

Resumo: O Centro Médico de Marmottan, desenvolveu uma actividade de consulta e de toma de Buprenorfina em altas doses (BHD), tratamento comercializado em grande escala em França desde 1996 como indicação de substituição. São desenvolvidas a experiência do centro no que diz respeito às modalidades de prescrição e toma deste novo tratamento, o seu uso indevido, suas consequências e a desabitação de BHD. São discutidos os perfis de utilização mais frequentes da BHD ilustrados pela análise de prescrição a 306 pacientes durante um ano.

Palavras-chave: BHD (Buprenorfina de Alta Dosagem); Contrato; Efeitos secundários; Opiáceos; Farmacodpendência; desabitação; Subutex®; Uso indevido.

Résumé: Le centre médical Marmottan a développé une activité de consultation et de délivrance de buprénorphine haut dosage (BHD), traitement commercialisé à grande échelle en France depuis 1996 dans une indication de substitution. L'expérience du centre concernant les modalités de prescription et de délivrance de ce nouveau traitement, son mésusage et ses conséquences et le sevrage de BHD sont développés. Illustrés par l'analyse de prescriptions à 306 patients sur une année, les profils d'utilisation les plus fréquents de la BHD sont discutés

Mots clé: BHD (Buprénorphine Haut Dosage); Contrat; Effets secondaires; Opiacés; Pharmacodépendance; Sevrage; Subutex®; Usage détourné.

Abstract: Marmottan's Medical Centre developed an activity of consultation and taking of Buprenorfine in high dosage (BHD). This medicine is commercialised in France in a large scale since 1996 as substitution treatment.

In this paper the experience of the centre in what concerns the prescription and taking modalities of this new treatment, its misuse, consequences and withdrawal are studied. The most frequent use profiles of BHD illustrated by the analyses of prescription to 306 patients during a year are discussed.

Keywords: BHD (Buprenorfine High Dosage); Contract; Secondary effects; Opioids; Pharmacodpendence; Withdrawal; Subutex®; Misuse.

Buprénorphine Haut Dosage (Subutex®): intérêts et limites à partir de l'expérience du Centre Médical Marmottan

Mario Blaise, Michel Hautefeuille, Marc Valleur

Introduction

Le centre Médical Marmottan, créé il y a trente ans par le Professeur Claude Olievenstein et dirigé par le Dr Marc Valleur depuis avril 2000, est une structure publique de soins pour toxicomanes ouverte à toute personne concernée par des problèmes d'usage de produits licites ou illicites ou d'autres formes de dépendance.

Il est actuellement structuré en quatre pôles:

- un lieu d'accueil d'orientation et de consultation pour les usagers et leur entourage
- une unité spécifique d'hospitalisation
- une consultation de médecine générale
- un pôle recherche-formation étayé par un service de documentation

C'est à partir du pôle d'accueil que sont prises les décisions d'orientations ou de soins, ambulatoires ou hospitaliers, qu'il s'agisse de périodes d'observation ou de pause, de sevrages, de traitement de substitution, de suivi médical, psychologique, social.

Dans ces différents pôles, travaille l'équipe constituée d'accueillants, de secrétaires, de médecins psychiatres et généralistes, d'infirmiers et de cadres infirmiers, d'assistantes sociales, de psychologues, d'une documentaliste et d'intervenants réguliers pour des activités diverses (relaxation, massage, peinture, musique).

Cet article rend compte de la pratique du centre dans l'utilisation de la Buprénorphine haut dosage (BHD) produit disponible en France depuis février 1996, sous le nom commercial de Subutex®.

Cette présentation renvoie à deux particularités:

- la première tient au fait que la France est le seul pays où la méthadone n'est pas la principal produit de substitution aux opiacés (OFDT, 2000). Des considérations économiques, stratégiques et politiques sont à l'origine de ce choix de substitution par BHD accessible en médecine de ville

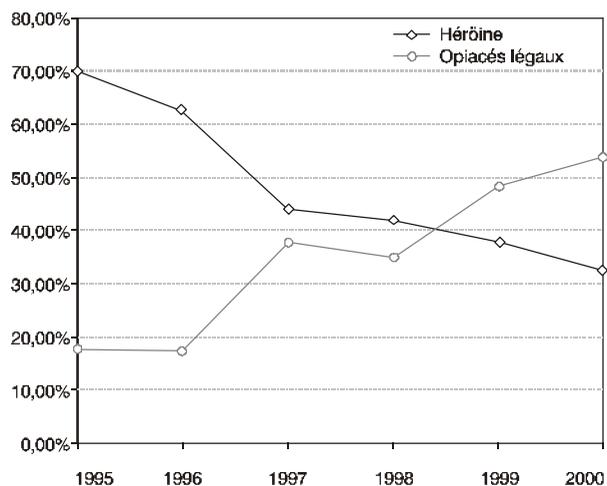
et pouvant être prescrit par tous les prescripteurs. La France est ainsi le premier pays où fut organisée une substitution par BHD à grande échelle.

- la seconde tient au fonctionnement du Centre Médical Marmottan qui a cherché à intégrer le Subutex® comme un outil supplémentaire sans le considérer avec un statut particulier, et à offrir aux patients demandeurs de BHD les prestations de l'institution.

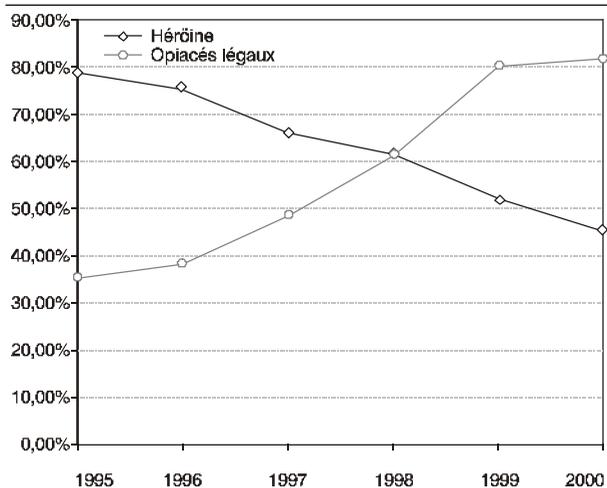
1. Marmottan: evolution des demandes

Depuis la mise sur le marché de la BHD, le type de produits consommés par les patients du Centre Médical Marmottan a évolué, la BHD détrônant peu à peu l'héroïne.

