie. Je travaillais tous les samedi dans une pharmacie de ville, proche de la faculté et des quartiers. La rencontre avec ce patient, nouveau venu dans la région, en provenance de Paris, la quarantaine, fut assez rapide. Il venait récupérer sa commande, des boîtes de SUBUTEX®, surtout pas des génériques, et il payait lui-même ses boîtes. Au fil des mois lorsque je le voyais pour ses renouvellements, la taille de ses mains et de ses doigts m'a interpellée. Je savais que son physique n'était pas normal. C'est ainsi que mes premières recherches sur la buprénorphine sublinguale, son mésusage et le syndrome de Popeye ont débuté.

La première partie de mon travail a donc consisté à étudier l'histoire des substances psychoactives en France et le paysage de la santé publique vis-à-vis des addictions et de la réduction des risques associée. Pendant longtemps en France, la cessation complète de la consommation d'opioïdes était considérée comme la seule approche thérapeutique pour traiter la dépendance aux opioïdes, jusqu'à l'introduction sur le marché des Médicaments de Substitution aux Opioïdes.

La particularité qui va nous intéresser dans la suite de ce travail sera principalement le mésusage que les patients font de ces médicaments de substitution, et plus particulièrement le mésusage de la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) sublinguale. De ce mésusage vont résulter diverses complications, nous allons nous attarder sur le Syndrome de Popeye, une complication décrite pour la première fois en 1965 par le Dr ABELES chez des toxicomanes injecteurs de drogue d'un pénitencier américain.

Depuis sa mise sur le marché en France en 1995, la buprénorphine a fait l'objet de nombreuses recherches : de nouvelles formes galéniques ont vu le jour. Les formes sublinguales et orodispersibles ont vu apparaître récemment les formes injectables et implantables à libération prolongée. Il va ainsi être question dans la dernière partie de comparer les différentes formes de buprénorphine et de déterminer quelle serait la meilleure forme galénique en fonction de la situation de chaque individu, afin d'améliorer son confort et sa sécurité.

I. Traversée des siècles : l'évolution de l'usage des drogues opiacées en France

Dans cette première partie, je vous propose de remonter le temps à travers les siècles pour explorer l'histoire des substances psychoactives en France. Nous parcourrons les époques depuis les premières découvertes et premières utilisations de plantes médicinales jusqu'aux développements contemporains de l'usage des drogues synthétiques, en mettant en lumière les changements sociaux, culturels et législatifs qui ont façonné cette histoire complexe.

Nous examinerons comment les attitudes envers les drogues ont évolué au fil du temps, influencées par des facteurs tels que la médecine, la religion, la politique et les mouvements sociaux. Cette exploration nous permettra de mieux comprendre l'impact profond et varié que les substances psychoactives ont eu sur la société française à travers les âges.

Mon travail va porter essentiellement sur les substances dérivées de l'opium ou ayant des effets similaires à ceux des opiacés, ce qui inclut des médicaments tels que la morphine, l'héroïne et certains analgésiques prescrits, ainsi que d'autres substances synthétiques ayant des effets opioïdes.

A. Les origines de l'héroïne : découverte et première synthèse

C'est en 1874 que la diamorphine ou diacétylmorphine plus connue sous le nom d'héroïne a été synthétisée pour la première fois par Charles Romley Alder WRIGHT (1844 – 1894). Charles WRIGHT était un physicien anglais qui enseignait la chimie et la physique à l'école de médecine du *St Mary's Hospital* à Londres (Angleterre) (3). Ses travaux de recherche en parallèle de l'enseignement portaient sur une grande variété de sujets ; il cherchait notamment à synthétiser une substance non addictive, dans le but de proposer une alternative à la morphine, en combinant cette substance de départ avec divers acides.

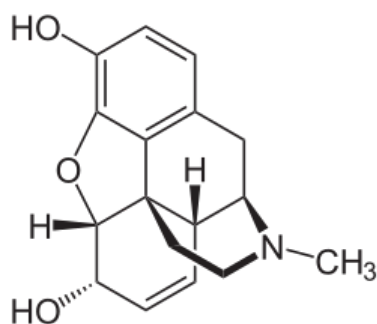


Figure 1 Structure moléculaire de la morphine

La morphine (du grec Morphée, divinité grecque des rêves et du sommeil) est un alcaloïde puissant extrait d'une plante, *Papaver somniferum* L. ou pavot blanc, originaire d'Asie (4,5). Cette famille inclue entre autres une fleur plus connue, le coquelicot *Papaver rhoeas*, qui elle ne contient pas d'opium. Le procédé de récolte de l'opium s'effectue traditionnellement par des incisions superficielles avec un outil tranchant à la surface du fruit

du pavot, la capsule, peu avant la maturité, dont va s'écouler un suc laiteux. Le suc coulant recueilli des scarifications constitue la matière première, il s'oxyde à l'air libre et se solidifie en une résine rouge-brunâtre. La résine séchée qui constitue l'opium brut sera récupérée sous forme de petites boules en raclant les capsules à l'aide d'une lame incurvée (5).



Figure 2 Capsule d'opium incisée

Cet opium issu du pavot blanc est un produit très complexe à forte concentration en alcaloïdes, il en contient une vingtaine, parmi lesquels la morphine, la codéine, la thébaïne et la papavérine sont retrouvés dans des proportions plus importantes (4,6).

L'opium contient environ 10% de morphine (4,6). Afin d'obtenir cette morphine, différents procédés sont employés, le procédé le plus classique étant la méthode de Robertson-Grégory fondée sur l'épuisement de l'opium par l'eau froide qui va dissoudre une grande partie des sels d'alcaloïdes.

La diacétylmorphine ou diamorphine s'obtient par acétylation de la morphine anhydre brute grâce à l'anhydride acétique, un composé obtenu par condensation de deux molécules d'acide acétique avec élimination d'eau. Le mélange de morphine anhydre et d'anhydride acétique est porté à ébullition pendant plusieurs heures, ce qui permet d'obtenir une forme acétylée de la morphine.

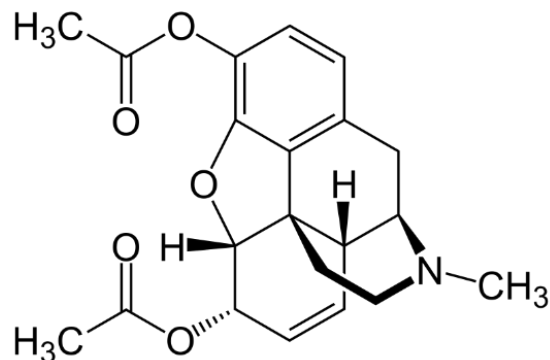


Figure 3 Structure moléculaire de l'héroïne

C'est ainsi qu'à partir de la morphine, Charles WRIGHT est le premier à avoir synthétisé la diacétylmorphine, plus communément appelée « héroïne ».

B. Pharmacologie de l'héroïne

L'héroïne agit principalement sur le système nerveux central, elle se lie aux récepteurs opioïdes dans le cerveau et la moelle épinière (7). Ces récepteurs sont normalement activés par des substances naturelles appelées endorphines, impliquées dans la régulation de la douleur et du plaisir. Lorsque l'héroïne se lie à ces récepteurs, elle produit une activation intense et anormale du système de récompense du cerveau, ce qui entraîne des effets euphorisants et analgésiques puissants. La molécule produit des sensations d'euphorie, de bien-être interne et une sensation de détachement du réel. L'un des effets indésirables les plus graves de l'héroïne est la dépression respiratoire, qui peut être fatale en cas de surdose.

L'utilisation répétée d'héroïne entraîne souvent le développement d'une tolérance à la molécule, ce qui signifie que des doses plus élevées seront nécessaires pour produire les mêmes effets. C'est une substance extrêmement addictive, son utilisation chronique peut rapidement conduire à une dépendance physique et psychologique sévère.

C. La flambée de l'usage de l'héroïne par les inventeurs de l'aspirine

La question de la responsabilité du laboratoire pharmaceutique allemand BAYER dans l'addiction à l'héroïne est complexe et controversée.

i. Émergence et mise sur le marché d'une nouvelle molécule miracle

Ce n'est que 23 ans après la première synthèse de l'héroïne, en 1897, alors que M. WRIGHT avait abandonné ses recherches faute d'attractivité pour la molécule obtenue, que Felix HOFFMAN (1846 – 1946), chimiste allemand qui travaillait pour le laboratoire Bayer en Allemagne (8), a synthétisé de l'héroïne alors qu'il effectuait des travaux de recherche sur la codéine.

A la fin du XIX^{ème} siècle, la banalisation et l'usage de remèdes à base de pavot, d'opium puis de morphine finira par générer des usages quotidiens et des dépendances de plus en plus notables. Les utilisateurs se retrouvent intoxiqués et ont de plus en plus besoin d'augmenter les doses alors que les effets déclinent. L'usage d'héroïne permet de se substituer à l'usage de morphine mais en quantité moindre grâce à ses effets amplifiés. L'héroïne se montre 2 à 3 fois plus puissante que la morphine dans ses effets narcotiques et analgésiques (9). Ce nouveau dérivé de l'opium se trouve être, pour l'époque, un substitut sûr à la morphine, plus efficace et réputé non addictif. C'est pourquoi Heinrich DRESER (1860 – 1924), chimiste allemand à la tête du laboratoire de pharmacologie de Bayer (8), a décidé qu'ils devaient poursuivre leurs recherches sur cette nouvelle molécule-médicament.

L'entreprise pharmaceutique allemande Bayer va déposer le nom commercial « Heroin », de l'allemand « *heroisch* » pour cette molécule car on pensait qu'elle allait permettre de soigner l'addiction à la morphine sans induire d'accoutumance, mais également qu'elle allait permettre le traitement de différentes affections respiratoires dont la toux des tuberculeux (10).

L'étymologie du mot « héroïne » remonte au grec ancien « ἥρωίνη », dérivé du mot « héros ». L'idée de se sentir comme un héros en prenant de l'héroïne est une illusion dangereuse. La sensation euphorique est ressentie par l'utilisateur comme une expérience de bien-être ou de puissance temporaire, mais est souvent suivie de nombreux effets indésirables et potentiellement mortels.

L'héroïne fut ainsi commercialisée à partir de 1898 en tant que « *The sedative for cough* », un médicament antitussif supposé être un médicament sans danger et non addictif. Elle était vendue librement en pharmacie, sans prescription médicale, d'abord sous forme de poudre puis sous forme de sirop, comprimés, pastilles et suppositoires. L'héroïne était le nouveau médicament miracle qui pouvait traiter l'asthme, les bronchites, la tuberculose... à tout âge. Bayer dans ses publicités nous promet que l'héroïne « *agit remarquablement contre*

la dyspnée et contre la toux des Phtisiques et Tuberculeux, ainsi que dans les affections des Voies respiratoires, Bronchites, Laryngites, Pharyngites, Asthmes bronchiques, etc... » (10).

Du fait de sa réputation comme étant non addictive, à l'inverse de la morphine et la codéine, l'héroïne fut considérée comme une avancée médicale majeure, ce qui a contribué à son utilisation généralisée. Elle était vantée comme l'alternative la plus sûre à la morphine. Seulement un an après sa mise sur le marché, l'héroïne est devenue extrêmement populaire à l'internationale, Bayer commercialisait son produit dans 23 pays.

ii. La mise en lumière du caractère addictif et des dangers de l'héroïne

De plus en plus de rapports ont commencé à pointer du doigt l'addiction produite par cette nouvelle substance. On a rapidement constaté qu'elle était plus puissante et plus addictive que la morphine. Son utilisation a été associée à des cas de dépendance, d'overdose et de décès. Pour autant, Bayer a continué de vendre son produit pendant plusieurs années. Ce n'est qu'en 1913, soit 15 ans après sa mise sur le marché, que la firme pris la décision de stopper la commercialisation de l'héroïne au vu de l'augmentation du nombre de signalements et en raison de ses effets néfastes sur la santé.

iii. La revitalisation de la réputation du laboratoire Bayer grâce à la promotion de l'aspirine

Il est important de se rappeler que les entreprises pharmaceutiques comme Bayer ont une histoire complexe, et peuvent être associés à la fois à des succès médicaux et à des erreurs historiques. L'histoire de l'héroïne est un rappel important des dangers des médicaments et de la nécessité d'une réglementation rigoureuse pour assurer leur sécurité et leur efficacité.

Une fois le best-seller « Héroïne » retiré du marché, le laboratoire a amplifié sa communication sur leur première molécule phare vendue depuis plusieurs années : l'aspirine. C'est ainsi devenu leur nouveau best-seller, c'est l'un des médicaments les plus largement utilisé et connu dans le monde. L'aspirine a été développée par Bayer à la fin du XIX^{ème} siècle et a été commercialisée avec succès comme un analgésique, un antipyrétique et un anti-inflammatoire.

D. L'héroïne doit sa gloire à la seringue

L'héroïne en fonction de sa forme peut être consommée de différentes manières. Elle peut être fumée, ingérée mais surtout injectée sous forme de solution. Que serait l'héroïne sans son véhicule favori ? Ce petit tube en plastique couronné d'une aiguille qui permet d'atteindre le dedans à partir du dehors.

Il est vrai que l'héroïne a connu une popularité importante en partie grâce à la disponibilité de la seringue. L'injection intraveineuse d'héroïne produit un effet euphorique immédiat et intense, ce qui a contribué à son potentiel addictif et à sa popularité parmi les utilisateurs de drogues.

i. Prémices de l'invention de la seringue dans l'Antiquité

Les premières utilisations de dispositifs pour injecter des liquides dans le corps remontent à l'Antiquité. Bien que les premières versions de ce que nous appellerions aujourd'hui des seringues aient été beaucoup plus rudimentaires, elles constituent néanmoins les prémices de cette technologie.

L'idée de l'injection est venue aux Hommes à la suite de l'observation des ibis, des oiseaux échassiers à long cou et au bec recourbé. Les ibis ayant un régime alimentaire entraînant inévitablement leur constipation, ces derniers se faisaient eux-mêmes des lavements à l'eau de mer à l'aide de leur long bec. C'est à partir de cette observation que Pline l'Ancien¹ eut l'idée du lavement intestinal chez l'humain. La première « poire à lavement » est ainsi née en fixant des tiges creuses de roseau sur des vessies qui, une fois comprimées, font gicler leur contenu.

« Dans la même Égypte un oiseau, appelé ibis, a enseigné quelque chose de semblable: il se lave les intestins en insinuant son bec recourbé dans cette partie par laquelle il est si important que le résidu des aliments soit évacué. » (11)

La première idée de circulation de fluides à travers le corps humain du dehors vers le dedans est ainsi apparue. A cette époque il n'était question que de lavements, majoritairement intestinaux, à l'image des ibis. Le chemin est encore long avant les premières inventions de dispositifs capables de percer la barrière cutanée et réaliser des injections à proprement parler.

Des preuves archéologiques suggèrent aussi que des dispositifs primitifs similaires à des seringues ont été utilisés dans l'Antiquité dans différentes parties du monde. Ces dispositifs étaient souvent fabriqués à partir d'os creux, de bambou ou d'autres matériaux disponibles, et étaient utilisés pour administrer des liquides dans le corps pour des raisons médicales ou rituelles.

ii. XVIII^{ème} siècle

Jusqu'au XVIII^{ème} siècle, l'injection de produit dans le corps humain n'était faite que par le biais des orifices naturels. Les premières seringues étaient donc des seringues à lavement. Les lavements intestinaux, vaginaux et d'oreille étaient pratique courante afin de faciliter l'expulsion des matières et le nettoyage en profondeur. Les médecins étaient obsédés par les lavements et les saignées, ils croyaient en la théorie des humeurs et utilisaient les lavements pour rétablir l'équilibre des humeurs dans le corps.

Le premier dictionnaire publié en 1694 par l'Académie Française a défini le mot « clystère » comme étant : « Lavement, espèce de remède dont l'usage le plus ordinaire est de rendre le ventre libre » (12). Ce mot vient du latin « *clyster* », emprunté au grec ancien « *klustêr* » qui signifie « lavement et seringue ». La signification de ce mot évoluera avec la publication en 1835 de la 6^{ème} édition du dictionnaire de l'Académie Française : « Médicament

¹ Pline l'Ancien (23 – 79 après JC) est l'auteur de la monumentale encyclopédie intitulée « Histoire naturelle » (*Naturalis Historia*) publiée en l'an 77 totalisant 37 volumes.

liquide qu'on introduit dans le corps par le fondement, à l'aide d'une seringue » (13). Le mot « clystère » a aujourd'hui un double emploi, il désigne à la fois le lavement avec l'administration du remède mais également l'objet qui sert à l'administrer.

Dans certaines traditions, les lavements ont été utilisés à des fins de purification ou de rituels religieux, souvent dans le cadre de pratiques de purification physique ou spirituelle. Dans le contexte de l'église catholique, par exemple, les lavements ont parfois été utilisés dans le cadre de pratiques de pénitence ou de purification rituelle. Au cours de l'histoire, certaines formes de pénitence incluaient des pratiques telles que l'auto-flagellation, le jeûne et même l'utilisation de lavements pour symboliser la purification des péchés et la préparation spirituelle. Les lavements étaient administrés par des médecins dans le cadre de leur pratique clinique, ils faisaient partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de l'époque.

De nos jours, l'utilisation des lavements à des fins religieuses est devenue moins courante, et la pratique médicale moderne des lavements est principalement associée à des applications cliniques dans le traitement de certaines conditions médicales, telles que la constipation sévère, les intoxications, les infections intestinales ou la préparation aux procédures médicales.

