

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA



RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ DE SAAD DAHLAB BLIDA 1  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme  
de Docteur en Pharmacie**

**MÉSUSAGE DE LA BUPRÉNORPHINE ET RISQUES  
SUR LA SANTÉ**

**Session : Juillet 2022**

**Présenté par :**

HADJALI Soundousse Amira

HADJERSI Nassima

ZIAN Ikhlas

**Encadré par :**

Dr. ZOUANI A. Maître assistante hospitalo-universitaire en toxicologie

**Le jury :**

**Président :** Dr. MAAMERI K. Maître de conférences classe B en toxicologie.

**Examineur :** Dr. DJELLOULI S. Maître assistant en pharmacologie.

# *Remerciements professionnels*

*Nous tenons à remercier DIEU le tout puissant et miséricordieux qui nous a aidé durant ces longues années d'étude et qui nous a donné la force, la patience et le courage pour réaliser ce modeste travail.*

*Nous voudrions tout d'abord adresser toute notre gratitude à notre chère promotrice Mm, **Dr .ZOUANI.A** Maître assistante hospitalo-universitaire en Toxicologie pour son engagement, son aide et ses précieux conseils qu'il a sus nous transmettre tout au long de ce projet. Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos encouragements, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer.*

*Nos sincères remerciements vont aux membres du jury :*

*A Monsieur et président des jurys, **Dr. Maameri .K** Maître de conférences classe B en toxicologie Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse. Nous tenons à vous remercier pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.*

*Nos vifs remerciements vont également à **Dr. Djellouli.S** Maître assistant en pharmacologie, pour l'honneur qu'il nous a fait, en acceptant de juger notre travail et d'être examinateur. Qu'il trouve ici toutes les expressions de nos respects.*

*Nos remerciements s'étendent également à tous nos professeurs qui ont contribué à la formation et l'encadrement dont nous avons bénéficié tout au long de notre cursus en pharmacie.*

*Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, qui ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire*

***On vous remercie tous.***

# Dédicaces

*J'aimerai dédier ce travail à :*

*Mes très chers parents, je vous remercie pour votre amour, votre compréhension et votre soutien, c'est grâce à vous que je suis devenue la personne que je suis, qu'Allah vous garde toujours en bonne santé et vous accorde une longue vie.*

*À mes très chers frères Fouad, Issam et Assil.*

*À la mémoire de mon cher grand-père (رحمه الله)*

*A Nassima et Amira avec qui j'ai partagé des meilleurs souvenirs au cours de la réalisation de ce travail.*

*À toute ma famille et mes amies.*

*Ikhlas*

# Dédicaces

*Je dédie ce travail*

*A mon cher père et ma tendre mère, qui ont consacré leur vie pour veiller à mon bien être. Les mots me manquent pour exprimer toute la reconnaissance, la fierté et le profond amour que je vous porte. Ce travail est le fruit de vos nombreux sacrifices, même si je ne pourrai jamais en faire assez pour vous. C'est à vous en premier que j'offre ma réussite qui n'est autre que la vôtre.*

*Que le Dieu, tout puissant vous accorde une bonne santé, du bonheur et une longue vie, et veille à ne jamais vous décevoir.*

*Je vous aime !*

*A mes chers frères **MOHAMMED** et **YOUCEF***

*Vous m'avez toujours soutenu durant toutes mes études, je vous souhaite une vie pleine de joie de bonheur de réussite.*

*A mon binôme : **Ikhlās** et **Amira** pour son soutien moral, sa patience, et sa compréhension tout au*

*Long de ce projet.*

*A tout ma famille sans exception pour leur soutien tout au long de mon parcours*

*Universitaire,*

*A tous mes amis, de loin comme de près, merci pour votre fidélité, je sais que je peux toujours compter sur vous !*

*Nassima*

# Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Les personnes les plus chères à mes yeux, mes parents **Ahmed** et **Nassima**: pour leur soutien tout au long de mon parcours éducatif, et qui m'ont guidé vers le bon chemin et qui m'ont toujours soutenue, que Dieu les protèges Je leur souhaite une longue vie.*

*Je vous aime !*

*A mes chers sœurs **SARAH ET ROKIA** ; ma cousine **INES** .*

*Ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours .*

***AMINE** et toute sa famille .*

*A ma très chère grand-mère **kalem fatima Zahra** et ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.*

*A mon binôme ; **NASSIMA ET IKHLAS** .*

*avec qui j'ai partagé des meilleurs souvenirs au cours de la réalisation de ce travail.*

*A mes amis qui m'ont soutenu ; encouragé; et qui m'ont donnée la force de continuer ;*

***Amira***

## Table des matières

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>VI</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>VIII</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>IX</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE1 : GENERALITES SUR LES OPIACES</b> .....	<b>3</b>
<b>I. HISTORIQUE</b> .....	<b>4</b>
<b>II. PAVOT A OPIUM :</b> .....	<b>5</b>
<b>II.1 Plante :</b> .....	<b>5</b>
<b>II.2 Opium :</b> .....	<b>6</b>
II.2.1 Composition chimique de l'opium.....	6
<b>III. OPIACES :</b> .....	<b>7</b>
<b>III.1 Classification et structure de base :</b> .....	<b>7</b>
III.1.1 Opiacés naturels :.....	7
III.1.1.1 Morphine :.....	8
III.1.1.2 Codéine : .....	8
III.1.1.3 Thébaine :.....	8
III.1.2 Opioides semi-synthétiques :.....	8
III.1.2.1 Héroïne :.....	8
III.1.2.2 Hydrocodone :.....	9
III.1.2.3 Oxycodone : .....	9
III.1.2.4 Ooxymorphone : .....	9
III.1.2.5 Buprénorphine et la naloxone : .....	9
III.1.2.6 Codéthyline le dextrométhorphan et la pholcodine : .....	9
III.1.3 Opioides synthétiques :.....	10
III.1.3.1 Méthadone :.....	10
III.1.3.2 Péthidine :.....	10
III.1.3.3 Fentanyl :.....	10
III.1.3.4 Tramadol :.....	10
<b>IV. MECANISME ET SITE D’ACTION DES OPIOÏDES :</b> .....	<b>10</b>
<b>IV.1 Opioides endogènes :</b> .....	<b>11</b>
IV.1.1 Enképhalines : .....	11
IV.1.2 Endorphines :.....	11
IV.1.3 Dynorphines : .....	11
IV.1.4 Endomorphines :.....	11

IV.1.5	Nociceptine : .....	11
<b>IV.2</b>	<b>Récepteurs opioïdes : .....</b>	<b>12</b>
IV.2.1	Récepteurs $\mu$ : .....	12
IV.2.2	Récepteurs $\delta$ : .....	13
IV.2.3	Récepteurs $\kappa$ : .....	13
IV.2.4	Récepteurs de la nociceptine : .....	13
<b>IV.3</b>	<b>Mécanisme d'action : .....</b>	<b>13</b>
IV.3.1	Au niveau cellulaire : .....	13
IV.3.2	Au niveau du système nerveux central (SNC) : .....	15
IV.3.2.1	Analgésie : .....	15
IV.3.2.2	Hyperalgésie : .....	16
IV.3.3	Autres effets : .....	17
<b>V.</b>	<b>PHARMACODEPENDANCE AUX OPIACES : .....</b>	<b>17</b>
V.1	Définition : .....	17
V.2	Types de dépendance : .....	17
V.2.1	dépendance psychique : .....	17
V.2.2	dépendance physique : .....	18
V.3	Tolérance : .....	19
V.3.1	Mécanisme impliquée dans la survenue de la tolérance : .....	19
V.3.1.1	Up regulation du système effecteur correspondant à une up regulation de l'adényl cyclase : ....	19
V.3.1.2	Désensibilisation des récepteurs $\mu$ : .....	19
V.4	sevrage : .....	20
V.5	Abus : .....	20
<b>VI.</b>	<b>TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES (TSO) : .....</b>	<b>21</b>
VI.1	Principe : .....	21
VI.2	molécules disponibles : .....	21
VI.2.1	méthadone : .....	22
VI.2.2	buprénorphine haut dosage : .....	23
VI.2.3	Association buprénorphine haut dosage et naloxone : .....	23
<b>CHAPITRE 2 : GENERALITES SUR LA BUPRENORPHINE .....</b>		<b>25</b>
<b>I.</b>	<b>HISTORIQUE .....</b>	<b>26</b>
<b>II.</b>	<b>GENERALITES : .....</b>	<b>26</b>
<b>III.</b>	<b>PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES : .....</b>	<b>27</b>
<b>IV.</b>	<b>PRINCEPS : (SUBUTEX) .....</b>	<b>29</b>

<b>IV.1</b>	<b>Composition et dosage :</b> .....	<b>29</b>
IV.1.1	Composition du médicament : .....	30
IV.1.2	Dosage : .....	30
<b>IV.2</b>	<b>Forme pharmaceutique :</b> .....	<b>30</b>
<b>V.</b>	<b>SPECIALITES COMMERCIALISES EN ALGERIE :</b> .....	<b>31</b>
<b>V.1</b>	<b>Temgesic :</b> .....	<b>31</b>
V.1.1	Dosage : .....	31
V.1.2	Composition et voie d'administration : .....	31
V.1.2.1	Temgesic 0.3 mg /ml solution injectable : .....	31
V.1.2.1.1	Composition : .....	31
V.1.2.1.2	Voie d'administration : .....	31
V.1.2.1.3	Voie parentérale : .....	31
V.1.2.1.4	Voie médullaire : .....	32
V.1.2.2	Composition de Temgesic 0.2 mg comprimé sublingual : .....	32
V.1.2.2.1	Composition : .....	32
V.1.2.2.2	Administration sublinguale : .....	32
<b>V.2</b>	<b>Buprinal :</b> .....	<b>33</b>
V.2.1	Dosage : .....	33
V.2.2	Composition de Buprinal 0.3 mg /ml solution injectable : .....	33
V.2.3	Voie d'administration : .....	33
<b>VI.</b>	<b>PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE LA BUPRENORPHINE :</b> .....	<b>34</b>
<b>VI.1</b>	<b>Mécanisme d'action de la buprénorphine :</b> .....	<b>34</b>
<b>VI.2</b>	<b>Relation dose-effet :</b> .....	<b>34</b>
<b>VI.3</b>	<b>Cinétique de fixation sur les récepteurs :</b> .....	<b>35</b>
<b>VII.</b>	<b>INDICATIONS THERAPEUTIQUES :</b> .....	<b>36</b>
<b>VII.1</b>	<b>Traitement de la douleur :</b> .....	<b>36</b>
<b>VII.2</b>	<b>Traitement de substitution aux opiacés (TSO) :</b> .....	<b>37</b>
<b>VIII.</b>	<b>EFFETS INDESIRABLES :</b> .....	<b>37</b>
<b>IX.</b>	<b>CONTRE-INDICATIONS :</b> .....	<b>38</b>
<b>X.</b>	<b>INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :</b> .....	<b>38</b>
<b>I.</b>	<b>PHARMACOCINETIQUE :</b> .....	<b>400</b>
<b>I.1</b>	<b>Formes d'administration et absorption :</b> .....	<b>400</b>
I.1.1	Voie sublinguale : .....	400

I.1.2	Voie orale :.....	400
I.1.3	Voie intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM) : .....	400
I.1.4	Voie transdermique :.....	400
I.1.5	Nouvelles formes d'administration :.....	411
<b>I.2</b>	<b>Distribution : .....</b>	<b>411</b>
<b>I.3</b>	<b>Métabolisme : .....</b>	<b>411</b>
<b>I.4</b>	<b>Élimination :.....</b>	<b>411</b>
 <b>CHAPITRE 3 : ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE LA BUPRENORPHINE</b>		
.....		<b>43</b>
 <b>II. TOXICITE : .....</b>		<b>444</b>
<b>II.1</b>	<b>Étiologies de l'intoxication : .....</b>	<b>444</b>
<b>II.2</b>	<b>Toxicité aiguë :.....</b>	<b>444</b>
II.2.1	Délai d'apparition : .....	444
II.2.2	Circonstance de décès et dose létale 50 de buprénorphine : .....	445
II.2.2.1	Circonstances de décès :.....	445
II.2.2.2	Dose létale 50 :.....	455
II.2.3	Symptomatologie : .....	456
 <b>III. TOXICITE CHRONIQUE : .....</b>		<b>467</b>
<b>III.1</b>	<b>Symptômes généraux : .....</b>	<b>467</b>
<b>III.2</b>	<b>Toxicomanie et dépendance : .....</b>	<b>477</b>
III.2.1	Dépendance : .....	477
III.2.2	Tolérance : .....	477
III.2.3	Sevrage : .....	478
 <b>IV. DIAGNOSTIC DE L'INTOXICATION : .....</b>		<b>488</b>
<b>IV.1</b>	<b>Clinique :.....</b>	<b>488</b>
<b>IV.2</b>	<b>Analyse toxicologique : .....</b>	<b>48</b>
IV.2.1	Importance des dosages toxicologique :.....	489
IV.2.2	Indications d'analyses toxicologiques de buprénorphine :.....	499
IV.2.3	Matrices biologiques : .....	50
IV.2.4	Méthodologie analytique :.....	511
IV.2.4.1	Méthode immunologique :.....	511
IV.2.4.2	Méthode chromatographique séparative : .....	534
 <b>CHAPITRE 4 : TRAITEMENT DE L'INTOXICATION ET MESUSAGE DE LA BUPRENORPHINE .....</b>		<b>56</b>

<b>I. TRAITEMENTS DE L'INTOXICATION :</b>	<b>577</b>
<b>I.1 I.1 Traitements de l'intoxication aiguë :</b>	<b>577</b>
I.1.1 Symptomatique :	577
I.1.2 Traitement évacuateur :	577
I.1.3 Spécifiques (Naloxone) :	577
<b>I.2 Traitements de l'intoxication chronique :</b>	<b>588</b>
<b>II. MESUSAGE DE LA BUPRENORPHINE :</b>	<b>599</b>
<b>II.1 Introduction :</b>	<b>599</b>
<b>II.2 Abus et mésusage :</b>	<b>599</b>
II.2.1 Définitions :	59
II.2.2 Abus de la buprénorphine :	60
II.2.3 Mésusage de la buprénorphine :	60
II.2.4 Facteurs étiologiques :	611
II.2.5 Mésusage de la buprénorphine en Algérie :	611
II.2.6 Données internationales :	61
II.2.7 Risques et complications liés à l'injection de la buprénorphine :	622
<b>III. MOYENS DE LUTTE CONTRE LE MESUSAGE DE LA BUPRENORPHINE EN ALGERIE :</b>	<b>633</b>
<b>IV. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA LUTTE CONTRE LE MESUSAGE DE BUPRENORPHINE :</b>	<b>633</b>
<b>CHAPITRE 5 : CAS CLINIQUES</b>	<b>66</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>71</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE :</b>	<b>A</b>
<b>RESUME</b>	<b>H</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Le pavot somnifère.....	5
<b>Figure 2</b> : Noyau phénanthrène .....	6
<b>Figure 3</b> : Noyau isoquinoléine .....	6
<b>Figure 4</b> : Structure de base des opiacés .....	7
<b>Figure 5</b> : Structure moléculaire de l'héroïne .....	9
<b>Figure 6</b> : Structure du récepteur opioïde .....	12
<b>Figure 7</b> : Action des opioïdes au niveau cellulaire.....	14
<b>Figure 8</b> : Schématisation de l'hyperalgésie induite par les opioïdes .....	16
<b>Figure 9</b> : La structure moléculaire de la méthadone.....	22
<b>Figure 10</b> : Représentation de la structure moléculaire de la buprénorphine. ....	27
<b>Figure 11</b> : Buprénorphine (Subutex).....	29
<b>Figure 12</b> : Temgesic 0.3 mg solution injectable .....	31
<b>Figure 13</b> : Temgesic 0.2 mg comprimé sublingual.....	32
<b>Figure 14</b> : Buprénorphine (BUPRINAL) .....	33
<b>Figure 15</b> : Résultats de l'étude comparable entre la relation dose-effet de la buprénorphine et du fentanyl IV .....	35

<b>Figure 16</b> : Comparaison entre l'affinité de la buprénorphine et des autres opioïdes.....	36
<b>Figure 17</b> : Test de dépistage de la buprénorphine. ....	51
<b>Figure 18</b> : Les étapes de la chromatographie.....	54
<b>Figure 19</b> : Syndrome des grosses mains .....	66

**Liste des tableaux**

<b>Tableau 1 :</b> Les différentes molécules d'opiacés .....	7
<b>Tableau 2 :</b> Classification des opioïdes en fonction de leurs effets .....	15
<b>Tableau 3 :</b> Résumé des principales propriétés physicochimiques du buprénorphine.....	28
<b>Tableau 4 :</b> Les principales interactions médicamenteuses qui font intervenir la buprénorphine.....	39
<b>Tableau 5 :</b> Caractéristiques des tests de dépistage de la buprénorphine.....	53

## Liste des abréviations

- AC : Adénylate cyclase.
- AC : Anticorps.
- AD : Association déconseillée.
- AMM : L'autorisation de mise sur le marché.
- AMPC : Adénosine monophosphate cyclique.
- BAP : Buprénorphine d'action prolongée.
- BEC : Boucle extracellulaire.
- BHC : Buprénorphine haut dosage.
- BIC : Boucle intracellulaire.
- BUP : Buprénorphine.
- CEPIA: Cloned enzyme donor immunoassay.
- CI : Contre-indication.
- CP : Comprimé.
- CYP3A4: Cytochrome P450 3A4.
- DL50: dose létale 50.
- DOR: Delta opioid receptor.
- ELISA: Enzyme-linked immuno assay.
- GDP: Guanosine diphosphate.
- GRK: G protein-coupled receptor kinase .
- GTP : Guanosine triphosphate.
- IM : Intramusculaire.
- IV : Intraveineuse.
- KOR : Kappa opioid receptor .
- LP : Libération prolongée.
- MOR: Mu opioid receptor.
- NMDA: N-méthyl-D-aspartate .
- NOR: Nociceptin orphanin opioid peptide receptor.
- OIH : Opioid-induced hyperalgesia.

- OMS : Organisation mondiale de la santé.
- ORL1 : Opioid receptor-like 1.
- OSTAP : Ordonnances suspectes indicateur d'abus possible.
- PCO<sub>2</sub> : Pression partielle de gaz carbonique.
- PE : Précaution d'emploi.
- PENK : Pro-enképhaline.
- PKA : Protéine kinase A.
- PKC : Protéine kinase C.
- POMC : Proopiomélanocortine.
- PVC : Polychlorure de vinyle.
- SC : Sous-cutané.
- SEP : Extraction en phase solide .
- SNC : Système nerveux central.
- STP : Suivi thérapeutique pharmacologique.
- 5HT<sub>3</sub> : 5hydroxytryptamine.
- TM : Hélice transmembranaire.
- TSO : Traitement de substitution aux opiacés.
- VHB : Virus de l'hépatite B.
- VHC : Virus de l'hépatite C.
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

## Introduction

À l'échelle mondiale, environ un demi-million de décès sont attribuables à la consommation de drogues. Plus de 70 % de ces décès sont liés aux opioïdes. En 2019, on estimait que près de 62 millions de personnes étaient des utilisateurs d'opioïdes au cours de l'année précédente, y compris des personnes qui consomment des opiacés et des personnes qui utilisent des opioïdes pharmaceutiques à des fins non médicales. [1]

Les médicaments de substitution aux opiacés constituent la principale modalité de soins des dépendances à ces drogues et s'inscrivent dans le cadre d'une prise en charge globale, médicale, psychologique et sociale. Parmi ces médicaments on trouve la buprénorphine. [2]

La buprénorphine est un opioïde semi-synthétique, agoniste-antagoniste des récepteurs morphiniques. Commercialisée initialement comme antalgique, elle est disponible pour la première fois en 1996 en France à des doses supérieures à celles utilisées précédemment en analgésie indiquée dans le traitement de substitution des dépendances majeures aux opiacés. [3]

La mise à disposition de la buprénorphine a rapidement montré des résultats positifs incontestables avec une diminution de la mortalité par overdose, une amélioration de l'accès aux soins et des conditions de vie des toxicomanes ainsi qu'une réduction des transmissions virales quand ce traitement été pris correctement. [3]

Malgré l'apport thérapeutique indéniable de la buprénorphine, les données épidémiologiques récentes relatives aux patients recevant un traitement substitutif ont mis l'accent sur l'exacerbation des pratiques à risque liés au détournement de la buprénorphine, de nombreux cas de mésusage ont été reportés et notamment, son utilisation par injection intraveineuse. Ces pratiques accrues ouvrent la voie à des complications graves voire mortelles. [4]

En fait de nombreux pays à travers le monde ont signalé l'abus et le mésusage de la buprénorphine par les toxicomanes [5].

En Algérie, le mésusage concerne essentiellement la molécule princeps (SUBUTEX®) et moins la version générique réputée moins facile à injecter ou à sniffer. En effet, les toxicomanes la consomment par injection intraveineuse (IV) pour ressentir l'effet « flash ». [6]

En raison de son prix bas, l'usage de la buprénorphine est détourné au point de devenir l'une des drogues les plus consommées dans notre pays [7].

Compte tenu des considérations présentées, nous avons réalisé ce travail pour mettre en évidence le mésusage de la buprénorphine et les risques sur la santé qui découlent de cette pratique.

D'abord, on se concentre sur la dépendance aux opioïdes et les objectifs d'un traitement de substitution. Ensuite, on va étudier les propriétés pharmacologiques de la buprénorphine et sa toxicité. Enfin, on va traiter les modalités et les motivations du mésusage de la buprénorphine et les moyens de lutte contre cette consommation illicite dans notre pays.

# Chapitre 1 : Généralités sur les opiacés

## I. Historique

Le pavot à opium est connu depuis des milliers d'années pour ces effets thérapeutiques analgésiques.