Produits Principaux

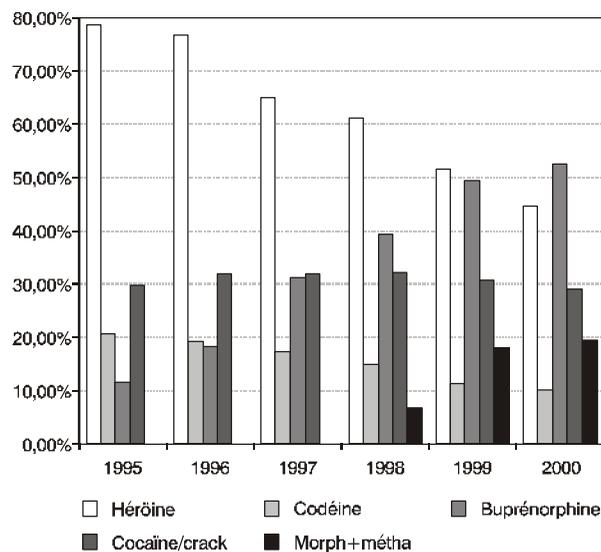


Produits Utilisés

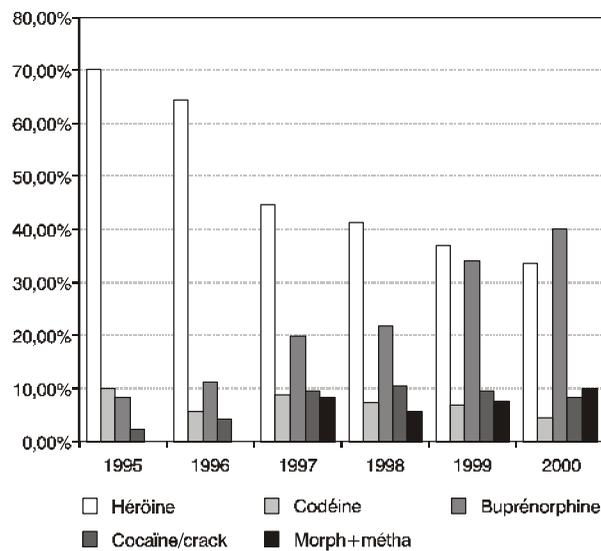


Au niveau des consommations, nous distinguons "produit principal" qui correspond à celui dont les patients s'estiment dépendants et dont ils veulent se sevrer, des "produits utilisés" qui correspondent à ceux qui donnent lieu à des abus ou des dépendances en association avec le produit principal.

Produits Utilisés



Produits Principaux



En 1995, les personnes venues consultées à Marmottan étaient très majoritairement héroïnomanes: 70% déclaraient consommer en produit principal de l'héroïne, 13.6% seulement d'autres opiacés (Cette catégorie recouvrant essentiellement la codéine, le dextropropoxyphène (Antalvic®) et la Buprénorphine).

De même, les demandes d'hospitalisation pour sevrage concernaient essentiellement la dépendance à l'héroïne (74.82% d'héroïne en produit principal, 11.56% de codéine et 7.82% d'opiacés prescrits comprenant buprénorphine, sulfate de morphine, méthadone). La cocaïne et le crack représentaient 24.41% des produits consommés.

Les chiffres de l'année 2000 viennent nettement confirmer l'évolution spectaculaire notée depuis 1995 à savoir une diminution progressive de l'héroïne et l'augmentation en miroir de la Buprénorphine comme produit principal et comme produit utilisé. En 2000, la buprénorphine vient en tête comme produit utilisé (53%) et comme produit principal (40%). L'ensemble des "opiacés légaux" représente plus de 54% des produits principaux (buprénorphine 40%, sulfate de morphine 6%, codéine 4.5%, méthadone 4%) et plus de 82% des produits utilisés (buprénorphine 53%, sulfate de morphine 13%, codéine 10%, méthadone 6%).

L'évolution dans la consommation des opiacés notée au centre Marmottan est représentative de ce qui s'est passé au niveau national en France (THIRION *et al.*, 2001). Le développement à grande échelle de la prescription des produits de substitution a abouti, au cours des dernières années, à une mutation profonde du profil classique de l'héroïnomanes. On assiste aujourd'hui à l'apparition d'un profil hybride mêlant à la fois consommation d'héroïne et prise de produits de substitution (OFDT, 1999).

Ces changements dans les consommations ont entraîné des changements dans les demandes des patients.

Les patients ont cherché à avoir plus d'informations sur le Subutex®, non seulement au niveau des effets et du mode d'utilisation mais également à un niveau plus politique sur les raisons du choix de ce mode de substitution.

De nombreux patients découvraient avec stupéfaction, et cela continue encore aujourd'hui, que ce nouveau médicament était en fait un opiacé et que l'on pouvait en être dépendant. Ils découvraient qu'ils pouvaient se défouler avec ce produit et qu'ils pouvaient avoir besoin d'hospitalisations pour s'en sevrer à d'autres moments.

C'est ainsi qu'au bout de quelques années d'une politique de santé qui a favorisé la diffusion massive des traitements ainsi que des produits de substitution, en particulier de la BHD, le nombre d'hospitalisations pour sevrage se maintient. Seulement les patients viennent décrocher majoritairement de la BHD plutôt que de l'héroïne.

Les pratiques cliniques du Centre Médical Marmottan se sont adaptées et modifiées. L'équipe a dû apprendre à manier ce nouvel outil que représentait le Subutex. A l'hospitalisation, l'équipe s'est plus intéressée aux spécificités du sevrage de BHD tant au niveau symptomatologique qu'au niveau thérapeutique. A l'accueil, un travail important d'information et d'orientation par rapport au Subutex® s'est progressivement organisé.

Nous nous sommes attardés sur les aspects principaux de l'expérience du traitement par BHD à Marmottan, la délivrance de manière anonyme et gratuite de la BHD, le mésusage et ses conséquences, ainsi que le sevrage de BHD. Bien entendu, ces aspects très loin d'être séparés voire opposés sont en fait les aspects d'une même expérience que seule la différence au niveau temporel peut faire apparaître comme distincts.

2. Délivrance anonyme et gratuite de BHD

Il s'est développé à partir de 1997, une activité de consultation et de délivrance de BHD qui progressivement a pris de l'ampleur.