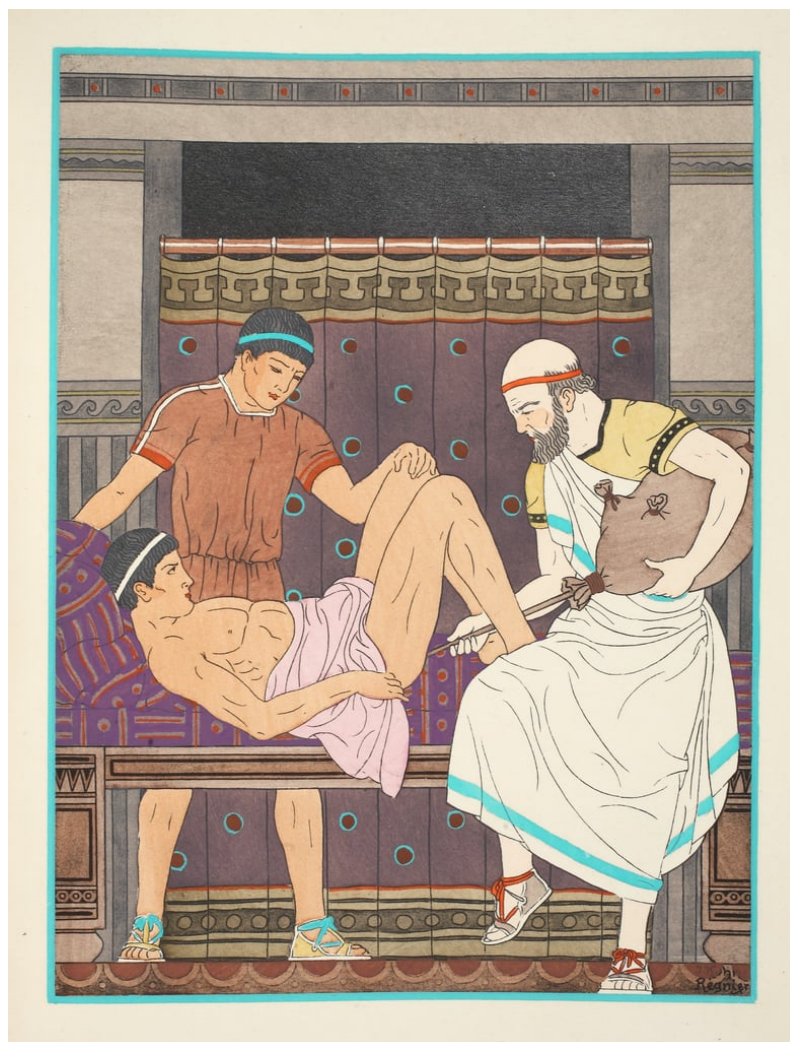


Figure 4 Lithographie en couleur de 1932, les Œuvres d'Hippocrate

iii. XIX^{ème} siècle

Au début du XIX^{ème} siècle, il est devenu urgent de pouvoir administrer des substances analgésiques dans le corps humain pour traiter la douleur. Ce n'est qu'en 1844 que la première seringue hypodermique est inventée en France : c'est une seringue à aiguille creuse en argent et en verre qui permettait l'injection de substance en sous-cutané. Cette invention a révolutionné les pratiques médicales. Les hôpitaux militaires furent parmi les premiers bénéficiaires de cette avancée. L'injection *via* la seringue permet le soulagement rapide de la douleur par l'administration de morphine. Par la suite, l'emploi de la seringue pour injection intraveineuse va se généraliser, aussi bien dans le domaine médical que dans l'usage réalisé par les toxicomanes.

iv. La seringue hypodermique moderne

Il aura fallu des centaines d'années pour créer la seringue hypodermique telle que nous la connaissons aujourd'hui, ainsi que la contribution de nombreuses personnes. Il reste difficile d'attribuer le mérite de cette invention à une seule personne du fait de la multitude de créations et adaptations des travaux précédents.

a) *La nécessité d'un outil de précision*

On doit les premières grandes contributions à cette création à un médecin français, Charles Gabriel Pravaz (1791 – 1853) et à un médecin écossais, Alexander Wood (1817 – 1884). C'est en 1844 que Pravaz et Wood vont collaborer pour mettre au point un appareil qui pouvait injecter des substances liquides directement sous la peau, permettant ainsi une administration précise de médicaments.

Cette création résulte d'un besoin du chirurgien Pravaz, il souhaitait injecter du perchlorure de fer coagulant dans un sac anévrysmal (14,15). Le perchlorure de fer est un composé utilisé comme agent hémostatique, il arrête les saignements en provoquant la coagulation du sang. Pour cela il est nécessaire que l'injection soit précise et que l'on puisse contrôler la quantité de substance injectée.

b) *Anatomie de la « seringue de Pravaz »*



Les premières seringues sont en verre, elles varient en termes de taille et de conception en fonction de leur utilisation. Nous allons prendre pour base la « Seringue de Pravaz » afin d'en étudier l'anatomie.

Figure 5 Seringue de Pravaz, Conservatoire du patrimoine hospitalier de Rennes

La Seringue de Pravaz se compose de plusieurs parties :

- le corps de la seringue : c'est la partie principale de la seringue, en verre, qui contient le liquide médicamenteux
- le piston : c'est une tige mobile qui s'insère dans le barillet, il présente une face graduée de 0 à 2 mL. En déplaçant le piston dans le corps de la seringue, le liquide est aspiré ou injecté à travers l'aiguille
- le pas de vis : permet de régler la course du piston et mesurer la quantité de liquide injecté

A une extrémité, le piston possède un poussoir et de l'autre une sorte de couche de carton d'amiante et de toile fine serrées, permettant d'assurer l'étanchéité. C'est en 1869 que Joseph-Frédéric-Benoît Charrière (1803 – 1876) eut l'idée de couper en biseau très aigu l'extrémité de la canule d'un trocart : c'est la naissance de l'aiguille creuse.

M. Charrière est un célèbre fabricant d'instruments de chirurgie humaine et vétérinaire et fabricant de coutellerie français du XIX^{ème} siècle (16). L'une de ses contributions les plus importantes à la chirurgie est la normalisation des tailles des instruments chirurgicaux, notamment des sondes urinaires et des trocars. Il a développé un système de numérotation des instruments basé sur le diamètre de l'instrument en millimètres, connu sous le nom de système Charrière. Ce système est toujours utilisé pour désigner la taille des instruments médicaux dans de nombreux pays à travers le monde.

La première patiente à être injectée est une femme de 80 ans souffrant de névralgie, elle s'est vu injecter par Alexander Wood 20 gouttes de solution vineuse de morphine : de la morphine dissoute dans du vinaigre de Xérès. Il est raconté qu'elle a sombré dans un profond sommeil dont elle s'est tout de même réveillée. Ces nouveaux instruments étaient ainsi surnommés comme « les seringues d'injection de narcotiques du Dr Alexander Wood » (17).

c) Stérilisation des seringues en verres réutilisables

La stérilisation des seringues en verre est une procédure critique dans les établissements de santé pour garantir la sécurité et la qualité des soins médicaux. Avant la stérilisation, les seringues en verre doivent être prétraitées pour éliminer les résidus et les contaminants. Cela peut impliquer un lavage manuel ou automatique avec des détergents et des solutions désinfectantes. Une fois propres, les seringues sont chargées dans des dispositifs de stérilisation appropriés. Ces dispositifs peuvent inclure des autoclaves à vapeur, des bains d'immersion chimique ou d'autres méthodes de stérilisation.

Les seringues en verre sont soumises à un processus de stérilisation qui élimine les micro-organismes pathogènes. Après la stérilisation, des tests sont généralement effectués pour valider l'efficacité du processus. Une fois stérilisées et validées, les seringues en verre sont stockées dans des conditions appropriées jusqu'à leur utilisation. Il est essentiel de maintenir les seringues stériles dans un environnement propre et sec pour éviter toute contamination.

En résumé, la stérilisation des seringues en verre est une étape essentielle dans le processus de préparation des dispositifs médicaux pour une utilisation sûre et efficace. Elle

permet de prévenir la transmission des infections nosocomiales et garantit la qualité des soins prodigués aux patients.

v. La seringue plastique jetable

Une étape importante dans l'évolution de la seringue hypodermique a été l'invention de la seringue jetable. En 1956, un pharmacien néo-zélandais Colin MURDOCH (1929 – 2008) a développé la première seringue jetable en plastique (18), offrant une solution plus pratique, plus sûre et moins coûteuse que les seringues en verre réutilisables. Cette innovation a permis d'éliminer le besoin de stérilisation répété des seringues en verre, réduisant ainsi les risques d'infections nosocomiales et améliorant les normes d'hygiène dans les établissements de santé.

En optant pour des seringues jetables en plastique, les professionnels de santé peuvent garantir à leurs patients des procédures d'injection ou de prélèvement sanguin plus sûres et plus hygiéniques, contribuant ainsi à la prévention de la propagation des maladies infectieuses. Ces seringues sont plus légères et moins fragiles que les seringues en verre, ce qui les rend plus faciles à manipuler et à transporter. Elles sont dotées de graduations claires et précises, permettant une administration plus précise des médicaments. De plus, elles sont disponibles en différentes tailles pour s'adapter aux besoins spécifiques des patients et des procédures médicales.

La seringue en plastique est légère, peu coûteuse à produire et facile à utiliser, ce qui a révolutionné la pratique des injections et des prélèvements sanguins. De plus, leur caractère jetable éliminait la nécessité d'investir dans des équipements de stérilisation et de nettoyage, ce qui représentait des économies supplémentaires pour les établissements de santé.

vi. Anatomie de la seringue actuelle



Figure 6 Anatomie d'une seringue moderne

La seringue moderne se compose d'un cylindre, c'est la partie principale de la seringue, il contient le liquide à injecter. Il est idéalement transparent pour permettre à l'utilisateur de visualiser le volume de liquide aspiré ou injecté. Le cylindre est gradué avec des marques de mesure pour indiquer le volume du liquide en millilitre (mL) ou en Unité Internationale (UI).

Dans ce cylindre est inséré le piston : c'est une tige mobile qui peut être déplacée en avant ou en arrière pour aspirer ou injecter le liquide. Il est souvent équipé d'un joint en caoutchouc ou silicone à son extrémité pour assurer une étanchéité entre le piston et le cylindre. Pour relier le piston à l'extrémité du cylindre, on retrouve la tige : elle est généralement munie d'un bouton ou d'une surface texturée plane pour permettre une manipulation facile.

Les seringues sont conçues pour permettre l'administration de médicaments ou de fluides. En fonction de la zone à atteindre, la seringue est soit nue, c'est-à-dire sans aiguille, soit montée, avec une aiguille. L'aiguille est une fine tige métallique creuse fixée à l'extrémité de la seringue. Elle est utilisée pour percer la peau et les tissus afin d'administrer le liquide dans le corps ou d'extraire des échantillons de liquide du corps. Les aiguilles varient en taille et en longueur en fonction de leur utilisation. Elles sont pourvues d'un capuchon protecteur à leur extrémité à enlever avant utilisation, ce qui la protège des dommages et permet d'éviter les blessures accidentelles du manipulateur.

Après avoir examiné en détail les composants et les avancées de la seringue moderne, il est maintenant essentiel d'explorer le contexte réglementaire dans lequel l'utilisation des drogues s'inscrit. Cette transition nous mène à une sphère complexe où la politique, la santé publique et les enjeux sociétaux convergent : les différentes conventions internationales de régulation des drogues.

E. L'héroïne, une substance illicite...

La décision de retrait de la commercialisation de l'héroïne par Bayer a été prise bien avant que l'héroïne ne soit classée officiellement comme substance illicite dans le cadre des lois sur les drogues contrôlées à travers le monde. Son utilisation est désormais strictement réglementée en tant que drogue illicite dans la plupart des pays.

i. La Convention Internationale de l'opium de 1912

La Convention Internationale de l'Opium a été signée à La Haye (Pays-Bas) le 23 janvier 1912, c'est un traité international ayant pour objectif le contrôle des drogues. Ce fut l'une des premières tentatives majeures de réglementation internationale des drogues. Elle a été signée à l'origine par treize pays en 1912 et est entrée en vigueur en 1919. Cette convention a été élaborée pour réglementer la production, la distribution et l'usage de l'opium à des fins médicales et scientifiques, ainsi que pour limiter son usage récréatif et prévenir la dépendance. Elle a posé les bases d'un système de contrôle international des stupéfiants qui allait évoluer au fil des décennies. (19)

Parmi les principaux points de la Convention de l'Opium de 1912 figuraient la création d'un système de permis d'importation et d'exportation d'opium à des fins médicales, la réglementation des fabricants et des distributeurs, et l'obligation pour les gouvernements signataires de surveiller et de contrôler la production, la distribution et l'usage de l'opium sur leur territoire. Cette convention a également établi le principe de coopération internationale pour lutter contre le trafic illicite d'opium et d'autres substances narcotiques, marquant ainsi le début d'une prise de conscience mondiale sur la nécessité de coordonner les efforts dans la lutte contre les drogues.

Bien que la Convention de l'Opium de 1912 ait été un pas important dans la réglementation internationale des drogues, elle a été suivie par d'autres conventions et traités internationaux plus complets et plus contraignants au fil du temps, notamment la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la Convention sur les substances psychotropes de 1971. Ces traités ont élargi le champ d'application de la réglementation des drogues pour inclure une gamme plus large de substances et ont renforcé les mécanismes de contrôle international.

ii. Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (20)

La Convention unique sur les stupéfiants de 1961 est l'un des principaux traités internationaux en matière de contrôle des drogues. Adoptée par l'Organisation des Nations unies (ONU) le 30 mars 1961 à New York, cette convention est entrée en vigueur le 13 décembre 1964. Elle constitue le premier traité international à établir un cadre global de réglementation pour la production, la distribution et l'usage licite des stupéfiants.

La convention de 1961 établit des listes de substances psychotropes et narcotiques, classées en quatre annexes en fonction de leur degré de dangerosité et de leur potentiel d'abus. L'héroïne a été incluse dans la Liste I de cette convention, qui contient les substances contrôlées les plus strictes en raison de leur potentiel élevé d'abus. Cette liste I regroupe l'héroïne, la morphine, l'opium, la cocaïne et la méthamphétamine.

Ces listes sont mises à jour régulièrement par la Commission des stupéfiants de l'ONU. Cette dernière met en place un système de contrôle international pour surveiller la production, la distribution et l'usage des substances inscrites sur les listes. Les États parties doivent établir des réglementations nationales conformes aux exigences de la convention et coopérer avec d'autres États membres pour prévenir le trafic illicite de stupéfiants. La convention reconnaît l'importance des stupéfiants à des fins médicales et scientifiques et vise à garantir leur disponibilité pour ces usages légitimes tout en prévenant leur détournement vers des fins illicites.

La Convention unique sur les stupéfiants de 1961 a été un jalon important dans la lutte mondiale contre les drogues illicites. Elle a établi un cadre juridique international pour le contrôle des stupéfiants et a jeté les bases de nombreux autres accords et initiatives visant à réduire l'offre et la demande de drogues illicites à travers le monde.

iii. Convention sur les substances psychotropes de 1971 (21)

La Convention sur les substances psychotropes de 1971 est un traité international élaboré dans le cadre des Nations Unies pour réglementer le commerce, l'usage médical et scientifique, ainsi que la production et la distribution de substances psychotropes. Adoptée le 21 février 1971 à Vienne (Autriche), cette convention est entrée en vigueur le 16 août 1976.

Tout comme la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, cette convention établit des listes de substances psychotropes, classées en quatre annexes en fonction de leur potentiel d'abus et de leurs risques pour la santé publique. Ces listes sont également révisées régulièrement par la Commission des stupéfiants de l'ONU. Elle met en place un système de

contrôle international pour surveiller et réglementer la production, le commerce et l'usage licite des substances psychotropes. Les États parties doivent adopter des mesures nationales pour mettre en œuvre les dispositions de la convention et coopérer avec d'autres États membres pour prévenir le trafic illicite de ces substances. Tout comme dans la Convention unique sur les stupéfiants, cette convention reconnaît l'importance des substances psychotropes à des fins médicales et scientifiques et vise à garantir leur disponibilité pour ces usages légitimes tout en prévenant leur détournement vers des usages illicites.

En résumé, la Convention sur les substances psychotropes de 1971 complète la réglementation internationale des drogues en incluant les substances psychotropes dans un cadre juridique similaire à celui des stupéfiants. Elle renforce les mécanismes de contrôle et de coopération internationale pour lutter contre le trafic illicite de ces substances et pour promouvoir leur usage licite à des fins médicales et scientifiques.

F. L'héroïne : des laboratoires à la rue

L'héroïne est ainsi devenue illégale à posséder, à vendre ou à utiliser à des fins non médicales. Il est important de noter que malgré ces lois et réglementations strictes, l'héroïne reste largement disponible sur le marché noir dans de nombreuses régions du monde, alimenté par des réseaux de trafiquants de drogue qui ont profité de la demande croissante pour cette substance. Son utilisation est associée à de graves problèmes de dépendance, de santé publique et de criminalité.

L'héroïne contient en plus de la diacétylmorphine, des impuretés provenant du processus de fabrication ainsi que divers agents de coupe ajoutés pour augmenter le volume du produit et ainsi augmenter la rentabilité. Ces agents de coupe peuvent être des substances inactives ou inoffensives telles que du lactose, du sucre ou de la caféine, mais parfois, des produits plus dangereux sont utilisés, tels que la poudre de talc, la poudre de craie, la quinine... L'ajout de ces agents de coupe peut rendre difficile l'évaluation de la pureté et de la concentration de l'héroïne, ce qui accroît considérablement les risques pour la santé des consommateurs. En raison de la variabilité de composition de l'héroïne de rue et de la nature clandestine de sa production, il est extrêmement difficile pour les utilisateurs de savoir exactement ce qu'ils consomment. C'est l'une des raisons pour lesquelles la consommation d'héroïne est associée à des dangers significatifs pour la santé, y compris le risque de surdose et de dépendance.

L'héroïne disponible sur le marché noir au XXI^{ème} siècle est une héroïne majoritairement originaire d'Asie du Sud-Ouest, d'Afghanistan et du Pakistan, où elle aura plus un aspect de poudre brune. (9) La poudre en provenance d'Asie du Sud-Est, plus rare, sera blanche. Les différences de couleurs retrouvées sont le résultat du processus de production et des impuretés présentes dans le produit final. En revanche, la couleur de l'héroïne seule ne peut pas être utilisée comme critère de qualité ou de pureté.

II. La politique de réduction des risques en France

Dans le paysage de la santé publique, la politique de réduction des risques en France occupe une place centrale. En réponse aux défis posés par les comportements à risque, notamment la consommation de drogues, les infections transmissibles par le sang dont le VIH/SIDA et d'autres problématiques de santé publique, la France a adopté une approche proactive axée sur la prévention des dommages plutôt que la simple répression. La politique de réduction des risques en France vise à réduire les conséquences négatives associées à la consommation de drogues, en mettant l'accent sur la santé publique et la protection des individus les plus vulnérables.

A. Le risque infectieux lié à la consommation de drogue

Le partage du matériel de préparation et d'injection entre les usagers de drogue augmente considérablement le risque de transmission d'infections transmissibles par le sang telles que des infections virales, comprenant majoritairement le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et les virus des hépatites B et C.

i. Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

Le VIH, ou Virus de l'Immunodéficience Humaine est un virus qui attaque le système immunitaire, en particulier les cellules CD4, qui jouent un rôle essentiel dans la protection de l'organisme contre les infections. Avec le temps et en l'absence de traitement, le VIH affaiblit le système immunitaire, il peut ainsi progresser vers le stade avancé de l'infection appelé SIDA, ou Syndrome d'Immunodéficience Acquise. Le VIH se transmet principalement par contact direct avec certains liquides corporels infectés, tels que le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et le lait maternel. Les modes de transmission courants comprennent les rapports sexuels non protégés, le partage de seringues contaminées, et de la mère à l'enfant au cours de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement.

Le VIH est l'un des principaux risques infectieux associé à la consommation de drogue par voie intraveineuse. L'utilisation de drogues injectables, telles que l'héroïne ou la cocaïne, peut augmenter considérablement son risque de transmission. Lorsque des aiguilles ou des seringues sont partagées entre plusieurs personnes, cela peut entraîner une contamination croisée du sang, permettant ainsi au VIH de se propager d'une personne à une autre.