Les Sumériens le connaissaient près de 4000 ans avant notre ère et une de leurs tablettes, écrites vers 2100 av. J.-C, comporterait une référence au pavot à opium, le qualifiant de « plante de la joie » ou « Hul-Gil ». [8-9]

Les Égyptiens de la Haute Antiquité connaissaient l'usage de l'opium ainsi qu'en témoigne le fameux papyrus d'Ebers qui immortalise, 1600 ans av. J.-C., certaines formules utilisant l'opium pour soulager de l'insomnie, des maux de tête et pour atténuer les douleurs. [8,10]

Au plan linguistique, l'étymologie des termes pavot et opium est grecque (mekon pour pavot et opos pour suc). Les Grecs prescrivait le pavot de façon courante dès la haute antiquité. Hippocrate fut le premier à consigner les propriétés narcotiques de l'opium. Dioscoride, autre médecin grec, a décrit le pavot avec précision et, pour la première fois d'un point de vue chimique, distingue la plante elle-même de son latex, seul efficace.

Les romains utilisaient le pavot en topique, Galien qualifie l'opium d'anodin, le mot « anodin» désigne des remèdes qui ont la propriété de calmer les douleurs. [8]

Ce sont les Arabes qui ont été les principaux diffuseurs de la plante vers la chine et l'inde. Ibn Sina a qualifié l'opium de remède engourdissant dans sa pharmacopée : « le Canon de la médecine » (Al Qanûn fi Al-Tibb). [8,11]

Paracelse a utilisé l'extrait de pavot, produit de base de sa préparation miraculeuse et compliquée, ou « Spécific Anodin ».

Vers la fin du XVIIe siècle, un médecin anglais Thomas Sydenham a ouvert la voie de l'industrie médicale en livrant une teinture alcoolique d'opium « le laudanum ».

C'est en 1784, qui apparait la première utilisation de l'opium dans le cadre de l'analgésie postopératoire. [8]

Au 19ème siècle, l'opium est de plus en plus utilisé et c'est à cette époque qu'est découverte la morphine (en 1804), isolée à partir des fleurs de pavot par Armand Seguin et Bernard Courtois. C'est au pharmacien Sertûmer que revient le mérite d'avoir découvert que la substance cristallisée isolée était un alcaloïde doté de propriétés thérapeutiques.

Ainsi se répand en même temps une consommation chronique d'opium qui est, sur une vaste échelle, à l'origine de toxicomanie. [10]

En 1875, une nouvelle molécule plus efficace est synthétisée : l'héroïne. Elle prend son essor avec la Grande Guerre pour soulager les souffrances des blessés mais les médecins sont rapidement alertés par la gravité des conséquences toxicomaniaques. En 1922, l'héroïne est enregistrée sur la liste des stupéfiants. Elle est d'abord prohibée aux États-Unis en 1924, puis dans le monde entier. La production, la vente et la consommation sont interdites par l'Organisation mondiale de la santé. [12]

## II. Pavot à opium :



**Figure 1** : Le pavot somnifère. [9]

### II.1 Plante :

Le pavot somnifère est une plante herbacée, annuelle, à tige dressée plus ou moins velue, de 0,5 à 1,5 m de hauteur. Les feuilles sont alternes, oblongues, plus ou moins dentées ou découpées. Les fleurs sont terminales, solitaires, leur couleur allant du blanc rosé au violet et au rouge. Le fruit est une capsule de forme presque sphérique ou oblongue, surmontée d'un plateau stigmatique à divisions rayonnantes. Elle renferme de très nombreuses petites graines (figure1). [13]

Plante de culture, il en existe plusieurs variétés, la variété album à fleurs blanches, à capsules ovoïdes indéhiscents et à graines de couleur blanc jaunâtre est la variété traditionnelle cultivée pour la production d'opium. [13]

## II.2 Opium :

La drogue opium est le latex séché à l'air, obtenu par incision des capsules encore vertes de *Papaver somniferum*, il est constitué de pâte plus ou moins molle, brillante, homogène, de couleur brun noirâtre. L'odeur est terreuse, la saveur acre et amer. [13]

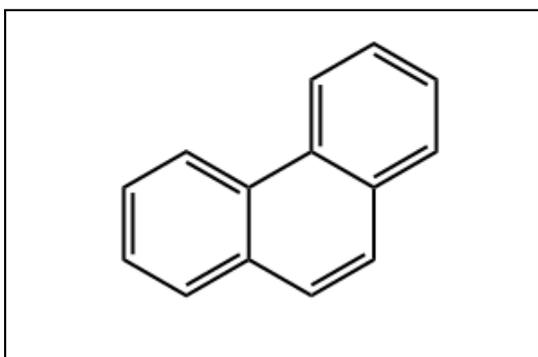
L'opium brut n'est destiné qu'à servir de matière première à la fabrication de formes galéniques, il n'est pas délivré tel quel. [13]

La culture en climat tempéré conduit à la production de la paille de Pavot dont on extrait directement des alcaloïdes sans passer par l'opium. La paille de pavot est constituée par la capsule et le tiers supérieur de la tige séchée. [13]

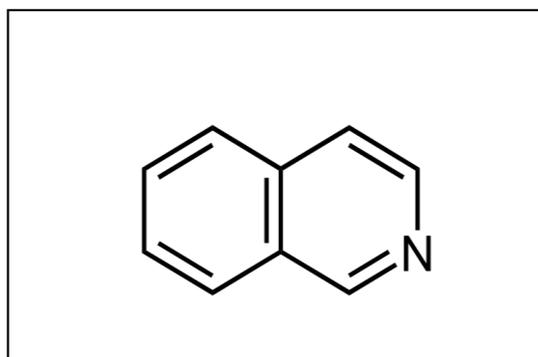
### II.2.1 Composition chimique de l'opium :

L'opium brut contient plus de 40 alcaloïdes répartis en deux groupes :

- Les phénanthrènes (figure.2) : morphine (10 à 20 %), codéine (0,5 %) thébaine (0,2%). [12]
- Les iso-quinoléines (figure.3) : papavérine (0,4 à 1 %), noscapine (0,2 à 0,5 %), narcéine (< 0,2 %), landanodine (< 0,2 %). [12]



**Figure 2 :** Noyau phénanthrène.



**Figure 3 :** Noyau isoquinoléine.

### III. Opiacés :

#### III.1 Classification et structure de base :

Tableau 1 : Les différentes molécules d'opiacés. [12,14]

Naturels	Semi-synthétiques	synthétiques
Morphine	Héroïne	Méthadone
Codéine	Pholcodine	Dextropropoxyphène
Thébaïne	Hydrocodone	Dextromoramide
	Hydromorphone	Péthidine
	Buprénorphine	Phénopéridine
	Naloxone	Fentanyl
	Codéthylène	Alfentanil
	Oxycodone	Sufentanil
	Oxymorphone	Pentazocine
		Tepentadol
		Tramadol
		Nalbuphine
		Naltrexone

#### III.1.1 Opiacés naturels :

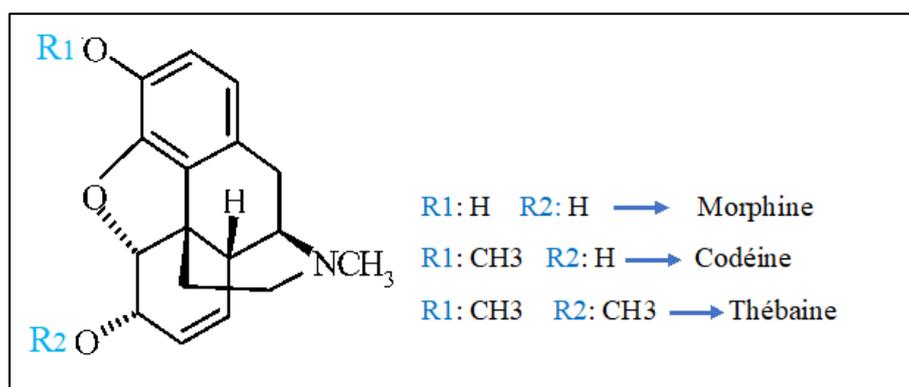


Figure 4 : Structure de base des opiacés.

### **III.1.1.1 Morphine :**

C'est un dérivé phénanthène, le principal alcaloïde de l'opium et l'analgésique le plus puissant (figure.4). Utilisée sous forme de chlorhydrate ou de sulfate par plusieurs voies d'administration : per os, IV, SC..., les comprimés et les gélules à libération prolongée (LP) sont utilisés dans le traitement des douleurs chroniques. [14]

L'absorption orale de la morphine est relativement faible, avec une biodisponibilité d'environ 30 %. Elle est entre 30 et 40% liée aux protéines, est relativement hydrophile. [14]

Son métabolisme est hépatique, le principal métabolite est la morphine-6-glucuronide qui est actif et très puissant. [14]

Les principaux effets sont : analgésie, dépression, euphorie, sensation de bien-être. [14]

### **III.1.1.2 Codéine :**

La codéine ou 3-méthylmorphine présente sous forme de base dans l'opium, utilisée en thérapeutique sous forme de sels (phosphate notamment) par voie orale uniquement qui permet une bonne résorption. Une des voies de sa biotransformation conduit à la morphine mais son métabolite majoritaire est la codéine-6-glucuronide qui est moins puissant. [15]

La codéine possède un effet analgésique faible par rapport à la morphine, mais aussi un effet antitussif et antidiurétique. [16]

### **III.1.1.3 Thébaine :**

Utilisée pour la synthèse des dérivés semi-synthétiques tels que : buprénorphine, oxycodone, oxymorphone. [14]

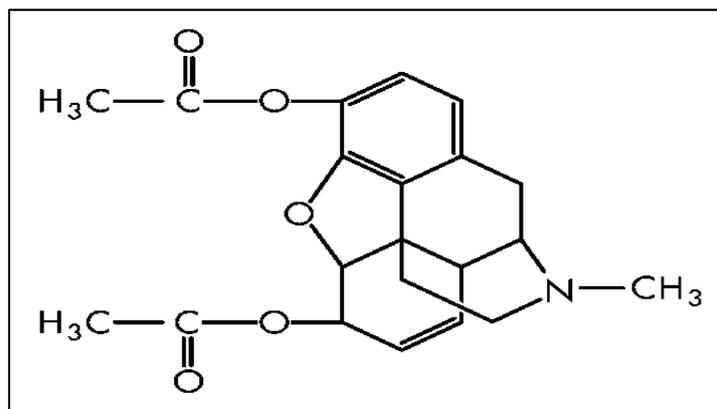
## **III.1.2 Opioides semi-synthétiques :**

### **III.1.2.1 Héroïne :**

L'héroïne ou diacéylmorphine dérivé semi-synthétique obtenu par acétylation de la morphine (figure.5). Elle passe très rapidement la barrière hématoencéphalique grâce à sa liposolubilité. [17]

Elle a une résorption rapide en quelques secondes et une bonne biodisponibilité (90%) par voie IV et par inhalation, ce qui favorise sa consommation addictive qui peut entraîner une très forte dépendance aussi bien physique que psychique. Elle est très vite métabolisée en monoacétyl-6-morphine et en morphine. [17]

Les principaux effets recherchés par les toxicomanes sont : l'euphorie, la sédation et l'analgésie. [17]



**Figure 5 :** Structure moléculaire de l'héroïne.

### III.1.2.2 Hydrocodone :

Dérivé de la codéine, son effet est proche de la morphine, utilisé comme analgésique et comme agent antitussif. [14-15]

### III.1.2.3 Oxycodone :

Dérivé de la thébaine, analgésique utilisé comme produit à libération immédiate ou bien sous forme à libération prolongé pour les douleurs chroniques. [14-15]

### III.1.2.4 Oxymorphone :

Dérivé de la thébaine, analgésique avec des actions et des utilisations similaires à celles de la morphine, à l'exception d'une absence d'activité antitussive. Il peut également être utilisé comme complément à l'anesthésie. [14-15]

### III.1.2.5 Buprénorphine et Naloxone :

Utilisées essentiellement dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. [17]

### III.1.2.6 Codéthylène, dextrométhorphan et pholcodine :

Ce sont des antitussifs. [15]

### **III.1.3 Opiïdes synthétiques :**

#### **III.1.3.1 Méthadone :**

La méthadone est un analgésique opioïde indiqué pour la prise en charge de la douleur sévère qui ne répond pas aux traitements alternatifs. Également utilisé pour aider à la désintoxication et le traitement d'entretien de la dépendance aux opioïdes. [15]

#### **III.1.3.2 Péthidine :**

Premier opioïde totalement synthétique, doué de propriétés analgésiques et sédatives. [15]

#### **III.1.3.3 Fentanyl :**

Le fentanyl a été mis au point dans les années 1950 pour répondre à un besoin d'analgésie forte et rapide. En raison de ces caractéristiques, le fentanyl est couramment utilisé pour traiter la douleur chronique liée au cancer ou dans l'anesthésie. [15]

Une molécule 100 fois plus puissante que la morphine, elle a une bonne résorption par voie transdermique, utilisée aussi par voie transmuqueuse gingivojugale sous forme des comprimés. [18]

Par voie transmuqueuse nasale, la grande biodisponibilité permet un soulagement rapide des douleurs cancéreux, cette rapidité d'action fait craindre un détournement de son usage. [18]

#### **III.1.3.4 Tramadol :**

Analogue de la codéine, analgésique utilisé par voie orale avec une bonne résorption (90%), son métabolisme hépatique par déméthylation donne un métabolite plus puissant que la molécule mère : O-desméthyltramadol. [14]

À cause de sa disponibilité et son accès facile, le tramadol est largement consommé par les toxicomanes. [14]

## **IV. Mécanisme et site d'action des opioïdes :**

L'effet analgésique des opioïdes exogènes est lié à leur affinité pour des récepteurs destinés à fixer les opioïdes endogènes, propres à l'organisme. [19]

## IV.1 Opioides endogènes :

Les opioïdes endogènes, messagers chimiques, neurotransmetteurs, sont des peptides dérivés de précurseurs par protéolyse, ils sont répartis en quatre familles : les enképhalines, les endorphines, les dynorphines et les endomorphines, en plus de la nociceptine récemment découverte. [20]

### IV.1.1 Enképhalines :

Dérivent par clivage d'une protéine précurseur, la pro-enképhaline A (PENK). Ces peptides enképhalinergiques sont très largement distribués dans tout le système nerveux central, ce sont principalement de petits interneurons qui expriment les enképhalines, mais sont également retrouvées dans le système nerveux périphérique. Ces enképhalines sont les principaux ligands des récepteurs  $\delta$ , ils ont aussi une faible affinité pour les récepteurs  $\mu$ . [14,20]

### IV.1.2 Endorphines :

Les endorphines  $\alpha$  et  $\beta$  résultent de l'hydrolyse d'une grosse protéine précurseur, la Pro-Opio-Mélano-Cortine (POMC). Dans le système nerveux central, la POMC est synthétisée principalement dans les neurones hypothalamiques ayant des projections descendantes très diffuses dans le système nerveux central (SNC) ; en particulier dans des structures mises en jeu dans la nociception. Ils ont une affinité préférentielle pour les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$ . [14,20]

### IV.1.3 Dynorphines :

Résultent de l'hydrolyse d'une protéine précurseur, la pro-dynorphine, transcrite principalement dans le système nerveux central, l'anté-hypophyse et la médullo-surrénale. Les neurones dynorphiniques sont très largement exprimés dans tout le système nerveux central, avec une distribution assez semblable à celle des neurones enképhalinergiques. Ce sont des ligands des récepteurs  $\kappa$  avec une faible affinité pour les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$ . [14,20]

### IV.1.4 Endomorphines :

Leur molécule précurseur n'a pas encore été identifiée, ils ont une forte sélectivité pour les récepteurs  $\mu$ , avec une faible affinité pour les récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$ . [14]

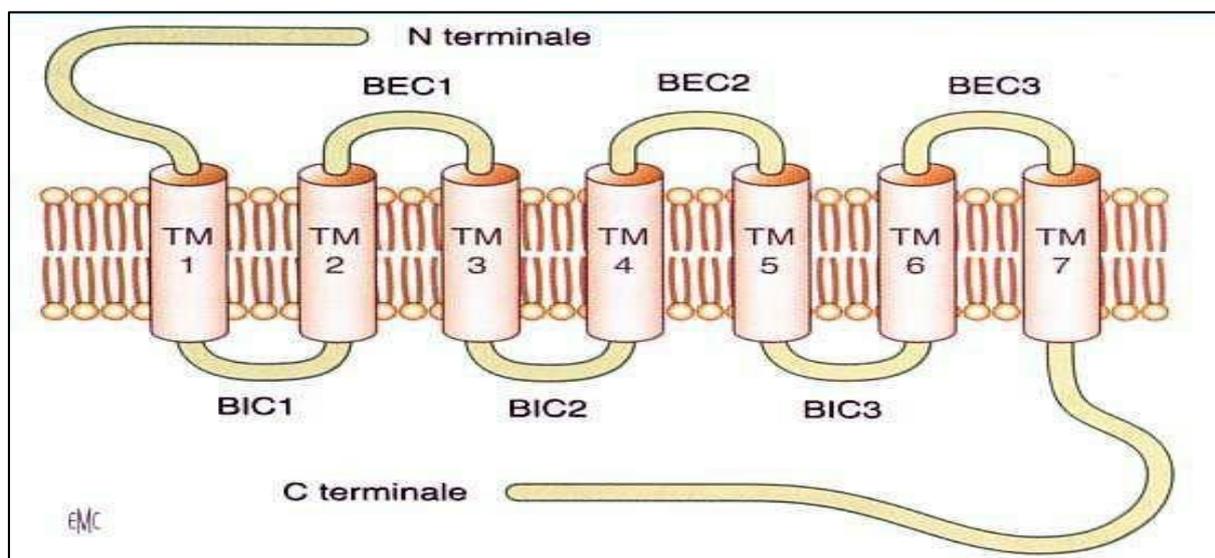
### IV.1.5 Nociceptine :

Dérive du clivage d'une grosse protéine " la prépronociceptine ". C'est un ligand du récepteur nociceptin/orphanin FQ receptor (NOR). On la trouve dans le système nerveux central et dans les organes viscéraux. [21]

Tous ces opioïdes endogènes se lient spécifiquement sur des récepteurs opioïdes différenciés. [19]

## IV.2 Récepteurs opioïdes :

Ce sont des récepteurs couplés à la protéine G, protéines transmembranaires à sept hélices, une extrémité N-terminale extracellulaire et une extrémité C-terminale intracellulaire (figure.6). Ils sont répartis en quatre familles [14].



**Figure 6 :** Structure du récepteur opioïde. BIC : boucle intracellulaire ; BEC : boucle extracellulaire ; TM : hélice transmembranaire. [22]

### IV.2.1 Récepteurs $\mu$ :

Les récepteurs  $\mu$  ou mu-opioïd receptor (MOR) , sont les mieux étudiés et les plus ciblés thérapeutiquement. Ils sont largement distribués dans tout le système nerveux central et également dans le système nerveux périphérique, l'intestin et les cellules immunitaires. [14]

Les MOR sont responsables de l'analgésie centrale ainsi que des effets indésirables tels que la dépression respiratoire et la constipation. [14]

Ils sont exprimés au niveau pré et post synaptique et classés en trois sous-types responsables des effets différents :

- Les récepteurs  $\mu$ -1 : analgésie et dépendance physique.
- Les récepteurs  $\mu$ -2 : euphorie, dépression respiratoire, dépendance physique, myosis...
- Les récepteurs  $\mu$ -3 : vasodilatation. [14]

#### **IV.2.2 Récepteurs $\delta$ :**

Les récepteurs  $\delta$  ou delta-opioid receptor (DOR) ; situés principalement dans le cortex et les ganglions de la base au niveau présynaptique. L'agonisme DOR peut conférer un meilleur contrôle de la douleur neuropathique avec une dépression respiratoire et dépendance physique moindres par rapport aux MOR. Ils sont classés en deux sous-types : les DOR-1 et les DOR-2. [14]

#### **IV.2.3 Récepteurs $\kappa$ :**

Les récepteurs  $\kappa$  ou kappa-opioid receptor (KOR) , largement distribués dans le cerveau, les nerfs périphériques et également dans les viscères, localisés au niveau présynaptique. En plus de leur effet analgésique, les KOR sont responsables des effets indésirables tels que les hallucinations et la dysphorie, il a été montré aussi que les KOR possèdent une action antidépressive. [14]

#### **IV.2.4 Récepteurs de la nociceptine :**

Les récepteurs de la nociceptine ou nociceptin/orphanin FQ receptor (NOR) ou encore appelé opioid receptor-like 1 (ORL1) ; récemment découverts. Ils présentent une homologie avec les récepteurs opioïdes classiques ( $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ ). Cependant, ils ne fixent aucun ligand classique (sauf la dynorphine A) et leur ligand naturel est la nociceptine. On les trouve principalement dans tout le système nerveux central. Ils rentrent dans la régulation de la nociception en exerçant une action pro-nociceptive ou anti-nociceptive selon le site d'action. [14,21]