Il faut noter qu'initialement, la délivrance de BHD a été conçue comme une expérience, qui pouvait s'arrêter si elle s'avérait négative. Il s'agissait de délivrance ponctuelles, ("dépannages"), avec l'idée que la poursuite éventuelle de prescription pouvait se faire en médecine de ville. Il est très rapidement apparu que la BHD pouvait être utilisée, au même titre que d'autres traitements, comme un outil supplémentaire dans le cadre thérapeutique général de l'institution. Ceci a entraîné une augmentation de délivrance de BHD, et la création de ce qui apparaît comme un "nouveau pôle" de l'établissement.

Pour l'année 2000, cette activité a concerné une file active importante de 660 patients sur les 1492 suivis. Elle a conduit à remanier le fonctionnement institutionnel, notamment en redéployant vers l'accueil une partie du temps infirmier, jusque là très centré sur l'hospitalisation.

2.1. Modalités et conditions de délivrance de la BHD

2.1.1. Modalités et conditions préalables:

Ce "service" de délivrance de BHD est anonyme et gratuit. Il s'effectue directement de la main à la main, sans ordonnance comme d'autre traitement dans l'institution pour une durée déterminée avec le patient (délivrance du traitement par le médecin prescripteur en général, parfois par un infirmier). Cette délivrance directe est particulièrement intéressante puisque différente du cadre de prescription habituel qui prévoit la prescription sur ordonnance par un médecin généraliste et la délivrance par un pharmacien souvent laissé au choix du patient.

Il peut se faire dès la première consultation si la situation de santé du patient le permet et s'il s'engage à respecter un contrat verbal basé sur le respect de l'institution (l'absence de violence verbale ou physique; l'absence de consommation ou de revente de produits dans l'institution), et certaines règles de fonctionnement pratiques telle que la nécessité de voir toujours le même médecin et de venir sur ses plages horaires.

Il est explicité d'emblée que le médecin prescripteur peut à tout moment du suivi décider d'interrompre le traitement voire le suivi si certaines conditions ne sont pas respectées. Il paraît tout à fait important comme le souligne P. LeFerrand que la prescription de Subutex® n'évacue pas le médecin et le patient en tant que sujets de la relation thérapeutique pour éviter la dérive vers une "automédication avec aval médical" (LE FERRAND, 1999). Le traitement n'est pas forcément un dû et la majorité des patients le comprennent aisément. Certaines demandes ambiguës ne se renouvellent pas d'elles-mêmes ou peu de fois devant l'explicitation du cadre de prescription. Parfois cela est plus difficile et source de violence et de passage à l'acte.

Ces situations de violence liées notamment aux troubles de la personnalité ou psychiatriques des patients surviennent souvent autour de failles ou d'ambiguïtés institutionnelles. (par exemple promesse au patient par une autre institution qu'il lui sera délivré du Subutex, contrat rapidement explicité, poursuite de la délivrance trop longtemps alors que le mésusage est visible mais non abordé)

2.1.2. Règles de prescription de la BHD:

Certaines conditions, liées aux propriétés de la molécule

délivrée, sont pris en compte: le traitement est délivré chez des patients ayant une pharmacodépendance aux opiacés. Aucun contrôle urinaire n'est effectué, un entretien ciblé est suffisant. Les propriétés pharmacologiques de la buprénorphine garantissent un faible risque de surdose en dehors de certains cas de mésusage.

La délivrance du traitement est refusé en cas de contre-indications ou de mésusages.

La BHD est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la buprénorphine, d'insuffisance respiratoire ou hépatique sévères, et chez les enfants de moins de quinze ans. Le traitement n'est pas délivré si la personne est déjà trop intoxiquée (alcool, benzodiazépines, opiacés ou autres substances). De même, s'il apparaît que le risque de mésusage est grand la délivrance est refusée, en particulier en cas d'utilisation intraveineuse.

La détermination de la dose prescrite se fait en concertation avec le patient. Il n'existe pas d'équivalence bien précise entre la dose d'héroïne consommée et la dose de BHD à prescrire, tant il existe de variabilité dans la concentration en produit actif dans l'héroïne de rue. Les posologies initiales sont fréquemment entre 6 et 8 mg, adaptée en fonction de la sévérité de la dépendance et de l'expérience souvent déjà acquise des patients vis à vis du Subutex®.

Par rapport à la méthadone, 4 à 6 mg de Buprénorphine sont à peu près l'équivalent de 20 mg de méthadone dans les études comparatives des deux produits (SCHOTTENFELD *et al.*, 1997 ; JOHNSON *et al.*, 2000)

La détermination de la durée de délivrance se fait également en concertation avec le patient. Légalement la durée maximum de prescription autorisée est de 28 jours avec recommandation de fractionner la délivrance pour des durées d'une semaine. Il est souvent intéressant de limiter la délivrance à quelques jours surtout en début de traitement. Si la situation le demande, en accord avec le patient, la délivrance peut être journalière avec prise du traitement devant un soignant.

L'entretien autour de la prescription de BHD a non seulement pour but de déterminer les modalités pratiques avec le patient de la délivrance du traitement, mais il a aussi une importance capitale dans l'information et la prévention sur ce traitement aux propriétés pharmacologiques d'agoniste partiel complexes. Il est nécessaire de prévenir que la

prise de BHD n'est recommandée qu'à distance de la prise d'autres opiacés quand apparaissent les premiers signes de sevrage. Il est indispensable d'informer des risques du mésusage en particulier de l'injection intraveineuse et de l'association à d'autres produits.

2.2. Étude des prescriptions sur 306 nouveaux patients ayant reçu du subutex EN 2000

L'objectif de cette étude de prescriptions est d'essayer d'objectiver les pratiques d'utilisation de la BHD au centre Marmottan, sachant que ces pratiques sont le reflet de la demande des patients. L'étude a porté sur 306 patients venus pour la première fois au centre Marmottan entre le 1er janvier et le 31 décembre 2000, sur une file active totale pour le Subutex® de 660 patients..

2.2.1. Population

Les caractéristiques socio-économiques et médicales de 250 patients sur les 306 étaient utilisables.

Sexe ratio - age

41 femmes pour 209 hommes, soit 1 femme pour 5 hommes

moyenne d'âge: 31.8 ans (32.2 ans pour les hommes; 29.6 ans pour les femmes)

Situation socioprofessionnelle

- Statut marital: 56.8% sont célibataires.
- Situation professionnelle: 51.7% déclarent avoir une activité continue ou intermittente
- Logement: 42.1% ont un logement indépendant; 18.5% sont à l'hôtel ou dans un foyer; 16.8% vivent chez les parents ou dans la famille; 11.8% sont SDF ou squattent; 10.7% vivent chez un tiers.
- Couverture sociale: 17.5% n'ont aucune protection sociale, 3.8% sont sortant de prison.