La prévention reste essentielle pour lutter contre la propagation du VIH. Cela comprend l'utilisation de préservatifs lors des rapports sexuels, l'éducation sur les pratiques sexuelles sûres, le dépistage régulier du VIH, et l'accès aux programmes d'échange de seringues pour les personnes qui s'injectent des drogues. C'est ce dernier point sur lequel nous allons nous attarder dans la suite de ce travail.

ii. Le Virus de l'Hépatite C (VHC)

Le VHC, ou Virus de l'Hépatite C est une infection virale qui affecte le foie, provoquant une inflammation et potentiellement une maladie hépatique grave. Il se transmet principalement par le sang contaminé, bien que d'autres voies de transmission soient également possibles, telles que les rapports sexuels non protégés avec une personne infectée, le partage d'aiguilles lors de l'injection de drogues, ou encore de la mère à l'enfant pendant la grossesse ou l'accouchement. La plupart des personnes infectées par le VHC ne présentent aucun symptôme pendant des années, voire des décennies. Les symptômes se manifestent par une fatigue persistante, des douleurs abdominales, des nausées, une perte d'appétit et une jaunisse. Cependant, avec des traitements appropriés, il est souvent possible de guérir l'infection par le VHC et de prévenir ses complications. Les avancées dans le traitement de l'hépatite C ont conduit au développement de médicaments antiviraux à action directe (AAD) très efficaces, qui ciblent spécifiquement le virus et offrent des taux de guérison élevés.

La prévention de l'hépatite C implique des mesures telles que l'utilisation de précautions universelles pour prévenir la transmission nosocomiale, l'adoption de pratiques sexuelles sécuritaires, l'éducation sur l'usage des drogues intraveineuses, la promotion de la vaccination contre l'hépatite B (qui peut réduire le risque de co-infection avec le VHC), et le dépistage régulier chez les personnes à risque élevé.

Pour réduire le risque de transmission des infections transmissibles par le sang chez les usagers de drogue, il est essentiel de promouvoir l'utilisation de matériel d'injection stérile, telles que des aiguilles et des seringues à usage unique, ainsi que l'accès à des programmes d'échange de seringues. L'éducation sur les pratiques de consommation de drogues plus sûres et l'accès aux tests de dépistages sont des mesures importantes pour prévenir la propagation de cette infection dans les populations de consommateurs.

B. Les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)

Un CSAPA est un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie. Ces centres sont des structures médico-sociales qui s'adressent à toute personne souffrant d'addiction, avec ou sans substance. Ainsi le public concerné s'étend des consommateurs de substances psychoactives (illicites ou non), tabac, médicaments détournés de leur usage, jeu pathologique...

Les CSAPA sont inscrits au 9° de l'article L.312-1 du CASF (Code de l'Action Sociale et des Familles) (22). Ils ont été créés par la loi du 02 janvier 2002 prévoyant la rénovation de l'action sociale et médico-sociale, ils réunissent et remplacent sous un statut juridique commun les CSST (Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes) et les CCAA (Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie).

L'objectif de ces établissements est de réunir à un seul et même endroit une multitude de services et de moyens matériels et humains permettant l'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale ainsi que l'orientation des patients et leur entourage pour bénéficier de la meilleure prise en charge possible.

Les CSAPA sont soumis à des missions obligatoires et facultatives (23), fixées par le décret du 14 mai 2007 puis complétées par le décret du 24 janvier 2008. Le décret du 14 mai 2007 (24) décrit les quatre missions obligatoires que les CSAPA doivent proposer à tous les publics accédant à la structure.

i. Première mission obligatoire : l'accueil

L'obligation d'accueil consiste à garantir l'accès aux soins, à fournir un accompagnement médico-social et à réaliser des actions de prévention, à destination de toute personne confrontée à des problèmes liés à l'usage de substances psychoactives. Cette obligation d'accueil vise à assurer que toute personne rencontrant des difficultés liées à l'usage de substances psychoactives puisse bénéficier d'une prise en charge adaptée, quel que soit son parcours de vie, son niveau socio-économique ou son état de santé.

Les CSAPA doivent garantir l'accessibilité de leurs services à toute personne en difficulté, sans discrimination, et notamment aux personnes les plus vulnérables et les plus marginalisées. L'implantation géographique et les horaires doivent s'adapter aux contraintes du public accueilli.

ii. Deuxième mission obligatoire : l'information

L'obligation d'information concerne la communication et la diffusion d'informations relatives aux activités et aux services proposés par ces structures. Elle vise à garantir que les personnes concernées, ainsi que les professionnels de santé et les partenaires du secteur social, sont informées de manière claire et transparente sur les missions, les modalités d'accès et les prestations offertes par les CSAPA.

Les CSAPA doivent communiquer sur les services qu'ils offrent, tels que l'accès à des consultations médicales, les suivis psychologiques, les traitements de substitution aux opioïdes, les actions de réduction des risques, les activités de prévention... Ils doivent également informer les usagers sur leurs droits, notamment en matière de confidentialité, de consentements aux soins, de respect de la dignité et de non-discrimination.

iii. Troisième mission obligatoire : l'évaluation médicale, psychologique et sociale

L'obligation d'évaluation médicale, psychologique et sociale consiste en la réalisation d'une évaluation de la situation de chaque personne accueillie, de ses besoins et de ses attentes en matière de prise en charge. Ils doivent ensuite proposer des interventions personnalisées et adaptées à chaque situation, en tenant compte des spécificités de chacun.

iv. Quatrième mission obligatoire : l'orientation

L'obligation d'orientation consiste à orienter les personnes en difficulté vers les structures et les dispositifs appropriés pour répondre à leurs besoins spécifiques en matière de prise en charge médico-sociale. En fonction des besoins identifiés, les CSAPA orientent vers des services de soins médicaux spécialisés, des consultations psychologiques, des

programmes de réduction des risques, des programmes de substitution aux opioïdes, des services d'hébergement, des services d'insertion professionnelle...

Les CSAPA vont veiller à assurer la coordination des parcours de soins des personnes orientées vers d'autres structures ou dispositifs, en collaborant étroitement avec les professionnels de santé, les travailleurs sociaux et les autres acteurs impliqués dans la prise en charge des usagers.

En plus des missions obligatoires définies par la législation et les politiques de santé publique, les CSAPA peuvent également se voir confier des missions facultatives qui peuvent varier en fonction de leurs ressources, de leur expertise et des besoins spécifiques de leur territoire d'intervention. Ces missions peuvent être : des actions de recherche, de la formation et sensibilisation, des partenariats locaux, des actions de plaidoyer, le développement de nouveaux services tels que des groupes de soutien spécifiques...

C. Les outils et kits de réduction des risques

La France soutient la distribution de matériel de réduction des risques, tels que des seringues stériles, des préservatifs, des kits de naloxone, des filtres à drogue et des informations sur les bonnes pratiques d'injection. Les Usagers de Drogues par voie Intraveineuse (UDI) s'exposent à de nombreux risques sur le plan sanitaire, principalement en raison de comportements à risque associés à leur consommation. C'est ainsi qu'en 1991, le tout premier kit de réduction des risques fut expérimenté.

i. Aide financière de l'Etat

L'arrêté du 10 septembre 1998 (25) fixe le montant unitaire de l'aide de l'Etat à la mise sur le marché de certains types de matériels destinés à la prévention de la contamination par les virus du SIDA (VIH) et des hépatites (VHB, VHC). Il fixe le montant unitaire de cette aide pour chaque type de matériel préventif, tel que les seringues stériles, les préservatifs masculins, les filtres pour préparation de drogue... Cette aide vise à encourager la distribution de ces matériels dans le cadre des programmes de prévention et d'échange de seringues, dans le but de réduire la transmission de ces infections et de promouvoir la santé publique. Cette aide concerne les trousseaux de préventions dites « pharmaceutiques », « associatives » et « pharmaceutique/modèle de rue » dont la composition est établie selon un cahier des charges précis.

Les kits de prévention pharmaceutique, désignés sous le terme « modèle de rue », se distinguent par l'inclusion de récipients à usage unique pour la dilution et le chauffage, ainsi que des filtres. Ces composants visent à réduire les risques de transmission virale lors d'injections réalisées dans des environnements particulièrement précaires.

ii. Les kits de réduction des risques
 a) *Première version du kit : le STERIBOX®*

La trousse STERIBOX® est le tout premier kit à être expérimenté à partir de 1991 à Ivry-sur-Seine (Val de Marne), sous le nom « la petite boîte qui sauve ». (26) Elle a été imaginée par le Dr Elliot IMBERT, médecin addictologue, ainsi que l'équipe de la future association Apothicom créée en 1992. Sa diffusion à l'échelle nationale intervient à partir de 1992 et en 1994 elle est commercialisée en pharmacie au tarif de 5 Francs. Cette première génération de trousse est dite « de réduction des risques » et contient du matériel à usage unique destiné aux Usagers de Drogues par voie Intraveineuse.

La première version de cette trousse STERIBOX® contenait :

- Deux seringues stériles à insuline, à usage unique (volume 1mL)
- Deux ampoules d'Eau PPI (Eau Pour Préparations Injectables)
- Deux tampons imbibés d'alcool
- Un préservatif (accompagné d'un dessin humoristique quant à sa bonne utilisation)
- Une notice d'utilisation
- Le tout contenu dans une boîte en carton destinée à contenir les seringues usagées



Figure 7 Conditionnement du STERIBOX 1^{ère} génération

b) *Seconde version : le STERIBOX® 2*

Après plusieurs années de distribution, l'association Apothicom a mené une étude qui a mis en lumière la persistance d'un risque infectieux dû au partage entre usagers du matériel nécessaire à l'injection, dont l'utilisation d'une cuillère en inox qui servait à la préparation par chauffage de la solution à injecter. C'est ainsi qu'en 1999, sa composition a été revue et sera distribué sous le nom STERIBOX 2® afin de répondre à de nouvelles exigences sanitaires.

c) Le KIT + et le KIT EXPER'



Figure 9 Conditionnement du KIT +

Le conditionnement du Kit + ci-dessus fabriqué par le laboratoire EDEC a été remplacé par le KIT EXPER' à partir du 1^{er} octobre 2022, disponible en 2 versions : 1mL ou 2mL. Ce kit est distribué gratuitement par les associations menant des actions de réduction des risques.



Figure 10 Conditionnement du KIT EXPER' 1mL Associatif

Le KIT EXPER' 1mL Associatif contient le matériel nécessaire pour 2 injections :

- Deux seringues stériles 1mL serties « BD U-100 INSULIN »
- Quatre lingettes antiseptiques à la chlorhexidine alcoolique pour le nettoyage des mains et des points d'injection
- Deux fioles d'eau PPI
- 2 blisters stériles SET EXPER' comprenant chacun :
 - 1 cupule de chauffe de 5mL avec manchon non-thermo conducteur
 - 1 filtre « FILTRE EXPER' » universel à membrane de 0,22 microns
 - 1 filtre coton
 - 1 tampon sec post-injection
- Une notice d'utilisation

d) *Février 2024 : perfectionnement des kits de réduction des risques*

De nouveaux kits ont fait leur apparition le 1^{er} février 2024, soit plus de 20 ans après la mise sur le marché des premiers kits de réduction des risques. Il devenait nécessaire d'améliorer la composition des kits au vu de l'évolution des pratiques de consommation et face à la recrudescence de l'injection des médicaments. Ces kits viennent s'ajouter aux KIT EXPER' déjà sélectionnés par le Ministère de la Santé, ils ne les remplacent pas.



Figure 11 Conditionnement des étuis KIT+ et STERIBOX+

Depuis février 2024, le groupe DELPHARM est le fabricant et distributeur exclusif des trousses STERIBOX+ et KIT+. Ce groupe est le partenaire historique de l'association Apothicom et fabrique ces kits depuis 1994. Il bénéficie de l'aide financière de l'Etat, ce qui lui permet de vendre ces kits à prix réduit aux associations et de les mettre à la disposition des usagers à moindre coût en pharmacie de ville, au prix final de 1 euro maximum pour le consommateur.

Le KIT+ est un format destiné aux associations, il se décline en 2 versions contenant soit le matériel nécessaire pour 2 injections de volume 1mL, soit pour 1 injection de volume 2mL. Le STERIBOX+ est le format destiné aux pharmacies, il se décline également en 2 versions, à l'identique du KIT+. Le matériel contenu dans les KIT+ et STERIBOX+ est identique (27), leur nom permet de différencier leurs moyens de distribution, soit par le biais des associations, soit par le biais des pharmacies qui se fournissent auprès de leur grossiste-répartiteur.

Le KIT+ et STERIBOX+ en version 1 mL contient le matériel permettant de réaliser 2 injections d'un volume de 1mL, ils se composent de :

- 2 seringues insuline 1mL à aiguille sertie
- 4 lingettes désinfectantes à la chlorhexidine alcoolique (70% d'alcool) :
 - o 2 lingettes pour les mains
 - o 2 lingettes pour le point d'injection
- 2 ampoules d'eau PPI
- 2 Maximix+ DUO contenant :
 - o 1 récipient de préparation Maxicup
 - o 1 filtre antibactérien Sterifilt+
 - o 1 filtre coton
 - o 1 tampon sec post-injection
- 1 notice d'utilisation

Le KIT+ et STERIBOX+ en version 2 mL contient le matériel permettant de réaliser 1 injection d'un volume de 2mL, ils se composent de :

- 1 seringue 2,5 mL
- 1 aiguille orange 25G x 16 mm
- 2 lingettes désinfectantes à la chlorhexidine alcoolique (70% d'alcool) :
 - o 1 lingette pour les mains
 - o 1 lingette pour le point d'injection
- 1 ampoule d'eau PPI
- 1 Maximix+ DUO contenant :
 - o 1 récipient de préparation Maxicup
 - o 1 filtre antibactérien Sterifilt+
 - o 1 filtre coton
 - o 1 tampon sec post-injection
- 1 notice d'utilisation

iii. Le Programme d'échange de seringues (PES)

La prévention passe par le développement du Programme d'Échange de Seringues (PES) : ce programme vise à réduire les risques infectieux, notamment la transmission du VIH et des VHB, VHC, en fournissant systématiquement du matériel de préparation et d'injection stérile. Ce programme fonctionne en collectant les seringues usagées en échange d'un kit d'injection. L'accès aux seringues est essentiel pour prévenir la transmission des maladies transmissibles par le sang. Le décret de 1987 (28) autorisant la vente libre de seringues aux utilisateurs de drogues par voie veineuse a eu un impact significatif et immédiat sur la réduction du partage de seringues.

Le rôle de ce programme est de fournir des solutions proches aux usagers de drogues, en particulier à ceux qui ne fréquentent pas ou peu les services de santé et les structures médico-sociales institutionnelles. Les pharmaciens offrent un premier contact sans contrainte à ces usagers. L'accessibilité au matériel d'injection dépend en grande partie du pharmacien, dont le rôle ne se limite pas à des aspects techniques. Il agit également en tant que médiateur de proximité et porte-parole de la réduction des risques, conciliant ainsi le respect du choix de l'utilisateur de drogues avec la protection de sa santé, deux impératifs qui peuvent sembler contradictoires.

III. Après l'addiction, la voie vers la guérison

Dans le parcours des personnes confrontées à la dépendance aux opiacés, la route vers la guérison est souvent une étape centrale et ardue. Après avoir traversé les défis de la dépendance et du sevrage, la perspective de la guérison ouvre la voie vers un espoir renouvelé et un chemin vers une vie équilibrée et sobre. Cette période, caractérisée par l'utilisation de traitements de substitution aux opioïdes et d'autres approches thérapeutiques, représente une transition vers la réintégration sociale et le rétablissement durable.

A. L'accès aux Traitements Substitutifs aux Opioïdes (TSO)

Les traitements de substitution sont des thérapies médicamenteuses utilisées pour aider les personnes dépendantes aux opioïdes à se sevrer de manière contrôlée. Ces traitements fournissent une alternative médicamenteuse licite, sûre et contrôlée aux opioïdes illicites. Leur mise en place a pour but d'éviter les effets physiques du manque ressentis lors du sevrage en administrant au consommateur un médicament possédant une activité pharmacologique similaire à celle du produit addictif utilisé.

L'objectif sera de stopper totalement et/ou de diminuer la consommation de produit et de mettre en place un accompagnement global. Ces traitements sont généralement administrés dans le cadre d'un programme de prise en charge globale de l'addiction, qui inclut un suivi médical régulier, des tests de dépistage de drogue et un soutien social.

Le premier pas consiste généralement en une évaluation médicale par un professionnel de santé qualifié. Cette évaluation vise à déterminer la gravité de la dépendance aux opioïdes et à évaluer si un traitement de substitution est approprié.

Il est important de noter que les traitements de substitution aux opioïdes ne constituent pas la solution miracle pour soigner l'addiction aux opioïdes. Ils font partie d'une approche globale de traitement qui nécessite un engagement sur le long terme et une surveillance continue. L'initiation de ce traitement et la globalité de la prise en charge demande un engagement spécifique à la fois de la part du patient, mais également du médecin et des soignants amenés à accompagner le patient.

B. Les différents Traitements de Substitution aux Opioïdes (TSO)

Il existe deux Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO) actuellement autorisés sur le marché français. Il s'agit de la méthadone chlorhydrate et de la Buprénorphine à Haut Dosage (BHD), seule ou associée à la naloxone. Ces deux molécules présentent une longue durée d'action et sans effet de pic : cela permet de supprimer et prévenir les signes de manque. La mise en place du TSO va permettre au patient d'arriver à une concentration en médicament permettant de limiter voire supprimer le craving² provoqué par la substance initialement consommée. La réussite du traitement va résider dans le soulagement du patient,

² Craving : terme importé des Etats-Unis, venant du verbe « to crave » qui signifie « avoir terriblement envie de quelque chose », c'est l'envie irrépressible, le besoin de consommer le produit.

il n'aura plus envie de rechercher et retourner à la consommation de produit. En France, plus de 100 000 patients sont traités par buprénorphine, et 25 000 par méthadone. (29)

i. La méthadone chlorhydrate

La méthadone chlorhydrate est un opiacé de synthèse, c'est-à-dire qu'elle est le produit d'une fabrication en laboratoire, à partir de produits chimiques. C'est un agoniste complet des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ au niveau du système nerveux central. La méthadone agit cependant plus lentement que les opiacés et dure plus longtemps dans l'organisme, ce qui aide ainsi à réduire les symptômes de sevrage ressentis par le patient traité.

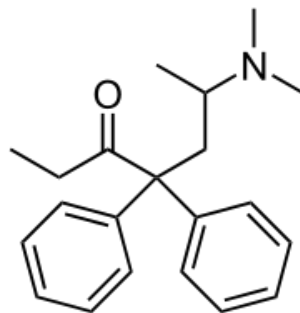


Figure 12 Structure chimique de la méthadone

L'utilisation de la méthadone en France est permise depuis 1995 dans le cadre d'une Autorisation de Mise sur le Marché (30) pour le traitement substitutif aux opiacés. Cette molécule fut découverte en Allemagne au cours de la Seconde Guerre mondiale, elle a été initialement développée comme analgésique. Cependant, au fil du temps, elle a été remarquée pour ses effets bénéfiques dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. Elle a été synthétisée pour la première fois en 1937 par des chercheurs allemands de la société pharmaceutique IG Farben, notamment par des scientifiques de l'Institut de recherche chimique de l'Université de Francfort dirigé par deux scientifiques, Max BOCKMÜHL et Gustav EHRHART.