### **IV.3 Mécanisme d'action :**

#### **IV.3.1 Au niveau cellulaire :**

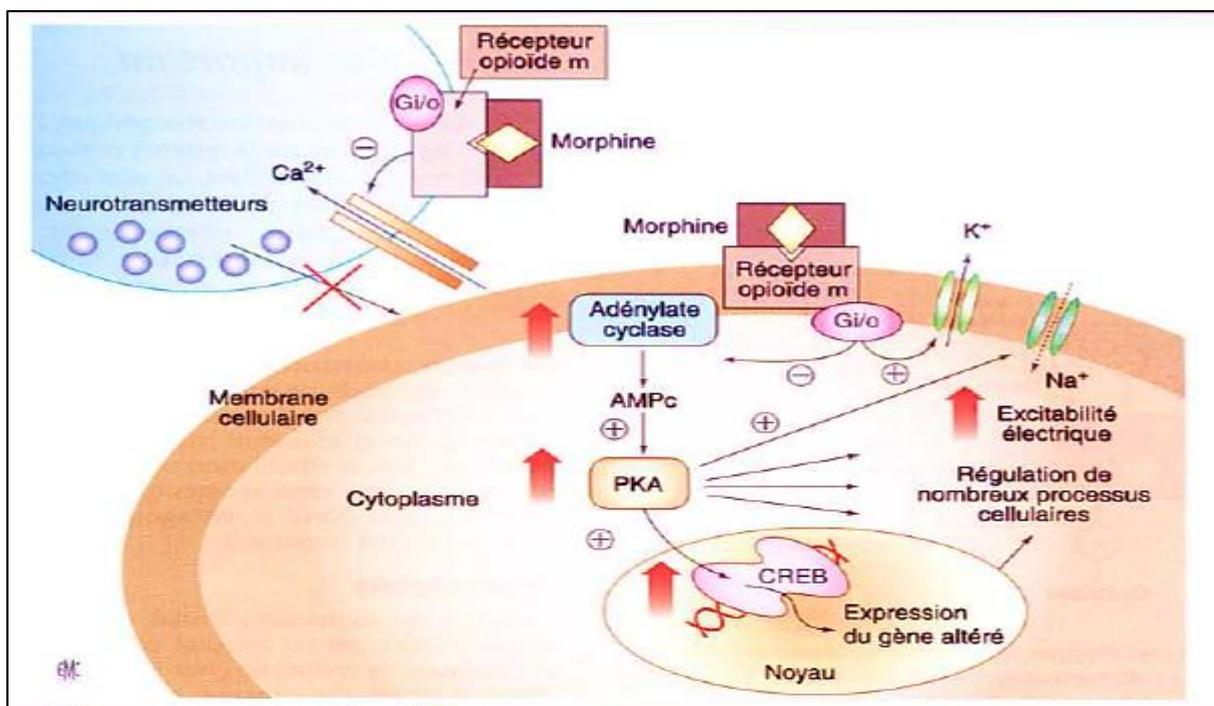
Les récepteurs opioïdes sont couplés à une protéine Gi/o inhibitrice. La protéine Gi, indispensable pour la transduction du signal à l'intérieur de la cellule, est composée de trois sous-unités peptidiques  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , dont la sous-unité  $\alpha$  est liée à une molécule de Guanosyl Di-Phosphate (GDP). [20]

La liaison de l'opioïde sur son site de fixation entraîne l'échange du GDP par un guanosyl triphosphate (GTP) sur la sous-unité  $\alpha$  et provoque le détachement intracellulaire de la sous-unité  $\alpha$  des sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$ . [20]

La sous-unité  $G\alpha$ -GTP va mobiliser les effecteurs intervenant en aval dans la voie de transduction, déclenchant l'effet inhibiteur résultant de l'inhibition de l'enzyme adénylate-cyclase (AC), laquelle catalyse la synthèse de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), second messager intracellulaire, dont la concentration intracellulaire va donc diminuer. Il en résulte l'inhibition de l'activité des effecteurs de cette voie de signalisation, à savoir les canaux ioniques membranaires calciques (diminuant de ce fait l'exocytose de vésicules intracellulaires contenant des neurotransmetteurs) et l'activation des canaux ioniques potassiques à l'origine d'une hyperpolarisation membranaire, diminuant donc l'activité cellulaire (figure.7). [20]

La molécule  $G\alpha$ -GTP est ensuite hydrolysée par l'activité GTP-ase de la sous-unité  $G\alpha$  en  $G\alpha$ -GDP qui se recombine avec les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$  mettant fin à l'activation de la voie de transduction. [20]

L'ensemble de ces effets ; la réduction de la transmission d'un neuromédiateur au niveau présynaptique et l'hyperpolarisation dans le neurone post synaptique empêche la propagation d'un signal nociceptif. Ce blocage de ce signal est responsable de l'effet analgésique. [11]



**Figure 7** : Action des opioïdes au niveau cellulaire. [22]

## IV.3.2 Au niveau du système nerveux central (SNC) :

### IV.3.2.1 Analgésie :

L'analgésie procurée par les opioïdes est intense, constante et dose-dépendante. Elle existe pour les douleurs par excès de nociception, mais également les douleurs neuropathiques. L'action est indépendante de l'existence d'une inflammation et se traduit par une élévation du seuil nociceptif quelle que soit la stimulation utilisée. [10]

On classe les opioïdes en fonction de leur effet analgésique maximal en agonistes purs ayant un effet élevé et en agonistes partiels ayant un effet maximal moins important (tableau.2). [10]

La majorité des opioïdes exogènes sont des agonistes purs ou partiels des récepteurs  $\mu$ . Les antagonistes ont une forte affinité aux récepteurs  $\mu$  résulte en déplacement des agonistes. [14]

**Tableau 2** : Classification des opioïdes en fonction de leurs effets. [15,18]

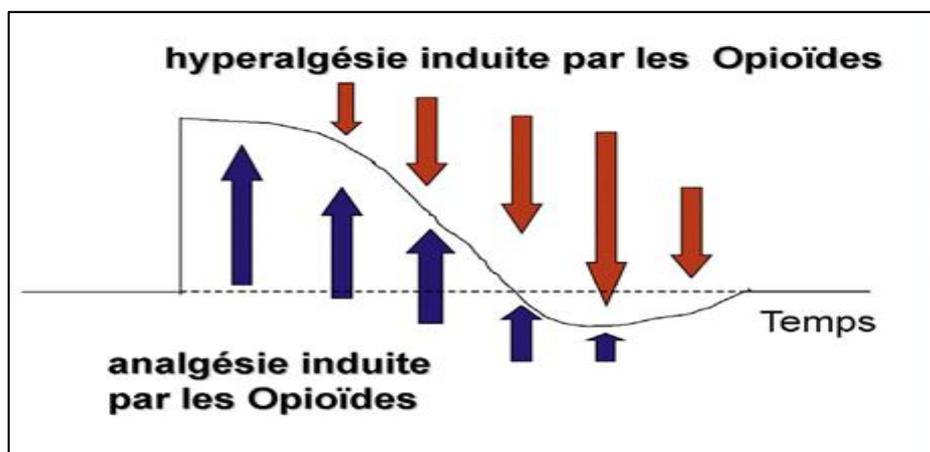
Agonistes purs	Agoniste partiels ou agonistes –antagonistes	Antagonistes
Morphine Codéine Hydromorphone Oxycodone Fentanyl Alfentanyl Méthadone Péthidine	Buprénorphine Nalbuphine	Naloxone Naltrexone

### IV.3.2.2 Hyperalgésie :

L'hyperalgésie induite par les opioïdes ou opioid-induced hyperalgesia (OIH) est un processus de sensibilisation par lequel l'opioïde va induire, de manière paradoxale, une hypersensibilité à la douleur (figure.8). Ce phénomène d'hyperalgésie se traduit par une exagération de la douleur ressentie par l'individu lorsque l'effet analgésique de l'opioïde est absent. [23]

L'OIH est une complication maintenant bien identifiée de la thérapie chronique aux opioïdes, processus pro-nociceptif qui est en lien avec, mais différent de la tolérance aux opioïdes. [24]

De nombreuses contributions à l'échelon systémique, cellulaire et moléculaire ont permis de proposer des mécanismes à l'origine de l'OIH, en particulier l'identification de voies centrales de l'OIH qui mettraient en jeu les récepteurs opioïdes de type (MOR), les récepteurs glutaminergiques (NMDA), les récepteurs sérotoninergiques (5-HT3) des voies descendantes issues du tronc cérébral, la dynorphine spinale et du rôle des cellules microglies. [24]



**Figure 8** : Schématisation de l'hyperalgésie induite par les opioïdes. [24]

De nombreux modèles animaux ont été développés pour l'étude de l'OIH : à titre d'exemple, une infusion d'une heure de remifentanyl ou de fentanyl provoque une OIH importante de très longue durée (sept jours), mesurée par une baisse des seuils de réponse à une stimulation nociceptive chez le rat. [24]

### **IV.3.3 Autres effets :**

Les opioïdes sont responsables des comportements psychomotrices et psychoaffectives opposées. [10,25]

Ils peuvent induire une sédation, une agitation psychomotrice, une dysphorie, des hallucinations, sensation de bien-être. [10,25]

Il semble que les opioïdes peuvent induire euphorie et impression de récompense en interagissant avec la dopamine dans des zones spécifiques. [10,25]

Ils sont responsables des effets cardiovasculaires tels que : hypotension et bradycardie, des effets digestifs : constipation et vomissement, des effets respiratoires : dépression respiratoire, bronchoconstriction, dépression de la toux, et d'autres effets : myosis, rétention urinaire ... [10,25]

Ils sont également à l'origine d'une tolérance et une dépendance physique et psychique. [25]

## **V. Pharmacodépendance aux opiacés :**

### **V.1 Définition :**

Selon L'OMS , la dépendance est : « un état psychique, quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, caractérisé par des modifications du comportement et d'autres réactions qui comprennent toujours une impulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver des effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs produits.» [11]

Autrement dit, c'est l'usage inadapté d'une substance entraînant un dysfonctionnement ou une souffrance cliniquement significative. [11]

### **V.2 Types de dépendance :**

La dépendance se caractérise essentiellement par deux principaux types qui sont les suivants :

#### **V.2.1 Dépendance psychique :**

La dépendance psychique entraîne une modification de l'organisation psychique du patient. Lorsque le toxicomane n'est pas sous l'effet de sa drogue, il ressent le manque. Cela se traduit par de nombreux effets secondaires néfastes pour la personne, Elle s'éprouve par le besoin ou une compulsion qui presse le sujet à répéter indéfiniment l'administration du produit qui prend

une place centrale dans les pensées du patient donc le comportement change et il vise à s'en procurer afin de percevoir les effets psychiques et parfois d'éviter l'inconfort du sevrage. [9]

- **Mécanisme de dépendance psychique aux opioïdes :**

Il est admis qu'il existe un circuit nerveux central de la récompense correspondant au système mésocorticolimbique, système essentiellement dopaminergique. Les neurones de ce circuit se situent dans la partie supérieure du tronc cérébral, plus précisément dans l'aire tegmentale ventrale, et se projettent via le faisceau médian du télencéphale vers les structures du système limbique et vers le cortex frontal. L'ensemble de ce circuit fonctionne grâce à des neurotransmetteurs tels que la dopamine, les opioïdes, le GABA. Ce circuit est mis en jeu dans toute forme de récompense liée aux drogues, substances toxicomanogènes, mais aussi à l'alimentation, la sexualité. [26]

Les neurones dopaminergiques provenant de l'aire tegmentale ventrale et se projetant dans le noyau accumbens sont impliqués dans la dépendance psychique aux opioïdes.

L'administration chronique d'opioïdes induit une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens via la stimulation des récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\delta$ . La stimulation des récepteurs opioïdes  $\kappa$  s'oppose aux effets des récepteurs opioïdes  $\mu$  et préviendrait la survenue de la dépendance psychique aux opioïdes. L'effet stimulateur des opioïdes sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale s'exerce via l'inhibition de la neurotransmission GABAergique. Ce mécanisme proposé dans l'effet conditionnant des opioïdes. [26]

### **V.2.2 Dépendance physique :**

Est la réponse physiologique de l'organisme lorsque la consommation de la drogue, d'une façon répétée et habituellement prolongée ou massive, est suspendue soudainement. Cet état de manque ou d'abstinence de produit se traduit par des troubles physiques constituant syndrome de sevrage. La gravité de ce syndrome varie en fonction du produit ; les symptômes de sevrages peuvent être à la fois psychologiques et physiologiques. [11]

- **Mécanisme de dépendance physique aux opioïdes :**

Le développement de la dépendance physique aux opioïdes met en jeu le système nerveux central. Le locus coeruleus, riche en récepteurs opioïdes  $\mu$ , est la source des neurones noradrénergiques qui se projettent dans le système limbique et dans le cortex cérébral. L'activation électrique de ces neurones noradrénergiques induit des symptômes qui sont

semblables à ceux survenant lors du sevrage aux opioïdes. L'activation chronique des récepteurs opioïdes  $\mu$  du locus coeruleus est impliquée dans la dépendance physique aux opioïdes et induit une augmentation de l'activité des neurones noradrénergiques. Ainsi, la clonidine, agoniste  $\alpha_2$  central, qui diminue l'activité des neurones noradrénergiques, est capable d'atténuer les symptômes survenant lors du sevrage aux opiacés. Elle est d'ailleurs prescrite lors du sevrage aux opiacés. Les récepteurs opioïdes  $\delta$  sont aussi impliqués dans la dépendance physique aux opioïdes alors que le rôle des récepteurs opioïdes  $\kappa$  n'est pas clairement établi. [26]

### **V.3 Tolérance :**

Est l'adaptation de l'organisme à une consommation prolongée qui a par conséquent une perte progressive de l'efficacité au fil de temps. Cela signifie qu'une personne a besoin d'une dose plus élevée pour ressentir le même niveau de réponse que celui obtenu initialement.

L'activation continue des récepteurs par les opiacés entraîne un ajustement de leur efficacité, ce qui explique les phénomènes de tolérance et de dépendance physiologique. Le sujet devient tolérant aux effets agréables, mais aussi à la sédation, à l'analgésie et à la dépression respiratoire. Il développe cependant peu de tolérance à l'effet constipant et au myosis. [9,11]

#### **V.3.1 Mécanisme impliqué dans la survenue de la tolérance :**

##### **V.3.1.1 Up regulation du système effecteur correspondant à une up regulation de l'adényl cyclase :**

C'est le phénomène primordial impliqué dans la survenue de la tolérance aux opioïdes. Après stimulation aiguë des récepteurs  $\mu$  par les opioïdes, récepteurs couplés à la protéine  $G_i$ , il y a inhibition de l'adényl cyclase (AC) et diminution d'AMPc. Après stimulation chronique des récepteurs aux opioïdes, il y a inversion de l'activité de l'adényl cyclase qui est alors suractivée. Cette augmentation d'AMPc induit une diminution de la libération de neurotransmetteurs et une augmentation de la perception de la douleur. [26]

##### **V.3.1.2 Désensibilisation des récepteurs $\mu$ :**

Phosphorylation des récepteurs et découplage entre le récepteur et son système effecteur (la protéine  $G_i$ ). Dès qu'une stimulation du récepteur  $\mu$  est intense et prolongée, Un G protein-coupled receptor kinase (GRK) phosphoryle l'extrémité C terminale et la 3<sup>e</sup> boucle intracellulaire du récepteur. Cela entraîne une baisse d'affinité quasi immédiate et une diminution de l'efficacité de la transduction. [26]

D'autres phosphorylations sont concerner la protéine kinase A (PKA) et la protéine kinase C ( PKC) diminuant encore plus les phénomènes de transduction.

Par down regulation (diminution du nombre de récepteurs à la surface de la cellule correspondant à une internalisation des récepteurs) selon un phénomène semblable à celui rencontré pour les récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques (fixation de la Bêta-arrestine sur le fragment C terminal du récepteur puis association à un puits de clathrine). Ce phénomène est intense et durable ; toutefois il est plus faible avec la morphine elle-même par rapport à d'autres agonistes opioïdes. [26]

#### **V.4 Sevrage :**

On appelle syndrome de sevrage un ensemble de symptômes provoqués par l'arrêt brusque de consommation d'une substance psychotrope. Il varie en forme et en intensité non seulement selon les substances et les doses consommées, mais aussi selon le sujet et le contexte socioculturel où il se trouve (prison, hôpital, domicile).

On parle de sevrage lorsque l'arrêt ou la diminution de la consommation d'une substance opiacée amène une modification Comportementale inadaptée avec des répercussions physiologique.

Le sevrage des opioïdes s'accompagne d'une constellation de symptômes, et on observe généralement la présence simultanée de plusieurs des symptômes suivants :

- Symptômes cardiovasculaires et respiratoires : tachycardie, hyperpnée, hypertension artérielle.
- Symptômes digestifs : diarrhée, vomissements, nausée, anorexie.
- Symptômes centraux : anxiété, agitation, insomnie.
- Mydriase, augmentation des sécrétions lacrymales, nasales, bouffées de chaleur, vasodilatation cutanée.
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Déshydratation. [9,26]

#### **V.5 Abus :**

C'est une consommation répétée ou excessive qui peut occasionner des complications physiques et psychiques et même des complications sur la vie privée. [9]

## VI. Traitements de substitution aux opiacés (TSO) :

### VI.1 Principe :

Le principe du traitement de substitution aux opiacés est d'administrer au consommateur un médicament ayant une activité pharmacologique similaire à celle du produit addictif.

Le médicament de substitution permet d'éviter les effets physiques du « **manque** » lors du sevrage, de stopper et/ou de diminuer la consommation d'opiacés et surtout, de mettre en place l'accompagnement, médical, psychologique et social qui fait partie intégrante du traitement de substitution aux opiacés, dans l'objectif de réduire les risques de rechute. [27]

En bénéficiant d'un traitement correctement adapté, associant médicament et accompagnement médico-psycho-social, le patient peut construire ou poursuivre un projet de vie, trouver ou retrouver un réseau familial, affectif et professionnel. Cet accompagnement facilite le cas échéant la régularisation des droits sociaux, de problèmes avec la justice, la mise en œuvre de soins de maladies associées...

La durée d'un traitement de substitution est variable en fonction des situations cliniques. Il n'existe pas de règle quant à la durée et la gestion de la phase d'arrêt de ces médicaments.

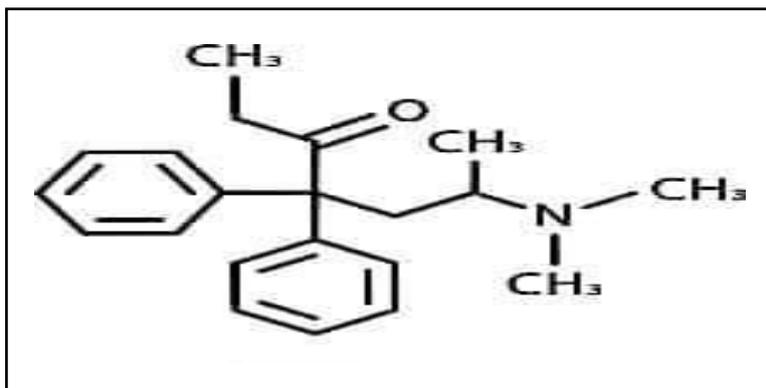
Certaines personnes suivront le traitement sur une courte durée tel un traitement de sevrage, d'autres sur longue durée. Certains ne l'interrompent pas, le traitement est alors dit "de maintenance". Ce n'est pas un signe d'échec, le patient sera alors suivi dans la durée tel un patient diabétique pour lequel l'insuline est indispensable à sa santé tout au long de sa vie. [27]

### VI.2 Molécules disponibles :

Les trois produits de substitution aux opiacés actuellement autorisés sont la méthadone, la buprénorphine haut dosage (le Subutex ® et ses génériques) et le suboxone.

Le traitement de substitution aux opiacés se base sur la tolérance croisée qui existe entre les opiacés. L'héroïne, opioïde à courte durée d'action, est remplacée par un opioïde à longue durée d'action, administré par voie orale (**méthadone**) ou sublinguale (**buprénorphine**). [27]

### VI.2.1 Méthadone :



**Figure 9** : La structure moléculaire de la méthadone.

La méthadone est un opioïde de synthèse, agoniste de récepteurs opiacés, agissant principalement sur les récepteurs  $\mu$  (figure9) .elle possède des propriétés analgésiques et antitussives, et est sédatrice après accumulation lors d'usages répétés. [28]

Son action euphorisante est faible, tandis que la dépendance induite est forte.

Elle est commercialisée sous forme de (sirop ; comprimé ; injectable...) contenant le racémique des isomères de la méthadone, l'isomère lévogyre étant le plus actif et le plus toxique.

L'administration de méthadone sous contrôle médical s'accompagne initialement systématiquement d'un dépistage urinaire pour vérifier l'absence de prise de drogues illicites, et d'un suivi toxicologique régulier. A efficacité équivalente, la buprénorphine présente l'avantage d'entraîner un syndrome de sevrage beaucoup moins important, alors que la méthadone utilisée au long cours conduit à une dépendance prolongée de type morphinique.

Les conditions de sa délivrance sont strictement réglementées, Le traitement est initié à posologie faible, 20 à 30 mg/jour, puis augmenté progressivement à 40-60 mg, en 1 à 2 semaines. Le traitement d'entretien est obtenu après une augmentation de la dose de 10 mg/semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg/j (parfois 200 mg/j chez les sujets très dépendants). [28]

La méthadone est liposoluble, elle est absorbée au niveau digestif, puis subit un effet de premier passage hépatique conduisant à des métabolites inactifs. Elle est également fortement

liée à l'albumine et aux protéines plasmatiques et tissulaires avec un taux de fixation pouvant atteindre les 90% . [9]

Au final, son élimination se fait à 20% dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée, jusqu'à 40% par les fèces sous forme métabolisée et enfin elle est éliminée dans la sueur et la salive. [9]

### **VI.2.2 Buprénorphine haut dosage :**

La buprénorphine haut dosage (BHD) est indiquée dans le traitement substitutif de la dépendance avérée aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution. Pour être efficace, ce traitement doit s'inscrire dans le long terme. De manière habituelle, un traitement de substitution se poursuit pendant plusieurs années. Quand l'évaluation clinique et le souhait du patient amènent à envisager son interruption, celle-ci doit être réalisée avec précaution. [3]

La BHD ne doit pas être utilisée dans le traitement des dépendances à des produits non opiacés (cocaïne, cannabis, alcool...), Elle peut être utilisée dans les cas de co-addiction incluant un opiacé. [3]

La posologie maximale recommandée dans l'autorisation de mise sur le marché est de 16 mg/jour.

La voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. [3]

### **VI.2.3 Association buprénorphine haut dosage et naloxone :**

#### **Présentation et Dosage :**

La Suboxone® est une association de 2 molécules : la buprénorphine et la naloxone.

La Suboxone® se présente sous la forme de comprimés sublinguaux à 2 dosages différents :

- 2 Mg de buprénorphine et 0,5 mg de naloxone.
- 8 mg de buprénorphine et 2 mg de naloxone.