Produits consommés

Il s'agit des produits consommés par les patients avant l'initiation du traitement: 50.4% consomment du Subutex® en produit principal, 40.7% de l'héroïne. Les consommateurs de Subutex® consomment également de manière très majoritaire de l'héroïne en second produit. En cas de consommation de plusieurs produits, la cocaïne et le crack sont fréquemment consommés (27.5%).

Au moins 30 % déclarent utiliser la voie IV.

Statut sérologique

Parmi les renseignements obtenus, 6.9% ont une sérologie positive au VIH, 34.8% une sérologie positive au virus de l'hépatite C, et 4.9% une sérologie positive au virus de l'hépatite B.

La population étudiée de nouveaux patients recevant un traitement par Subutex est caractérisée par une prédominance masculine, un âge moyen supérieur à 30 ans, une situation socioprofessionnelle précaire. La moitié des patients déclarait être déjà dépendants de la BHD à leur première consultation.

Notons que le recours à un centre spécialisé intervient après une période assez longue de toxicomanie et que la clientèle, d'une façon générale, y est plus lourde, tant sur le plan psychopathologique qu'au niveau des problèmes socioculturels qu'en médecine de ville.

2.2.2. Analyse des prescriptions:

L'analyse des prescriptions a porté essentiellement sur trois points: la posologie, la durée de prescription et la durée du suivi. Tous ces renseignements ont été obtenus à partir de l'étude des prescriptions aux 306 patients, soit un total de 3020 prescriptions.

Quatre sous groupes ont été distingués en fonction du nombre de prescription par patients:

- 74 patients ont reçu une prescription unique, soit 24.2%.
- 92 patients ont reçu de 2 à 6 prescriptions, soit 30.1%.
- 75 patients ont reçu de 7 à 15 prescriptions, soit 24.5%.
- 65 patients ont reçu 16 prescriptions et plus, soit 21.2%.

Posologie:

La posologie moyenne de l'ensemble des prescriptions est de 5.75mg.

La posologie initiale moyenne est de 6.64 mg. (Voir tableau 1)

Tableau 1

	Nombre de patients	Posologie Moyenne	Posologie initiale	Durée moyenne	Durée initiale
Prescription unique	74 (24.2%)	6.65 mg	6.65 mg	4.28 j	4.28 j
De 2 à 6 prescriptions	92 (30.1%)	6.41 mg	6.79 mg	5.76 j	4.65 j
De 7 à 15 prescriptions	75 (24.5%)	5.87 mg	6.65 mg	7.82 j	5.21 j
16 prescript. et plus	65 (21.2%)	5.61 mg	6.41 mg	7.46 j	5.60 j
Population totale	306	5.75 mg	6.64 mg	7.31 j	4.90 j

La posologie moyenne est relativement faible. Elle est moins élevée que dans les réseaux de médecine générale étudiés (entre 7.6 et 7.8 mg) et bien inférieure aux résultats des études uniquement centrées sur l'efficacité du traitement de substitution en terme de maintien des dosages urinaires négatifs. (posologie recommandée entre 8 et 16 mg).

Lorsque l'on compare, les quatre sous groupes nous constatons clairement que les posologies sont les plus basses dans le sous groupe de ceux qui sont venus le plus grand nombre de fois, et que la posologie moyenne semble baisser avec le nombre croissant de prescriptions. La comparaison avec les posologies initiales est du même ordre. La moyenne des posologies initiales (6.64 mg) est supérieure à la moyenne des posologie (5.75 mg); et dans les sous groupes où plusieurs prescriptions ont été effectuées la posologie initiale est supérieure à la posologie moyenne.

Ceci confirme l'impression clinique que les patients se satisfont de doses pas nécessairement élevées et qu'au cours du suivi la tendance est plutôt à la diminution des doses, ceci souvent à leur propre demande. Plus généralement cela laisse à penser que plus les médecins de Marmottan savent faire avec un patient et aussi savent faire avec le Subutex®, moins les doses prescrites sont élevées. Durée de prescription - délivrance:

Nous rappelons que selon les modalités de l'utilisation de la BHD à Marmottan la durée de prescription correspond également à la durée de délivrance du traitement.

La durée moyenne de prescription-délivrance est de 7.31 jours.

La durée initiale moyenne est de 4.90 jours. (Voir tableau 1)

La durée moyenne est relativement courte autour d'une semaine, ce qui est bien en dessous du délai maximum autorisé de 28 jours. Même pour les patients les plus assidus, dans le sous groupe "plus de 16 prescriptions", ce qui correspond à une majorité de suivi de plus de 6 mois, la durée de prescription moyenne reste de 7.46 jours. Dans l'ensemble de la population aucun patient n'a une durée moyenne de prescription supérieure à 21 jours. Seuls trois (un dans chacun des sous groupes à plus d'une prescription) ont des durées moyenne de prescription autour de 16 jours.

Durée du traitement :

En ce qui concerne la durée du traitement, les résultats peuvent se présenter de la façon suivante:

Tableau 2

n= 306	Inférieur à 0,5 mois	Entre 0,5 et 1,5 mois	De 1,5 à 3 mois	De 3 à 6 mois	Plus de 6 mois
Population totale	111 (36.3%)	33 (10.8%)	26 (8.5%)	54 (17.6%)	82 (26.8%)

La durée du traitement a été établie pour chaque patient de la première à la fin de la dernière prescription incluant les éventuelles interruptions de traitement. Ce choix correspond plus à la mise en évidence du maintien d'un lien thérapeutique. Il pourrait s'apparenter à la notion de taux de rétention utilisé dans les études d'évaluation, si comme dans ces études l'objectif de la délivrance du traitement était la substitution au long cours.

On peut schématiquement déterminer trois types de profils différents quant à la durée du traitement:

- 36.3% de traitements ponctuels et de courte durée inférieure à quinze jours:

Le fait d'inclure les éventuelle arrêts de traitement dans la durée du traitement tend à minimiser les délivrances ponctuelles de traitement, puisque les personnes (au nombre de 25) qui ont bénéficié de plusieurs délivrances de courte durée sont incluses dans les suivis longs.