Cette nouvelle molécule découverte fut dans un premier temps brevetée sous le nom « Höchst 10820 » puis sera finalement baptisée « POLAMIDON® ». Ainsi, bien que la découverte initiale de la méthadone ait eu lieu en Allemagne, son utilisation médicale significative est survenue après la guerre, principalement grâce aux efforts de recherche et de développement aux Etats-Unis.

a) Statut légal

La prescription de méthadone est réservée aux médecins habilités inscrits au Conseil de l'Ordre des Médecins et exerçant dans les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) et les médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou dans des cas plus particuliers, un médecin exerçant en

milieu pénitentiaire (SMPR³ ou UCSA⁴). Le renouvellement d'une prescription de méthadone peut toutefois être assuré par un médecin de ville, ce qui simplifie le parcours de soin.

La méthadone est soumise à la réglementation des stupéfiants, ce qui signifie qu'elle doit être stockée de manière sécurisée sous clé. Le support de prescription doit obligatoirement être une ordonnance sécurisée, établie pour une durée maximale de 14 jours pour la forme sirop ou 28 jours pour la forme gélule. La prescription suit une durée de fractionnement de 7 jours sauf mention expresse du prescripteur en portant sur l'ordonnance la mention : « délivrance en une seule fois » ou bien dans certains cas, le prescripteur devra préciser si la délivrance devra se faire de manière quotidienne. Le chlorhydrate de méthadone est un médicament classé au registre des stupéfiants, cela signifie que sa détention sans ordonnance est interdite par la loi, ainsi que sa cession à un tiers.

b) Présentations disponibles sur le marché

La méthadone est disponible sous deux formes : en solution buvable et en gélule. La solution buvable est conditionnée en flacon unidose, cette forme en sirop est disponible en 5 dosages : 5mg/3,75mL, 10mg/7,5mL, 20mg/15mL, 40mg/15mL et 60mg/15mL. La forme gélule est disponible en 5 dosages également : 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg.

c) Mise en place du traitement

La prescription cible les usagers ayant développé une dépendance aux opioïdes illégaux, telles que l'héroïne, et aux usagers prenant des opioïdes sur ordonnance, comme l'oxycodone, le fentanyl et la morphine.

La mise en place du traitement est réservée aux patients volontaires remplissant les conditions suivantes :

- Être adulte ou adolescent de plus de 15 ans
- Avoir donné son consentement pour le traitement
- Bénéficier d'un suivi spécifique médical, social et psychologique relatif à ce traitement
- Se soumettre à des examens urinaires périodiques pour le contrôle du traitement et le respect du protocole

La prise de méthadone n'entraîne pas de toxicomanie au même titre que l'héroïne, ce n'est pas une drogue à laquelle on devient dépendant. Si elle est prise telle que prescrite, elle ne présente aucun danger pour le consommateur.

Le médecin prescripteur est obligé de faire réaliser une analyse d'urine à son patient afin d'évaluer sa consommation actuelle et ainsi déterminer la posologie d'initiation la plus appropriée. La première délivrance doit avoir lieu dans le service prescripteur, que ce soit à l'hôpital ou dans un centre spécialisé. Une fois le traitement stabilisé le patient a le choix de continuer à recevoir sa méthadone soit dans le centre médical initial, soit dans une pharmacie de ville, en accord avec son médecin.

³ SMPR : Service Médico-Psychologique Régional

⁴ UCSA : Unité de Consultations de Soins Ambulatoires

La première dose du traitement doit être administrée dès l'apparition des premiers signes de manque, soit au moins 10 heures après la dernière prise d'opiacés. Les doses seront ajustées progressivement en fonction des besoins individuels des patients et de leur niveau de dépendance physique. Il n'y a pas de posologie maximale établie pour la méthadone. Cependant, pour un sujet naïf⁵, il est important de noter que la dose létale est d'environ 1 mg/kg.

Le format gélule fait obligatoirement suite à une initiation de traitement par la forme liquide, après 1 an de traitement et après décision du médecin habilité. Ces deux formes sont interchangeables, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour passer d'une forme à une autre. En cas de mésusage avéré, il est obligatoire de revenir à la forme sirop et de faire une notification au CEIP⁶ d'addictovigilance.

Le patient s'engage dans un traitement à long terme qui s'étendra sur plusieurs années, ce qui aide à prévenir le risque de rechute. Il est envisageable que ce traitement soit permanent. Si le patient exprime le besoin d'entamer une procédure d'arrêt total de traitement, il est nécessaire de progresser par étapes afin d'écarter tout risque de syndrome de sevrage. Une abstinence totale n'est réalisable qu'à condition d'établir un protocole de décroissance posologique progressif qui respecte un intervalle d'au moins une semaine entre chaque diminution de la dose quotidienne.

A chaque fois que le traitement est perturbé, le patient court le risque de ressentir des envies de consommation ou de déplacer son addiction vers d'autres substances telles que l'alcool, le cannabis ou les benzodiazépines. En cas de diminution de la dose et d'apparition de symptômes évoquant un syndrome de sevrage, il est impératif de revenir immédiatement à la dose précédente.

Une fois que le patient a atteint un équilibre avec son traitement, la décision de transférer la prescription à un médecin de ville peut être prise par le médecin compétent. Les renouvellements pourront ensuite être effectués par le médecin désigné pour assurer le suivi, qui aura été préalablement informé de la situation.

d) Délivrance de la prescription en pharmacie de ville

Les patients se présentent en pharmacie pour recevoir leur dose de méthadone, qui peut être délivrée quotidiennement, hebdomadairement ou mensuellement selon les décisions prises en collaboration avec le prescripteur. Il est recommandé de notifier à l'avance la pharmacie choisie pour la délivrance afin de garantir la disponibilité du traitement. Le prescripteur doit obligatoirement indiquer la pharmacie de délivrance, car le pharmacien est un partenaire essentiel tout au long du suivi de traitement.

La méthadone est administrée par voie orale une fois par jour. Cette prise unique quotidienne assure au patient traité une période de 24 heures sans symptômes de sevrage. En comparaison, un consommateur d'héroïne doit prendre de l'héroïne ou tout autre opioïde à action brève à plusieurs reprises pour éviter ce syndrome de sevrage.

⁵ Sujet naïf : sujet ne consommant pas d'opioïdes, n'ayant jamais été en contact avec la substance

⁶ CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

ii. La buprénorphine sublinguale seule (SUBUTEX®)

La Buprénorphine Haut Dosage (BHD) est une molécule opiacée hexacyclique de synthèse dérivée de la thébaine, un des alcaloïdes de l'opium. C'est un agoniste partiel des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ . Son efficacité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa capacité à se lier lentement et de manière réversible aux récepteurs μ , permettant, sur une durée prolongée, de réduire au maximum le besoin d'utiliser d'autres opioïdes.

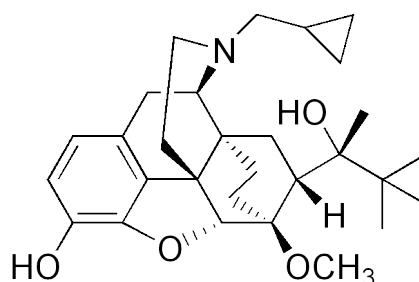


Figure 13 Structure moléculaire de la buprénorphine

Son utilisation en France est permise depuis 1995 dans le cadre d'une Autorisation de Mise sur le Marché pour la spécialité SUBUTEX® (laboratoires Shering-Plough) dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge du patient présentant une pharmacodépendance majeure aux opiacés, après examen médical du patient. (31)

Elle fut découverte en 1973 par les chimistes américains John Lewis et Alan Cowan, membres de l'équipe de Kenneth Bentley qui travaillaient depuis 1963 sur le développement d'analgésiques dans le cadre d'un programme soutenu par la firme Mac Farlan et, à un degré moindre, par la firme Reckitt and Colman qui cherchait un produit pour remplacer son aspirine codéinée vendue librement. (32) Le TEMGESIC® des laboratoires Reckitt & Colmann voit le jour, c'est le premier médicament à base de buprénorphine commercialisé en France, uniquement indiqué dans le traitement de la douleur. Le TEMGESIC® était utilisé hors AMM de manière expérimentale par quelques médecins pour traiter la dépendance aux opiacés ou bien pour pallier de façon ponctuelle aux effets de « manque » des usagers de drogue.

Le SUBUTEX®, nom commercial de la buprénorphine sublinguale, est aujourd'hui le principal médicament pour le traitement de la dépendance aux opiacés.

a) Statut légal

A l'inverse de la méthadone chlorhydrate, la buprénorphine peut être initiée et prescrite par tout médecin sur ordonnance sécurisée, ce qui simplifie considérablement le parcours de soin. C'est un médicament assimilé stupéfiant devant être prescrit sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours. La délivrance doit être fractionnée pour une durée de 7 jours maximum, sauf en cas de mention contraire émanant du prescripteur.

b) Présentations disponibles sur le marché

La buprénorphine est disponible sous deux formes : la forme sublinguale, où le comprimé est placé sous la langue, et la forme orodispersible, où le lyophilisat est placé sur la langue. Nous allons étudier principalement la buprénorphine sublinguale qui est la plus sujette au détournement pour une administration intraveineuse. La buprénorphine sublinguale est disponible seule sous le nom commercial SUBUTEX® et en association avec la naloxone sous le nom commercial SUBOXONE®. Il existe six dosages différents de SUBUTEX® sur le marché français : 0,4mg, 1mg, 2mg, 4mg, 6mg et 8mg.

c) Mise en place du traitement

La prescription cible les usagers ayant développé une pharmacodépendance avérée aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Sa mise en place est réservée aux patients répondant aux mêmes critères que ceux mis sous méthadone : des adultes ou adolescents de plus de 15 ans volontaires.

Il est conseillé au médecin prescripteur au cours de l'initiation du traitement et lors du suivi thérapeutique, de faire réaliser à son patient une analyse d'urine de recherche de produits opiacés en laboratoire ou sur bandelette urinaire, en accord avec ce dernier. Cette vérification permet de ne pas traiter un patient naïf aux opiacés.

La première administration du traitement doit se faire à l'apparition des premiers signes de manque : cette première dose est administrée au moins 4 heures après la dernière prise d'opiacé.

L'initiation d'un traitement par buprénorphine doit respecter des règles bien précises et il faudra tendre à réduire progressivement les doses sur le court, moyen ou long terme pour atteindre l'abstinence totale de substance. L'arrêt total de consommation ne concerne pas tous les usagers, chaque durée du traitement de substitution est variable en fonction de chaque situation clinique. Pour déterminer le bon dosage de buprénorphine à administrer, la prise quotidienne doit permettre de supprimer le craving, ne pas développer de signes de sevrage et empêcher le transfert de l'addiction vers un autre type de trouble, tout en sachant que la dose journalière maximale de buprénorphine sublinguale autorisée est de 24mg.

d) Délivrance de la prescription en pharmacie de ville

L'ordonnance doit être présentée dans les 3 mois après émission et ne fera pas l'objet de déconditionnement du fait de la suppression du délai de carence de 72 heures. Pour une première délivrance, il convient d'expliquer au patient le mode de prise détaillé de la buprénorphine sublinguale. Le comprimé doit être laissé sous la langue jusqu'à dissolution complète, cette étape peut prendre 5 à 10 minutes, il ne doit être ni avalé, ni croqué, ni écrasé et la consommation d'aliments ou boissons n'est possible qu'après dissolution complète du comprimé.

iii. La buprénorphine associée à la naloxone (SUBOXONE®)

L'association de la buprénorphine à la naloxone dans la spécialité SUBOXONE® est une stratégie utilisée pour le traitement de la dépendance aux opioïdes : cette association a pour objectif principal la prévention de l'abus par injection. La naloxone administrée par voie orale ou sublinguale n'aura que peu d'effet, tandis qu'une fois administrée par voie injectable, son effet antagoniste des récepteurs opioïdes va précipiter les symptômes de sevrage chez les personnes dépendantes, décourageant ainsi son utilisation abusive en association avec la buprénorphine.

C. La naloxone : une réponse d'urgence aux overdoses d'opioïdes

Lorsqu'elle est utilisée seule, la naloxone est un médicament antidote utilisé pour inverser les effets des opioïdes en cas de surdose. En tant qu'antagoniste des récepteurs opioïdes, la naloxone agit en se liant aux récepteurs opioïdes dans le cerveau sans les activer, ce mécanisme permet de bloquer rapidement les effets des opioïdes. Elle est administrée par voie intramusculaire (spécialité PRENOXAD®) ou par pulvérisation intranasale (spécialité NYXOÏD® ou VENTIZOLVE®) dans les situations d'urgence où une surdose d'opioïdes est suspectée.

Reconnaître une surdose aux opioïdes est crucial pour intervenir rapidement et potentiellement sauver une vie. Les signes d'une surdose incluent une respiration extrêmement lente, irrégulière ou absente, ce qui est souvent le symptôme le plus dangereux. La personne peut être inconsciente ou extrêmement somnolente, incapable de se réveiller même avec des secousses ou des stimulations fortes. La peau peut devenir froide et moite, et les lèvres ou les ongles peuvent prendre une teinte bleuâtre ou violacée en raison du manque d'oxygène. D'autres signes incluent un myosis⁷ et des bruits de gargouillement ou de râles lors de la respiration. En présence de ces symptômes, il est essentiel d'appeler immédiatement les services d'urgence et d'administrer de la naloxone si elle est disponible, tout en surveillant la victime jusqu'à l'arrivée des secours. Son accès et son utilisation sont encouragés dans les communautés touchées par la crise des opioïdes pour sauver des vies et prévenir les décès liés aux surdoses.

D. La voie sublinguale

La voie sublinguale est une méthode d'administration des médicaments qui implique le placement d'un comprimé, d'une goutte ou d'une pâte sous la langue, où il se dissout et est absorbé directement dans la circulation sanguine par les capillaires sanguins de la muqueuse sublinguale. Cette voie transmuqueuse permet un passage rapide dans la circulation générale en évitant l'effet de premier passage hépatique⁸.

⁷ Myosis : diminution du diamètre de la pupille, la pupille est aussi petite d'une tête d'épingle

⁸ Effet de premier passage hépatique : réduction de la concentration d'une molécule avant qu'elle n'atteigne la circulation systémique, car partiellement métabolisée par le foie après absorption intestinale

i. Pharmacocinétique de la voie sublinguale

a) *Absorption*

La muqueuse sublinguale est riche en capillaires sanguins et possède une membrane très mince et perméable, ce qui permet une absorption rapide dès le contact du médicament avec la muqueuse. En contournant le tractus gastro-intestinal et le foie, les médicaments administrés par voie sublinguale atteignent rapidement le système circulatoire, ce qui entraîne un début d'action plus rapide par rapport aux formes orales traditionnelles.

b) *Distribution*

L'un des avantages clé de la voie sublinguale est qu'elle évite l'effet de premier passage hépatique : cela permet d'obtenir une biodisponibilité plus élevée et une dose plus faible de médicament sera nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité. La concentration plasmatique des médicaments atteint des niveaux thérapeutiques plus rapidement par rapport aux autres formes orales.

c) *Métabolisme*

Les médicaments sublinguaux peuvent être métabolisés dans la circulation systémique, tout comme les médicaments administrés par voie orale. Cependant, comme ils évitent le premier passage hépatique, une proportion moindre du médicament est métabolisée avant d'atteindre les tissus cibles. Certains médicaments sublinguaux peuvent subir un métabolisme de premier passage dans la muqueuse buccale elle-même avant d'atteindre la circulation systémique.

d) *Elimination*

Une fois métabolisés, les métabolites des médicaments sublinguaux sont éliminés du corps principalement par le foie et les reins. La demi-vie d'élimination des médicaments sublinguaux dépend de divers facteurs, notamment la vitesse d'absorption, le taux de métabolisme et la clairance du médicament.

ii. Avantages et limites de la voie sublinguale

La voie sublinguale est généralement bien tolérée par les patients et ne nécessite pas d'avaler de comprimés ou de liquides, ce qui peut être un avantage pour les personnes rencontrant des difficultés à avaler ou celles qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale. Certains médicaments sont mieux absorbés par voie sublinguale en raison de leur stabilité chimique dans la cavité buccale. Cependant, tous les médicaments ne conviennent pas à cette voie d'administration, car certains peuvent avoir un goût désagréable ou être irritants pour la muqueuse sublinguale. Lors de l'administration d'un médicament par voie sublinguale, il est important de prendre en compte sa composition, la dose requise, la durée du contact avec la muqueuse sublinguale et d'autres facteurs pouvant influencer son absorption et son efficacité.

En résumé, la voie sublinguale offre plusieurs avantages, notamment une absorption rapide et efficace des médicaments dans la circulation systémique en contournant le premier passage hépatique, un confort et une facilité d'administration.

iii. Galénique des comprimés sublinguaux

Les comprimés sublinguaux sont des comprimés à libération modifiée accélérée, ce sont des préparations solides destinées à être placées dans la bouche ou dispersées dans de l'eau avant administration. Ils sont formulés avec des ingrédients actifs, des excipients et des agents de formulation spécifiques. Les ingrédients actifs peuvent être des molécules telles que la buprénorphine (SUBUTEX®), la métopimazine (VOGALENE LYOC®), le phloroglucinol (SPASFON LYOC®), le lopéramide (IMODIUM LINGUAL®)...

Les comprimés sublinguaux sont généralement conçus pour se dissoudre rapidement sous la langue, permettant ainsi une libération rapide des ingrédients actifs. Ils ont souvent une texture douce et friable qui favorise la dissolution rapide lorsqu'ils entrent en contact avec la salive. Certains comprimés sublinguaux peuvent être formulés pour se désintégrer en moins de 1 minute. Les comprimés sublinguaux peuvent être de différentes tailles et formes en fonction de la dose requise du médicament. Ils sont généralement plus petits que les comprimés oraux traditionnels pour faciliter le placement sous la langue et la dissolution rapide. Étant donné que les comprimés sublinguaux sont placés sous la langue où les papilles gustatives sont présentes, leur goût et leur saveur sont importants pour assurer une meilleure acceptabilité par le patient. Des agents de saveur et des édulcorants peuvent être ajoutés pour améliorer le goût du comprimé et masquer le goût désagréable de certaines molécules.

Les comprimés sublinguaux doivent être formulés de manière à assurer la stabilité chimique des ingrédients actifs et des excipients pendant la durée de conservation du médicament. Des études de stabilité sont souvent réalisées pour évaluer la stabilité du médicament dans différentes conditions de stockage.

En résumé, la galénique d'un comprimé sublingual est soigneusement conçue pour assurer une dissolution rapide, une absorption efficace et une meilleure acceptabilité par le patient. La formulation et les caractéristiques physiques du comprimé sont optimisées pour fournir une administration pratique et une efficacité thérapeutique maximale par voie sublinguale.

E. Effets indésirables fréquents des Traitements Substitutifs aux Opiïdes

Les traitements substitutifs aux opioïdes, tels que la buprénorphine et la méthadone, sont généralement bien tolérés, mais ils peuvent entraîner certains effets indésirables chez certains patients. La survenue d'effets indésirables est fréquemment liée au développement d'un syndrome de sevrage.