À Ce jour, il n'existe pas de générique de ce médicament. [9]

D'un côté, la buprénorphine est un agoniste-antagoniste qui se fixe aux récepteurs opioïdes. Elle a la propriété d'être lentement réversible lorsqu'elle est fixée aux récepteurs  $\mu$  et cérébraux permettant ainsi de réduire le besoin en drogues des toxicomanes. [9]

La naloxone, quant à elle est antagoniste des mêmes récepteurs opioïdes cérébraux de la buprénorphine, lorsqu'elle est administrée par voie sublinguale, son métabolisme hépatique est quasi complet et son effet pharmacologique est donc nul. Mais son intérêt apparaît lorsqu'elle est prise par voie intraveineuse. En effet, dans ces circonstances, un syndrome de sevrage apparaît chez le patient grâce à son action antagoniste sur les récepteurs opioïdes centraux. [9]

La naloxone permet ainsi d'éviter le mésusage de la buprénorphine par voie intraveineuse et démontre alors tout son intérêt dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes. [9]

De son côté, la distribution de la naloxone dépend de sa voie d'administration. En effet, pris par voie injectable, elle a une demi-vie de distribution de quelques minutes et agit ainsi immédiatement. Par voie orale, elle est quasiment indétectable dans le plasma, de même que par voie sublinguale. [9]

# Chapitre 2 : Généralités sur la buprénorphine

## I. Historique

La buprénorphine a été découverte en 1973 par John W Lewis et Alan Cowan, En 1978 des études réalisées chez le singe par Donald Jasinski, ont révélé les caractéristiques pharmacologiques de cette molécule, elles ont prouvé l'efficacité de la buprénorphine en tant qu'analgésique mais aussi en tant qu'agent de substitution.

En 1987, le laboratoire Américain Schering-Plough mettait à profit les propriétés analgésiques de la buprénorphine en la commercialisant sous le nom de Temgésic® avec comme indication le traitement des douleurs intenses en particulier post-opératoires et néoplasiques.

L'efficacité de la buprénorphine en tant qu'agent de substitution étant reconnu dans le monde médical, En France, un arrêté du 2 Octobre 1995 autorisa la délivrance du Temgésic® 0.2 mg, à des doses supérieures à celles prévues dans l'autorisation de mise sur le marché (l'AMM), pour une durée maximale de 28 jours et au regard d'une ordonnance issue d'un carnet à souche (désormais remplacé par les ordonnances sécurisées), dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés.

Ainsi L'AMM fut finalement obtenue en France pour le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge globale, médicale, sociale, et psychologique, depuis Février 1996 en France, la commercialisation du Subutex® débutait. [29-30]

## II. Généralités :

La buprénorphine est un opioïde synthétique dérivée de la thébaïne, un des alcaloïdes de l'opium. Elle appartient à la famille des orvinols dont la molécule de référence est l'oripavine, elle possède des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques qui la distinguent des autres médicaments de cette classe. [30]

La buprénorphine a une plus grande affinité pour les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  que la plupart des opioïdes couramment utilisés ou consommés, elle empêche donc les autres opioïdes de se lier à ces récepteurs et en bloque ainsi les effets, elle est également couramment utilisée comme alternative à la méthadone pour le traitement de la dépendance sévère aux opioïdes. [31]

La buprénorphine est une substance proche (formule et effet pharmacologique) de la morphine qui se prend sous forme de comprimés à laisser fondre sous la langue.

Chez le sujet dépendant, elle supprime le syndrome de manque tout en produisant un effet de bien-être, compte tenu de ses caractéristiques biologiques, elle possède un potentiel de détournement de son usage thérapeutique.

Le détournement de ce médicament, d'une grande fréquence, pose un véritable problème de santé publique. Certains toxicomanes cumulent les prescriptions ou s'injectent un filtrat de comprimés. [31]

### III. Propriétés physiques et chimiques :

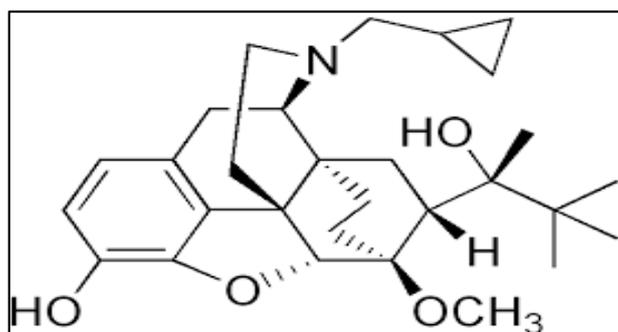
- Dénomination commune internationale : Buprénorphine

- Dénomination chimique : 21-cyclopropyl-7-([S]-1-hydroxy-1, 2,2 triméthylpropyl)-6,14-endo-éthano-6, 7, 8,14-tétrahydronoropivavine. [24,26] 22,24 29 31

- Formule chimique :  $C_{29}H_{41}NO_4$  [32]

- Poids moléculaire : 467.6g/mol [32]

-Structure moléculaire :



**Figure 10** : Représentation de la structure moléculaire de la buprénorphine. [33]

La buprénorphine se présente sous forme de poudre cristalline presque blanche ; Ses principales caractéristiques physico-chimiques sont résumées dans le tableau qui suit :

**Tableau 3** : Résumé des principales propriétés physicochimiques du buprénorphine.

Propriété	Signification	Valeur	Référence
Point de fusion	Température à laquelle la matière passe de l'état solide à l'état liquide	209 °C	<a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00921#experimental-properties">https://go.drugbank.com/drugs/DB00921#experimental-properties</a>
Solubilité	Quantité de substance qui se dissout dans un solvant.	Très peu soluble dans l'eau facilement dans l'acétone soluble dans le méthanol et l'éther difficilement dans le cyclohexane	<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644073#section=Solubility">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644073#section=Solubility</a>
Log P	C'est le coefficient de partage exprimé sous forme logarithmique. Le coefficient de partage est le rapport des concentrations d'un composé dans un mélange de deux solvants non miscibles à l'équilibre	4.98	<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644073#section=LogP">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644073#section=LogP</a>
La constante d'équilibre de dissociation de l'acide ou constante d'acidité	Le pKa mesure à quel point un proton est tenu par un acide de Bronsted	pKa = 8.31 (25 °C)	<a href="https://go.drugbank.com/drugs/DB00921#experimental-properties">https://go.drugbank.com/drugs/DB00921#experimental-properties</a>

#### IV. Princeps : (Subutex)

Le Subutex, forme princeps de la buprénorphine haut dosage (BHD), est commercialisé depuis 1996, L'arrivée des génériques sur le marché s'est faite 10 ans plus tard, avec :

Le laboratoire Arrow : fin mars 2006 (0,4, 2 et 8 mg) et début du mois de novembre 2008 (1,4et6mg).

Le laboratoire Merck : fin du mois d'avril 2007 (0,4, 2 et 8 mg) et début du mois de décembre 2008 (1, 4 et 6 mg).

Les laboratoires Biogaran, Teva et Sandoz : entre décembre et mars 2010 (0, 4, 1,2, 4, 6 et 8mg). [34]

Chez le toxicomane à l'héroïne ou aux autres opiacés, il permet de supprimer les symptômes du manque.

Il est utilisé chez les toxicomanes comme produit de substitution aux opiacés. Sa prescription complète une prise en charge médicale, sociale et psychologique, indispensable pour limiter le risque de rechute. [35]

##### IV.1 Composition et dosage :



Figure

11 : Buprénorphine (Subutex).

#### **IV.1.1 Composition du médicament :**

Comme de nombreux produits pharmaceutiques, Subutex est un composé de substance active et d'ingrédients non médicaux. Ce comprimé a pour substance active, le chlorhydrate de buprénorphine à 8,64 mg. À la base, cette quantité correspond à 8,00 mg de buprénorphine pour un comprimé de Subutex. Les autres composantes de Subutex sont :

- Le lactose monohydraté
- L'amidon de maïs
- Le mannitol.
- Le povidone K 30
- Le citrate de sodium
- L'acide citrique anhydre
- Le stéarate de magnésium. [36]

#### **IV.1.2 Dosage :**

**Les différents dosages de Subutex :**

SUBUTEX 0,4 mg : comprimé sublingual ; boîte de 7 Sur ordonnance (Liste I)

SUBUTEX 2 mg : comprimé sublingual ; boîte de 7 Sur ordonnance (Liste I)

SUBUTEX 8 mg : comprimé sublingual ; boîte de 7 Sur ordonnance (Liste I) [37]

#### **IV.2 Forme pharmaceutique :**

Comprimé sublingual, blanc à crème, ovale, plat, aux bords biseautés avec la gravure « B2 » sur une face.

- 7 comprimés sous plaquettes thermoformées nylon/aluminium/ Polychloruredevinyle (PVC) /aluminium.
- 28 comprimés sous plaquettes thermoformées nylon/aluminium/PVC/aluminium.[38]

Administration par voie sublinguale : les médecins doivent informer les patients que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce médicament. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution complète, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes. [39]

## V. Spécialités commercialisés en Algérie :

### V.1 Temgesic :

#### V.1.1 Dosage :

- Temgesic 0.3 mg /ml solution injectable ; boîte de 2 ampoules de 1ml
- Temgesic 0.3 mg / ml solution injectable ; boîte de 10 ampoules de 1ml
- Temgesic 0.2 mg ; comprimé sublingual ; boîte de 50 [40]

#### V.1.2 Composition et voie d'administration :

##### V.1.2.1 Temgesic 0.3 mg /ml solution injectable :

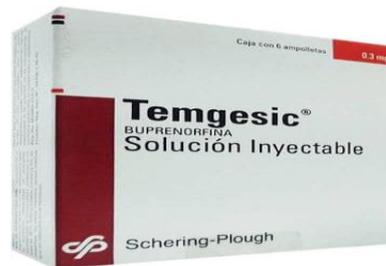


Figure 12 : Temgesic 0.3 mg solution injectable.

##### V.1.2.1.1 Composition :

Il est composé d'un principe actif qui est la buprénorphine et d'excipients comportant le glucose monohydraté, chlorhydrique acide et eau pour préparations injectables. Aucun excipient à effet notoire n'est présent dans la composition de ce médicament. [41]

##### V.1.2.1.2 Voie d'administration :

##### V.1.2.1.3 Voie parentérale :

La voie d'administration la plus courante est la voie parentérale qui peut être intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée.

En cas de douleurs aiguës, la posologie habituelle pour un adulte de 70 kg est d'une ampoule, soit 0,3 mg toutes les 6 à 8 heures.

Elle peut être portée à deux ampoules si nécessaire. Chez les malades âgés ou fragiles, il est préférable de conserver une posologie d'une ampoule toutes les 8 heures.

Dans les douleurs chroniques, la posologie peut être d'une ampoule toutes les 12 heures. [41]

#### V.1.2.1.4 Voie médullaire :

La voie médullaire a été utilisée avec succès car elle permet d'administrer des doses plus faibles à proximité des récepteurs.

Par voie épidurale : 1,2 à 1,5 µg/kg en solution dans de l'eau pour préparations injectables pour un volume de 7 à 8 ml.

Par voie sous arachnoïdienne : 1,2 µg/kg en solution dans du sérum glucosé à 10 p. 100 pour un volume de 4 ml. [41]

#### V.1.2.2 Composition de Temgesic 0.2 mg comprimé sublingual :



Figure 13 : Temgesic 0.2 mg comprimé sublingual.

##### V.1.2.2.1 Composition :

- Principes actifs : Buprénorphine
- Excipients à effets notoires : Lactose

Autres excipients : Mannitol, Amidon de maïs, Polyvidone excipient, Citrique acide, Magnésium stéarate, Sodium citrate. [42]

##### V.1.2.2.2 Administration sublinguale :

Les comprimés ne doivent pas être avalés ni croqués. Ils doivent être maintenus sous la langue jusqu'à dissolution, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes.

- **Chez l'adulte :**

1 à 2 comprimés par prise, en moyenne 3 fois par jour.

- **Chez le sujet âgé de plus de 65 ans et notamment de plus de 80 ans :**

Il convient de diminuer la posologie de moitié.

- **Chez l'enfant de 7 à 15 ans :**

6 microgrammes/kg/24 heures (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). [43]

## V.2 Buprinal :

### V.2.1 Dosage :

Buprinal 0.3 mg / ml solution injectable intramusculaire (IM) / IV / SC / voie médullaire Boîte de 05 ampoules de 2 ml contenant 1ml de solution. [44]

### V.2.2 Composition de Buprinal 0.3 mg /ml solution injectable :



**Figure 14 :** Buprénorphine (BUPRINAL).

La substance active est :

Chlorhydrate de buprénorphine 0.3 mg Pour une ampoule de 1 ml.

Les autres composants sont :

Glucose monohydraté, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables. [44]

### V.2.3 Voie d'administration :

La voie d'administration la plus courante est la voie parentérale qui peut être : intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée. [44]

## VI. Propriétés pharmacologiques de la buprénorphine :

La buprénorphine est un opioïde atypique qui a une pharmacologie unique et complexe. [40-41] À la différence des autres opioïdes, la buprénorphine est un agoniste-antagoniste, elle a donc, un mécanisme d'action mixte. [45-46]

### VI.1 Mécanisme d'action de la buprénorphine :

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  opioïdes, elle active une protéine G différente à celle activée par les autres opioïdes. [46]. Elle agit comme un ligand "chaperon", c'est à dire ; lorsqu'elle est fixée elle augmente l'expression des récepteurs  $\mu$  sur la surface membranaire. [45]

La buprénorphine est un antagoniste des récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$  [47]. Des études ont exploré la possibilité que la buprénorphine, avec ses actions antagonistes kappa, peut produire de l'euphorie comme effet secondaire, agissant ainsi comme un antidépresseur pour améliorer l'humeur. [48]

La buprénorphine est également un agoniste des récepteurs de la nociceptine (ORL1) L'activation de l'ORL1 procure une analgésie au niveau de la corne dorsale et réduit la tolérance aux opioïdes dans le cortex. [45-46]

Elle a une forte affinité pour le récepteur  $\mu$ , mais a une activité intrinsèque plus faible par rapport aux agonistes purs tels que l'héroïne, l'oxycodone ou la méthadone [47,49]. Cela signifie que la buprénorphine se lie préférentiellement au récepteur opioïde et déplace les opioïdes d'affinité inférieure sans activer le récepteur à un degré comparable. [50] Chez les individus dépendants aux opioïdes, la buprénorphine agit en déplaçant les autres opioïdes sans créer un effet opioïde égal et provoquera une apparition rapide et intense des symptômes de sevrage. [46,49]

### VI.2 Relation dose-effet :

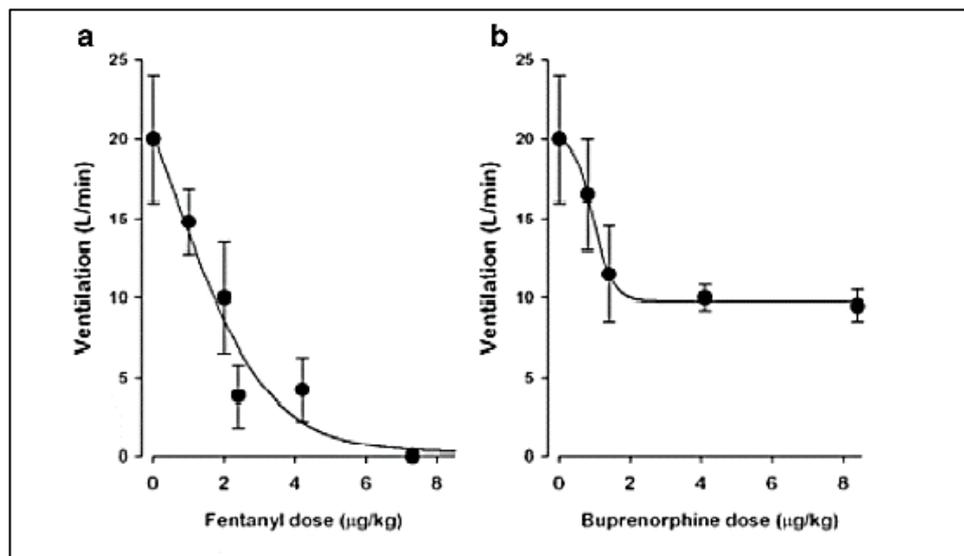
Cliniquement, cette forte affinité de la buprénorphine pour les récepteurs  $\mu$  avec sa faible activité intrinsèque, se traduit par un début d'action lent et un phénomène clinique connu sous le nom de "ceiling effect" ou "effet plafond". [49,51]

Des études expérimentales ont prouvé que la buprénorphine exerce un effet plafond sur l'analgésie chez certains modèles animaux. Cependant, à des doses cliniquement significatives

chez l'homme, la buprénorphine n'a pas d'effet plafond sur l'analgésie, mais maintient un effet plafond sur la dépression respiratoire.[46,51]

Une étude expérimentale a comparé les effets de la buprénorphine et du fentanyl par voie intraveineuse sur la dépression respiratoire et l'analgésie dans un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo chez des sujets humains en bonne santé. Le médicament a été perfusé pendant 90 s à des doses allant jusqu'à 8,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de buprénorphine et 7,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de fentanyl, suivi d'un enregistrement de la ventilation pendant 7 heures.[46]

Ils ont noté l'apparition d'une dépression respiratoire dose-dépendante avec le fentanyl avec apnée rapportée à des doses supérieures à 2,9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  et un effet maximal après 4,8 min. La buprénorphine a montré un effet plafond de la dépression respiratoire à des doses supérieures à 3,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  sans apnée signalée chez aucun sujet sous buprénorphine et un effet maximal après 117 min. Des doses aussi élevées que 1600  $\mu\text{g}/\text{h}$  de buprénorphine intraveineuse ou 32 mg de buprénorphine sublinguale ont été rapportées sans dépression respiratoire cliniquement significative (figure 15) [46]

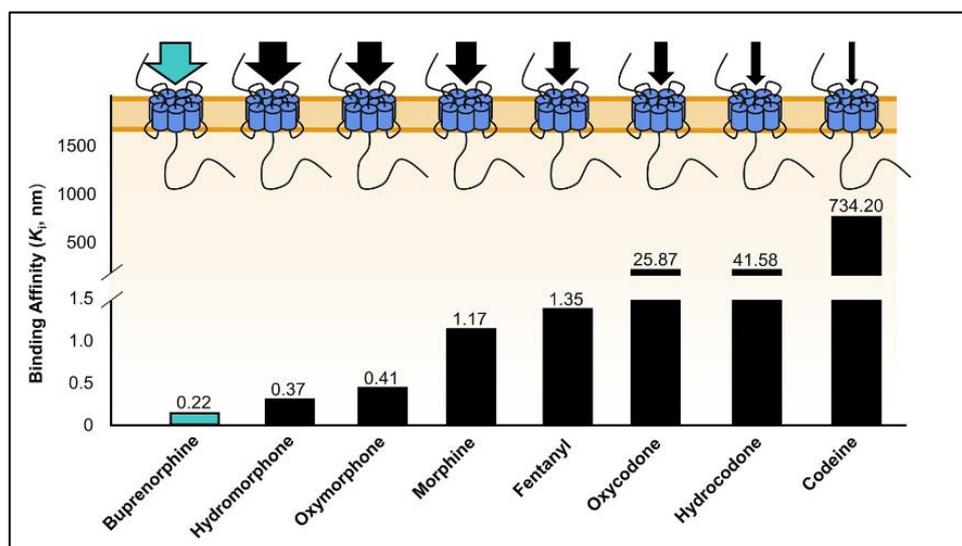


**Figure 15 :** Résultats de l'étude comparable entre la relation dose-effet de la buprénorphine et du fentanyl IV.[46]

### VI.3 Cinétique de fixation sur les récepteurs :

La buprénorphine a une forte affinité pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ . [49]. L'affinité décrit la capacité d'un ligand à se lier à un récepteur, elle est représentée par la constante de dissociation à l'équilibre ( $K_i$  ou  $K_d$ ). [47]

La structure et la position de liaison unique de la buprénorphine permettent davantage d'interactions moléculaires entre la molécule et le récepteur opioïde, produisant une affinité de liaison très élevée (une faible valeur de  $K_i$ ) par rapport à celle des autres opioïdes. [47] (figure 16). En plus, elle est caractérisée par une dissociation lente de son récepteur, ce qui contribue à sa longue durée d'action. [50]



**Figure 16 :** Comparaison entre l'affinité ( $K_d$ ) de la buprénorphine et des autres opioïdes. Une faible valeur de  $K_d$  correspond à une grande affinité, mais ne se traduit pas nécessairement par une grande activité du récepteur. [47]

## VII. Indications thérapeutiques :

### VII.1 Traitement de la douleur :

La buprénorphine par voie intraveineuse a un effet analgésique dose-dépendant chez les patients souffrant de douleurs aiguës notamment, les douleurs postopératoires, avec une efficacité égale ou supérieure à celle de la morphine IV [52]. L'association d'un agoniste pur des récepteurs  $\mu$  avec une forte affinité (tel que le fentanyl ou l'hydromorphone) avec la buprénorphine donne une analgésie additive [53]. Cela est expliqué par l'effet "chaperon" de la buprénorphine (augmente l'expression des récepteurs), en plus, elle occupe peu de récepteurs pour l'analgésie, ce qui permet aux autres agonistes d'interagir avec ces récepteurs. [45]

La buprénorphine a démontré son efficacité dans le traitement de la douleur cancéreuse chronique et sa composante neuropathique et les douleurs chroniques non cancéreuses d'origines pathologiques différentes telles que l'ostéoarthrite et la drépanocytose, elle se

présente sous forme injectable, sublinguale, transdermique, ces différentes formulations galéniques assurent la libération progressive du principe actif.[52]

## **VII.2 Traitement de substitution aux opiacés (TSO) :**

La buprénorphine haut dosage (BHD) est indiquée comme traitement substitutif des dépendances majeures aux opiacés, et se présente sous forme de comprimés sublinguaux [54]. L'initiation du traitement doit se faire à l'apparition des premiers signes de manque pour éviter la précipitation du syndrome de sevrage (Le sevrage précipité se produit lorsqu'un agoniste pur des récepteurs opioïdes mu est présent et que la buprénorphine déplace l'agoniste pur, ce qui entraîne une chute rapide de l'activation des récepteurs mu) [55-56]