Ces traitements de courtes durée consistent en des délivrances très ponctuelles la plupart du temps pour des patients qui ont déjà un traitement de substitution institué. Il concerne aussi de personnes dans des situations sociales particulières qui peuvent bénéficier d'une délivrance anonyme et gratuite le temps que leur situation ne se régularise. L'objectif est avant tout de chercher à assurer une continuité de soins pendant la période de régularisation. On peut y inclure des situations aussi diverses que le dépannage pendant l'absence du médecin traitant, une sortie de prison, une situation de manque, un essai ou une demande ambivalente qui n'évolue pas vers un suivi thérapeutique un traitement avant une hospitalisation pour sevrage. Chez des patients déjà consommateurs de Subutex® qui l'achètent au marché noir ou qui en ont un usage à risques, la délivrance du traitement de manière plus encadrée avant l'hospitalisation permet souvent de modérer la consommation et de diminuer les risques. Cette utilisation permet également une réponse plus immédiate, plus concrète à la demande de soins, et rend plus aisé la préparation du sevrage.

- 36.9 % de traitements de durée intermédiaire de deux

semaines à quelques mois à 6 mois:

On peut y inclure les pauses par rapport aux produits de défonce, les échecs d'une substitution au long cours et les rechutes, les régularisations de certaines situations sociales en particulier papiers d'identité et couverture sociale, les sevrages ambulatoires dégressifs...

- 26.8 % de traitements longs supérieurs à 6 mois:

Il est important de noter que parmi ces patients, 68 bénéficient toujours d'un traitement en cours au 1er février 2001 (soit 22.2 %). Le fait que l'étude de prescription n'est porté que sur les nouveaux patients tend à minimiser dans les résultats présentés le pourcentage de patients ayant ce profil.

On peut y inclure la substitution, les sevrages ambulatoires dégressifs, et plus généralement les suivis au long cours avec des périodes dont les objectifs thérapeutiques peuvent être différents. La substitution consiste en remplaçant l'héroïne par un médicament prescrit au long cours à réduire les risques liées à l'utilisation de produits illicites, mais aussi à permettre une stabilisation au plan psychique et sociale. Cette stabilité et la constitution progressive d'un cadre thérapeutique personnalisé peut permettre un travail psychique de renoncement à la toxicomanie. Elle permet notamment de mieux appréhender la dimension psychopathologique et si besoin de mettre en place un traitement psychiatrique. Il peut se mettre en place un véritable accompagnement au long cours, particulièrement importants dans les moments de vie difficiles et/ou à l'occasion de rechutes.

Il est notable de voir combien les situations cliniques rencontrées sont diverses et complexes. Un prescripteur n'a souvent qu'une vision parcellaire de la trajectoire d'un patient. Un même patient fait souvent l'expérience des différentes options thérapeutiques à des moments différents. Dans l'expérience de Marmottan, nous voyons par exemple combien l'hospitalisation pour sevrage s'articule souvent avec l'utilisation de BHD.

En ce qui concerne les interruptions de traitement, elles ne correspondent pas toutes à des rechutes avec prise de produits illicites. Le prêt de comprimés de Subutex®, l'achat au marché noir, la prescription par un autre médecin ne sont pas rares.

Les interruptions peuvent aussi correspondre à des périodes différentes de la trajectoire d'un patient, telles que des hospitalisations pour problèmes somatiques ou

psychiatriques, des hospitalisations pour sevrage, des séjours en postcures...

Elles correspondent aussi à des rechutes qu'il est particulièrement important de pouvoir encadrer, voire accompagner. Aborder la possibilité de rechutes s'intègre d'une manière générale dans le projet thérapeutique de l'établissement qui se rapproche de stratégies dite de "prévention de rechutes" (ANGEL, 2000). Pour certains patients, surtout si un processus thérapeutique est engagé, il est fondamental de dédramatiser les rechutes pour le maintien d'un projet thérapeutique au long cours et de parvenir à reprendre ensemble les circonstances qui ont amené à une rechute.

A titre d'exemple, nous pouvons citer une utilisation qui peut paraître paradoxale: celle de la délivrance ponctuelle, pour reprise d'un traitement de type substitution chez des patients sevrés. Certains patients bien connus de l'institution et régulièrement suivis, peuvent ainsi éviter, au prix d'une reprise de BHD, de vivre comme un échec dramatique la "violation de l'abstinence". Cet accompagnement des rechutes est non seulement fondamental pour le maintien d'un projet thérapeutique au long cours, mais il évite aussi qu'un "dérapiage" ponctuel devienne systématiquement un retour au style de vie de "la défonce", de la marginalité, et de la délinquance.

3. Le mesusage et ses conséquences

Les problèmes liés à l'utilisation de buprénorphine connus avant sa mise sur le marché à grande échelle (HAUTE-FEUILLE, 1991) commencent de plus en plus à être documentés. La très large diffusion de la BHD et les conditions de prescription et de délivrance peu contraignantes ont donné lieu à de nombreux cas de mésusages. Le cadre de prescription et de délivrance du traitement par BHD au Centre Médical Marmottan vise notamment à réduire ces cas de mésusages. Nous en détaillons les aspects les plus fréquents et leurs conséquences.

3.1. La multiprescription

La première utilisation détournée du cadre de dispensation de la BHD est la multiprescription pour un même patient, pour une même période de traitement de BHD. Que ce soit pour une consommation abusive au delà des

doses habituelles prescrites ou pour la revente, ces pratiques sont responsables d'un nomadisme médical. Ces données apparaissent dans les études menées par les caisses d'assurance maladie, seules organismes à pouvoir avoir une vision globale des différentes consommations de soins d'un même patient. Le médecin de ville prescripteur et le pharmacien délivreur de BHD, souvent isolés et même dans les pratiques de réseaux peuvent très bien ne pas être au fait pour leurs patients d'autres prescription de BHD.

En effet, certains usagers ont développé un système de couples multiples, un médecin un pharmacien. Ils ont deux ou trois prescripteurs et autant de pharmacies. Ces systèmes sont en partie à l'origine du trafic lié à la revente du Subutex®. Les prix au marché noir sont variables d'une endroit à l'autre, mais sont souvent bien en dessous du prix de vente officiel, ce qui rend son accessibilité très aisée.

Toutefois, il n'est pas exclu que même ces usages "sauvages" aient des effets positifs en permettant une meilleure maîtrise de la consommation (LERT, 1999).