Les nausées et les vomissements sont parmi les effets indésirables les plus courants des traitements substitutifs aux opioïdes. Ces symptômes peuvent être temporaires et diminuer avec le temps, mais ils peuvent être gênants pour certains patients, en particulier au début du traitement. Comme les opioïdes, les traitements substitutifs peuvent entraîner une

constipation. Cet effet indésirable peut être géré avec des mesures hygiéno-diététiques appropriées, des laxatifs doux ou des ajustements de dosage.

Certains patients peuvent ressentir de la somnolence lors de la prise de traitements substitutifs aux opioïdes, en particulier au début du traitement ou en cas de changement de dosage. Cela peut affecter la capacité à effectuer des tâches qui nécessitent de la vigilance, comme la conduite. Des troubles du sommeil tels que l'insomnie ou des cauchemars peuvent survenir. Les sueurs et les frissons peuvent être observés, en particulier lors de l'ajustement du dosage ou au début du traitement. Des changements d'humeur tels que l'anxiété, la dépression ou l'irritabilité peuvent survenir chez certains.

Il est important de noter que la plupart de ces effets indésirables sont généralement temporaires et s'atténuent souvent avec le temps ou avec des ajustements de dosage. Il est également essentiel que les patients communiquent tout effet indésirable à leur professionnel de santé pour une gestion appropriée et pour garantir la sécurité et le confort pendant le traitement.

IV. Le mésusage de la buprénorphine sublinguale

Le mésusage de la buprénorphine, tout comme celui d'autres opioïdes, peut prendre différentes formes et présenter divers risques pour la santé. Le Ministère de la Santé définit le mésusage comme : « Une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. » (33)

La connaissance de la composition exacte en excipients de chaque présentation de buprénorphine sublinguale est importante afin d'avoir une explication sur l'apparition de certains effets indésirables au cours d'une utilisation inappropriée du médicament.

A. Étude du principe actif : le chlorhydrate de buprénorphine

Le principe actif contenu dans les spécialités sublinguales de buprénorphine haut dosage est le chlorhydrate de buprénorphine, sa formule brute est $C_{29}H_{41}NO_4$. C'est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau mais facilement soluble dans l'acétone, le méthanol ou l'éther. Elle se dissout également dans des solutions d'acides dilués.

i. Pharmacocinétique de la buprénorphine

a) Absorption

On souligne la mauvaise biodisponibilité de la buprénorphine en cas de prise *per os*⁹, par effet de premier passage hépatique : seule une faible fraction passe dans la circulation sanguine générale. Pour obtenir les mêmes effets pharmacologiques qu'avec la voie sublinguale, il faudrait une dose largement supérieure de principe actif buprénorphine dans un comprimé destiné à être avalé ; l'administration par voie orale est donc inappropriée. Après administration sublinguale de la buprénorphine, sa biodisponibilité absolue¹⁰ est mal connue mais on l'estime entre 15 et 30%.

b) Distribution

La phase d'absorption est suivie d'une distribution rapide de la buprénorphine dans les tissus et organes du corps. La buprénorphine a un volume de distribution (Vd) relativement élevé, ce qui indique qu'elle se distribue largement dans les tissus corporels, y compris les tissus adipeux, musculaires et cérébraux. La buprénorphine est une des molécules opiacées les plus lipophiles, elle va passer la barrière hémato-encéphalique rapidement. Sa forte fixation tissulaire est responsable de sa longue durée d'action malgré une demi-vie plasmatique d'élimination estimée entre 2 et 5 heures, ce qui permet une administration quotidienne du médicament.

⁹ *Per os* : mode d'administration par voie gastro-intestinale, le médicament est avalé par la bouche

¹⁰ Biodisponibilité absolue : rapport de la quantité de substance active absorbée pour une voie d'administration donnée comparé à la voie intraveineuse (biodisponibilité de la voie intraveineuse : 100%)

La distribution de la buprénorphine est une étape critique qui influence son efficacité thérapeutique et la durée de son action. Une compréhension approfondie de cette phase permet aux cliniciens d'optimiser les schémas posologiques et d'améliorer la prise en charge des patients.

c) Métabolisme

Le métabolisme de la buprénorphine est essentiellement hépatique. Les glucuronides de buprénorphine et la norbuprénorphine, métabolites de la buprénorphine, ne passent pas la barrière hémato-encéphalique : ainsi la buprénorphine est le seul composé qui sera détecté dans le tissu cérébral.

d) Elimination

L'élimination de la buprénorphine et de ses métabolites est relativement longue, généralement entre 24 et 48 heures. Elle est essentiellement éliminée dans les selles par excrétion biliaire, le reste étant éliminé par voie rénale dans les urines. Après passage par le foie, les métabolites excrétés dans la bile passent dans le tractus gastro-intestinal. L'état fonctionnel du foie et des reins peut affecter l'élimination de la buprénorphine.

B. Risques de la combinaison de la buprénorphine avec d'autres substances

La buprénorphine peut présenter des risques lorsqu'elle est combinée avec d'autres substances. Chez les patients recevant un traitement par buprénorphine haut dosage, on constate souvent une consommation simultanée d'autres substances psychoactives.

i. L'association aux dépresseurs du système nerveux central

Lorsque la buprénorphine est prise avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) tels que l'alcool, il y a un risque accru de dépression respiratoire sévère, voire mortelle. Ces substances agissent ensemble pour ralentir l'activité du SNC, et leur effet combiné peut être dangereux. De plus, la prise concomitante d'autres opioïdes avec la buprénorphine peut augmenter le risque de surdosage. Bien que la buprénorphine soit un agoniste partiel des récepteurs opioïdes, elle peut potentialiser les effets des autres opioïdes, ce qui conduit à une toxicité accrue.

Les benzodiazépines sont utilisées pour traiter l'anxiété, l'angoisse et l'insomnie, même chez les patients sous buprénorphine, car ces troubles persistent malgré un traitement de substitution équilibré. Les médecins doivent souvent prescrire des benzodiazépines pour éviter que les patients ne se tournent à nouveau vers l'héroïne pour soulager leur angoisse ou insomnie. De plus, les alternatives sont souvent inefficaces, surtout pour ceux habitués aux benzodiazépines. La prescription de benzodiazépines et de buprénorphine pose des problèmes de polytoxicomanie et augmente les risques de décès.

ii. Interactions médicamenteuses et cytochromes

La buprénorphine est métabolisée par l'enzyme CYP3A4, et les médicaments qui inhibent cette enzyme, comme le kétoconazole ou certains antibiotiques tels que les macrolides, peuvent augmenter les niveaux de buprénorphine dans le sang, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables. À l'inverse, les inducteurs du CYP3A4, comme la rifampicine ou la carbamazépine, peuvent réduire les niveaux de buprénorphine, diminuant son efficacité.

iii. Prolongation de l'intervalle QT

La prolongation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG) est un problème cardiaque potentiellement grave caractérisé par un allongement de la durée de la phase de récupération électrique du cœur. Lorsque cet intervalle est prolongé de manière significative, il peut entraîner des arythmies cardiaques sévères, y compris des torsades de pointes. La torsade de pointes est caractérisée par des battements cardiaques rapides et irréguliers qui peuvent mener à des syncopes (évanouissements) et, dans les cas graves, à une mort subite.

La buprénorphine, lorsqu'elle est administrée seule aux doses recommandées ne prolonge généralement pas le QT de manière significative. En revanche, à des doses élevées ou en combinaison avec d'autres médicaments torsadogènes¹¹, le risque est accru. Certains des médicaments couramment associés à une prolongation de l'intervalle QT incluent les antidépresseurs, les antipsychotiques, certains antibiotiques, les antiarythmiques et les antihistaminiques.

Il est crucial de surveiller les effets électrophysiologiques de ces substances chez les patients, surtout ceux ayant des facteurs de risque prédisposants, comme des anomalies électrolytiques ou des antécédents de maladie cardiaque.

C. Injection intraveineuse de la buprénorphine sublinguale

La buprénorphine fait également l'objet d'une utilisation peu conventionnelle, certains usagers s'injectent la buprénorphine par voie intraveineuse. L'injection, et en particulier l'injection intraveineuse, est couramment choisie comme mode d'administration lorsqu'un médicament est utilisé de manière détournée, car elle offre une montée très rapide des effets et maintient un rituel de consommation auquel de nombreux anciens toxicomanes à l'héroïne ont du mal à renoncer.

i. Protocole d'une injection intraveineuse à moindre risque

L'association Apothicom utilise différents supports tels qu'un site internet, des livres (34) ou bien son compte YouTube pour communiquer. Ils utilisent notamment ce compte YouTube pour diffuser des vidéos destinées aux usagers de drogue, peu importe la voie d'administration, offrant ainsi une approche différente et plus accessible pour les consommateurs. Parmi ces vidéos, on trouve une explication détaillée du meilleur mode

¹¹ Torsadogène : qui peut induire une torsade de pointe, forme spécifique et dangereuse d'arythmie cardiaque

d'injection intraveineuse de drogues, mettant en avant l'utilisation d'un kit de réduction des risques contenant du matériel d'injection à usage unique.

Retranscription de la vidéo YOUTUBE : « Une injection à moindre risque » de Apothicom

« Une injection à moindre risque commence par des mains propres et un lieu de préparation de l'injection nettoyé. L'ensemble du matériel d'injection est à usage unique et personnel. Le matériel nécessaire à une injection à moindre risque comporte une compresse d'alcool, une cuillère stérile STERICUP®, un filtre stérile et à usage unique STERIFILT®, un tampon sec post-injection, une ampoule d'eau injectable, une seringue stérile. Un produit écrasé finement limite les irritations locales et l'apparition d'abcès. Chaque goutte d'eau a toujours le même volume. Le piston décapuchonné est stérile et permet un mélange dans des conditions aseptiques. L'utilisation du STERIFILT® élimine plus de 99% des particules solides. Toutes les drogues sont solubles dans l'eau. Si le liquide est trouble, c'est qu'il contient des impuretés. Privilégiez toujours les bras. Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool ou de l'eau et du savon. Injectez dans le sens du retour veineux, l'aiguille tournée vers le cœur, avec un angle le plus faible possible. Tirez le piston afin de vérifier que l'aiguille est dans la veine. Injectez lentement pour réduire les dommages veineux et les risques d'overdose. Retirez l'aiguille lentement afin d'éviter que la veine ne se bouche. Appliquez un tampon sec post-injection pour stopper le saignement. La destruction de la seringue après usage évite les piqûres accidentelles et permet l'élimination du matériel dans de bonnes conditions. »

Dans cette vidéo l'accent est mis sur les réflexes d'hygiène à adopter : le lavage des mains, l'utilisation d'un matériel à usage unique, la destruction de l'aiguille en la cassant pour empêcher un second usage de la seringue...

ii. De nombreuses complications locorégionales

Les complications locorégionales de l'injection de buprénorphine sublinguale sont les complications les plus visibles et d'apparition rapide. L'injection répétée de buprénorphine sublinguale peut entraîner des irritations locales au niveau du site d'injection, notamment des rougeurs, des douleurs et des gonflements. Les sites d'injection de la buprénorphine regroupent généralement les veines du pli du coude, les veines des avant-bras, des mains et les veines au dos du pied : ce sont les zones accessibles le plus facilement par l'injecteur, avec des veines facilement identifiables.

L'introduction de bactéries ou d'autres agents pathogènes lors de l'injection peut entraîner des infections locales, telles que des abcès. Une mauvaise technique d'injection ou l'utilisation de matériel non stérile peut causer des lésions tissulaires, telles que des ulcères ou des nécroses, au site d'injection.

iii. Une toxicité hépatique potentielle

La buprénorphine est considérée comme sûre pour les fonctions hépatiques lorsqu'elle est utilisée conformément aux instructions. En revanche par voie intraveineuse, la dose entière de buprénorphine va arriver dans la circulation sanguine et sera métabolisée en très grande quantité par le foie. La toxicité hépatique peut se manifester sous forme

d'élévation des enzymes hépatiques dans le sang, d'inflammation du foie (hépatite) ou de lésions hépatiques graves pouvant conduire à une insuffisance hépatique aiguë. Les symptômes de toxicité hépatique peuvent inclure un ictère¹², des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une fatigue extrême et des urines foncées.

iv. Un risque accru d'endocardite

L'endocardite due à l'injection de buprénorphine sublinguale est une complication grave mais rare. C'est une infection de la paroi interne du cœur, généralement causée par des bactéries ou d'autres agents pathogènes qui entrent dans la circulation sanguine. Lorsque la buprénorphine sublinguale est injectée de manière non stérile, des bactéries présentes sur la peau ou dans l'environnement peuvent contaminer le matériel d'injection ou le médicament lui-même. L'introduction de ces agents pathogènes dans la circulation sanguine peut entraîner une infection systémique, y compris une endocardite si les bactéries s'installent sur la paroi interne du cœur.

Les symptômes de l'endocardite peuvent varier, mais ils peuvent inclure de la fièvre, des frissons, une fatigue, des douleurs articulaires et musculaires, des symptômes respiratoires, des symptômes neurologiques et des signes d'insuffisance cardiaque. Sans traitement approprié, l'endocardite peut entraîner des complications graves, notamment des lésions valvulaires cardiaques, des abcès cardiaques, des embolies septiques et même la mort.

Il est important de souligner que l'endocardite due à l'injection de buprénorphine sublinguale est évitable en utilisant un matériel d'injection stérile et en évitant l'injection de médicaments de manière non médicale.

D. Prévention du mésusage de la buprénorphine sublinguale

La Buprénorphine orale à Haut Dosage (BHD) est le traitement de choix pour la substitution chimique des usagers d'héroïne. Depuis sa mise sur le marché en 1995, elle fait l'objet de mésusages variés, dont le mésusage par voie intraveineuse qui était déjà connu à l'époque. Le dossier d'AMM du SUBUTEX® faisait déjà état de ce mésusage : « La prescription sera établie sur un bon extrait du carnet à souches pour une durée ne pouvant excéder 28 jours. Toutefois il est recommandé au médecin, notamment en début de traitement, de prescrire pour une durée plus courte, afin de limiter le risque d'utilisation détournée par voie intra-veineuse. » (31). Il est important pour les professionnels de santé d'informer les patients sur la voie d'administration sublinguale et les risques encourus en cas de mésusage intraveineux.

¹² Ictère : la peau et les yeux deviennent jaune en raison d'une accumulation de bilirubine dans le corps

V. Le Syndrome de Popeye : la conséquence visible de ce mésusage

Le Syndrome de Popeye, plus communément appelé Syndrome des Grosses Mains (SGM) dans la littérature, ou encore « *Puffy hand syndrome* » (35) dans les articles scientifiques, est le nom donné à un syndrome retrouvé chez les toxicomanes s'injectant régulièrement diverses substances. Cette complication de la toxicomanie injectable est caractérisée par un gonflement excessif des mains, qui donne l'impression que celles-ci sont enveloppées dans des gants de boxe.

A. Caractérisation générale

La caractérisation de ce syndrome comment étant le « Syndrome de Popeye » est due aux modifications physiques provoquées chez les sujets, entraînant un gonflement excessif des mains pouvant s'étendre aux avant-bras ainsi qu'aux bras, rappelant le personnage de fiction Popeye : un marin à la force surhumaine, souvent représenté avec une pipe à tabac dans la bouche, un tatouage d'ancre sur son avant-bras et surtout, des bras surdimensionnés.

Nous allons dans ce travail nous concentrer sur l'apparition de ce phénomène chez les anciens toxicomanes intra-veineux au long cours, suivant ou ayant suivi un traitement de substitution aux opioïdes par buprénorphine sublinguale. Les patients sous traitement peuvent revenir à leurs anciennes habitudes en s'auto-injectant le médicament au lieu de le prendre par voie sublinguale. La méthode d'injection la plus utilisée est la voie sous-cutanée, souvent privilégiée au niveau des veines entre les doigts et sur le dessus des mains, voire parfois au niveau des pieds pour minimiser les dommages esthétiques causés par les perforations cutanées et réduire les risques de détection. Le SGM est la complication loco-régionale la plus caractéristique et visible retrouvée à la suite de l'injection répétée de comprimés dissous de buprénorphine sublinguale.



Figure 14 Popeye, personnage de fiction

B. Premières descriptions cliniques

Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1965 par le Dr Hans ABELES (1913 – 2003). Le pneumologue ABELES a rapporté une fréquence anormale de détenus du pénitencier de New-York avec des œdèmes bilatéraux du dos des mains, ne prenant pas le godet, chez les détenus ayant un passé de toxicomanie intraveineuse.

Le « signe du godet » est une manœuvre qui permet de mettre en évidence un œdème. Le professionnel de santé va exercer une pression avec son doigt sur le tissu ou la muqueuse affectée. On dit que l'œdème prend le godet, qu'il est dit positif, quand en retirant son doigt le médecin va observer une empreinte qui demeure quelques secondes avant de disparaître. Un signe du godet négatif peut également être observé dans certains types d'œdème, comme l'œdème lymphatique, où l'accumulation de liquide est due à des causes différentes et où les tissus peuvent être plus résistants à la formation de godet.

La fréquence du syndrome des grosses mains dans la population des toxicomanes est inconnue, seulement quelques études ont été réalisées, il y a plusieurs dizaines d'années. La première étude a révélé qu'une proportion de 7% des toxicomanes serait atteint du SGM, cette étude portait sur 54 patients suivis pour un sevrage à la suite de 2 à 23 ans de consommation (36).



Figure 15 Augmentation du volume des mains associée au syndrome de Popeye

Ce syndrome peut apparaître chez certains usagers immédiatement après chaque injection mais se résorbera spontanément. Pour certains sujets, l'œdème apparaît après une longue période de toxicomanie ou bien plus tard, même après l'arrêt des injections. Un ancien usager, sevré de toutes substances, et ce même depuis plusieurs années, peut tout de même être touché par ce syndrome, et ce de manière permanente. Ce n'est pas l'arrêt du mésusage qui va conditionner la disparition du syndrome.

C. Complications locales et systémiques

Le gonflement des mains est généralement causé par plusieurs facteurs, notamment l'injection répétée de substances irritantes dans les vaisseaux sanguins des mains, ce qui entraîne une inflammation et une rétention d'eau dans les tissus environnants. De plus, l'usage chronique de drogues peut entraîner une altération de la circulation sanguine dans les extrémités, ce qui peut également contribuer au gonflement des mains.

Le Manuel MSD (37) définit l'œdème comme « un gonflement des tissus mous dû à une augmentation du liquide interstitiel. Le liquide est composé de manière prédominante d'eau, mais des protéines et des liquides riches en cellules peuvent s'accumuler en cas d'infection ou d'obstruction lymphatique. » Un œdème, qu'il soit d'origine veineuse ou lymphatique, résulte de deux processus conjoints : un excès de filtration de liquide des capillaires vers la peau, et une réduction de la capacité de drainage de la peau vers le cœur, opérée par le système lymphatique, qui est surchargé en raison de l'excès de liquide à évacuer.

Les symptômes du syndrome des grosses mains peuvent inclure un gonflement notable des mains et des doigts, une sensation de lourdeur, une perte de mobilité et des difficultés à effectuer des tâches manuelles. De manière générale, ce syndrome s'exprime par

un œdème de la face dorsale des deux mains, de la racine des doigts et s'étend jusqu'aux avant-bras. Il arrive que l'œdème, dans les cas les plus importants, touche les pieds et les jambes.