Les dosages sont adaptés en fonction des patients, une fois le bon dosage trouvé, il doit être maintenu aussi longtemps que nécessaire, mais il peut faire l'objet d'ajustement [55]. La dose quotidienne courante de buprénorphine varie de 2 mg à 24 mg par jour, la dose la plus fréquemment efficace se situant entre 12 et 20 mg par jour. La durée des prescriptions est souvent prolongée par étapes, de 1 semaine à 2 semaines, puis 3 semaines et enfin 4 semaines, afin de permettre une bonne surveillance du traitement.[56]

L'association buprénorphine/naloxone empêche le mauvais usage du médicament par voie intraveineuse [54]. Il a été démontré que cette association peut soulager les douleurs psychiques du patient, stabiliser son humeur et éliminer les idées suicidaires.[57]

Des nouvelles formulations de buprénorphine d'action prolongée (BAP) sont développées, afin de permettre d'améliorer le confort et la sécurité des patients. Les BAP existent sous formes des implants sous-cutanés à dépôt hebdomadaire, semestriel ou mensuel selon chaque spécialité. [58]

## **VIII. Effets indésirables :**

En tant qu'opioïde, la buprénorphine peut causer des effets secondaires communes aux opiacés tels que la sédation et la constipation.[48]

Une élévation des enzymes hépatiques notamment les transaminases est possible avec hépatite.[50]

Les patchs transdermiques, les formulations injectés ou implantés peuvent induire rarement des réactions allergiques locales.[48]

Lors d'un TSO par la buprénorphine, il existe un risque de surdosage. [48,50]

D'autres effets : nausées et vomissements, céphalée, dépression respiratoire (rare), asthénie, hallucinations (rare), insomnie, lipothymies et sensations vertigineuses, sueurs, hypotension, syndrome de sevrage néonatale (nouveau- né d'une mère qui a reçu de la buprénorphine pendant la grossesse). [59,63]

### **IX. Contre-indications :**

La buprénorphine est contre indiquée chez les enfants moins de 15 ans et dans les cas suivants :

- intoxication alcoolique aigue ou delirium tremens (complication neurologique induit par l'arrêt brutal de l'alcoolisme, se traduit par une confusion, des hallucinations et une agitation) [60]
- insuffisance hépatique sévère.
- insuffisance respiratoire grave. [59,61]

### **X. Interactions médicamenteuses :**

Les interactions médicamenteuses les plus graves impliquent la co-administration de buprénorphine avec des dépresseurs du SNC, ce qui peut majorer la dépression du SNC.[48]

La buprénorphine est métabolisée par l'enzyme hépatique cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) , tous les médicaments qui inhibent ou induisent cette enzyme peuvent augmenter ou diminuer respectivement les concentrations plasmatiques de la buprénorphine (tableau 4) [48,62]

**Tableau.4** : Les principales interactions médicamenteuses qui font intervenir la buprénorphine. [59,62]

Médicament	Niveau	Mécanisme/conséquence
<b>Benzodiazépines et médicaments sédatifs</b>	PE	Majorer le risque de sédation, dépression respiratoire, coma et de décès en augmentant l'effet dépresseur du SNC.
<b>Autres dépresseurs du SNC (neuroleptiques, antihistaminiques H1, anxiolytiques...)</b>	PE	Majoration de l'effet dépresseur du SNC.
<b>Méthadone</b>	CI	Blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
<b>Analgsiques morphiniques de palier III</b>	CI	Blocage compétitif des récepteurs, une diminution de l'effet analgsique et risque d'un syndrome de sevrage.
<b>Analgsiques morphiniques de palier II</b>	AD	Blocage compétitif des récepteurs.
<b>Les antagonistes opioïdes (Naltrexone et Nalméfène)</b>	CI	Précipitation du syndrome de sevrage.
<b>Les médicaments sérotoninergiques (IMAO, ISRS ...)</b>	PE	Syndrome sérotoninergique.
<b>Alcool, des médicaments contenant l'alcool</b>	AD	Majoration de l'effet sédatif.
<b>Inhibiteurs de CYP3A4 :</b> - les antifongiques (Kétoconazole). - les inhibiteurs de la protéase(Ritonavir).	PE	Effet toxique de la buprénorphine à cause d'une augmentation de sa concentration plasmatique.
<b>Les inducteurs de CYP3A4 :</b> <b>Rifampicine, carbamazépine...</b>	PE	Diminution de la concentration plasmatique de la buprénorphine. et efficacité réduite Syndrome de sevrage.

\* PE : précaution d'emploi ; AD : association déconseillée ; CI : contre-indication

## **XI. Pharmacocinétique :**

### **XI.1 Formes d'administration et absorption :**

#### **XI.1.1 Voie sublinguale :**

Lorsqu'elle est administrée par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est entre 50–70 % [18]. Les concentrations plasmatiques maximales (C max) sont atteintes après un temps de 40 minutes à 3.5 heures [64]. La relation dose-concentration maximale est linéaire dans l'intervalle de 2 à 16 mg [59]. "C max" augmente avec l'augmentation de la dose administrée (entre 2 et 16mg).

Cette voie n'est pas affectée par l'effet de premier passage hépatique, mais elle est soumise à des variabilités interindividuelles importantes et peu de variabilités intra-individuelles. [62]

Bien que l'absorption par la muqueuse buccale soit rapide (8 minutes), celle-ci est plus lente dans la circulation systémique, cela est expliqué par un phénomène de dépôt dans la muqueuse buccale, les concentrations salivaires de la buprénorphine restent élevés pendant les 12 heures suivant l'administration sublinguale. [64]

La durée d'action est comprise entre 8 et 12 heures pour cette voie. [18]

#### **XI.1.2 Voie orale :**

Elle est soumise à un effet de premier passage hépatique important avec un cycle entéro-hépatique. L'administration de la buprénorphine par cette voie est donc inappropriée. [59,62]

#### **XI.1.3 Voie intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM) :**

La biodisponibilité est de 100% [46]. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints après environ 10 minutes par voie IM et ne sont pas significativement différents de ceux observés après la même dose en administration IV. [67]

La durée d'action est de l'ordre de 6 à 8 heures. [18]

#### **XI.1.4 Voie transdermique :**

La biodisponibilité absolue est d'environ 15%. [46]

La buprénorphine est quantifiable dans le plasma environ 17 heures après l'application d'un système transdermique de 10 µg/heure.

Les concentrations plasmatiques restent relativement constantes durant les sept jours d'application du patch. [62,65]

### **XI.1.5 Nouvelles formes d'administration :**

- Implant sous cutané : un pic plasmatique initial est observé 12 heures après l'insertion de l'implant, les concentrations plasmatiques diminuent progressivement et un état d'équilibre est atteint après 4 semaines. [66]

### **XI.2 Distribution :**

La buprénorphine est très lipophile, ce qui entraîne une distribution tissulaire très rapide (la demi-vie de distribution est de 2 à 5 heures). [59,64]

Elle passe rapidement la barrière hémato-encéphalique, la concentration dans le liquide céphalo-rachidien représente 15 à 25 % des concentrations plasmatiques concomitantes. [59,65]

Le volume de distribution est supérieur aux volumes physiologiques, il a été estimé entre 188-335 L après administration IV.

La buprénorphine est fortement liée aux protéines plasmatiques, la liaison est d'environ 96 %, essentiellement aux  $\alpha$ - et  $\beta$ -globulines.

Elle traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. [62,64]

### **XI.3 Métabolisme :**

La buprénorphine est principalement métabolisée au niveau hépatique par N-désalkylation en norbuprénorphine. Cette réaction est médiée par le cytochrome P450 (CYP3A4) enzyme microsomale hépatique. La buprénorphine et son métabolite désalkylé, la norbuprénorphine, font ensuite l'objet d'une glucuronoconjugaison.

La norbuprénorphine est un métabolite actif, agoniste des récepteurs  $\mu$  de faible activité intrinsèque. Les métabolites glucuronides sont considérés comme inactifs. [59,64]

Après administration transdermique, la buprénorphine subit un métabolisme négligeable dans la peau. [62]

### **XI.4 Élimination :**

80 % de la buprénorphine est éliminée dans les fèces, le reste étant éliminé par les urines. L'élimination est bi ou tri-phasique avec une longue phase d'élimination terminale de 20 à 25 heures (la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques est bi ou tri-exponentielle).

Les métabolites glucuronides (de la buprénorphine et la norbuprénorphine) sont excrétés dans la bile, puis sécrétés dans l'intestin où ils sont hydrolysés, ils subissent un cycle entéro-hépatique et finalement ils sont éliminés dans les fèces. [59,64]

La demi vie d'élimination est de 1.2 à 7.2 heures si administration par voie IV, de 31 à 35 heures après administration des comprimés sublinguaux et 26 heures si administration par voie transdermique. [62]

# Chapitre 3 : Étude toxicologique de la buprénorphine

## **I. Toxicité :**

### **I.1 Étiologies de l'intoxication :**

La buprénorphine possède une action opiacée de type agoniste-antagoniste à l'origine d'un effet dépresseur généralement peu marqué sur la fonction respiratoire. Ceci se traduit par un pronostic habituellement favorable des intoxications aiguës. Les décès sont principalement l'apanage des toxicomanies mixtes associant la buprénorphine à d'autres dépresseurs du SNC, notamment les benzodiazépines ; cette synergie à l'origine de la dépression respiratoire est particulièrement redoutable chez les patients sevrés et reprenant une consommation de même niveau que celle atteinte au moment de la phase de dépendance ou chez les toxicomanes mésusant la buprénorphine par voie IV. [68]

Un effet « plafond » lié aux effets agoniste-antagoniste de la buprénorphine, limite en principe les effets du surdosage, au moins dans les conditions normales d'utilisation. L'intoxication aiguë sévère est le plus souvent le fait d'une association buprénorphine et psychotropes, en particulier les benzodiazépines, et/ou d'une utilisation détournée des comprimés sublinguaux administrés par voie veineuse. Le fort dosage du Subutex® est un élément de gravité supplémentaire évident. Le traitement est identique à celui de l'overdose par opiacés. [69]

### **I.2 Toxicité aiguë :**

#### **I.2.1 Délai d'apparition :**

Le délai d'apparition des symptômes et entre 30 à 60 minutes, le principal symptôme nécessitant une intervention médicale en cas de surdosage est la dépression respiratoire consécutive à une dépression du système nerveux central, car elle peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort. Les autres signes d'un surdosage sont notamment la sédation, le myosis, l'hypotension, les nausées et les vomissements. [70]

#### **I.2.2 Circonstance de décès et dose létale 50 de buprénorphine :**

##### **I.2.2.1 Circonstances de décès :**

Les circonstances des décès ont suggéré dans la grande majorité des cas une polyintoxication dans un contexte d'usage de buprénorphine : boîtes vides de Subutex® et/ou présence de buprénorphine dans du matériel (cuillère, seringue...), autres psychotropes (médicaments, stupéfiants). Des signes de violence n'ont jamais été retrouvés lors de l'autopsie, mais tous les corps présentaient les marques d'une asphyxie prolongée, classique pour tout surdosage par dépresseurs

du système nerveux central, en particulier pour les narcotiques. Des traces d'injection récentes ont été remarquées dans  $\frac{3}{4}$  des cas. [71]

Les associations buprénorphine- benzodiazépines sont très fréquentes. La potentialisation des effets dépresseurs de la buprénorphine par les benzodiazépines a déjà été notée dans plusieurs observations cliniques, chez des patients anesthésiés. De telles interactions doivent également avoir lieu avec d'autres classes pharmacologiques, comme les neuroleptiques ou les antidépresseurs. [72]

### **I.2.2.2 Dose létale 50 :**

La dose létale 50 (DL50) est de l'ordre de 30 à 40 mg/kg, conformément aux règles de la pharmacologie expérimentale ces études de dose létale après administration intraveineuse avaient été réalisées sur des rats très jeunes, d'un poids de 60 à 80 g, qui présentaient une extrême sensibilité à la toxicité des opioïdes. [72]

Par la suite, les études de pharmacologie expérimentale ont montré les effets plateaux de la buprénorphine. Il restait donc à évaluer sa toxicité aiguë chez le rat adulte. Plusieurs études de cerner la DL50 de la buprénorphine administrée par voie veineuse en bolus à des rats Sprague-Dawley mâles réalisé par Frédéric baud. [72]

### **I.2.3 Symptomatologie :**

#### ➤ **Signes respiratoires :**

La buprénorphine est métabolisée par le foie, essentiellement en des dérivés inactifs glucuro- et sulfo-conjugués. L'un de ses métabolites, la norbuprénorphine qui présente un effet dépresseur respiratoire. [72]

Une dépression respiratoire notable en inhibant les centres de la respiration du tronc cérébral. La Pression partielle du gaz carbonique ( $PCO_2$ ) alvéolaire peut augmenter, mais l'aspect le plus significatif de cette dépression est une diminution de la réaction à une exposition au gaz carbonique. La dépression respiratoire est liée à la dose et est influencée de façon notable par le degré d'un autre influx sensitif survenant au même moment. [29]

#### ➤ **Signes cardio-vasculaires :**

Les effets cardio-vasculaires semblent également modérés puisque de rares bradycardies ; peu de modifications de pression artérielle ou de fréquence cardiaque sont notées. Il faut cependant souligner qu'une baisse de 50% de la fréquence cardiaque est relevée après l'administration de 1 mg/kg par voie SC. Il existe un risque de légère hypotension. [29]

#### ➤ **Signes digestifs :**

La buprénorphine ralentit le transit intestinal chez l'animal et l'homme, par baisse du péristaltisme intestinal et retard de la vidange gastrique. L'incidence de la rétention urinaire est très faible. Ceci est dû à la spécificité d'action de la buprénorphine qui respecte l'activité de la fibre lisse circulaire du tube digestif et de l'appareil excréta-urinaire. [29]

➤ **Signes hépatiques :**

Élévation des taux sériques des transaminases et une cytolyse hépatique régressive a été rapportée. Cependant les maladies hépatiques sont fréquentes chez les toxicomanes, ils prennent souvent d'autres produits hépatotoxiques. Il est donc difficile de déterminer la part de responsabilité de la buprénorphine vis-à-vis d'une pathologie hépatique. [29]

➤ **Autres effets :**

La buprénorphine induit habituellement une sédation, voire une somnolence. Mais L'apparition d'une agitation psychomotrice a été observée. De nombreuses sensations Subjectives, anxiété, euphorie franche, de prurit (probablement lié à une Histarnino-libération commune à la plupart des opiacés), de lipothymies et de vertiges (faiblement observés et indépendants de la dose administrée), de nausées et de céphalées ont été décrites, ainsi qu'une hypersudation. [29]

Elle est, également, à l'origine d'un myosis, mais l'incidence des troubles de la vision est très faible. La durée du myosis en administration aiguë chez le sujet sain est de 72 heures. [29]

Une augmentation de la pression intra-cholédocienne de façon transitoire, une élévation des concentrations plasmatiques de prolactine et d'hormone de croissance et une diminution de la cortisolémie ont été rapportées. Elle ne modifie pas la glycémie. [29]

## **II. Toxicité chronique :**

### **II.1 Symptômes généraux :**

Une intoxication chronique est peu détectable.

Un syndrome de sevrage est possible s'il y a arrêt brutal après prise de 4 mg ou plus de buprénorphine.

Un léger syndrome d'abstinence a été rapporté chez des sujets ayant reçu quotidiennement une dose de 8 mg de buprénorphine, qui apparaît entre le 3<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour suivant l'arrêt du traitement et persiste 1 à 2 semaines.

Des études de toxicité embryofœtale et périnatale ont démontré que la buprénorphine n'est ni embryotoxique ni tératogène.

Les différents essais permettant d'évaluer le potentiel mutagène et cancérigène se sont révélés négatifs. [29]

## **II.2 Toxicomanie et dépendance :**

### **II.2.1 Dépendance :**

Des études chez l'animal, ainsi que des données cliniques, ont démontré qu'en cas d'administration chronique, la buprénorphine, un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  aux opioïdes, peut provoquer une dépendance, celle-ci étant toutefois moindre que celle provoquée par un agoniste complet (tel que la morphine).

L'interruption brutale du traitement peut entraîner un syndrome de sevrage, dont les premiers signes peuvent apparaître plus tard. [70]

### **II.2.2 Tolérance :**

La buprénorphine, comme les autres agonistes-antagonistes, en administration aiguë, baisse le taux de réponses maintenues par la présentation de nourriture. Mais on constate un arrêt complet des réponses à dose faible et une action prolongée à 2 jours à doses élevées. Dans ce cadre d'expérience, la buprénorphine est 100 fois plus puissante que la morphine avec une plus longue durée d'action, mais montre un effet mu maximal à dose faible. Le phénomène de tolérance est moins élevé qu'avec les autres molécules et limité par l'effet plafond. [29]

### **II.2.3 Sevrage :**

Les drogues sont caractérisées par différents types d'abstinence, et les drogues produisant des syndromes d'abstinence similaires partagent les mêmes mécanismes d'action et des effets communs. Le syndrome d'abstinence de la buprénorphine correspond à un léger syndrome d'abstinence morphine-like chez l'animal et chez l'homme. [29]

La naloxone antagoniste pur de tous les récepteurs opiacés et antidote d'efficacité non contestée dans la plupart des intoxications par les opiacés. La naloxone antagonise la fixation de la buprénorphine sur ses récepteurs. Cette action est à l'origine de la mise sur le marché d'une spécialité (Suboxone<sup>o</sup>) associant buprénorphine haut dosage et naloxone. [68]

### **III. Diagnostic de l'intoxication :**

#### **III.1 Clinique :**

Le diagnostic d'une intoxication aux opioïdes est habituellement clinique et parfois avec recherche de drogue dans l'urine, des examens de laboratoire sont effectués selon les besoins pour identifier les complications liées à l'usage de la drogue.

Les trois caractéristiques cliniques classiques de l'intoxication à la buprénorphine sont : La dépression respiratoire, la diminution de l'état de conscience et le myosis. De ces trois caractéristiques, la dépression respiratoire est prédominante et son absence devrait amener à remettre en question le diagnostic, elle participe d'ailleurs partiellement à l'altération de l'état de conscience en occasionnant une rétention de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) qui peut entraîner une narcose au CO<sub>2</sub>. [73]

Au-delà de la triade classique du toxidrome aux opioïdes, d'autres caractéristiques méritent mention. L'hypothermie est un élément fréquemment rencontré, témoignant d'un état hypoactif prolongé dans un environnement frais ou froid. Une immobilisation prolongée à la suite d'une intoxication aux opioïdes peut également entraîner une rhabdomyolyse, parfois significative, avec possible syndrome du compartiment et insuffisance rénale aiguë secondaires. [73]

La présence d'œdème pulmonaire a fréquemment été rapportée dans le contexte d'intoxication à la buprénorphine.

Au niveau cardiovasculaire, la buprénorphine peuvent entraîner une certaine vasodilatation causant une diminution surtout orthostatique de la tension artérielle.

Au niveau gastro-intestinal, elle peut entraîner de la nausée et des vomissements de même que de la constipation. [73]

#### **III.2 Analyse toxicologique :**

##### **III.2.1 Importance des dosages toxicologique :**

La toxicologie analytique permet une détermination qualitative (détection, identification) et quantitative (le dosage) des médicaments et autres composés étrangers (xénobiotiques) et de leurs métabolites. Les analyses toxicologiques peuvent avoir lieu dans un milieu biologique ou non biologique. Dans le cadre de la toxicologie hospitalière et d'addictologie, ils ont pour but l'orientation du clinicien dans la démarche diagnostic, thérapeutique, voire l'estimation du pronostic vital en cas d'intoxication que ça soit chronique ou aiguë. [11]

L'analyse toxicologique a plusieurs domaines d'applications en particulier le suivi des traitements de substitution, et le suivi du sevrage des produits toxicomanogènes. Les rapports toxicologiques discutant les surdoses mortelles de la buprénorphine ont fait les preuves. [11]

Selon les données les plus récentes, les décès liés à la buprénorphine ont dépassé les décès liés à l'héroïne dans certains pays. En réponse à cette crise mondiale de santé publique, de nombreux pays ont travaillé sur leurs politiques de santé, principalement pour améliorer la réglementation des prescriptions et limiter l'usage abusif de ces substances. La détection ainsi que la quantification des opioïdes et de leurs dérivés dans les fluides biologiques est d'une importance considérable en toxicologie clinique et médico-légale dans de nombreuses situations. [11]

### **III.2.2 Indications d'analyses toxicologiques de buprénorphine :**

Le dosage de la buprénorphine est indiqué lors :

**Du suivi du traitement substitutif :** Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) consiste à mesurer en laboratoire, avec la plus grande fiabilité possible, la concentration sanguine d'un médicament prescrit et à interpréter le résultat en fonction de l'état de l'art dans ce domaine et des niveaux de preuves disponibles. Il peut s'y ajouter une utilisation pharmacocinétique du résultat analytique, permettant d'affiner l'ajustement individualisé de posologie qui est l'acte final du STP. Deux buts majeurs ont été traditionnellement assignés au suivi thérapeutique : diminuer le taux d'échec thérapeutique lié à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante, diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments, liés à une dose excessive. [11]

**D'intoxication à la buprénorphine :** suite à une prise volontaire d'une grande quantité de buprénorphine, ou l'administration accidentelle d'un enfant de parents toxicomanes, ou la prise après une durée importante d'arrêt. [11]

### **III.2.3 Matrices biologiques :**

Le choix de la matrice biologique est conditionné par le contexte de l'analyse toxicologique, la simplicité de prélèvement, l'accessibilité et la fiabilité des méthodes d'analyses, et le temps de consommation suspecté. [11]

#### **Prélèvement :**

➤ **Urine :** c'est un milieu biologique pour mettre en évidence une éventuelle consommation et pour s'assurer de l'élimination conjointe de la buprénorphine et de son métabolite. [11]

La réception d'urine est effectuée dans des flacons « à usage unique » sans conservateurs selon un protocole rigoureux.

