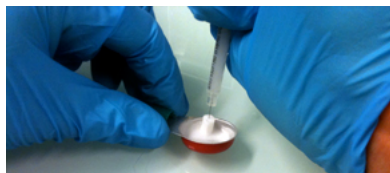


DOSAGE DES SERINGUES DE BUPRENORPHINE ET DE SULFATE DE MORPHINE



Dr Nicolas AUTHIER, Dr Damien RICHARD

Centre Addictovigilance Auvergne / Consultation Pharmacodépendance

UMR INSERM 1107, Faculté de Médecine

CHU Clermont-Fd

nauthier@chu-clermontferrand.fr

Congrès TDO 3 – Genève 18-19 octobre 2012

INTRODUCTION



- **Pas de données dans la littérature**
- Voie intraveineuse = 2^{ème} voie de mésusage drogues
- Voie intraveineuse = 1^{ère} voie de mésusage des médicaments
- 2 médicaments opioïdes concernés (OPPIDUM 2010)
 - Buprénorphine : 60,5%
 - Sulfate de morphine : 27%
- Prévalence de l'injection par molécule ?

– **Buprénorphine haut dosage** (OPPIDUM 2010)

Sous protocole :

SUBUTEX → 5 à 11 %

Hors protocole (91) :

→ 25 %

– **Sulfate de morphine** (OPPIDUM 2010) : 75%

HYPOTHESE PRINCIPAL



Moins de 100% de la buprénorphine et de la morphine contenues dans un comprimé ou une gélule sera retrouvée dans une seringue de « shoot »

OBJECTIF PRINCIPAL

- Evaluer quantitativement la présence de buprénorphine ou morphine dans une seringue de shoot préparée expérimentalement

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Effet Filtres
- Différence Générique / Princeps
- Effet chauffage
- Effet dosage unitaire



MATERIELS & METHODES



• PREPARATION DES SERINGUES :

BHD SUBUTEX
2 – 8 mg

BHD Générique
2 – 4 – 8 mg



SKENAN LP
100 – 200 mg

1 ou 2 ml
eau pli



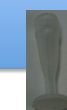
Stericup



Dissolution
avec ou
sans
chauffage



½ filtre
cigarette



Sterifilt



Filtre
Stéribox



MATERIELS & METHODES



• MISE AU POINT DOSAGE :

LC / HRMS (orbitrap®)

- Technique sensible (2 ng/ml)
- Technique spécifique



RESULTATS BHD : % « extraction »

DOSAGE	MEDICAMENT	Nb seringues	Filtre Stéribox	Filtre cigarette	Stérifilt
2 mg	SUBUTEX	3	29% (CV=45%)	21% (CV=7%)	48% (CV=40%)
	GENERIQUE	3	35% (CV=10%)	38% (CV=10%)	37% (CV=35%)
4 mg	SUBUTEX (1/2)	3	52% (CV=50%)	58% (CV=70%)	45% (CV=37%)
	GENERIQUE	3	40% (CV=37%)	66% (CV=40%)	34% (CV=12%)
8 mg	SUBUTEX	3	43% (CV=28%)	46% (CV=51%)	41% (CV=64%)
	GENERIQUE	3	43% (CV=26%)	62% (CV=10%)	58% (CV=7%)



RESULTATS : mg de BHD dans seringue

DOSAGE	MEDICAMENT	Nb seringues	Filtre Stéribox	Filtre cigarette	Stérifilt
2 mg	SUBUTEX	3	0,6 mg	0,4 mg	1 mg
	GENERIQUE	3	0,7 mg	0,8 mg	0,8 mg
8 mg	SUBUTEX	3	3,4 mg	3,7mg	3,3 mg
	GENERIQUE	3	3,4 mg	4,9 mg	4,6 mg



RESULTATS Morphine : % « extraction »

Dosage SKENAN	Nb seringues / filtre	Filtre Stéribox	Filtre cigarette	Stérifilt
100mg Chauffée	5	69% CV(%)=22,84	55% CV(%)=21,15	42% CV(%)=23,33
100mg Non Chauffée	5	49% CV(%)=5,65	44% CV(%)=31,11	45% CV(%)=18,01
200mg Chauffée	5	46% CV(%)= 7,83	49% CV(%)=9,02	49% CV(%)=12,52
200mg Non Chauffée	5	20% CV(%)=10,68	21% CV(%)=17,55	16% CV(%)=26,35



RESULTATS : mg morphine dans seringue

DOSAGE	CHauffage	Nb seringues	Filtre Stéribox	Filtre cigarette	Stérifilt
100 mg	OUI	5	69 mg	55 mg	42 mg
	NON	5	49 mg	44 mg	45 mg
200 mg	OUI	5	92 mg	98 mg	98 mg
	NON	5	40 mg	42 mg	32 mg



DISCUSSION



- % « extraction » moyen BHD :

44 %

SUBUTEX : 42 % (NS) BHD GNR : 46 %

- % « extraction » moyen MORPHINE :

41 %

Chauffée : 51 % (S) Non chauffée : 32 %

DISCUSSION



• BIAIS MODE OPÉRATOIRE : VOLUME

Existe chez l'utilisateur et en laboratoire

↔ propriétés physico-chimiques de BHD :

Hydrosolubilité :

BHD : 17 mg /ml (sans excipient)

Morphine : 65 mg / ml (sans excipient)

➔ volume d'injection (1 ou 2 ml) trop faible

DISCUSSION



• BIAIS MODE OPÉRATOIRE : CHAUFFAGE

- morphine : augmente sa solubilité
- excipients : diminue viscosité de la solution

Ethyl cellulose

laurisulfate de sodium

DISCUSSION



• OU SE TROUVE LA BUPRENORPHINE ?

Exemple BHD / 4 mg / Filtre stéribox :

Extraction (seringue) = 51%

FILTRE + 1ml eau ppi

8%

0,3 mg

CUP + 1ml eau ppi

2%

0,1 mg

DISCUSSION



• OU SE TROUVE LA MORPHINE ?

Exemple MORPHINE / 200 mg / chauffée / Filtre cig. :

Extraction (seringue) = 49 %

FILTRE + 2 ml eau ppi
9,5 % / 19 mg

CUP + 2 ml eau ppi
16 % / 32 mg

CONCLUSIONS



→ ESTIMATION DE L'EXPOSITION REELLE EN BHD ET MORPHINE CHEZ LES INJECTEURS

Ex : Subutex 16 mg / jour intraveineux ⇔ **7 mg** (43%)
Subutex 16 mg/jour subling. ⇔ **4,8 mg** (30%)

→ SUR-EXPOSITION BHD / morphine chez injecteurs vs sublingual

Mésusage intraveineux peut être une forme de compensation d'un sous-dosage SOUS-DOSAGE (pour la BHD)

→ Remet en cause fausses croyances sur modalités préparation d'une seringue (filtres, chauffage, générique/princeps, ...)

→ 1^{ère} ETAPE POUR UN PROGRAMME DE RECHERCHE SUR LA SUBSTITUTION INJECTABLE PAR BHD ou MORPHINE

CONCLUSIONS

Remerciements : Nicolas (AIDES 63), Fabienne (SATIS), Angela (ERASMUS) et Dr Frédéric Libert.

Retrouvez les résultats de cette étude sur le site :



RESULTATS : mg de BHD dans seringue

DOSAGE	MEDICAMENT	Nb seringues	Filtre Stéribox	Filtre cigarette	Stérifilt
4 mg	SUBUTEX (1/2)	3	2 mg	2,3 mg	1,8 mg
	GENERIQUE	3	1,6 mg	2,6 mg	1,4 mg