Le syndrome des grosses mains peut au début des injections, apparaître de façon intermittente pour se résorber spontanément. C'est avec la répétition des injections que ce syndrome peut s'installer et devenir permanent. Il arrive que le SGM soit accompagné d'un acrosyndrome : c'est un terme utilisé pour décrire un ensemble de symptômes qui affectent les extrémités du corps, comme les doigts, les orteils, les mains ou les pieds. Ces symptômes peuvent inclure des changements de couleur de la peau (rougeur, cyanose), des sensations anormales (engourdissement, picotements), une douleur et éventuellement des lésions cutanées telles que des ulcères ou des gangrènes.

D. Le système lymphatique

Le système lymphatique est un grand réseau complexe de vaisseaux lymphatiques ressemblant aux vaisseaux sanguins, de ganglions lymphatiques, de tissus lymphoïdes et d'organes lymphatiques qui joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie (l'équilibre interne) du corps et dans la protection contre les infections.

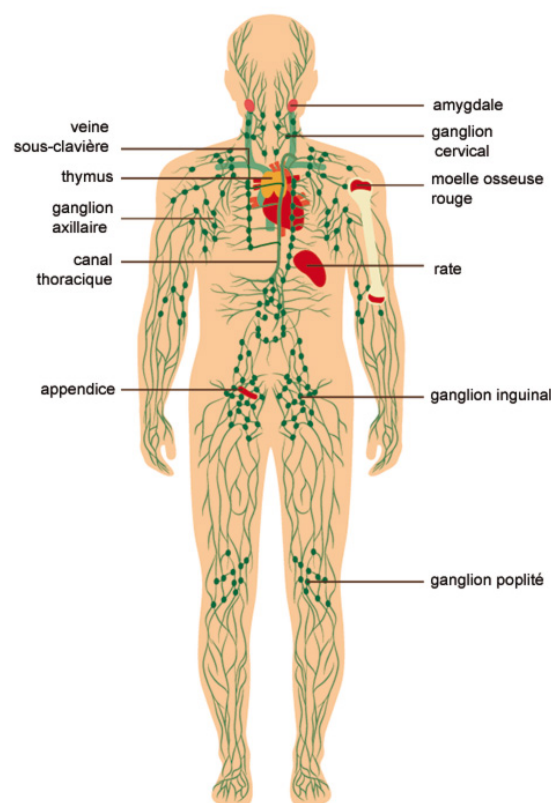


Figure 16 Organisation du système lymphatique

Les vaisseaux lymphatiques sont similaires aux vaisseaux sanguins, mais ils transportent la lymphe, un liquide clair et jaunâtre composé d'eau, de protéines, de lipides, de globules blancs et de débris cellulaires. Les vaisseaux lymphatiques commencent dans les tissus du corps sous forme de capillaires lymphatiques minuscules et se rejoignent pour

former des vaisseaux lymphatiques de plus en plus gros qui se jettent finalement dans les ganglions lymphatiques.

Les ganglions lymphatiques sont des structures en forme de haricot situées le long des vaisseaux lymphatiques. Ils filtrent la lymphe pour éliminer les bactéries, les virus, les cellules cancéreuses et d'autres substances étrangères ou nocives. Les ganglions lymphatiques contiennent des lymphocytes, des cellules immunitaires qui combattent les infections, ainsi que des macrophages, qui ingèrent et détruisent les substances étrangères.

Les organes lymphatiques primaires comprennent la moelle osseuse et le thymus. La moelle osseuse est responsable de la production des cellules souches hématopoïétiques, qui se différencient en globules blancs, y compris les lymphocytes B et les lymphocytes T. Le thymus est un organe situé dans la partie supérieure de la poitrine, derrière le sternum et entre les poumons. Il joue un rôle crucial dans le développement et la maturation des lymphocytes T. Les organes lymphatiques secondaires comprennent la rate, les amygdales, les plaques de Peyer dans l'intestin grêle et les agrégats de tissus lymphoïdes dans d'autres parties du corps. Ces organes sont impliqués dans la réponse immunitaire en fournissant des sites pour l'activation des lymphocytes et la production d'anticorps.

E. Hypothèses physiopathologiques

Ce syndrome implique vraisemblablement les systèmes veineux et lymphatiques et est fonction de la toxicité des produits injectés et de leurs excipients.

i. Les poussières

Les poussières lors des injections, en particulier dans le contexte de l'utilisation de drogues par voie injectable, posent des risques significatifs pour la santé. Les usagers de drogue par voie intraveineuse ainsi que les professionnels de santé spécialisés en addictologie appellent le plus communément « poussière » le phénomène qui peut survenir à la suite d'une injection contenant des particules indésirables. L'injection de poussière va être caractérisée par les UDI comme un syndrome grippal : des frissons, maux de tête, tremblements, de la fièvre supérieure à 40°C, des vomissements... Dans le cas d'un usager VIH¹³, ces symptômes sont amplifiés du fait de l'affaiblissement du système immunitaire. Ce sentiment de malaise disparaît généralement en plusieurs heures, voire parfois seulement après 24 heures. Le corps peut mettre plusieurs jours à se remettre de cet épisode, avec une persistance des douleurs et une grande fatigue.

La définition exacte de ce phénomène est encore mal établie : les hypothèses varient. Les médecins considèrent ce phénomène comme un choc anaphylactique, c'est-à-dire une réaction allergique à une substance étrangère introduite dans l'organisme.

Les principales sources de poussières sont dues à l'utilisation d'un matériel improvisé : non stérile, réutilisé et/ou artisanal. La mauvaise filtration de la solution à injecter est principalement mise en cause ; il est fortement conseillé d'utiliser un filtre toupie, c'est le

¹³ Sujet VIH + : personne infectée par le Virus de l'Immunodéficiency Humaine

seul filtre qui va permettre une filtration des bactéries, champignons et autres particules et excipients indésirables issus de comprimés réduits en poudre entre autres. L'utilisation d'un simple filtre fait de coton est à l'origine d'un grand risque de contamination : le coton utilisé est non stérile, probablement déjà colonisé par de multiples bactéries. Ces filtres en coton laissent passer beaucoup plus de germes que les filtres membranaires, leur filtration est trop grossière et souillée.

La seconde théorie évoquée sur les poussières est la théorie pharmacologique, les substances injectées sont potentiellement pyrogènes¹⁴, ce qui serait à l'origine des sensations ressenties par les usagers. L'utilisation par voie injectable de produits stupéfiants issus de comprimés écrasés ou dissous, de buprénorphine sublinguale par exemple, entraîne inévitablement l'injection de la substance associée aux excipients composant la forme pharmaceutique. Ces excipients sont pour la plupart incompatibles avec une injection intraveineuse : nous allons étudier la dangerosité de l'utilisation de certains de ces excipients par voie parentérale¹⁵ dans la suite de ce travail.

Il est conseillé à l'usager de drogue souffrant de poussières de ne surtout pas réaliser un second shoot par-dessus la première injection, que ce soit avec de l'eau dans un but de rinçage ou avec une autre dose de produit stupéfiant, cela augmentera le risque de prolifération de germes dans un organisme déjà affaibli. La première chose à faire est de se mettre au calme dès les premiers symptômes dans une pièce sombre afin de lutter contre les maux de tête.

ii. Les abcès d'origine infectieuse

L'une des premières hypothèses avancées est l'origine infectieuse. Selon cette théorie, l'apparition du syndrome serait attribuable à un manque d'asepsie lors de l'injection de substances, ce qui provoquerait une altération du réseau lymphatique. La seconde hypothèse évoque une origine toxique. Selon cette hypothèse, la circulation lymphatique serait altérée en raison de la composition des substances injectées, en particulier des excipients présents dans les comprimés de buprénorphine qui sont injectés. Les zones atteintes vont être conditionnées par les endroits où le toxicomane réalise ses auto-injections. La gêne n'est pas uniquement physique, elle entraîne également une gêne fonctionnelle et sociale, bien que ce syndrome soit indolore. La physiopathologie de ce syndrome n'est pas tout à fait définie mais on sait qu'elle implique de multiples systèmes et majoritairement les systèmes lymphatiques et veineux.

En résumé, le gonflement des mains dans le syndrome des grosses mains chez les toxicomanes est souvent multifactoriel, résultant de l'injection répétée de substances irritantes causant l'altération des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des réactions allergiques et infections liés à des pratiques de consommation à risque.

¹⁴ Substance pyrogène : qui provoque une élévation de la température, de la fièvre

¹⁵ Voie parentérale : voie d'administration d'un médicament au moyen d'une injection

F. Prise en charge multidisciplinaire du syndrome de Popeye

i. La compression veineuse

La compression veineuse est une approche thérapeutique largement utilisée pour améliorer la circulation sanguine et réduire les symptômes du lymphœdème : cette technique médicale aide à réduire l'accumulation de liquides dans les tissus. Elle consiste en l'utilisation de bandages ou de vêtements de compression spéciaux pour appliquer une pression contrôlée sur la zone affectée. La compression exerce une pression externe sur les vaisseaux sanguins et lymphatiques, ce qui favorise le flux lymphatique et réduit l'accumulation de liquide dans les tissus affectés. Cela peut contribuer à réduire le volume des grosses mains et des autres membres atteints en améliorant la circulation lymphatique. Le port régulier de bandages ou de vêtements de compression peut aider à prévenir les complications du lymphœdème, telles que les infections cutanées et les ulcères lymphatiques, et la progression de la maladie.

ii. Le drainage lymphatique

Le drainage lymphatique manuel (DLM) est une technique thérapeutique utilisée par les kinésithérapeutes pour stimuler le système lymphatique et améliorer le flux lymphatique. Cette méthode vise à aider le corps à éliminer les toxines et les déchets métaboliques, à réduire l'œdème et à renforcer le système immunitaire. C'est une technique de massage douce et rythmique qui vise à stimuler la circulation de la lymphe. Le DLM aide à décongestionner les zones où la lymphe s'accumule, facilitant ainsi le drainage naturel du liquide vers les ganglions lymphatiques.

Malheureusement, aucun traitement n'a à ce jour prouvé son efficacité dans le traitement sur le long terme du syndrome de Popeye pour permettre un retour à la normale des membres atteints.

G. Compositions des formes sublinguales à base de buprénorphine

Les comprimés sublinguaux de buprénorphine contiennent de la buprénorphine sous forme de sel, le chlorhydrate de buprénorphine. En plus de la buprénorphine, ils contiennent souvent d'autres ingrédients inactifs pour faciliter leur fabrication et leur administration, tels que des agents liants, des agents de saveur et des agents de dissolution.

Toutes les spécialités à base de buprénorphine haut dosage sont disponibles dans 3 dosages différents : 0,4mg, 2mg et 8mg. Les laboratoires ARROW, MYLAN et SANDOZ ont ajouté trois autres dosages sur le marché du générique : 1mg, 4mg et 6mg. Le laboratoire ARROW est le premier laboratoire à lancer sur le marché français un générique de SUBUTEX® en 2006. Le laboratoire met en avant sa molécule en argumentant sur le fait que le comprimé est plus petit et qu'il contient moins d'excipients néfastes, notamment en cas d'injection, bien que cette dernière ne soit évidemment pas recommandée.

i. Composition et comparaison des formulations galéniques

La buprénorphine sublinguale dissoute dans de l'eau est souvent utilisée en injection intraveineuse. La solution trouvée par les pouvoirs publics a été à l'époque de commercialiser des génériques du SUBUTEX® avec des produits moins solubles, qui ne pouvaient théoriquement pas être utilisés en injection. (38) Cependant, il est apparu que l'injection d'excipients insolubles entraîne différents effets toxiques en cas d'injection intraveineuse, contrairement aux excipients solubles qui n'entraînent pas d'effet délétère.

Le Tableau I nous permet de regrouper et comparer les caractéristiques et formulations du princeps¹⁶ SUBUTEX® et ses génériques. Le Tableau III est inspiré du tableau II du Compte-rendu de la 91^{ème} réunion du 17 février 2011 de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (39). Il classe les excipients des spécialités sublinguales de buprénorphine haut dosage en 2 catégories : les excipients solubles et les excipients insolubles dans l'eau.

Le Tableau III correspond à la mise à jour de la composition des spécialités génériques de buprénorphine sublinguale, ces dernières ont vu leur composition modifiée et adaptée fin 2014 (40) pour voir diminuer leur nombre d'excipients insolubles dans l'eau. Avant cette révision des formules, les génériques du SUBUTEX® contenaient de la silice anhydre, du talc et du stéarate de magnésium. La silice colloïdale anhydre entraînait un risque de fibrose pulmonaire en cas de prise intraveineuse, et le talc provoquait un risque d'occlusion des vaisseaux avec une hypertension artérielle pulmonaire, une fibrose pulmonaire voire une rétinopathie en cas de prise par voie intraveineuse. (41) Des excipients insolubles comme l'amidon de maïs et le sodium stéaryle fumarate sont toujours présents dans la nouvelle formulation des génériques du SUBUTEX®.

Actuellement, l'unique différence de composition entre le princeps et ses génériques réside dans le choix de l'agent lubrifiant : celui du princeps est le stéarate de magnésium tandis que celui des génériques est le sodium stéaryle fumarate.

¹⁶ Princeps : Terme utilisé pour désigner un médicament original, c'est-à-dire le premier médicament développé et mis sur le marché contenant la substance active

Tableau I Comparaison des spécialités sublinguales à base de buprénorphine dosée à 0,4mg (42–46)

Dénomination	Composition pour un comprimé	Excipient à Effet Notoire (E.E.N.)	Forme pharmaceutique	Liste des excipients
SUBUTEX® 0,4mg	Chlorhydrate de buprénorphine 0,432mg Quantité correspondant à buprénorphine base 0,400mg	Lactose	Comprimé blanc à crème, ovale, plat, aux bords biseautés avec la gravure « 04 » sur une face	Lactose monohydraté Mannitol Amidon de maïs Povidone K30 Acide citrique anhydre Citrates de sodium Stéarate de magnésium
BUPRENORPHINE BIOGARAN 0,4mg	Buprénorphine 0,400mg Sous forme de chlorhydrate de buprénorphine	Lactose	Comprimé rond, blanc, biconvexe, une flèche étant gravée sur une face	Lactose monohydraté Mannitol Amidon de maïs Povidone K30 Acide citrique anhydre Citrates de sodium Sodium stéaryle fumarate
BUPRENORPHINE VIATRIS 0,4mg				
BUPRENORPHINE ARROW 0,4mg				
BUPRENORPHINE SANDOZ 0,4mg				
BUPRENORPHINE TEVA 0,4mg				

Tableau II Ancienne formulation des spécialités de buprénorphine sublinguale

	Excipients solubles					Excipients insolubles				
	Lactose	Mannitol	Acide citrique	Citrate de sodium	Povidone K30	Stéarate de magnésium	Silice anhydre	Talc	Sodium stéaryl fumarate	Amidon de maïs
Subutex® Schering-Plough	X	X	X	X	X	X				X
Buprénorphine Arrow®- Biogaran®- Mylan®- Sandoz®- Téva®	X	X	X	X	X	X	X	X		X

Tableau III Nouvelle formulation des spécialités de buprénorphine sublinguale, à partir de 2014

	Excipients solubles dans l'eau					Excipients insolubles dans l'eau		
	Lactose monohydraté	Mannitol	Povidone K30	Acide citrique anhydre	Citrate de sodium	Amidon de maïs	Sodium stéaryl fumarate	Stéarate de magnésium
SUBUTEX®	X	X	X	X	X	X		X
BUPRENORPHINE BIOGARAN, VIATRIS, ARROW, SANDOZ, TEVA	X	X	X	X	X	X	X	

ii. Le lactose

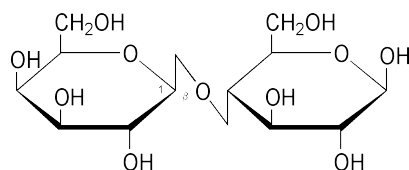


Figure 17 Structure chimique du lactose

Formule brute du lactose : $C_{12}H_{22}O_{11}$

Le lactose est un des excipients les plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique bien qu'il fasse partie des excipients à effets notoire. C'est un disaccharide composé de glucose et galactose, naturellement présent dans le lait et les produits laitiers. En tant qu'excipient pharmaceutique, le lactose est souvent utilisé comme agent de charge pour donner du volume dans la fabrication des comprimés, capsules et autres formes galéniques. C'est un excipient se présentant sous la forme d'une poudre cristalline blanche, au goût légèrement sucré.

Le lactose est lentement soluble dans l'eau (161 g/L à 20°C) (47) : cette propriété permet à l'excipient d'être facilement mis en solution par le toxicomane lors de la préparation des comprimés de buprénorphine à injecter.

iii. Le mannitol

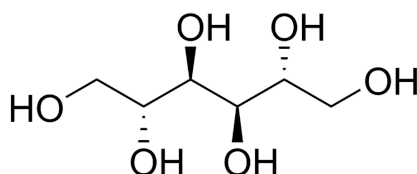


Figure 18 Structure chimique du mannitol

Formule brute du mannitol : $C_6H_{14}O_6$

Le mannitol est un excipient couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique, alimentaire et cosmétique. C'est un type de polyol (ou alcool de sucre) dérivé du mannose, un sucre simple. Il agit souvent comme agent de remplissage ou liant, aidant à donner aux comprimés la taille, la forme et la cohésion nécessaires. De plus, le mannitol est connu pour ses propriétés de compression, ce qui le rend utile dans la fabrication de comprimés qui se désintègrent rapidement lorsqu'ils sont ingérés. C'est un excipient se présentant sous la forme d'une poudre cristalline blanche, au goût sucré. Il est faiblement absorbé par le tractus gastro-intestinal et possède une faible caloricité.

Le mannitol est soluble dans l'eau (182 g/L à 20°C) (48) : cette propriété permet à l'excipient d'être facilement mis en solution. Il n'existe pas de réel risque à injecter du mannitol sous cette forme, des spécialités de mannitol injectable sont commercialisées : on retrouve par exemple le MANNITOL 20%, une solution injectable hypertonique utilisée en perfusion dans la prévention de l'insuffisance rénale aiguë.

iv. La Povidone K30 (49)

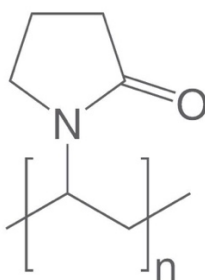


Figure 19 Structure chimique de la polyvinylpyrrolidone

Formule brute de la polyvinylpyrrolidone : $(C_6H_9NO)_n$ où n représente le nombre de monomères de *N*-vinylpyrrolidone dans le polymère.