Ce prélèvement doit respecter :

- La confidentialité et l'anonymat du patient (numéro au lieu du nom de la personne),
- L'absence d'adultération du prélèvement,
- La division de l'échantillon en trois parties pour le dépistage, la confirmation et l'expertise.
- La mention de la date et l'heure de prélèvement.
- La concentration urinaire en métabolites est plus élevée que celle en molécule mère. [11]

➤ **Sang** : milieu biologique qui présente l'avantage de refléter l'imprégnation du patient au moment du prélèvement, et de ne pouvoir être fraudés par le patient, elle représente la matrice de choix pour la quantification de la buprénorphine.

Comme le prélèvement est invasif, il doit être réalisé par un personnel médical. Il est préférable d'effectuer la prise de sang simultanément que le prélèvement urinaire afin d'obtenir des résultats pertinents. [11,74]

➤ **Salive** : est une alternative à l'urine chez les sujets qui ont des difficultés à uriner, voire chez les sujets dialysés, de même que les tests urinaires, les tests salivaires sont utilisés pour détecter la consommation ou l'exposition à la buprénorphine.

Le recueil est facile et non invasif. Il se fait à l'aide d'un écouvillon mis entre les gencives et la joue inférieure pendant quelques minutes, soit en récupérant des expectorations, soit en balayant la cavité buccale. [74]

La concentration dans la salive est bien inférieure à la concentration dans l'urine. En augmentant la production de liquide oral, la première stimulation de la salive avec des cristaux d'acide citrique ou des bonbons acides réduira la concentration des molécules requises. [76]

➤ **Cheveux** :

Les cheveux peuvent également être examinés, le prélèvement est non invasif (ils sont généralement collectés sur le dessus de la tête, mais peuvent également être collectés à d'autres endroits, tels que la poitrine et les aisselles). En effet, l'analyse capillaire nécessite une étape préliminaire de décontamination pour éviter le risque d'une contamination ainsi que l'interprétation des résultats est difficile et nécessite des experts. L'analyse capillaire est souvent réalisée dans un cadre médico-légal. [76]

A l'exception des cheveux, ces prélèvements biologiques doivent être conservés à l'abri de la lumière et rapidement congelés à - 20 °C.

Comme première ligne d'analyse, l'urine est considérée la matrice biologique de choix pour le dépistage de buprénorphine. En effet les tests urinaires à lecture rapide sont souvent employés dans les centres et les services hospitaliers spécialisés en addictologie et peuvent être placés chez un médecin généraliste. [76]

### III.2.4 Méthodologie analytique :

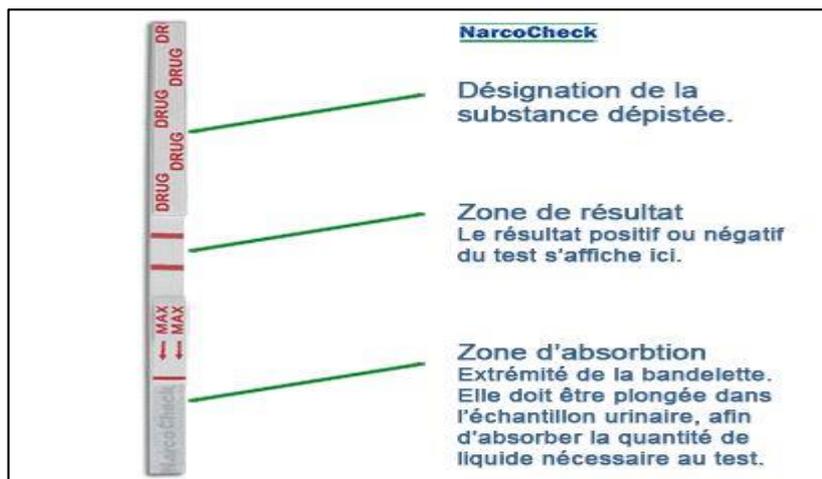
#### III.2.4.1 Méthode immunologique :

Le dépistage immunologique est une étape primordiale, qui permet la détection de la prise d'un stupéfiant ou médicaments. Il est généralement utilisé avant d'envisager les méthodes de la confirmation spécifique. [11]

Les méthodes de première ligne nécessitent une matrice biologique non invasive n'exigeant pas des compétences complexes pour le recueil de prélèvement. De plus, elles nécessitent des techniques d'analyses faciles à réaliser.

Les tests immunochimiques sont au nombre de deux :

⇒ Tests non instrumentaux appelés aussi bandelettes, ou cassettes. Ils s'agissent des tests à lecture rapide, donnant des résultats en moins de 10 min. Ces tests se caractérisent par la rapidité et la simplicité. Ainsi, ils peuvent être réalisés chez un médecin généraliste (figure17).



**Figure 17:** Test de dépistage de la buprénorphine.

⇒ Tests sur automates multiparamétriques dont la révélation s'effectue à l'aide d'une «coloration » (kit unitaire) ou un lecteur photométrique (analyseur). Parmi ces analyses, on retrouve :

- Cloned enzyme donor immunoassay (CEDIA) qui mettent en jeu la réaction entre l'antigène et son anticorps.

Cette méthode de dépistage est automatisables, sensibles, rapides et adaptés à l'urgence, Les résultats se traduisent de manière qualitative (négative ou positive). [11,74]

Le point clef est toujours le réactif anticorps et la spécificité de l'anticorps. L'autre point important est le milieu dans lequel peut se dérouler la réaction immunologique, soit le milieu est entièrement liquide (méthodologie CEDIA), soit la réaction immunologique se fait sur un support solide avec des étapes de lavages intermédiaires méthodologie linked immuno essay (ELISA) .Dans le premier cas (milieu liquide) la technique est rapide automatisable et bien adaptée à la réalisation de petites séries fréquentes, dans le deuxième cas la technique est longue (minimum deux heures) et convient pour les grandes séries d'analyse. [74]

Il existe plusieurs tests commercialisés, utilisant la technologie CEDIA ou ELISA. Tous ces tests utilisent des anticorps dirigés contre la buprénorphine elle-même. Le taux de croisement avec la norbuprénorphine est très variable en fonction de ces tests. L'anticorps est très spécifique de la buprénorphine pour certains, avec un taux de croisement de l'ordre de 1 % à 3%, ou reconnaît pratiquement les deux molécules de manières similaires pour d'autres, avec un taux de croisement de 78%. Ces anticorps reconnaissent en fait la buprénorphine libre et conjuguée de la même manière. Toutefois, il existe un test spécifique de la buprénorphine et de la norbuprénorphine libre dans les urines, dont l'anticorps détecte de la même manière les deux composés. [75,77]

Ces tests ont été validés dans de nombreuses matrices. Les urines, bien entendu, où les seuils de positivité utilisées varient entre 0,5 ng/mL, 2 ng/mL et 5 ng/mL (tableau5)

D'autres matrices sont également validées pour les tests ELISA. Le plasma, le sérum et le sang total par exemple, où les seuils de positivité sont similaires à ceux des urines. [75,77]

La salive a été utilisée avec un seuil de positivité de 1 ng/mL . Sur 276 testées positives, 58 % de ces salives contenaient la buprénorphine et son métabolite, 37,3 % ne contenaient que de la buprénorphine et seulement 4,7 % contenaient de la norbuprénorphine seule. (tableau5).

Les concentrations mesurées montraient par ailleurs que la buprénorphine présentait des concentrations bien plus importantes que la norbuprénorphine dans la salive.

Enfin, les cheveux ont également été testés, avec un seuil de positivité fixé à 10 pg/mg sur une prise d'essai de 30 mg de cheveux, permettant d'obtenir 8 % de faux positifs et là encore l'absence de faux négatif. (tableau5). [75,77]

**Tableau5** : Caractéristiques des tests de dépistage de la buprénorphine [75]

Matrice	Molécule détectée par l'Ac	Seuil de positivité	Composé majoritaire
Urine	BUP libre+conjuguée	0,5–5 ng/mL	NOR
	BUP et NOR libre	5 ng/mL	
Sang total, sérum, plasma	BUP	0,5–5 ng/mL	BUP
Salive	BUP	1 ng/mL	BUP
Cheveux	BUP	10 pg/mg	NOR

\* Ac = anticorps, BUP = buprénorphine, NOR = norbuprénorphine.

Certaines substances prises concomitamment avec la buprénorphine semblent pouvoir donner une réaction faussement positive avec ces tests de dépistage. Il s'agit de la dihydrocodéine et du tramadol. [75]

### III.2.4.2 Méthode chromatographique séparative :

La positivité de dépistage immunologique implique impérativement le recours à une méthode de confirmation adaptée permettant la détection du niveau spécifique de métabolite de substances médicamenteuses. [11]

Cette méthode séparative chromatographique est décrite pour les différentes matrices biologique en particulier le sang, les urines et les cheveux. Elles permettent la mise en évidence de la buprénorphine et son métabolite, néanmoins en terme technique elle nécessite un appareillage lourd, onéreux, et un délai de réponse important contrairement au dépistage immunologique. Les seuils de positivité (confirmation) varient en fonction de la matrice biologique utilisée. [11]

Selon les données de la littérature, les techniques analytiques les plus fiables et les plus performantes pour la détermination de la buprénorphine et son métabolite sont la chromatographie en phase gazeuse ou la chromatographie en phase liquide couplée à un détecteur spécifique (spectrométrie de masse ou la barrette de diodes), [11]

Les échantillons biologiques sont généralement préparés pour l'analyse instrumentale avec extraction en phase solide (SPE) ou extraction liquide-liquide. La séparation des substances est due à une différence de vitesse de déplacement entre une phase stationnaire, placée dans une colonne chromatographique, et une phase mobile (liquide/gaz). L'identification des substances s'effectue à partir du chromatogramme ; chaque molécule correspondante à un pic, est déterminée par son temps de rétention (lié à sa vitesse dans la colonne) et son spectre dans l'ultra-violet ou son spectre de masse. (figure18). [11]

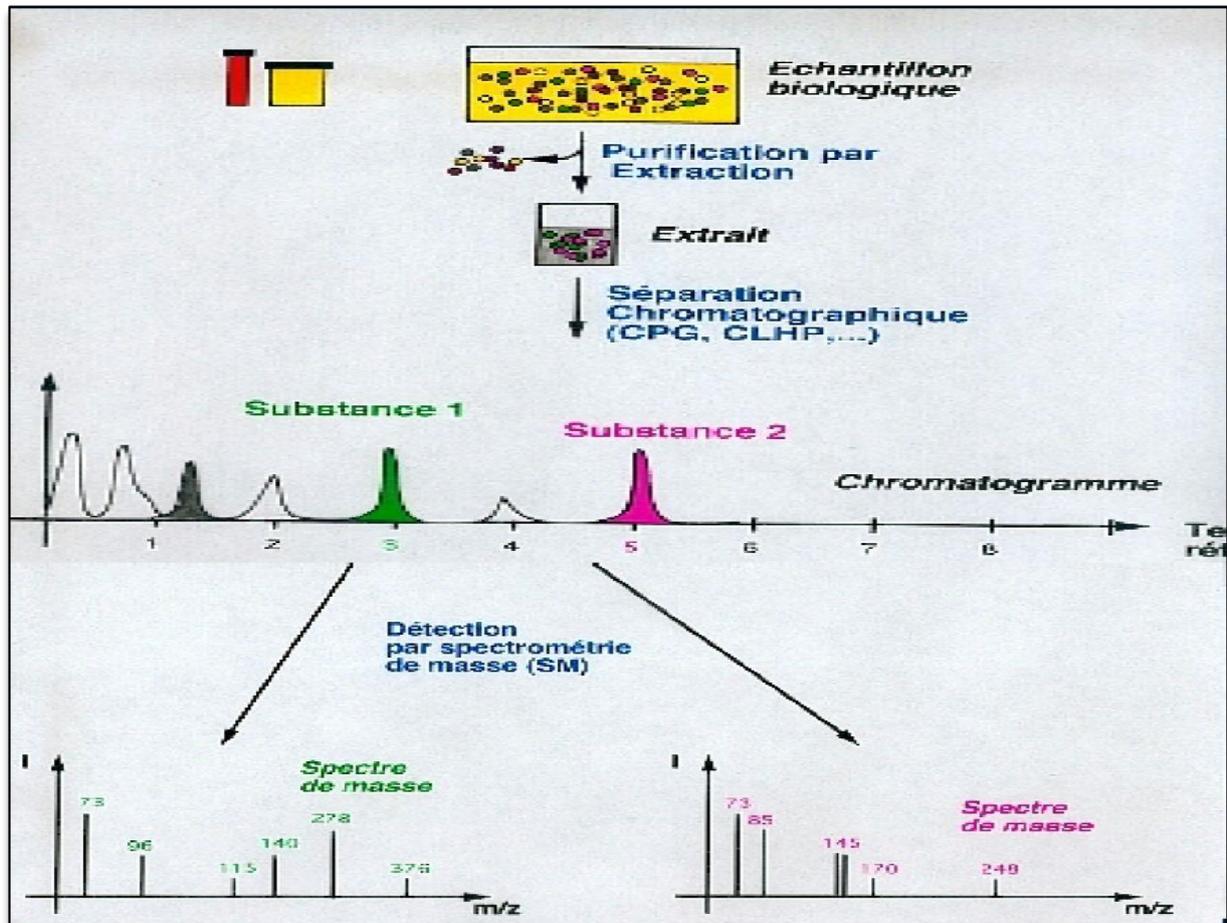


Figure18 : Les étapes de la chromatographie [11]

# Chapitre 4 : Traitement de l'intoxication et mésusage de la buprénorphine

## **I. Traitement de l'intoxication :**

### **I.1 Traitement de l'intoxication aiguë :**

#### **I.1.1 Traitement symptomatique :**

En cas de surdosage, une prise en charge globale doit être instituée, comprenant une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient. [70]

Un traitement symptomatique de la dépression respiratoire et des mesures standard de soins intensifs doivent être mis en place. La libération des voies aériennes supérieures ainsi qu'une ventilation assistée ou contrôlée doivent être assurées si nécessaire. Le patient doit être transféré dans une unité disposant de tous les moyens de réanimation nécessaires.

Si le patient vomit, des précautions doivent être prises afin d'éviter qu'il inhale son vomi. [70]

#### **I.1.2 Traitement évacuateur :**

Le traitement évacuateur repose principalement sur l'administration orale de charbon activé. Il n'est pas absorbé par la muqueuse digestive, ses effets se limitent donc au milieu digestif. Sa durée d'action correspond à celle du transit, il est ensuite éliminé par voie fécale. Celui-ci doit être administré le plus précocement possible par rapport à l'intoxication, idéalement dans l'heure qui suit. Toutefois, en raison des formes galéniques (libération prolongée) et de l'effet ralentisseur du transit de certains médicaments, il est possible de l'administrer jusqu'à 4 heures post ingestion. La dose est de 50 g chez les adultes et 0,5-1g/Kg chez les enfants. [94]

#### **I.1.3 Traitement spécifique (Naloxone) :**

L'utilisation d'un antagoniste opioïde injectable (à savoir la naloxone) est recommandée, malgré l'effet modeste qu'il peut exercer dans la suppression des symptômes respiratoires induits par la prise de buprénorphine, cette dernière étant fortement liée aux récepteurs morphiniques. [70]

En cas d'utilisation de la naloxone, la longue durée d'action de la buprénorphine doit être prise en compte afin de déterminer la durée de traitement et la surveillance médicale nécessaires pour supprimer les effets du surdosage. La naloxone peut être éliminée plus rapidement que la buprénorphine ; par conséquent, les symptômes de surdosage de la buprénorphine préalablement contrôlés par la naloxone peuvent réapparaître. Une perfusion continue peut

s'avérer nécessaire. Les débits de perfusion IV continue doivent être titrés selon la réponse du patient. Si celle-ci est impossible, une dose répétée de naloxone peut être requise. [70]

Le recours précoce à la naloxone, avant l'apparition d'éventuels symptômes (notamment en cas d'ingestion accidentelle de buprénorphine chez l'enfant) et visant à limiter l'importance de la fixation de la buprénorphine, ne peut être préconisé en raison de sa courte durée d'action (20-30 min par voie IV / 2-3 h par voie IM ou SC) par rapport à celle de la buprénorphine (au moins 24 heures). La confirmation de l'intoxication pourrait être alors différée et la durée de la surveillance écourtée par un état clinique faussement rassurant. [68]

## **I.2 Traitement de l'intoxication chronique :**

Il s'agit d'un traitement de support.

La naloxone est rajoutée à la buprénorphine pour réduire le potentiel d'abus. Pris par voie sublinguale, les effets de la buprénorphine (agoniste des opiacés) prédominent, réduisant les symptômes de sevrage. Si écrasé et injecté, les effets naloxone prédominent, ce qui augmente les symptômes de sevrage. La 1ère dose est administrée par voie sublinguale lorsque les premiers signes de sevrage apparaissent. La dose nécessaire pour contrôler efficacement les symptômes graves est titrée le plus rapidement possible ; des doses par voie sublinguale de 8 à 16 mg/jour sont généralement utilisées. La buprénorphine est alors diminuée sur plusieurs semaines. [78]

Le syndrome de sevrage est autolimité et, bien que très désagréable, ne menace pas le pronostic vital. Les effets mineurs métaboliques et physiques du sevrage peuvent persister jusque pendant 6 mois. Le sevrage est généralement géré dans un cadre ambulatoire, sauf si une hospitalisation est nécessaire, selon l'état des patients, pour des problèmes concomitants de santé physique ou mentale. [78]

## II. Mésusage de la buprénorphine :

### II.1 Introduction :

Après son introduction, la BHD a été à la base du succès de traitement de substitution aux opiacés, sa consommation a progressé très rapidement. Alors que le nombre de personnes concernées n'a cessé de croître, son efficacité est clairement reconnue au plan socio-sanitaire.

Avec les autres TSO, la BHD a permis à de nombreux usagers d'accéder au système de soin et à diminuer la morbidité, la mortalité et les dommages sociaux ainsi qu'une baisse des overdoses à l'héroïne et de l'incidence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la transmission du VIH se faisant lors de pratiques inadaptées d'injections. [79,81]

Le développement de l'usage de la buprénorphine s'est accompagné de détournements et d'usages non conformes aux prescriptions. Sa large accessibilité liée à son cadre de prescription et la possibilité de l'injecter ont favorisé son mésusage.

Plusieurs pays ont signalé ce détournement, l'Algérie n'est pas épargnée par ce phénomène émergent. En effet, ce produit n'étant pas légalement commercialisé, il fait actuellement l'objet d'une vente illégale et d'un mésusage.

Une attention particulière doit être portée sur les motivations et les modalités de cette consommation ainsi que les risques possibles sur la santé. [80-81]

### II.2 Abus et mésusage :

#### II.2.1 Définitions :

- ✓ L'**abus** comme étant défini dans le chapitre 1 « C'est une consommation répétée ou excessive qui peut occasionner des complications physiques et psychiques et même des complications sur la vie privée ».

L'abus d'un médicament est défini par l'O.M.S. comme « un usage excessif, persistant ou sporadique, incompatible ou sans rapport avec un emploi médical acceptable ». [84]

- ✓ Le **mésusage** est 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. [85]

### II.2.2 Abus de la buprénorphine :

La buprénorphine n'est pas une drogue d'abus de choix, mais elle peut modifier le potentiel d'abus des autres drogues, notamment les opioïdes.

Chez les personnes dépendantes aux opiacés, l'administration sublinguale ou parentérale de buprénorphine peut provoquer un sevrage précipité et/ou limiter l'effet des opioïdes agonistes complets, en raison de ses propriétés d'agoniste partiel et de sa haute affinité. Par conséquent, en raison de propriétés agonistes-antagonistes mixtes de la buprénorphine, le risque d'abus de buprénorphine chez les personnes dépendantes aux opiacés est relativement faible. [82]

### II.2.3 Mésusage de la buprénorphine :

Il peut concerner [79,83] :

#### ◆ La voie d'administration :

Chez la majorité des usagers, la buprénorphine est injectée par voie intraveineuse pour ressentir un effet « flash ». D'autres voies sont décrites : nasale « sniff », inhalée (fumée) et sous-cutanée.

#### ◆ Le dosage :

Par non-respect du dosage prescrit, prises fractionnées dans la journée, augmentation des doses et le non-respect de la durée du traitement.

#### ◆ La polyconsommation :

L'association à d'autres substances notamment les benzodiazépines.

#### ◆ La polyprescription :

C'est la consultation par un patient de plusieurs médecins différents afin d'obtenir une dose journalière supérieure à celle prescrite par un seul médecin.

#### ◆ L'autosubstitution, en dehors d'un protocole médical.

#### ◆ Le trafic et le marché parallèle :

Elle consiste à l'échange ou à la revente des médicaments obtenus à l'origine sur prescription médicale. Les patients vont détourner une part de leurs médicaments prescrits pour alimenter le marché noir. Des réseaux criminels sont responsables de la contrebande, de la distribution et de la vente illicite de la buprénorphine.

### II.2.4 Facteurs étiologiques :

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine du détournement et mésusage de la buprénorphine :

- Cadre souple de prescription du produit, forte disponibilité et prix bas (dans certains pays, la buprénorphine est moins chère que l'héroïne).
- Propriétés pharmacologiques de la buprénorphine.
- Médecins prescripteurs : choix du TSO, manque d'expérience et de formation dans le domaine des addictions, mauvaise information délivrée au patient...
- Pharmaciens : modalités de dispensations des TSO.
- Patient : facteurs sociaux, troubles psychiatriques, polyconsommation... [79,82]

### II.2.5 Mésusage de la buprénorphine en Algérie :

90% des patients qui sont sous buprénorphine la prennent correctement.

Le mésusage concerne essentiellement la molécule princeps (SUBUTEX®) et moins la version générique réputée moins facile à injecter ou à sniffer.