Les caisses d'assurance maladie de différentes régions optent depuis quelques temps pour un travail en commun entre médecin prescripteur, médecin conseil du centre d'assurance maladie et l'usager dans les cas de nomadismes médical. Les premiers résultats seraient satisfaisants et la compliance des usagers plus grande qu'attendue. Cependant, bien que cela semble légitime de la part des caisses d'assurance maladie d'éviter le nomadisme médical, ceci ne doit pas constituer une règle systématique au point d'entraîner un véritable contrôle social des usagers substitués à la buprénorphine.

3.2. L'administration intraveineuse

Les principales complications du mésusage de BHD sont liées à son administration autre que la voie sublinguale, à savoir principalement la voie intraveineuse.

Alors que la réduction des risques de maladies infectieuses et de décès par overdose font partie des objectifs de la mise sur le marché de la BHD, les pratiques d'injection de BHD se révèlent fréquentes.

Longtemps sous estimée, l'administration intraveineuse de BHD est maintenant reconnue et semble concerner entre 20 et 30% des consommateurs de BHD selon les

auteurs. Elle concernerait en particulier les usagers les plus désocialisés, ceux rencontrés dans les structures de premières lignes ou en milieu carcéral et diminuerait au fur et à mesure de la prise en charge (10% des usagers emploieraient la voie IV de manière régulière) (MOREL, 2000). Une étude récente retrouve 70.5% de patients sous traitement par Buprénorphine qui déclarent avoir utilisés la voie intraveineuse avec la BHD dans les six derniers mois (OBADIA *et al.*, 2001).

Les conséquences de l'administration intraveineuse sont:

- Les complications habituelles liées à l'injection chez le toxicomane: complications infectieuses locales en particulier abcès, cellulite, veinites; les complications infectieuses générales notamment septicémies, endocardites, hypertension artérielle pulmonaire par microembols pulmonaires; les infections virales hépatites, VIH...

- Le placard inflammatoire aseptique, douloureux, sans fièvre, avec adénopathies correspondant aux territoires drainés. Les examens biologiques retrouvent un syndrome inflammatoire modéré, pas d'hyperleucocytose et les hémocultures sont négatives. Cette complication locale a lieu autour du point d'injection, et semble survenir surtout en cas d'injection paraveineuse selon des mécanismes physiopathologiques encore mal compris. L'hypothèse d'une réaction de type toxique et/ou thrombotique liée à l'amidon de maïs, excipient nécessaire à la réalisation de comprimés administrés par voie sublinguale, n'est pas exclue.

Ces placards inflammatoires aseptiques sont d'évolution favorable en quelques jours avec des soins locaux adaptés. Autrement ils peuvent évoluer jusqu'à la nécrose. Parmi les cas publiés, malgré l'absence de caractère infectieux une antibiothérapie pendant 8 jours a été préconisée. Seuls 8 cas ont été rapportés ce qui semble être bien peu au regard de la fréquence de survenue de cette complication (GUILLAUME *et al.*, 1996 ; DECOCQ *et al.*, 1997 ; GRANEL *et al.*, 1999).

- Des complications ischémiques commencent à être rencontrées. Un cas d'ischémie aiguë de la main secondaire à une injection intra-artérielle de comprimé de buprénorphine a été rapportée (GOUNY *et al.*, 1999). L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication fréquente des toxicomanies par voie veineuse, il n'existe pour l'instant pas de publication concernant une spécificité du Subutex®.

En ce qui concerne, les modes d'administrations telles que l'inhalation en "sniff", et la consommation de la BHD sous forme fumée, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée disponible.

3.3. Plusieurs cas de décès publiés

Dès 1997, des cas de décès liés à une utilisation intraveineuse de BHD et à son association à des benzodiazépines ont été publiés. Du fait du taux sérique élevé de buprénorphine par administration intraveineuse et de la potentialisation des benzodiazépines au niveau du risque de dépression respiratoire, cette association est particulièrement à risque. Plus d'une vingtaine de cas ont été recensés (REYNAUD *et al.*, 1998 ; TRACQUI *et al.*, 1998).

3.4. Autres Complications

Les premiers cas d'hépatites liées à la prise intraveineuse de BHD ont récemment été publiés. Le peu de cas et la présence d'autres facteurs étiologiques d'importance ne permettent pas d'affirmer la responsabilité de la BHD de manière certaine (BERSON *et al.*, 2001).

4. Arrêt du traitement par BHD

4.1. Les demandes de sevrage concernant la BHD

De plus en plus fréquentes depuis la mise sur le marché de la BHD en 1996, les demandes de sevrage de la BHD sont diverses, aussi bien dans leurs objectifs que dans les représentations mentales qu'en ont les patients.

Avant d'aborder la nature de ces demandes il paraît important de préciser le cadre dans lequel elles ont lieu et la place de l'hospitalisation dans un suivi à Marmottan.

Avant même d'être un lieu médical de sevrage physique, l'hospitalisation reste surtout une expérience globale dont le souvenir servira longtemps de support à l'accompagnement au long cours. Tous les moyens doivent être pris pour que cette expérience de vie hors du mode de vie toxicomane soit investie positivement.

Bien que chaque hospitalisé dispose d'une chambre individuelle, c'est plutôt la vie de groupe qui prédomine autour d'un accompagnement au quotidien par l'équipe

infirmière et médicale, et d'activités organisées par des professionnels.

Bien que restant l'un des rares lieux en France disposant spécifiquement d'une hospitalisation pour le sevrage, l'abstinence et le sevrage ne sont ni le centre, ni le passage obligé de la prise en charge. Bien loin du fantasme de la " désintoxication " qui en soi suffirait à écarter le toxicomane de démons extérieurs, l'hospitalisation est plus pensée par l'équipe comme un outil permettant au sujet de vivre l'expérience d'un changement possible et de le replacer dans une situation de choix face à son histoire personnelle (JEROME *et al.*, 2000).

A propos des sevrages de Subutex®, les demandes surviennent surtout comme avec les autres drogues dans des moments de crise, que ce soit une crise personnelle, familiale ou de l'entourage, parfois une pression de justice. Peut être, la demande revêt-elle un peu moins un caractère d'urgence vu la facilité d'accès de la BHD. Néanmoins, il faut savoir y répondre de manière immédiate, même si l'hospitalisation ne se fait que quelques jours après.

Dans la multitude de situations et de demandes différentes de sevrage de la BHD, on peut retenir:

- Les demandes qui surviennent après plusieurs mois ou années de substitution à la BHD. (comme les demandes de sevrage de la méthadone)

Les patients se sentent prêts à arrêter. Ces personnes souvent plus stables d'un point de vue socioprofessionnelle exprime leur désir de s'affranchir de toute forme de dépendance. Cette décision lentement mûrie a parfois valeur de défi.