La povidone, ou Polyvinylpyrrolidone (ou PVP) est un polymère hydrosoluble largement utilisé comme excipient dans la fabrication de comprimés et d'autres formes galéniques. Elle agit principalement comme agent liant, aidant à comprimer les ingrédients du médicament en un comprimé solide et cohérent. De plus, la povidone K30 peut agir comme un agent de désintégration, facilitant la rupture du comprimé lorsqu'il est exposé à l'eau. La povidone K30 est un polymère blanc-crème, soluble dans l'eau et les solvants organiques. Elle est non toxique et présente une faible réactivité chimique, ce qui en fait un choix sûr et efficace pour une utilisation dans les formulations pharmaceutiques.

v. L'acide citrique anhydre

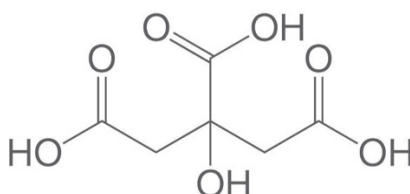


Figure 20 Structure chimique de l'acide citrique anhydre

Formule brute de l'acide citrique anhydre : $C_6H_8O_7$

L'acide citrique peut agir comme agent acidifiant, aidant à abaisser le pH d'une formulation pour améliorer la solubilité des ingrédients actifs. De plus, l'acide citrique anhydre peut agir comme agent de conservation, aidant à prolonger la durée de conservation des produits pharmaceutiques en empêchant la croissance microbienne.

L'acide citrique anhydre se présente sous forme de poudre cristalline blanche à incolore. Il est soluble dans l'eau et a un goût acide caractéristique. Il peut être utilisé comme agent désagrégeant, aidant à désintégrer le comprimé lorsqu'il est exposé à l'eau dans le tractus gastro-intestinal, ce qui facilite l'absorption des ingrédients actifs. De plus, l'acide citrique anhydre peut être utilisé comme agent tampon, aidant à maintenir le pH de la formulation à un niveau optimal pour la stabilité du médicament.

vi. Le citrate de sodium

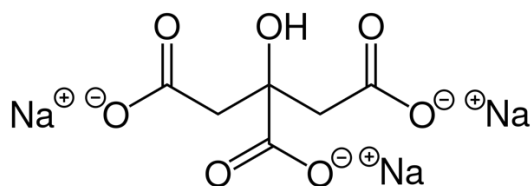


Figure 21 Structure chimique du citrate de sodium

Formule brute du citrate de sodium : $C_6H_5Na_3O_7$

Le citrate de sodium est utilisé dans les formulations pharmaceutiques pour plusieurs raisons. Il peut agir comme agent tampon, aidant à maintenir le pH de la formulation à un niveau optimal pour la stabilité du médicament. De plus, le citrate de sodium peut agir comme agent désagrégeant, facilitant la désintégration du comprimé lorsqu'il est exposé à l'eau dans le tractus gastro-intestinal. Le citrate de sodium se présente sous forme de poudre cristalline blanche à incolore. Il est soluble dans l'eau et a un goût salé.

vii. Le sodium stéaryle fumarate

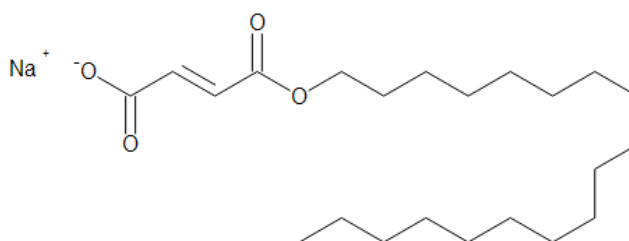


Figure 22 Structure chimique du sodium stéaryle fumarate

Formule brute du sodium stéaryle fumarate : $C_{22}H_{39}NaO_4$

Le sodium stéaryle fumarate est utilisé comme agent lubrifiant et désagrégeant dans les formulations pharmaceutiques. Il facilite le démoulage des comprimés de la matrice et réduit la friction entre les particules de médicament et les surfaces des outils de compression. Il se présente sous forme de poudre blanche à jaune pâle. Il est insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques tels que l'éthanol et l'éther. Il est présent uniquement dans la formulation des génériques du SUBUTEX®.

viii. Le stéarate de magnésium

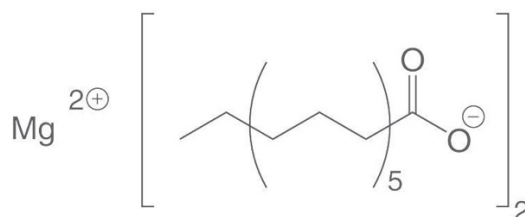


Figure 23 Structure chimique du stéarate de magnésium

Formule brute du stéarate de magnésium : $C_{36}H_{70}MgO_4$

Le stéarate de magnésium est principalement utilisé comme agent lubrifiant dans les formulations pharmaceutiques, il est ajouté aux mélanges de comprimés pour réduire la friction entre les particules de médicament et les surfaces des outils de compression, facilitant ainsi le démoulage des comprimés de la matrice. Les agents lubrifiants apportent l'aspect brillant et non-poussiéreux du comprimé. Le stéarate de magnésium se présente sous forme de poudre blanche à jaune pâle. Il est insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques tels que l'éthanol et l'éther. Il n'est retrouvé que dans le princeps SUBUTEX®, il a été supprimé de la formulation des génériques du SUBUTEX® en 2014 comme vu précédemment.

H. L'amidon de maïs : part de responsabilité dans ce syndrome

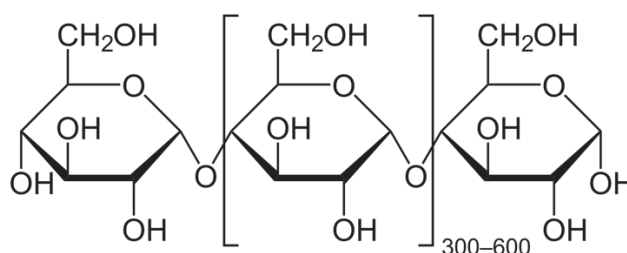


Figure 24 Structure chimique de l'amidon de maïs

Formule brute de l'amidon : $(C_6H_{10}O_5)_n$ où n représente le nombre d'unités de D-glucose

i. Usage de l'amidon de maïs dans l'industrie pharmaceutique

Les principaux articles et recherches sur le sujet mettent en cause un excipient en particulier des comprimés sublinguaux de buprénorphine : l'amidon de maïs.

L'amidon de maïs est un excipient largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour diverses fonctions : il est utilisé comme agent liant dans les formulations obtenues par granulation humide et comme matériau de remplissage lors des procédés d'encapsulation directe des poudres. C'est un excipient pharmacologiquement inerte, c'est-à-dire qu'il est considéré comme sûr et non toxique, il est compatible avec de nombreux médicaments et peut être utilisé dans une variété de formes pharmaceutiques solides. L'amidon de maïs est un ingrédient polyvalent et largement utilisé en raison de ses propriétés.

A la Pharmacopée, on retrouve différents amidons inscrits : l'amidon de blé, l'amidon de maïs, et l'amidon ou fécule de pomme de terre. L'amidon de maïs est une substance naturelle, il se présente sous forme de poudre fine blanche à jaune pâle qui craque lorsqu'on la presse entre les doigts. Il est pratiquement insoluble dans l'eau froide et l'éthanol et a une texture douce et légèrement granuleuse. Au-dessus de 80°C, il gonfle dans l'eau sans se dissoudre totalement et donne une sorte de gelée que l'on appelle l'empois d'amidon. Il est souvent ajouté aux mélanges de comprimés à des concentrations variables pour améliorer la compressibilité des mélanges de médicaments et faciliter le processus de fabrication des comprimés.

ii. Réactions inflammatoires induites par l'amidon

Lorsque la poudre d'amidon est introduite dans l'organisme par des voies non naturelles, elle peut provoquer des réactions inflammatoires significatives.

a) *Réaction granulomateuse*

Parmi ces réactions inflammatoires, on retrouve les granulomes qui sont des structures inflammatoires formées par l'accumulation de macrophages, un type de cellule immunitaire. Ces macrophages peuvent se fusionner pour former des cellules géantes multinucléées et entourer les particules de poudre d'amidon. Les réactions granulomateuses sont souvent chroniques, signifiant qu'elles persistent sur une longue période et peuvent mener à des complications à long terme.

Lorsque des particules de poudre d'amidon pénètrent dans les tissus corporels, les macrophages les phagocytent. Cependant, les particules d'amidon ne sont pas facilement dégradables, ce qui conduit à une réponse persistante. La phagocytose des particules d'amidon stimule la libération de cytokines et de facteurs de croissance qui recrutent d'autres cellules immunitaires et augmentent l'inflammation.

b) *Fibrose*

La seconde réaction de l'organisme face à l'amidon est une fibrose, c'est une formation excessive de tissu conjonctif (tissu cicatriciel) dans un organe ou un tissu en réponse à des lésions ou une inflammation chronique. Les cytokines et autres médiateurs libérés par les macrophages et les cellules inflammatoires activent les fibroblastes, les cellules responsables de la synthèse du collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire, conduisant à la fibrose. La fibrose peut entraîner une perte de fonction dans les tissus affectés en remplaçant le tissu fonctionnel par du tissu cicatriciel non fonctionnel. Le tissu fibrosé est plus rigide et moins élastique que le tissu normal, ce qui peut entraîner une déformation et une restriction des mouvements dans les organes affectés.

En conclusion, les usagers de drogues rencontrent de nombreux défis, parmi lesquels les risques sanitaires liés à l'utilisation détournée de substances, comme les infections et les complications dues à l'injection de produits non destinés à cet usage. Pour répondre à ces défis, il est essentiel d'explorer des alternatives et des solutions innovantes. Les nouvelles spécialités de buprénorphine, telles que les formulations à libération prolongée, offrent une voie prometteuse. Ces formulations sont conçues pour améliorer l'adhésion au traitement, réduire les risques de détournement et minimiser les complications associées. Dans la section suivante, nous examinerons ces nouvelles spécialités en détail, en évaluant leur potentiel à transformer le paysage du traitement de la dépendance aux opioïdes.

VI. Nouvelles spécialités de buprénorphine

A. Le BUVIDAL® : buprénorphine sous forme injectable

La spécialité BUVIDAL® est un nouveau médicament indiqué dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, pour les adultes et les adolescents de plus de 16 ans. Il s'agit de la toute première spécialité injectable de buprénorphine commercialisée en France, cette dernière est distribuée par le laboratoire MEDIPHA SANTE basé en Norvège. La buprénorphine à libération prolongée représente une alternative thérapeutique supplémentaire à la disposition des patients et des médecins spécialisés en addictologie pour traiter les personnes souffrant de troubles liés à la consommation d'opioïdes.

i. Statut légal

Le BUVIDAL® est un médicament à base de buprénorphine, sous forme de solution injectable à libération prolongée. Il a obtenu une AMM pour sa mise sur le marché européen en 2018 pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans ou plus, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.



Figure 25 Conditionnement du BUVIDAL

ii. Dosages disponibles

Le BUVIDAL® est disponible en 8 dosages, distribués en deux fréquences d'administrations :

- 4 dosages sont destinés à l'administration hebdomadaire : 8mg, 16mg, 24mg, 32mg
- 4 dosages sont destinés à l'administration mensuelle : 64mg, 96mg, 128mg, 160mg

La multitude de dosages disponibles permet au médecin de personnaliser le traitement en fonction des besoins individuels du patient.

iii. La technologie FluidCrystal®

La buprénorphine est encapsulée dans un liquide huileux composé de lipides naturels et d'un solvant. Une fois injecté par voie sous-cutanée, cet ensemble appelé FluidCrystal® va former un dépôt sous-cutané. Le produit injecté subit un changement d'état spontané, il va passer d'une solution à faible viscosité, à un dépôt de gel fluide cristallin qui encapsule la buprénorphine. L'absorption d'eau et l'action des enzymes naturelles sur le dépôt va permettre à la buprénorphine injectée de diffuser lentement dans l'organisme durant plusieurs semaines.

iv. Présentation et mode d'accès

La spécialité BUVIDAL® se présente sous forme de seringue à usage unique, préremplie de 1mL de liquide limpide, jaunâtre à jaune clair. Il est indispensable pour le professionnel de santé réalisant l'injection de lire les instructions de manipulation décrites dans les

monographies des différents dosages de BUVIDAL®. C'est une spécialité qui ne sera pas délivrée directement au patient, l'administration ne sera effectuée que par un professionnel de santé habilité. La seringue n'est pas prête à l'emploi, c'est le professionnel en charge de l'injection qui doit insérer dans le corps de la seringue, le piston.

Sa prescription est uniquement hospitalière, doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée limitée à 28 jours et est réservée aux médecins de Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). Le BUVIDAL® est exclusivement disponible à l'hôpital, pour un usage professionnel.

v. Schéma d'administration

Son administration peut suivre 2 types de schémas : hebdomadaire ou mensuel.

La détermination du meilleur moment pour initier le traitement par injection de BUVIDAL® dépend des antécédents pharmacologiques du patient. Si le patient est traité par méthadone, on va tendre à atteindre un dosage journalier de 30mg de méthadone pour ensuite primo-injecter le BUVIDAL® 24 heures après la dernière prise de méthadone. Dans le cas où le patient n'est pas encore traité par méthadone ou buprénorphine, mais fait état d'une dépendance à l'héroïne ou aux opioïdes à courte durée d'action, la primo-injection aura lieu 6 heures après la dernière prise d'opioïdes.

La détermination du dosage à injecter de BUVIDAL® va dépendre de la naïveté ou non du patient pour la buprénorphine. Si le patient est naïf de buprénorphine, il va recevoir une première dose sublinguale de 4mg de buprénorphine et rester 1 heure sous observation. Si le patient tolère la molécule, il est décidé d'initier les injections de BUVIDAL® à une posologie de 16mg, pouvant être ajustée dans la semaine suivant la primo-injection avec 8mg de buprénorphine injectable. Cette instauration chez le patient naïf a pour objectif de titrer le dosage jusqu'à une posologie cible de 24mg ou 32mg hebdomadaire.

Dans le cas où le patient suit déjà un traitement quotidien à base de buprénorphine sublinguale, le Tableau IV nous indique les doses hebdomadaires ou mensuelles de BUVIDAL® recommandées, à instaurer dès le lendemain de la dernière prise de BHD sublinguale.

Tableau IV Doses de buprénorphine sublinguale quotidiennes et doses correspondantes recommandées de Buvidal hebdomadaire et mensuel, Avis de la Commission de la Transparence du 10 mars 2021 (50)

Dose de buprénorphine sublinguale quotidienne	Dose de BUVIDAL® hebdomadaire	Dose de BUVIDAL® mensuelle
2 – 6mg	8mg	
8 – 10mg	16mg	64mg
12 – 16mg	24mg	96mg
18 – 24mg	32mg	128mg

Un passage de la forme hebdomadaire à la forme mensuelle est envisageable si l'instauration a bien été faite par buprénorphine hebdomadaire. La dose hebdomadaire maximale est de 32mg tandis que la dose mensuelle maximale est de 160mg.

vi. Mode d'administration

L'auto-injection par le patient lui-même n'est pas autorisée. Seul un professionnel de santé habilité est autorisé à administrer la spécialité BUVIDAL®. L'injection peut être réalisée soit à l'hôpital, soit en Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie.

La spécialité BUVIDAL® doit être injectée lentement et exclusivement par voie sous-cutanée. Les 4 sites d'injection recommandés sont les fesses, les cuisses, les bras ou l'abdomen, en évitant la taille et autour du nombril. Une alternance des sites d'administration est recommandée ainsi que le respect d'un intervalle de 8 semaines minimum avant de réinjecter le produit dans un même site.

B. Le SIXMO® : buprénorphine sous-cutanée

SIXMO® est un dispositif sous-cutané composé de 4 implants contenant chacun 74,2 mg de chlorhydrate de buprénorphine, offrant un seul dosage pour cette spécialité. Il constitue une option thérapeutique additionnelle pour le traitement de la dépendance aux opiacés. Une fois implanté, SIXMO® libère de manière continue de la buprénorphine grâce à la technologie ProNeura™.

La technologie ProNeura™ permet une libération continue et des niveaux en principes actifs délivrés stables pendant une période comprise entre 3 mois et 1 an. Elle se présente sous la forme d'un petit bâtonnet solide composé d'un mélange d'EVA (éthylène vinylacétate) et de buprénorphine dans le cas présent. (51)

i. Statut légal

Le SIXMO® a obtenu un avis favorable à son remboursement par la Commission de la Transparence du 19 janvier 2022 (52) dans le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Son utilisation en France est autorisée depuis 2019 dans le cadre d'une Autorisation de Mise sur le Marché qui le place sur Liste I.

ii. Présentation et mode d'accès

SIXMO® se présente sous la forme de 4 petits implants en forme de bâtonnets, insérés dans la face interne du bras par un professionnel de santé qualifié, formé aux procédures d'insertion et de retrait des implants.

La prescription de SIXMO® est exclusivement réservée aux médecins exerçant en CSAPA et médecins hospitaliers. C'est un traitement réservé aux adultes cliniquement stabilisés pour lesquels la posologie quotidienne ne dépasse pas 8 mg de buprénorphine sublinguale avant le relai par SIXMO®.

iii. Schéma d'administration

L'insertion sous-cutanée des implants est possible une fois que la prise de buprénorphine sublinguale a été interrompue depuis 12 à 24 heures. SIXMO® suit une administration semestrielle des implants, les 4 implants restent en place 6 mois dans le bras. Il est possible pour le patient de suivre jusqu'à 2 cycles de traitement, soit une durée totale de 1 an, ce qui correspond donc à une insertion dans chaque bras. A la fin de ces deux cycles de 6 mois, la reprise de buprénorphine sublinguale est recommandée.

Ce traitement nécessite une surveillance particulière pendant le traitement car le patient peut se plaindre de somnolence la première semaine après insertion du dispositif. La première semaine est cruciale quant à l'adhésion au traitement, le patient sera revu une semaine après la pose pour l'examen du site d'insertion. Par la suite, il est recommandé de revoir le patient au moins une fois par mois, ce qui permet un accompagnement et un soutien psychosocial continu.

iv. Mode d'administration

L'administration de SIXMO® débute par la préparation du site d'insertion par le médecin, il nettoie et désinfecte avec un tampon imprégné d'alcool, la face interne du bras où les implants seront insérés. Une anesthésie locale est souvent réalisée pour engourdir la zone et réduire toute sensation de douleur ou d'inconfort pendant la procédure. À l'aide d'un dispositif spécialisé, le médecin insère un à un les 4 implants sous-cutanés SIXMO® à environ 80 – 100mm de l'épicondyle médial (voir Figure 25). Les implants sont placés à une profondeur de 3 à 4mm sous la peau pour assurer une libération régulière de la buprénorphine. Une fois les implants correctement positionnés, le médecin referme la petite incision cutanée à l'aide d'adhésif liquide et des bandages adhésifs.