Les toxicomanes la consomment par injection IV pour ressentir l'effet « flash ». [81]

En raison de son prix bas, l'usage de la buprénorphine est détourné au point de devenir l'une des drogues les plus consommées en Algérie. 50 toxicomanes sont décédés par surdosage entre janvier et août 2014. [92]

En avril 2017, la brigade de la police judiciaire d'Alger a arrêté un réseau criminel de trafic en possession de 6.000 comprimés psychotropes, composés à 70% de comprimés « Subutex ». Les services compétents de la police judiciaire ont enregistré une augmentation de la demande sur ce produit. [86]

### II.2.6 Données internationales :

De nombreux pays ont signalé l'abus et le mésusage de la buprénorphine par les toxicomanes :

-Aux USA, quelques cas de mésusage ont été reportés depuis l'introduction de ce médicament, la buprénorphine et la buprénorphine/naloxone étant considérés comme les opioïdes les moins abusés ou mal utilisés aux USA.

-En Finlande, la buprénorphine utilisée pour la gestion de la douleur depuis 1997 et pour le traitement de la dépendance aux opiacés depuis 2002, est la drogue injectable la plus fréquemment consommée. [82]

-Dès la commercialisation des comprimés sublinguaux de Subutex® en France comme TSO, les professionnels ont constaté plusieurs cas de détournement et de mésusage par injection IV de ce produit. 20 % des patients sous buprénorphine l'injectent par voie IV, le « sniff » a également été rapporté. [82-83]

-En Australie, où la médication est strictement réglementée, la buprénorphine était introduite en 2000, suivi de l'introduction de la buprénorphine/naloxone en 2006 afin de prévenir le détournement et l'utilisation illicite de la buprénorphine. Les toxicomanes australiens utilisent la buprénorphine par inhalation (en fumant) ou par injection.

-En 2006, le gouvernement malaisien a remplacé la buprénorphine introduite en 2001 par la buprénorphine/naloxone pour lutter contre son mésusage.

-En Inde, la buprénorphine est considérée comme la deuxième drogue injectée par les toxicomanes (après l'héroïne) et c'est courant chez les injecteurs d'héroïne. [82]

-En Tunisie, la BHD fait l'objet d'une vente illégale et d'un mésusage par voie IV exclusivement, la majorité des usagers sont des consommateurs d'héroïne. [87]

## **II.2.7 Risques et complications liés à l'injection de la buprénorphine :**

### **- Complications locales :**

Des rares cas d'inflammation au site d'injection, abcès, veinites ou ulcérations nécrotiques sont observés.

La complication locale la plus caractéristique due à l'injection après dissolution des comprimés de « Subutex® » est « le syndrome de Popeye », qui est un œdème des mains et des avant-bras. Il est dû à l'excipient " amidon de maïs " qui bloque les petits réseaux veineux et provoque une inflammation chronique des tissus lymphatiques. [82-83]

### **- Complications systémiques :**

L'injection de la buprénorphine peut être à l'origine des formes très graves d'hépatotoxicité. Des affections infectieuses sont possibles (endocardites, embole septique...) et des risques de contamination (hépatite C). [83]

- Un risque potentiellement létal concerne l'association buprénorphine /benzodiazépines, il est retrouvé dans la moitié des décès liés à l'usage de la buprénorphine. [79]

-

### III. Moyens de lutte contre le mésusage de la buprénorphine en Algérie :

La lutte contre ce phénomène s'articule autour des volets : prévention, traitement et répression.

Elle s'appuie sur **un cadre législatif**, à savoir :

- La loi n° 04/18 relative à la prévention et à la répression de l'usage ou du trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes. [88]
- Décret exécutif n° 21-196 (2021) modifiant et complétant le décret exécutif n° 19-379 (2019) fixant les modalités de contrôle administratif, technique et de sécurité des substances et médicaments ayant des propriétés psychotropes. [89]
- Arrêté interministériel du 11 août 2021 fixant la liste des substances et médicaments ayant des propriétés psychotropes à risque avéré d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné, dont la buprénorphine solution injectable 0.3 mg/ml. [90]

Et un **cadre institutionnel** qui est l'Office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie, créé en vertu du décret exécutif n°97-212 (1997), modifié et complété.

Mission de cet office :

- Définir la politique nationale de prévention et de lutte contre la drogue et de suivre son application en collaboration avec les différents secteurs concernés.
- Présenter des rapports au gouvernement sur l'action de l'office et les résultats obtenus.
- Développer et promouvoir la coopération régionale et internationale dans le domaine de la lutte contre la toxicomanie. [91]

### IV. Rôle du pharmacien dans la lutte contre le mésusage de buprénorphine :

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer dans la prévention des détournements ainsi que dans la prise en charge des toxicomanes. Sa position de professionnel de santé de proximité est un atout qui fait de lui un acteur essentiel en pharmacovigilance des médicaments et dans l'accompagnement des conduites addictives. L'expérience actuelle d'un certain nombre de pharmaciens montre que leur intervention apporte une contribution significative dans la prise en charge d'un patient toxicomane en traitement de substitution. [93]

Ainsi, le pharmacien a plusieurs missions dans la prévention à l'officine notamment :

**1- Repérer les abus potentiels :** L'une des principales voies d'approvisionnement passe par l'officine, il est donc du devoir du pharmacien d'officine d'être vigilant afin de réduire les abus. [93]

**2- Les Ordonnances falsifiées :** Les ordonnances frauduleuses sont l'un des moyens les plus courants. Généralement la personne se présente sans carte d'assurance maladie pour éviter le suivi des délivrances et accepte sans problème de payer pour son traitement. L'ordonnance provient généralement d'un médecin d'une autre ville, voire pays, et il n'y a souvent pas de numéro de téléphone du cabinet. Il faut aussi être attentif au profil de la personne. De plus les alertes notamment de la direction régionale de santé ou des syndicats permettent la diffusion rapide d'ordonnances dites falsifiées ou d'ordonnanciers volés afin de limiter les fraudes rapidement. La direction régionale de santé met aussi à disposition des documents de formation destinés au pharmacien.

En France, l'enquête Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) des centres d'addictovigilance a permis de lister des critères de suspicion devant alerter les pharmaciens :

- La falsification d'ordonnance
- La non-conformité
- Les posologies inadéquates
- L'incohérence de la prescription
- Le chevauchement
- La modification (posologie, durée de prescription, nombre de boîtes, ajout de possibilité de renouvellement, rajout de lignes)
- La différence de calligraphie ou les fautes d'orthographe
- Le vol d'ordonnance
- Le contexte (refus de présentation de la carte vitale) [93]

**3- Repérer les produits ayant un potentiel d'abus et de dépendance et alerter le patient :** Alerter le patient sur le potentiel addictif du produit et de ce fait sur la vigilance à avoir vis à vis de son utilisation.

De plus, redoubler d'attention lorsque ce produit est prescrit à un patient ayant des antécédents de dépendance à une substance. Surtout si ce médicament n'est pas prescrit par son médecin traitant ou par un spécialiste habituel. [93]

**4- Lancer des alertes si nécessaires :** Le pharmacien en tant qu'acteur de santé « de terrain » a un rôle à jouer dans la surveillance du bon usage du médicament. De ce fait il se doit en cas de constatation d'abus et surtout si ceux-ci sont répétés, d'alerter les autorités compétentes [88]

**5- Coordination avec le médecin prescripteur :** le contact médecin-pharmacien est un préliminaire indispensable et la régularité des échanges entre eux une condition essentielle au traitement sur laquelle tout le monde est d'accord. Pendant toute la durée du traitement, le pharmacien est un acteur important. Il est le garant de la délivrance du médicament, apporte un éclairage différent et donne de bons indicateurs de résultats et d'évolution. La conviction et le soutien du pharmacien sont une grande valeur pour le patient et constituent un relais pour le médecin.[29]

# Chapitre 5 : Cas cliniques

## Cas clinique n°01

Adam a 43 ans lorsqu'il est, à sa demande, hospitalisé dans le service d'addictologie, hôpital maritime de Zuydcoote, France pour une « automédication » au Subutex® évoluant depuis quatre ans (« Au départ, il prenait le Subutex® par voie sublingual puis en injection »). De présentation élançée, il verbalise relativement aisément ce qu'il vit. Cependant, une certaine gêne reste perceptible lorsqu'il dépose sur le bureau des mains fortement marquées et abîmées avec la présence d'œdèmes mous et bilatéraux du dos de la main (figure19)

Ces membres supérieurs, exposés à la vue, qui ont triplé de volume viennent signer la présence d'un syndrome de Popeye, conséquences des injections répétées de Subutex®.

Ce syndrome se manifeste, dans un premier temps, par des œdèmes épisodiques qui se déclarent après chacune des injections et se résorbent naturellement. Dans un second temps, ils tendent, après plusieurs mois d'évolution, à devenir persistants et à être appariés à des changements tissulaires tels qu'un épaississement de la peau. Bien que ce syndrome soit indolore, ses répercussions sont considérables de par les gênes qu'il occasionne sur les plans fonctionnels, sociaux, esthétiques ainsi que psychologiques.



**Figure19** : Syndrome des grosses mains.

Concernant ses hospitalisations, les éléments du dossier indiquent qu'Adam consomme de l'héroïne et de la cocaïne par voie nasale à l'âge de 26 ans et demi, Quelques mois plus tard, il s'injecte de la cocaïne... Un traitement de substitution au Subutex® est mis en place en prison

À 31 ans, Adam s'injecte six fois par jour du Subutex® au niveau des bras ainsi que d'autres produits tels que le Rohypnol® (médicament hypnotique) et le Tranxène® (médicament anxiolytique). Ses injections de Subutex® vont être majorées (90 à 98 mg) à l'âge de 33 ans.

Il continue à s'injecter le Subutex® par voie intraveineuse et consomme également de l'alcool. Depuis deux ans, les injections de Subutex® sont réalisées au niveau des mains et en site fémoral. À l'heure actuelle, Adam se trouve dans l'impossibilité d'avoir recours à de nouvelles injections de Subutex®, ses veines se sont rigidifiées avec le temps et sont devenues petites et indurées. Il présente également des œdèmes des membres inférieurs bilatéraux avec une peau extrêmement tendue

Lors de l'hospitalisation actuelle, Adam manifeste son désir d'arrêter l'alcool et d'avoir uniquement recours au Subutex® uniquement en sublinguale évitant, ainsi, tout mésusage avec protection des mains contre le froid et la réduction du volume par bandages peu élastiques, multicouches ainsi la hydratation de la peau. [95]

## Cas clinique n°02

Un patient âgé de 37 ans a été hospitalisé pour des lombalgies, d'intensité progressivement croissante, évoluant depuis 1 mois. Ses douleurs résistaient aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux antalgiques de palier II. Il n'avait pas de fièvre, il existait une raideur rachidienne, une candidose buccale et des micropolyadénopathies.

On retrouve dans ces antécédents une dépendance à l'héroïne, la buprénorphine a été introduite dans le cadre de son suivi médical comme traitement de substitution à l'héroïne depuis un an. Le patient avait l'habitude de s'injecter par voie IV des comprimés sublinguaux de 8 mg de BHD, il plaçait le comprimé de BHD sous la langue et l'humectait de salive avant de se l'injecter. Ce mésusage qui était quotidien, se compliquait parfois de fièvre à 39-40 °C, frissons et sueurs pendant 24 heures, correspondant à des bactériémies transitoires.

Bilan biologique :

- La numération formule sanguine : normale
- La vitesse de sédimentation (1<sup>ère</sup> h) : 49 mm
- Protéine C réactive : 11 mg/l
- Cytolyse hépatique (2\*N)
- Hypergammaglobulinémie polyclonale
- Sérologie : VIH + ; virus de hepatitis C (VHC +)

Les radiographies standard montraient un rétrolisthésis de L1 sur L2 et un aspect de **spondylodiscite** sur le même niveau, ceci a été confirmé par la résonance magnétique nucléaire.

La culture de la biopsie discale permettait d'isoler un **Enterobacter cloacae**.

La porte d'entrée dans ce cas était parentérale avec les pratiques à risque par le mésusage intraveineux de la BHD. Comme le patient était immunodéprimé (VIH, VHC), une colonisation oropharyngée par *Enterobacter cloacae* et une transmission salivo-portée ou manu-portée étaient probables.

Le patient a été mis sous antibiothérapie associant céfotaxime 3 g/j et ciprofloxacine 800 mg/j par voie IV pendant 15 jours, puis cotrimoxazole 3 cp/j et ciprofloxacine 1500 mg/j per os pour une durée de 3 mois au total. La douleur et le syndrome inflammatoire ont rapidement disparu avec une reprise de la marche à partir de la 3ème semaine sous couvert d'une immobilisation rachidienne.

En outre du risque d'infection virale par VHC, virus de hépatite B (VHB) et VIH qui sont très fréquentes chez les usagers de drogues intraveineuses y compris la BHD, on trouve qu'ils sont exposés aux infections bactériennes, en particulier ostéo-articulaires, associés à des bactériémies et induites par la persistance ou la rechute transitoire de pratiques d'injection à risque tels que : échange de matériel, réutilisation des aiguilles, des seringues, des cotons, risque manu-porté et/ou salivo-porté. [96]

## Cas clinique n°03

Paulo a 35 ans et vit en squat depuis 3 ans. Une quinzaine d'années de polytoxicomanie (héroïne, cocaïne, amphétamines, médicaments) suivie de plusieurs années d'usage de médicaments de substitution (méthadone, Temgésic®, Moscontin®, Skénan®), prescrits ou non. Il fait souvent référence au Temgésic®, « un produit miraculeux », dit-il.

Il lui a permis de franchir un pas significatif, de se refaire une santé, de retrouver un travail et de renouer avec sa famille, même s'il l'injectait. En 1995, il est incarcéré. le Subutex® remplace le Temgésic®. il se tourne vers le Subutex®. Épuisé, précarisé et en mauvaise santé hépatite C , VIH + , insuffisance cardiaque , passages à l'acte incontrôlés, confusion mentale, troubles de la mémoire, troubles du sommeil, abcès, etc.

Et depuis deux ans maintenant, plus rien ne va avec le Subutex® qu'il consomme comme « un bonbon », dit-il .

IL recherche un produit qui dynamise et procure un confort psychologique, ce qu'il trouve en associant Subutex® et Rohypnol®, parfois des amphétamines ou de la cocaïne. Après deux

années pourtant, sa situation n'en finit pas de se dégrader, selon lui à cause du Subutex®. Il ne peut cesser de l'injecter, ses veines sont dans un état alarmant. Pour Paulo, c'est un produit incontrôlable et traître : « comme on le sent pas, on en prend, on en prend et puis tout à coup on se rend compte qu'on est complètement accro mais c'est trop tard... » explique-t-il .

Il se sent pris au piège. Il n'arrive pas à prendre le comprimé par la bouche. Il a échoué dans sa tentative de sevrage, bien pire, pour lui, que celui de l'héroïne. Il en revient au Subutex® « par contrainte et désespoir ». Il refuse drogues, méthadone ou sulfate de morphine : « Je n'en peux plus, mon corps n'en peut plus ». Au fil des difficultés grandissantes à s'injecter, il décrit des états de manque quasi permanents, soulagés par des « cocktails explosifs » (alcool, amphétamines, benzodiazépines).

Paulo se dit au bout du rouleau, contraint d'arrêter le Subutex® car sa vie en dépend.

Lors de l'hospitalisation actuelle en France, paulo manifeste son désir d'arrêter la polyconsommation et d'avoir uniquement recours au Subutex® uniquement en sublinguale évitant ainsi tout mésusage avec une prise en charge de très longues durée.

Le principe qui sous-tend les traitements de substitution consiste, à partir de la prescription médicale d'un produit qui soulage le manque sans produire de sensations agréables et d'une prise en charge psychosociale adaptée, à offrir un cadre de vie sorti de l'illégalité pour permettre à la personne de réduire (voire d'arrêter) ses consommations de drogues et les risques associés, de s'occuper de sa santé et d'adopter un mode de vie moins déviant. [97]

## Conclusion

La buprénorphine est un agent sécuritaire et efficace pour la désintoxication en cas de dépendance aux opioïdes.

Il est recommandé de prescrire le traitement par la buprénorphine dans le cadre d'une prise en charge globale de la dépendance aux opioïdes. Elle est utilisée dans cette indication depuis peu en Algérie. Le grand intérêt thérapeutique de cette molécule réside dans sa capacité à calmer le manque chez les toxicomanes.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les effets liés au syndrome de sevrage (par exemple insomnie, céphalées, nausées), quant aux toxicités, elles étaient principalement d'ordres hépatiques, digestifs, cardio-vasculaires et neurologiques.

Le détournement de l'usage du médicament demeure fréquent, certains patients n'hésitant pas à cumuler les prescriptions ou à s'injecter un filtrat de comprimés. Ces toxicomanes qui n'ont pas renoncé à l'usage de la seringue et aux effets subjectifs des drogues par voie injectable vont jusqu'à s'injecter ce produit chaque jour avec un important retentissement somatique, psychique et social.

Suivant les données internationales, les cas de mésusage de ce médicament ne cessent d'augmenter. Cette consommation clandestine de buprénorphine détournée de son usage thérapeutique se pratique généralement dans le cadre d'une polytoxicomanie associant benzodiazépines, barbituriques, alcool, amphétamines et cocaïne. En Algérie, le mésusage concerne essentiellement la molécule princeps (SUBUTEX®), cette dernière est devenue parmi les drogues les plus consommées en Algérie par injection IV.

Ce mémoire avait pour ambition d'exposer les risques liés au mésusage de la buprénorphine et sa toxicité.

Grâce aux renseignements récoltés tout au long de la lecture des références sélectionnées lors de notre recherche bibliographique, nous avons tenté de caractériser au mieux le mésusage : mode d'administration inapproprié, mauvais dosage, fractionnement, irrégularité de la prise, polyconsommation de substances psychoactives, usage toxicomaniaque, ou encore polyprescription médical et revente/achat au marché noir. Quant aux risques pour la santé

résultant de cette action, ils sont nombreux et variés. Nous mentionnons les complications locales et notamment le syndrome de Popeye qui est caractéristique de ce mésusage, l'hépatotoxicité et le risque de contamination et des affections infectieuses.

La majorité des cas référencés de décès d'utilisateurs de buprénorphine sont survenus dans le contexte d'un mauvais usage de ce médicament, par voie intraveineuse ou en association avec des benzodiazépines, le risque de survenue d'une dépression respiratoire étant alors favorisé.

Nous avons présenté 3 cas cliniques d'intoxication suite à un mésusage de buprénorphine. En analysant ces cas, nous avons conclu que la voie d'administration la plus courante lors du mésusage de ce médicament est l'injection intraveineuse. Les cas cliniques de primo consommation de buprénorphine qui a évolué vers une pharmacodépendance prouvent ainsi les risques de ce médicament pour ses consommateurs.

En fin, le mésusage de la buprénorphine qui réduit la sécurité d'utilisation de ce médicament, ne remet pas en cause son efficacité lorsqu'il est pris correctement.

En Algérie, les autorités de santé ont mis en place diverses mesures pour faire face à ces risques de mésusage. Ces mesures comprennent notamment des conditions de prescription et de délivrance particulières et un suivi continu des patients.

L'implication judicieuse des pharmaciens d'officine permet d'optimiser la qualité de la prise en charge globale des patients sous buprénorphine et de limiter le mésusage de ce médicament.