- Les demandes plus classiques pour "arrêter de se défoncer", c'est à dire avant tout faire une pause dans un moment où ils se sentent déborder par leurs conduites. Que ce soit le "cracker" qui utilise la BHD pour redescendre, le "cachetonneur" qui consomme sans distinction benzodiazépines, Subutex® ou codéine le tout agrémenté d'un peu d'alcool, l'héroïnomanie à demi substitué qui consomme de l'héroïne dès que l'occasion se présente et se maintient au Subutex®, ces demandes viennent souvent ponctuer la trajectoire des patients. Elles viennent souvent en réponse à une période de défonce intense et à la nécessité de se préserver.

- Les patients qui rechutent ou détournent la BHD de son usage, après une période de substitution sauvage ou

médicalement assistée, (en particulier dans son administration intraveineuse) et demandent à faire le point sur leur conduites.

- Les déçus du Subutex® qui sont pris bien souvent dans des représentations sociales et personnelles simplistes autour du produit. Ce produit ayant été présenté par le laboratoire, les pouvoirs publics et les médias comme LE traitement de la toxicomanie, les patients peuvent vivre ce traitement comme un échec parce que non miraculeux, compliqué, et que subsistent par exemple des angoisses, le désir de se défoncer...

Toutes ces situations schématiques ne recouvrent bien entendu nullement l'ensemble des situations complexes qui peuvent aboutir à une demande de sevrage de BHD. Quelques hospitalisations ont eu pour but des sevrages partiels. Le traitement de substitution était alors maintenu lors de l'hospitalisation pour permettre l'arrêt de la consommation d'autres produits, en général benzodiazépines et/ou alcool.

4.2. Les modalités de l'arrêt de la BHD

Plusieurs modalités d'arrêt de la BHD sont apparues en fonction de la demande et de la situation des patients:

Tout d'abord, doit s'évaluer l'intérêt d'un sevrage en ambulatoire par rapport à un sevrage en hospitalisation. Des éléments de réalité importants sont à prendre en compte tels que les conditions extérieures de confort matériel et psychologique, mais aussi l'état de santé du patient. Il n'y pas forcément de meilleurs résultats par l'hospitalisation.

Ensuite deux modalités différentes coexistent depuis que les traitements des dépendances aux opiacés existent sans qu'il y ait de véritables données pour préférer l'une plutôt que l'autre: l'arrêt brutal ou le sevrage dégressif.

Au Centre Médical Marmottan en raison notamment d'habitudes institutionnelles le sevrage dégressif d'opiacés est plutôt réservé à l'ambulatoire, tandis que l'arrêt brutal se fait plutôt en hospitalisation.

4.2.1. Le sevrage dégressif en ambulatoire

Il est important de choisir le moment le plus propice à cette diminution posologique, qui peut se faire sur plusieurs semaines voire plusieurs mois selon l'évolution

clinique par paliers de deux à trois semaines. La diminution est souvent plus progressive en dessous de 2mg par jour. Un suivi psychothérapeutique peut se poursuivre au delà du sevrage.

Cette pratique loin d'être majoritaire n'est pourtant pas exceptionnelle, et a représenté à peu près 5.2 % des traitements par BHD parmi les nouveaux patients en 2000. Sur ces 16 cas, les durées de sevrage dégressif ont été comprises entre 2 mois pour la plus courte à plus de douze mois.

Une autre pratique de dégression posologique sur un temps beaucoup plus court d'environ une à deux semaines a été essayé. Sans avoir de résultats bien précis, il semble que dans ce cas la prise un jour sur deux de BHD facilite le sevrage par rapport à une prise quotidienne.

4.2.2. Le sevrage hospitalier

Il est maintenant devenu une pratique quotidienne, puisqu'en 2000, sur l'ensemble des hospitalisations, la majorité des sevrages concernait une dépendance à la Buprénorphine. Bien qu'assez proche du sevrage d'autres opiacés, celui de Buprénorphine a tout de même quelques spécificités.

Une étude interne de 1997 réalisée à l'hospitalisation a comparé le vécu du sevrage chez des personnes dépendantes de la Buprénorphine et d'autres de l'héroïne. Malgré certains biais méthodologiques importants (Parmi les sujets dépendants de la buprénorphine certains étaient dépendants ou abuseurs d'autres produits tels que les benzodiazépines et l'alcool, les traitements n'étaient pas totalement standardisés...), la valeur indicative des résultats rejoignait l'impression clinique et les résultats d'autres études (SAN *et al.*, 1992).

La symptomatologie du manque de Buprénorphine est plus diffuse, moins intense et décalée dans le temps par rapport à celle de l'héroïne. D'intensité moyenne les deux premiers jours, les symptômes ont leur intensité maximum du 3ème au 6ème jour et décroissent jusqu'au 13ème jour, alors que pour l'héroïne les symptômes sont maximum les deux premiers jours et décroissent rapidement et ne se poursuivent pas au delà du 10ème jour. Ces évolutions sont particulièrement vraies pour les symptômes d'ordre algiques, neurovégétatifs et digestifs. Pour les symptômes psychiques (insomnie, anxiété, signes

dépressif, agitation/excitation, craving, fatigue) la différence apparaît moins nettement.

Cette spécificité du manque de Buprénorphine peut s'expliquer par les propriétés pharmacologiques de la molécule.

Lors du sevrage de la BHD en hospitalisation, les traitements utilisés sont les mêmes que ceux utilisés dans les sevrages de l'héroïne, à savoir des antihypertenseurs centraux tels que la guanfacine (Estulic®) (HAUTE-FEUILLE *et al.*, 1984), des benzodiazépines et des hypnotiques la plupart du temps. En cas d'intolérance à la guanfacine, (hypotension le plus fréquemment) l'usage est l'administration de dextropropoxyphène (Antalvic®) à dose dégressive. Bien entendu, comme nous l'avons déjà dit, le traitement médicamenteux n'a de sens que s'il s'intègre dans un accompagnement plus global.

Malgré quelques spécificités, les sevrages de Buprénorphine sont finalement assez similaires à ceux de l'héroïne. Ils n'ont pas entraîné de modifications majeures dans les pratiques de sevrage du centre médical Marmottan. Le contrat d'hospitalisation, le mode d'accompagnement, les traitements utilisés sont similaires. Seule la durée des hospitalisations a augmenté. L'usage faisait que pour l'héroïne l'on s'engageait sur un contrat de base d'une semaine. Pour la Buprénorphine un contrat de 10 jours est souvent insuffisant. Ceci est lié non seulement à l'allongement du manque dans le temps par rapport au sevrage d'héroïne, mais aussi aux produits souvent associés à la Buprénorphine comme les benzodiazépines.