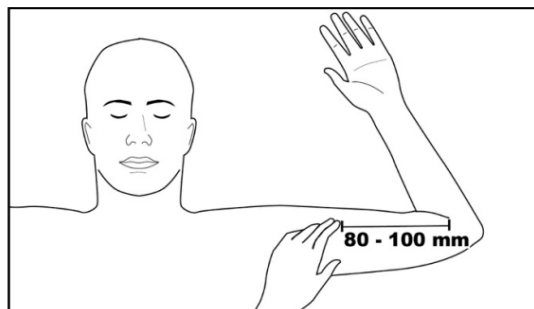


Figure 26 Zone d'insertion des implants SIXMO

Après l'insertion, le patient est généralement surveillé pendant une courte période pour vérifier qu'il n'y a pas de complications immédiates. Des instructions ainsi qu'une Carte d'alerte médicale sont données au patient sur la manière de prendre soin du site d'insertion et sur ce qu'il faut faire en cas de problèmes ou de questions.

v. Effets indésirables

Les effets indésirables de SIXMO® sont majoritairement liés à la forme implantable. Il n'est pas rare de retrouver une saillie voire une expulsion de l'implant sous-cutané. Dans les cas les moins graves, on peut retrouver des infections au niveau du site d'insertion ou du site

de retrait. La procédure chirurgicale peut parfois entraîner une lésion des nerfs ou des vaisseaux sanguins sur le lieu ou à proximité du site de pose. Dans de rares cas, une migration de l'implant et/ou une absence de l'implant ou d'une partie de l'implant peut survenir. Dans le cas où les implants auraient migré et qu'ils ne sont pas détectables par palpation, une échographie peut être réalisée, et en cas d'échec, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sera requise. C'est pour cette dernière raison qu'il est vivement conseillé aux professionnels réalisant la pose et le retrait de SIXMO® d'avoir à leur disposition un échographe ou IRM dans leurs locaux.

Les effets indésirables fréquemment observés qui ne sont pas en lien avec la forme implantable sont : des infections virales, une diminution de l'appétit, des insomnies, de l'anxiété, des céphalées, des sensations vertigineuses, des sensations de somnolence, une mydriase, des palpitations.

vi. Une des solutions au mésusage de la buprénorphine

Contrairement aux formes orales de buprénorphine qui nécessitent une administration quotidienne, l'implant SIXMO® offre une administration continue et constante du médicament, ce qui réduit le risque d'oubli et de non-observance du traitement. Son utilisation offre une réduction du risque de mésusage et une plus grande stabilité clinique. La formulation de SIXMO® est conçue pour limiter les détournements d'usage et usages abusifs, mais il est pourtant possible d'extraire la buprénorphine de l'implant pour les usagers les plus motivés. Ces derniers sont capables de s'auto-retirer les implants de SIXMO® du bras pour en extraire le principe actif.

Lors de la décision d'utiliser SIXMO® pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, il est crucial de considérer ces risques ainsi que la stabilité du patient par rapport à son traitement. L'abus de buprénorphine comporte un risque accru de surdosage et de décès, en particulier lorsqu'il est associé à l'alcool ou à d'autres substances telles que les benzodiazépines. Tous les patients sous traitement avec SIXMO® devraient être surveillés attentivement pour détecter tout signe d'abus ou d'évolution de la dépendance aux opioïdes, nécessitant éventuellement une intervention plus intensive pour la gestion de la dépendance.

En résumé, SIXMO® est une option thérapeutique innovante pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, offrant une administration continue et pratique de buprénorphine sous-cutanée. Cette thérapeutique reste pourtant une solution sur le court terme car il n'existe pour l'heure pas d'étude démontrant les bénéfices de l'utilisation de ces implants sur une durée supérieure à 2 cycles de traitement, soit sur une durée supérieure à 12 mois. Une fois ces cycles écoulés, il est recommandé aux patients de faire la transition vers une forme sublinguale de buprénorphine.

VII. Conclusion et perspectives

Depuis la mise sur le marché de la buprénorphine sous le nom SUBUTEX® et quelques années plus tard avec la commercialisation des génériques, la buprénorphine est l'objet de mésusages divers et variés, pour la majorité par voie intraveineuse.

Les résultats de notre étude soulignent l'importance de comprendre les motivations et les comportements des usagers de drogues afin de mieux adapter les stratégies de réduction des risques et de traitement. Le mésusage de la buprénorphine sublinguale, souvent injectée par des voies non prévues, expose les usagers à des risques accrus de complications médicales, y compris des infections, des réactions inflammatoires et des problèmes de fibrose.

Tout au long de cette thèse, nous avons exploré les mécanismes sous-jacents du mésusage, les facteurs de risque associés et les conséquences cliniques et sociales. L'introduction des formes injectables à libération prolongée de buprénorphine constitue une avancée significative dans la lutte contre ce mésusage.

Ces nouvelles formulations offrent plusieurs avantages importants :

Avec des injections administrées sur une base hebdomadaire ou mensuelle, les patients sont moins susceptibles d'oublier une dose, ce qui améliore l'adhésion et la continuité du traitement. Cette régularité favorise une stabilisation plus efficace des symptômes et une meilleure gestion de la dépendance.

Les formulations à libération prolongée permettent de maintenir des concentrations plasmatiques constantes de buprénorphine, évitant les pics et les creux associés aux formes sublinguales. Cela se traduit par une meilleure gestion des symptômes de sevrage et des envies, contribuant ainsi à une stabilisation à long terme.

En limitant la fréquence des visites chez le médecin pour obtenir des prescriptions et en réduisant les stigmates associés à l'administration quotidienne de médicaments, ces nouvelles formes injectables améliorent la qualité de vie des patients et facilitent leur réinsertion sociale.

En conclusion, les formes injectables à libération prolongée de buprénorphine apportent une réponse prometteuse aux défis posés par le mésusage des formulations sublinguales. Elles constituent une avancée thérapeutique majeure, offrant des bénéfices cliniques significatifs tout en améliorant la sécurité et la qualité de vie des patients. Il est impératif de poursuivre les recherches et de surveiller l'impact à long terme de ces nouvelles formulations pour optimiser les stratégies de traitement de la dépendance aux opioïdes.

Bibliographie

1. Gandilhon M. L'offre de stupéfiants en France en 2021. Déc 2022. Disponible sur: https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DI_21bil.pdf
2. Ndiaye A. Traitements de substitution aux opioïdes en France Bilan 2023. Observatoire Français des drogues et des tendances addictives. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO230418.pdf>
3. Plarr V. Men and women of the time; a dictionary of contemporaries. Éditeur: London : G. Routledge. 1899;1320p. Disponible sur: <http://archive.org/details/cu31924029787136>
4. Le Marec C. Histoire de l'opium médicinal: Du pavot aux alcaloïdes de l'opium. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. 1 avr 2004;5(2):83-98
5. Debue-Barazer C, Baudouin G, Tillequin F. Le pavot, l'opium et les objets associés au musée de Matière médicale de la Faculté de pharmacie de Paris. Rev Hist Pharm. 2002;90(336):555-68
6. Held A. Les alcaloïdes de l'opium. Éditeurs: Ruepf et Cie. 1894. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5457131d>
7. Blaise M., Grégoire M., Valleur M. Addictions à l'héroïne, à la cocaïne, au cannabis et autres substances illicites. EMC - Psychiatrie 2017;14(4):1-18
8. Science History Institute Museum & Library, Scientific biographies, Felix Hoffmann. Disponible sur: <https://www.sciencehistory.org/education/scientific-biographies/felix-hoffmann/>
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Héroïne : fiche drogue. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/heroin_fr
10. L'aspirine : propriétés générales, applications. La somatose. L'héroïne. Éditeur: Paris : Société anonyme des produits Fréd. Bayer et cie, 1900;37p. Disponible sur: http://archive.org/details/BIUSante_82028x08
11. Pline l'Ancien : Histoire naturelle (De l'Homme) : livre VIII. Éditeur: Émile Littré. 1848-1850;366p. Disponible sur: <https://remacle.org/bloodwolf/erudits/plineancien/livre8.htm>
12. Dictionnaire de l'Académie Française, 1ère édition. 1694. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A1C0436>
13. Dictionnaire de l'Académie Française, 6ème édition. 1835. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A6C1741>

14. Quillet A., Lorris J. Floréal : l'hebdomadaire illustré du monde du travail, Rendons justice à un grand Méconnu : PRAVAZ et son aiguille creuse. Éditeur : Quillet Aristide, 1923;792p. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6240646v>
15. Le Concours médical : Guide précis du praticien, Un grand praticien méconnu : Charles-Gabriel Pravaz, l'inventeur de la seringue hypodermique. 1927;1489:91. Disponible sur: http://archive.org/details/BIUSante_91496x1927
16. Charrière F. Document publicitaire. Éditeur : F. Thunot et Cie. 1849;33p. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5809368b>
17. Brown T. Alexander Wood : A sketch of his life and work. Éditeur : Edinburgh : Macniven & Wallace. 1886;203p. Disponible sur: <https://catalog.hathitrust.org/Record/002074301>
18. Reid D. Colin Murdoch, Inventor. 1999. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20150713091146/http://www.nzedge.com/colin-murdoch/>
19. Convention internationale de l'opium, La Haye, 23 janvier 1912. 1923;1(6):56p. Disponible sur: https://treaties.un.org/doc/Treaties/1922/01/19220123%2006-31%20AM/Ch_VI_2p.pdf
20. Convention unique sur les stupéfiants de 1961, Nations unies. 58p. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_fr.pdf
21. Convention de 1971 sur les substances psychotropes, Nations unies. 41p. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_fr.pdf
22. Article L312-1, Code de l'action sociale et des familles. Légifrance. L312-1 Sect. 9. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000049391926
23. Ministère de la Santé, de la jeunesse et des sports, Houssin D. Circulaire DGS/MC2 n°2008-79 relative à la mise en place des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et à la mise en place des schémas régionaux médico-sociaux d'addictologie. 2008-79, SJSP0830130C févr 28, 2008;28p. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/08_79t0.pdf
24. Décret n°2007-877 du 14 mai 2007 relatif aux missions des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie. 2007-877, SANP0721630D mai 14, 2007. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000461683>
25. Arrêté du 10 septembre 1998 fixant le montant unitaire de l'aide de l'Etat à la mise sur le marché de certains types de matériels destinés à la prévention de la contamination par les virus du sida et des hépatites. MESP9822937A sept 10, 1998. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000005626598>
26. Apothicom. Steribox : histoire du steribox et évolution récente. Disponible sur: <https://www.apothicom.org/histoire-steribox.htm>

27. Apothicom. Les Steribox et Kit+ sont de retour en février 2024. Disponible sur: <https://www.apothicom.org/PBHotNews.asp?ItmID=277440>

28. Décret n°87-328 du 13 mai 1987 portant suspension des dispositions du décret n° 72-200 du 13 mars 1972 réglementant le commerce et l'importation des seringues et des aiguilles destinées aux injections parentérales en vue de lutter contre l'extension de la toxicomanie. 87-328, ASEM8700689D mai 13, 1987. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000006065951#:~:text=mars%201972%20...-D%C3%A9cret%20n%C2%B087328%20du%2013%20mai%201987%20portant,l'extension%20de%20la%20toxicomanie>

29. VIDAL. Dépendance aux opiacés (traitement de substitution). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dependance-aux-opiaces-traitement-de-substitution-1696.html>

30. Journal Officiel. Avis d'octroi de mise sur le marché pour la spécialité Méthadone. SANM9501657V juin 28, 1995 p. 9689-90. Disponible sur: https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=21705

31. Agence du Médicament. Autorisation de mise sur le marché pour la spécialité Subutex. 1995. Disponible sur: https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=21759

32. Feroni I. 12. Le Subutex® et ses génériques : la carrière presque ordinaire d'un médicament stupéfiant. In: Les travailleurs du médicament. Éditeur : Érès; 2014;299:319. (Clinique du travail). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-travailleurs-du-medicament--9782749242781-p-299.htm>

33. Ministère du Travail, ministère de la Santé et des solidarités. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024. Mésusage définition. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>

34. Derricott J., Hunt N., Preston A. L'injection à moindre risque. Apothicom et CILDT; 2008. Disponible sur: <https://www.apothicom.org/Files/100633/Injection-a-moindre-risque.pdf>

35. Janardan A., Ayoub M., Khan H., Jha P., Dhariwal M.S. Mysteriously Puffy Extremities : An Unintended Consequence of Intravenous Drug Abuse. Cureus. 29 mai 2022;14(5):e25453.

36. Arrault M., Gaouar F., Vignes S. Le syndrome des grosses mains. Rev Médecine Interne. 1 mai 2009;30(5):460-4.

37. Thomson A.D., Shea M.J. Œdème - Troubles cardiovasculaires. In : Édition professionnelle du Manuel MSD. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/sympt%C3%B4mes-des-maladies-cardiovasculaires/%C5%93d%C3%A8me>

38. Costentin J., Goullé J.P., Dubois G. La buprénorphine à haut dosage : mésusage et détournements d'usage. Bull Académie Natl Médecine. 30 juin 2015;199(6):965-6.

39. Durand J.Y. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Ethnol Fr. 1 févr 2021;Vol. 51(1):47-8.

40. Becchio M., Delile J.M., Magnin C., Mallaret M., Olivet F., Salmi A., et al. Commission des stupéfiants et psychotropes, séance 8. 16 déc 2014;14.

41. Durand J.Y. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Ethnologie française. 21 avr 2011;Vol. 51(1):47-8.

42. Résumé des caractéristiques du produit - Buprenorphine Arrow 0,4 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62368639&typedoc=R#RcpListeExcipients>

43. Résumé des caractéristiques du produit - Buprenorphine Biogaran 0,4 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68962100&typedoc=R>

44. Résumé des caractéristiques du produit - Buprenorphine Sandoz 0,4 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68055124&typedoc=R#RcpListeExcipients>

45. Résumé des caractéristiques du produit - Buprenorphine Viatris 0,4 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61688718&typedoc=R#RcpListeExcipients>

46. Résumé des caractéristiques du produit - SUBUTEX 0,4 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63025935&typedoc=R#RcpListeExcipients>

47. Roth. Fiche de données de sécurité, lactose monohydraté Ph. Eur., CAS 10039-26-6. 2024. Disponible sur: <https://www.carlroth.com/medias/SDB-8921-FR-FR.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGFOYXNoZWV0c3wyNDI3MDR8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfGFEBGxMMmc1WXk4NU1UUTRNVGcxTnpjeU1EWXIMMU5FUWw4NE9USXhYMFpTWDBaU0xuQmtaZ3wxOTBhNDQ2MDIxYWNmYjcxMWWyMTg0YzE1MGJmYzA3NWl5ZjViNmlyNTgzZTBiYzU3MDQxYTEzODFkMmZmZTM2>

48. Roth. Fiche de données de sécurité D-Mannitol, CAS 69-65-8. 2024. Disponible sur: <https://www.carlroth.com/medias/SDB-1NH0-FR-FR.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGFOYXNoZWV0c3wyMzU4OTR8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfGFETTFMMmd6TWk4NU1UUXINVFewTVRNNU1qazBMMU5FUWw4eFRrZ3dYMFpT>

[WDBaU0xuQmtaZ3w4OWFhNmRiNDY4NWM0Mjk2MTQ0MmQ3NWE3MDRIYmU3MGExZmYzMzNjYjQ1ZDNjMDVmZGVkYzI5YjA2YTJmYzUw](https://www.carlroth.com/medias/SDB-4607-FR-FR.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0c3wyMzQ0ODh8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfGFEQXhMMmcxWIM4NU1UUTFNVEkwTmptnek9EQTJMMU5FUWw4ME5qQTNYMFpTWDBaU0xuQmtaZ3xiZTZhMTVhODkxOTBhZGU0OTk1OWI1OWJkYzI1YjY5MTY5NDM5NDU3NmNlZDk1ZmI2ZGMwN2I1M2RhNTc4MGI2)

49. Roth. Fiche de données de sécurité Polyvinylpyrrolidone K 30, extra pur, CAS 9003-39-8. 2024. Disponible sur: <https://www.carlroth.com/medias/SDB-4607-FR-FR.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0c3wyMzQ0ODh8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfGFEQXhMMmcxWIM4NU1UUTFNVEkwTmptnek9EQTJMMU5FUWw4ME5qQTNYMFpTWDBaU0xuQmtaZ3xiZTZhMTVhODkxOTBhZGU0OTk1OWI1OWJkYzI1YjY5MTY5NDM5NDU3NmNlZDk1ZmI2ZGMwN2I1M2RhNTc4MGI2>

50. Haute Autorité de Santé. Avis Commission de la Transparence, pour la spécialité BUVIDAL. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18922_BUVIDAL_PIC_INS_AvisDef_CT18922.pdf

51. Accord Healthcare France. Formation à la procédure chirurgicale d'insertion et de retrait de SIXMO. 2021 sept. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/09/20211109-marr-sixmo-programme-pedagogique-medecin-v1-oct-2021.pdf>

52. Haute Autorité de Santé. Avis Commission de la Transparence, pour la spécialité SIXMO. 2022. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19503_SIXMO_PIC_INS_AvisD%C3%A9f_CT19503.pdf

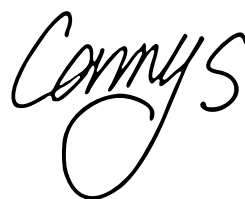
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée CAMY-SARTY Marie

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
(Décret N°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire cette thèse.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21503760

N° Thèse : 45

Nom et Prénom : CAMY-SARTY Marie

Sujet : Mésusage de la buprénorphine sublinguale : le syndrome de Popeye

TOURS, Le : 11/07/2024

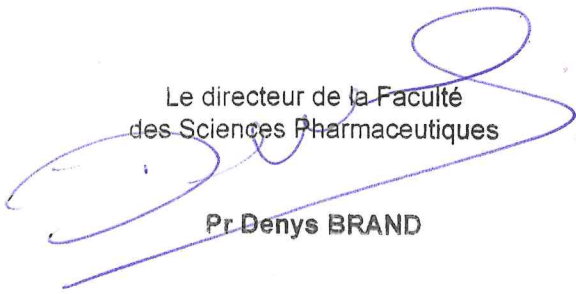
La Directrice de Thèse :

Nom et signature **Pr Cécile Enguehard-Gueiffier**



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques



Pr Denys BRAND

CAMY-SARTY Marie	Thèse N° 45
TITRE DE LA THESE	
Mésusage de la buprénorphine sublinguale : le syndrome de Popeye	
RESUME DE LA THESE	
La buprénorphine est un médicament de substitution destiné au traitement des personnes dépendantes aux opioïdes. Ce médicament fait l'objet d'un mésusage peu connu qui consiste en l'injection intraveineuse non stérile de comprimés sublinguaux de buprénorphine, une pratique risquée associée à une hypertrophie musculaire et des réactions inflammatoires graves. Ce mésusage entraîne l'apparition de lésions inesthétiques responsables du nom du syndrome associé : le syndrome de Popeye, rappelant le personnage de fiction. Ce travail de thèse propose de déterminer comment le mésusage de la buprénorphine sublinguale contribue au développement de ce syndrome de Popeye, notamment par l'étude de la composition des différentes spécialités disponibles de buprénorphine sublinguale. Depuis 2018, de nouvelles spécialités de buprénorphine à libération prolongée ont vu le jour, offrant des perspectives pour améliorer les traitements de substitution et réduire les risques de mésusage à l'avenir.	
MOTS-CLES SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUES PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY	
Buprénorphine ; Mésusage ; Addictologie ; Opioïdes ; Réduction des risques	
JURY	
Directrice de thèse : Madame Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER – Pharmacien, Enseignant chercheur – UFR de Sciences Pharmaceutiques de Tours Membres du jury : Monsieur FAURICHON DE LA BARDONNIE Hervé – Pharmacien titulaire – Joué-lès-Tours Monsieur SEFRIQUI Khalid – Pharmacien titulaire – Saint-Aignan-sur-Cher	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Jeudi 11 Juillet 2024 – Faculté de Pharmacie de Tours– 31 Avenue Monge, 37200 TOURS	