## Bibliographie

- [1] Surdose d'opioïdes Organisation mondiale de la santé (OMS),2021.  
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>
- [2] Kintz.P, Buprénorphine.Toxicologie et pharmacologie médicolégales1998.P366-372.
- [3] Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprenorphine haut dosage Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) Octobre 2011 [https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/map-buprenorphine\\_octobre2011.pdf](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/map-buprenorphine_octobre2011.pdf)
- [4] Békaert.J, Podevin.G, Psychopathologie des mésusages du Subutex® : le syndrome de Popeye. L'Encéphale.Vol 41. N°03. 2015. P 229-237.
- [5] Yokell.M.A , Zaller.N.D , Green.T.C , Rich.J.D. Buprenorphine and buprenorphine /naloxone diversion, misuse, and illicit use: an international review. Curr drug abuse rev Vol 4. N°1. 2011. P 28-41.
- [6] Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie. Séminaire euro-méditerranéen sur le traitement de substitution aux opiacés dans le cadre d'une politique de réduction des risques. 21-22 Avril 2015, Alger. <https://rm.coe.int/seminaire-euro-mediterraneen-sur-le-traitement-de-substitution-aux-opi/168075f781>
- [7] L'Est républicain. Le Subutex ou les "injections" de la mort, 50 drogués décédés depuis janvier. 19 Août 2014  
[http://www.lestrepublikain.com/index.php?option=com\\_k2&view=item&id=15634:le-subutex-ou-les-%E2%80%9Cinjections%E2%80%9D-de-la-mort&Itemid=577](http://www.lestrepublikain.com/index.php?option=com_k2&view=item&id=15634:le-subutex-ou-les-%E2%80%9Cinjections%E2%80%9D-de-la-mort&Itemid=577)
- [8] Le marec.C , Histoire de l'opium médicinale: Du pavot aux alcaloïdes de l'opium. Douleurs. Vol 5. 2004. P 83-98.
- [9] Zouaber.N , Touati.S , Les addictions aux opiacés par voie intravineuse et l'hépatite C. Mémoire en vue d'obtention du diplôme de doctorat en Pharmacie. Université Saad Dahlab De Blida 1. 2019.P 17,20,21,30,49,50,58,74,91-99.
- [10] Amalou.A , Addiction aux opiacés et comorbidités psychiatriques.Thèse de doctorat en sciences médicales. Université Saad Dahlab De Blida 1. 2018. P 4-5-12-17-14-20
- [11] Semlali.H. Toxicomanie aux opiacés. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en Pharmacie. Université de Mohammed V de Rabat. 2021. P 7,8, 12, 30.140-150
- [12] Pépin.G , Dubourvieux.N , Chèze.M , Opiacés et Opioides: Usages, effets, dépistage, dosage. Revue Française des Laboratoires. N° 322.2000. P 41-45.
- [13] Catier.O , Roux.D , Plantes à alcaloïdes et groupes apparentés. Cahier du préparateur en pharmacie: Botanique Pharmacognosie Phytothérapie. 3<sup>ème</sup> édition. 2007. P 94-95
- [14] McAnally.H , Opioid biology and basic pharmacology, Specific drugs. Opioid dependence. 2018. P 24-31, 74-91.
- [15] Drugbank . 23 février 2022 <https://go.drugbank.com>

- [16] Rambeaud.A , Mésusage des médicaments contenant de la codéine et obtenus sans ordonnance: rôle du pharmacien d'officine. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en Pharmacie. Université de Bordeaux.2017. P 18.
- [17] Tressens.G , De l'héroïne aux traitements de substitutions aux opiacés (TSO). Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en Pharmacie.Université de Limoges. 2013. P 20-25
- [18] Aulanier.G , Cazin.J , Demoré.B , Dupuis.A , Fagnoni.P , Fernandez.C , Limat.S Traitement de la douleur. Pharmacie clinique et thérapeutique. 5<sup>ème</sup> édition. 2018. P 545-547.
- [19] Lullmann.H , Mohr.K , Ziegler.A , Opioides. Atlas de poche de pharmacologie. 2<sup>ème</sup> édition. 1998. P 208.
- [20] Calvino.B , La morphine,les systèmes opioïdes et la douleur.Douleurs.Vol 20.2019. P 63-77.
- [21] Al Yacoub.O.N , Awwad.H.O , Zhang.Y , .Kelly.M , Therapeutic potential of nociceptin/orphanin FQ peptide (NOP), receptor modulators for treatment of traumatic brain injury,traumatic stress, and their co-morbidities. Pharmacology and therapeutics. Vol 231. 2021.
- [22] Janvier.G , Maurette.P , Morphiniques: pharmacologies comparées.université de Bordeaux. 2012. P 14, 27.
- [23] Jouvenel.A , Tolérance et hyperalgésie induites par la morphine : caractérisation de l'interaction physiopathologique entre MOR et FLT3. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en Neurosciences. Université de Montpellier. 2020. P 51.
- [24] Calvino.B , L'hyperalgésie induite par les opioïdes. Douleurs. Vol 14. 2013. P 226-233.
- [25] Chevalier.C , Nguyen.A, Nougier.I , Villéger.P , Addiction avec opiacés: role du pharmacien. Actualités pharmaceutiques. Vol 54. 2014. P 17-21.
- [26] Pharmacomedicale,12 Novembre 2021. <https://pharmacomedicale.org/>
- [27] La Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MIDECA),2015. <https://www.drogues.gouv.fr/>
- [28] Eurofins Biomnis,Biologie médicale spécialisée,Paris 2013 <https://www.eurofins-biomnis.com/>
- [29] Catherine.C ,«"Le potentiel de dépendance de la buprénorphine : revue bibliographique "Science pharmaceutique 04 Avril 2016 P 47-140 <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01297335/document>
- [30] Magali.D , Héroïnomanie et traitements de substitution disponibles en officine "Sciences pharmaceutiques" 14 Décembre2015.P 64. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01297335/document>
- [31] RAIHAH.K , "Evaluation et developpement des parametres d'une methode d'analyse de la buprenorphine dans le sang "Mémoire de fin d'étude de l'obtention du diplôme de Master ,2016.P 12. <http://di.univ-blida.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/4039/1/Untitled.pdf>.

- [32] PubChem,01 juin 2005.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644073#section=Chemical-and-Physical-Properties>.
- [33] Drug Bank 13 mars 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00921>
- [34] Agence nationale de sécurité sanitaire des produits de santé (ANSM) .Comission Nationale des stupéfiants et des psychotropes .Compte-rendu de la 91ième réunion du 17 Février2011.Adopté à la réunion du 21 avril 2011
- [35] Gamme des médicaments subutex ,vidal  
<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/subutex-9850.html>
- [36] Informations hospitalière by ESTELLE YELOUASSI" 7 novembre 2021.  
[.https://www.informationhospitaliere.com/subutex-composition-posologie-et-mises-en-garde](https://www.informationhospitaliere.com/subutex-composition-posologie-et-mises-en-garde)
- [37] Datapharm.02 Octobre 2020 <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4093/smpc#gref>
- [38] Doctissimo. 21 Mars 2021, <https://www.doctissimo.fr/medicament-SUBUTEX.htm>
- [39] TOP SANTÉ, <https://www.topsante.com/medicaments/fiche/subutex-0-4-mg-comprime-sublingual-boite-de-7-27797>
- [40] Gamme des médicaments TEMGESIC,vidal  
<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/temgesic-10141.html>
- [41] Doctissimo.21 Mars 2021 <https://www.doctissimo.fr/medicament-TEMGESIC/3273081.htm>
- [42] Doctissimo 21 Mars 2021.<https://www.doctissimo.fr/medicament-TEMGESIC/3295295.htm>
- [43] Le figaro santé. <https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3295272-temgesic-0-2mg-cpr-sublingal-20>
- [44] Pharma'Net.13 octobre 2014. <https://www.pharmnet-dz.com/medic.aspx?id=2662>
- [45] Davis.M.P , Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. The journal of supportive oncology. 10, 209–219 (2012).  
<https://doi.org/10.1016/J.SUPONC.2012.05.002>
- [46] Fishman M..A , Kim P.S. Buprenorphine for Chronic Pain: a Systemic Review, Current Pain and Headache Reports, 83, 1-7 (2018).
- [47] Fudin.J , Gudin.J , Narrative.A , Pharmacological Review of Buprenorphine: A Unique Opioid for the Treatment of Chronic Pain. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11353028>
- [48] Shulman.M, Wai.J.M , Nunes.E , Buprenorphine Treatment for Opioid Use Disorder: An Overview, (2019)
- [49] Buprenorphine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online.  
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00921>
- [50] Zoorob.R , Kowalchuk.A , Mejia.M. de Grubb. Buprenorphine Therapy American Family Physician. Vol 97, N°05, 313-320. (2018)

- [51] Cisewski.D.H , Santos.C , Koyfman.M. Approach to buprenorphine use for opioid withdrawal treatment in the emergency setting, (2019)
- [52] Hale.M, Garofoli M, Raffa R.B, Benefit-risk analysis of buprenorphine for pain management. Journal of Pain Research. 14, (2021). <https://doi.org/10.2147/JPR.S305146>
- [53] Webster.L, Gudin.J , Raffa R.B , Kuchera.J , Rauck.R , Fudin.J , Adler.J , Mallick-Searle.T Understanding buprenorphine for use in chronic pain: Expert opinion. Pain Medicine (United States). 21, 714–723 (2020). <https://doi.org/10.1093/PM/PNZ356>
- [54] Chevalier.C, Nguyen.A, Approche globale du traitement de substitution aux opioïdes. Actualites Pharmaceutiques. 56, 23–30 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.07.005>
- [55] Buprenorphine-haut-dosage (BHD). <https://www.drogues-info-service.fr>
- [56] Carley J.A, Oesterle.T, Therapeutic approaches to opioid use disorder: What is the current standard of care? International Journal of General Medicine. 14, 2305–2311 (2021). <https://doi.org/10.2147/IJGM.S295461>
- [57] Benhamou.O.M, Lynch.S, Klepacz.L , 171 Buprenorphine – A Treatment for Psychic Pain and Suicidal Ideation ? CNS Spectrums. 25, (2020). <https://doi.org/10.1017/s1092852920000875>
- [58] Chappuy.M, Trojak.B , Nubukpo.B , Bachellier.J, Bendimerad.P , Brousse.G , Rolland.B Buprénorphine d'action prolongée : quelles perspectives pour la pratique clinique ? Therapies. (2020). <https://doi.org/10.1016/J.THERAP.2020.05.008>
- [59] Résumé des Caractéristiques du Produit « SUBUTEX » 2mg <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223085.htm>
- [60] Alcohol Withdrawal Delirium - MeSH - NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=delirium%20tremens>
- [61] BUPRENORPHINE BIOGARAN - VIDAL, <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/buprenorphine-biogaran-44156.html>
- [62] Buprenorphine Monograph for Professionals - Drugs.com, <https://www.drugs.com/monograph/buprenorphine.html#interactions>
- [63] Buprénorphine - Définition et Explications. Techno-Science.net <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Buprenorphine.html>
- [64] Elkader.A and Sproule.B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. Clin pharmacokinet. Vol 44. 2005. P 661-680.
- [65] Summary of product characteristics: BuTrans 5 mcg/h transdermal patch. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/124/smcp>
- [66] Summary of product characteristics: Sixmo 74.2 mg implant. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/13085/smcp>
- [67] Résumé des caractéristiques du produit: TEMGESIC 0,3 mg/ml, solution injectable. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62299972&typedoc=R>

- [68] VIGLTOX, intérêt de la naloxone dans les intoxications par la buprénorphine 2022 <http://vigiltox.cap-lyon.fr/revues/44/articles/217,»>
- [69] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM, Résumé des caractéristiques du produits, 03 Août 2018. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0324416.htm>
- [70] Base des données publiques des médicaments, 03Septembre <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- [71] CIRIMELE.V et L'LOHER.S, Annales de toxicologie Analytique, 29 novembre 2001.Vol 13, N°4, P260-264. <https://www.ata-journal.org/articles/ata/pdf/2001/04/ata20014p260.pdf>
- [72] BAUD.F, Étude expérimentale de l'interaction buprénorphine et benzodiazépines, Absence de toxicité respiratoire aiguë de la buprénorphine seule à forte dose chez l'animal. Octobre2022 .N°4, P 149-153. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/5970.pdf>
- [73] Institut National de Santé Public du Québec (INSPQ). Protocole de traitement de l'intoxication aiguë aux opioïdes, 4 Octobre 2012. <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique>
- [74] MIALON.A, BERNY.C , Contribution d'un laboratoire de toxicologie à la prise en charge des patients traités par la méthadone ou la buprénorphine, Laboratoire de Biochimie et Toxicologie,CHU Saint-Genis-Laval, France , Février 2006 <https://www.rvh-synergie.org/>
- [75] Alvarez.J-C. Le dépistage immunochimique des médicaments substitutifs de l'héroïne et autres opioïdes. Annales de Toxicologie Analytique. Vol.21.No1, 2009 P15- 16 <https://doi.org/10.1051/ata/2009033>
- [76] American Association for Clinical Chemistry. CDC's new opioid guidelines.January 2018. <https://www.aacc.org/publications/cln/cln-stat/2016/april/21/cdcs-newopioid-guidelines>
- [77] Cirimele.V, Kintz.P, Lohner.S, Ludes.B , Enzyme immunoassay Validation for the detection of buprenorphine in urine, ;Journal of Analytical Toxicology, Vol. 27, March 2003, P103-105.
- [78] Le Manuel msd version pour professionnels de la santé. Intoxication et sevrage des opiacés. Mai 2020.<https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-speciaux/drogues-et-substances-intoxicantes-a-usage-recreatif/intoxication-et-sevrage-des-opiacés>
- [79] Marton.D, Mésusage : définition, inventaire et analyse des données disponibles. Spécificité de la buprénorphine et mise en perspective avec les autres médicaments. Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine. Université de Bordeaux. 2016. P 51 - 55
- [80] Fédération addiction. Le Guide TSO « Pratiques professionnelles autour des traitements de substitution aux opiacés en CSAPA .Février 2012.<https://www.federationaddiction.fr/le-guide-tso-pratiques-professionnelles-autour-des-traitements-de-substitution-aux-opiaces-en-csapa/>
- [81] Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie. Séminaire euro-méditerranéen sur le traitement de substitution aux opiacés dans le cadre d'une politique de réduction des

risques. 21-22 Avril 2015, Alger. <https://rm.coe.int/seminaire-euro-mediterraneen-sur-le-traitement-de-substitution-aux-opi/168075f781>

[82] Yokell M.A, Zaller N.D, Green T.C, Rich J.D. Buprenorphine and buprenorphine /naloxone diversion, misuse, and illicit use: an international review. Curr drug abuse rev. Vol 4. N°1. 2011. P 28-41.

[83] Jarry.N, Les mésusages de la buprénorphine haut dosage. Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. Université de Limoges. 2005. P 61-72.

[84] Albengres.E, Pharmacodépendance. Encyclopédie Universalis [en ligne]. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/pharmacodependance/>

[85] Ministère des Solidarités et de la Santé (France). Mésusage, 13 Juin 2021 <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>

[86] Algérie presse service. Démantèlement d'un réseau de trafic de drogue et saisie d'une quantité importante de "Subutex" d'une valeur de 2 milliard de centimes.18 Mai 2017. <https://www.aps.dz/societe/57760-arrestation-de-54-individus-impliques-dans-des-affaires-d-homicide-volontaire>

[87] Becheikh.D , Ghachem.R , Zalila.H , Boussetta.A , Mésusage de la buprénorphine haut dosage, un phénomène émergent en Tunisie. Alcoologie et addictologie. Vol 30. N°1. 2008. P 25-28.

[88] Journal officiel de la république algérienne N° 83. 25 Décembre 2004. P 3. <https://www.joradp.dz/jo2000/2004/083/FP3.pdf>

[89] Journal officiel de la république algérienne N°36. 16 Mai 2021. P 36-38. <http://www.dsp-sidibelabbes.dz/images/PDF/Decret21196-Fr.pdf>

[90] Journal officiel de la république algérienne N°61. 11 Août 2021. P 26. [https://www.douane.gov.dz/IMG/pdf/arrete\\_interministeriel\\_du\\_2\\_moharram\\_1443\\_du\\_11\\_aout\\_2021.pdf](https://www.douane.gov.dz/IMG/pdf/arrete_interministeriel_du_2_moharram_1443_du_11_aout_2021.pdf)

[91] Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Algérie). Textes fondateurs. [https://onlcdt.mjustice.dz/onlcdt\\_fr/?p=textes](https://onlcdt.mjustice.dz/onlcdt_fr/?p=textes)

[92] L'Est républicain .Le Subutex ou les "injections" de la mort, 50 drogués décédés depuis janvier. 19 Août 2014 [http://www.lestpublicain.com/index.php?option=com\\_k2&view=item&id=15634:le-subutex-ou-les-%E2%80%9Cinjections%E2%80%9D-de-la-mort&Itemid=577](http://www.lestpublicain.com/index.php?option=com_k2&view=item&id=15634:le-subutex-ou-les-%E2%80%9Cinjections%E2%80%9D-de-la-mort&Itemid=577)

[93] Dufau.M , Le mésusage de la prégabaline chez les toxicomanes.Sciences du Vivant 9 Février 2021 P 75-77.

[94] Fabresse N .Traitement des intoxications. Étude de deux approches : un système d'épuration extra-rénal de type MARS et un antidote de type Fab anti-colchicine.2020 Vol. P 6.

[95] Békaert.J, Podevin.G, Psychopathologie des mésusages du Subutex, Service d'addictologie, hôpital maritime de Zuydcoote, France Vol 41. N°09, Juin 2015, P 229-237.

- [96] Etchepare.F, Coutaux.A, Edel.Y, Bourgeois.P, Service rhumatologie, service de santé publique, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris. Presse Med. Vol 34. N°10. 2005. P 725-727.
- [97] Guichard .A, Richard.L, Bordeur.J, rapports des usages au Subutex de la reconquête de l'autonomie à la spirale de l'échec dans sciences sociales et santé.2006. Vol 24. P 5- 43

## Résumé

Il a récemment été connu pour se propager largement aux "substituts opioïdes", médicaments utilisés pour traiter la dépendance aux opioïdes. Mais ils ont rapidement été distribués à des fins non médicales jusqu'à ce que beaucoup de ceux qui y ont trouvé refuge deviennent dépendants, comme solution de rechange à ces stupéfiants.

Parmi ces médicaments, nous trouvons buprénorphine, un opioïde semi-synthétique, utilisé avec de petites doses dans le soulagement de la douleur tandis que de grandes doses de celui-ci sont utilisées dans le traitement de la dépendance aux opioïdes dans un programme de traitement complet qui comprend également une thérapie comportementale et des conseils médicaux. En fait, il agit pour prévenir les symptômes de sevrage

Le mauvais usage de la buprénorphine est devenu un danger pour de nombreux utilisateurs, avec des études montrant qu'il est devenu l'une des substances les plus consommées au monde.

10 à 20 % des patients recevant un traitement par buprénorphine l'injectent par voie intraveineuse, ils contribuent également à fournir aux gangs de trafic de drogue des quantités importantes de médicaments.

L'Algérie n'est pas à l'abri de ce phénomène. Ces dernières années, il a enregistré une forte demande pour l'utilisation d'injections intraveineuses de buprénorphine, représentant 10% de tous les patients sous traitement, en plus de sa contrebande et de l'utilisation par les toxicomanes.

Dans ce travail de thèse, nous avons mis en évidence les caractéristiques de ce médicament, son usage abusif par les toxicomanes et les risques sanitaires liés à ce mésusage. Nous avons également mis l'accent sur le rôle crucial du pharmacien dans la lutte contre ce phénomène.

**Mots clés :** Buprénorphine, dépendance, mésusage, risques, lutte.

## مُلخَص

عرفت الأونة الأخيرة انتشاراً واسعاً لـ "بدائل الأفيونات" وهي عبارة عن أدوية تستخدم في علاج إدمان المواد الأفيونية. لكن سرعان ما تمّ تداولها لأغراض غير طبيّة حتى صار العديد من الأشخاص الذين يلجئون إليها يقومون بإدمانها، كبديل عن تلك المواد المخدرة.

من بين هذه العقاقير نجد البوبرينورفين، وهو مادة أفيونية نصف مصنّعة، يستخدم بجرعاتٍ صغيرة في تسكين الآلام بينما تستخدم الجرعات الكبيرة منه في علاج إدمان الأفيونات ضمن برنامج علاجي كامل يشمل أيضاً العلاج السلوكي والمشورة الطبيّة، حيث يعمل على منع الأعراض الانسحابية عند التوقف عن تناول المواد الأفيونية.

إنّ سوء استخدام البوبرينورفين بات يشكّل خطراً لدى العديد من المتعاطين، إذ أوضحت الدّراسات أنه أصبح من أكثر المواد المخدرة استهلاكاً في العالم.

10-20 % من المرضى الذين يخضعون لعلاج البوبرينورفين يقومون بحقنه وريدياً، كما يساهمون في تموين العصابات المروّجة للمخدّرات بكميّات معتبرة من الدواء.

الجزائر ليست مستثناة من هذه الظاهرة، حيث سجّلت في السّنوات الأخيرة رواجاً كبيراً لاستعمال حقن وريديّة من البوبرينورفين بنسبة 10% من مجموع المرضى تحت العلاج، بالإضافة إلى تهريبه واستعماله من طرف المدمنين على المخدّرات.

في هذه الأطروحة سوف نسلّط الضّوء على خصائص هذا العقّار، سوء استخدامه من طرف المدمنين على المخدّرات والمخاطر الصحيّة المترتّبة عن سوء الاستخدام. كما نبيّن دور الصّيدلي في مكافحة هذه الظّاهرة.

**الكلمات المفتاحيّة:** بوبرينورفين، إدمان، سوء استخدام، مخاطر، محاربة.

## Abstract

The last few years have witnessed a wide spread of "opiate alternatives ", which are medicines used in the treatment of opiate addiction.

Soon they were traded for non-medical purposes. Many people who take them became addicted and started using them as an alternative to narcotics.

Among these drugs, we find buprenorphine, a semi-synthetic opioid, used in small doses to relieve pain, while large doses of it are used to treat opiate addiction within a complete treatment program that also includes behavioural therapy and medical advice , as it works to prevent withdrawal symptoms when stop taking opiate substances .

The misuse of buprenorphine has become a life threatening to many users. As studies have shown that it has become one of the most consumed narcotic substances in the world.

10-20% of patients who undergo buprenorphine treatment inject it intravenously, and they contribute to supplying drug-promoting gangs with significant quantities of medicine.

Algeria is not exempt from this phenomenon, as it has recorded in recent years a great boom in the use of intravenous injections of buprenorphine by 10% of the total patients under treatment, in addition to its smuggling and use by drug addicts.

In this thesis, we will shed light on the properties of this drug, its misuse by drug addicts and the resulting health risks of misuse, as well as the role of the pharmacist in combating this phenomenon.

**Keywords:** Buprenorphine, addiction, misuse, risks, fights.

Hadjersi Nassima

nassimahadjersi@gmail.com

Zian Ikhlas

ikhlas.zian98@gmail.com

Amira Hadjali

mirahadjali334@gmail.com

## **Résumé**

Il a récemment été connu pour se propager largement aux "substituts opioïdes", médicaments utilisés pour traiter la dépendance aux opioïdes. Mais ils ont rapidement été distribués à des fins non médicales jusqu'à ce que beaucoup de ceux qui y ont trouvé refuge deviennent dépendants, comme solution de rechange à ces stupéfiants.

Parmi ces médicaments, nous trouvons buprénorphine, un opioïde semi-synthétique, utilisé avec de petites doses dans le soulagement de la douleur tandis que de grandes doses de celui-ci sont utilisées dans le traitement de la dépendance aux opioïdes dans un programme de traitement complet qui comprend également une thérapie comportementale et des conseils médicaux. En fait, il agit pour prévenir les symptômes de sevrage

Le mauvais usage de la buprénorphine est devenu un danger pour de nombreux utilisateurs, avec des études montrant qu'il est devenu l'une des substances les plus consommées au monde.

10 à 20 % des patients recevant un traitement par buprénorphine l'injectent par voie intraveineuse, ils contribuent également à fournir aux gangs de trafic de drogue des quantités importantes de médicaments.

L'Algérie n'est pas à l'abri de ce phénomène. Ces dernières années, il a enregistré une forte demande pour l'utilisation d'injections intraveineuses de buprénorphine, représentant 10% de tous les patients sous traitement, en plus de sa contrebande et de l'utilisation par les toxicomanes.

Dans ce travail de thèse, nous avons mis en évidence les caractéristiques de ce médicament, son usage abusif par les toxicomanes et les risques sanitaires liés à ce mésusage. Nous avons également mis l'accent sur le rôle crucial du pharmacien dans la lutte contre ce phénomène.

**Mots clés :** Buprénorphine, dépendance, mésusage, risques, lutte.