Conclusion

Il apparaît donc que le bilan du Subutex® est assez mitigé. Son image commence à se dégrader (OFDT, 2000) essentiellement à cause du détournement d'usage dont il est l'objet. Les risques de l'utilisation de la voie intraveineuse en particulier constitue la principale limite du traitement, et sont d'autant plus fréquents que ce produit est souvent prescrit sans l'accompagnement psycho-social recommandé (***, 1999). Au sein du Centre Médical Marmottan, le Subutex® a été intégré dans notre panoplie thérapeutique et rentre dans le cadre des autres réponses pharmacologiques. Le Subutex® est utilisé tout d'abord comme outil d'accessibilité aux soins permettant d'entrer en

contact avec des patients qui ne sont pas encore dans une démarche de suivi régulier et de leur faire découvrir le système de soins dont ils pourront se servir. Les profils d'utilisation du Subutex® les plus fréquents à Marmottan sont avec la substitution, le " dépannage " ponctuel ou sur une courte durée, l'utilisation en attente d'une hospitalisation pour sevrage et le sevrage ambulatoire dégressif. Le Subutex® permet ainsi de rendre certains sevrages moins inconfortables notamment en ambulatoire même si son potentiel toxicomanogène fort explique le nombre important d'hospitalisation pour sevrage du Subutex® lui-même. Chacune de ces modalités d'utilisation correspondent à des moments de trajectoire particuliers chez un patient, et à des objectifs thérapeutiques différenciés. Elles permettent ainsi d'accompagner un même patient dans des moments différents de sa trajectoire dans les soins. L'originalité du cadre de prescription-délivrance de manière anonyme et gratuite sans intermédiaire qui s'inscrit dans un accompagnement institutionnel plus global permet de limiter les risques de mésusage et d'offrir l'accès aux prestations médicales, psychologiques et sociales. ■

Marc Valleur
Centre Médical Marmottan, 17
R. d'Armaillé
75017 Paris
França

Referências Bibliográficas

OFDT (2000). *Tendances récentes, Rapport TRENDS mars 2000*, p. 57. Paris: OFDT.

THIRION X., MICALLEF J., BARRAU K., DJEZZAR S., LAMBERT H., SANMARCO J. L., LAGIER G. (2001). "Recent evolution in opiate dependence in France during generalisation of maintenance treatments". *Drug and Alcohol Dependence*, 61, 281-285.

OFDT (1999). *Drogues et toxicomanies - indicateurs et tendances*. Paris: OFDT.

LE FERRAND P. (1999). "Le toxicomane, la buprénorphine haute dosage et le médecin". *Le courrier des addictions*, 5 (1), 214-217.

SCHOTTENFELD R. S. *et al.* (1997). "Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse". *Arch. Gen. Psychiatry*, 54, 713-720.

JOHNSON R. *et al.* (2000). "A comparison of levome-thadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence". *The New England Journal of Medicine*, 343 (18), 1290-1297.

ANGEL P. *et al.* (2000). "Prévention des rechutes". *Toxicomanies*, 201-206. Angel P., Richard D., Valleur M.. Paris: Masson.

HAUTEFEUILLE M. (1991). "Le Temgesic: nouveau produit, vieille illusion". *Interventions*, (30-31), 27-29.

LERT F. (1999). "Les traitements de substitution par la buprénorphine haut dosage (BHD) des sujets usagers d'héroïne en France". *Le courrier des addictions*, 2 (1), 56-60.

MOREL A. (2000). "Traitements de substitution à la buprénorphine: l'expérience française". *Revue documentaire Toxibase*, 3, 1-37.

OBADIA Y., PERRIN V., FERONI I., VLAHOV D., MOATTI J. P. (2001). "Injecting misuse of buprenorphine among French drug users". *Addiction*, 96 (2), 267-272.

GUILLAUME J. C., GRANGE F., MULBERG C., SCHRECKENBERG C., HAUG DIT GENTES S. (1996). "Complications locorégionales des injections intraveineuses de Subutex®". *Annales de Dermatologie*, 123 (1), 129-130.

DECOCQ G., FREMAUX D., SMAIL A., COMPAGNON M., ANDREJAK M. (1997). "Complications locales après injection intraveineuse de comprimés dissous de buprénorphine". *La Presse Médicale*, 30 (26), 1433.

GRANEL F., BARBAUD A., REICHERT S., WEBER M., SCHMUTZ J. L. (1999). "Une cause rare d'ulcération

cutanée: les nécroses au chlorhydrate de buprénorphine (Subutex®)". *Nouv. Dermatol.*, 18, 198.

GOUNY P., GAITZ J. P., VAYSSAIRAT M. (1999). "Acute Hand Ischemia secondary to intraarterial buprenorphine injection: treatment with Iloprost end dextran-40". *Angiology*, 50 (7), 605-606.

REYNAUD M., PETIT G., POTARD D., COURTY P. (1998). "Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines". *Addiction*, 93 (9), 1385-1392.

TRACQUIS A. *et al.* (1998). "Intoxications aiguës par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage. 29 observations cliniques - 20 cas mortels". *Presse Médicale*, 27 (12), 557-561.

BERSON A. *et al.* (2001). "Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts". *Journal of Hepatology*, 34, 346-350.

JEROME E., VALLEUR M. (2000). "Sevrage", dans *Toxicomanies*, 183-190. Angel P., Richard D., Valleur M.. Paris: Masson.

SAN L. *et al.* (1992). "Assessment and management of opioid withdrawal symptoms in buprenorphine-dependent subjects". *British Journal of the Addictions*, 87, 55-62

HAUTEFEUILLE M., COSTERASTE D., OLIEVENSTEIN C. (1984). "Utilisation d'un anti-hypertenseur (Guanfacine) dans le sevrage des toxicomanes aux opiacés. Étude sur 30 cas". *Revue SYNAPSE*, 5, 114-119.

OFDT. *Tendances récentes, Rapport TREND*, p. 59. mars 2000, Paris: OFDT.

*** (1999). "Buprénorphine et substitution un intérêt confirmé". *Prescrire (La Revue)*, 192 (19), 102-106.