

LA BUPRENORPHINE:

Examen des questions critiques

Annette Verster & Ernst Buning
© Quest for Quality BV, 2005

Pour de plus amples informations :

Euro-Methwork
Quest for Quality BV
Vijzelstraat 77
1017 HG Amsterdam
Pays-Bas

Tel : + 31 20 3303 449
Email : methwork@g4g.nl
Web : <http://www.euromethwork.org/>

PLAN

RESUME	3
INTRODUCTION	9
Objet d'une brochure sur la buprénorphine ?	11
Méthode	12
Perspective	12
Parti pris ?	13
Plan de la brochure	13
Remerciements	14
1^E PARTIE : APERCU GENERAL DU TRAITEMENT MEDICAL DE LA DEPENDANCE AUX OPIACES	15
1.1. La dépendance aux opiacés	17
1.2. Le traitement de substitution	18
1.3 La buprénorphine	22
2^E PARTIE : DISCUSSIONS DES QUESTIONS CRITIQUES	25
2.1. Questions cliniques	27
2.2. Questions non-cliniques	34
2.3. Points de vue des consommateurs	40
CONCLUSIONS	43
<i>Références</i>	47
<i>Annexe 1 : Publications & sites Internet recommandés</i>	51
<i>Annexe 2 : Liste des experts consultés</i>	56

RESUME

Au cours de ces trente dernières années, la méthadone a été le médicament le plus utilisé pour traiter la dépendance aux opiacés. Une somme de données scientifiques montre que la méthadone, quand elle est prescrite correctement, aide considérablement à améliorer la santé et la situation sociale des personnes dépendantes aux opiacés. La buprénorphine est apparue il y a dix ans et a rapidement gagné du terrain pour le traitement de la dépendance aux opiacés.

Alors que la base factuelle et l'expérience clinique de la buprénorphine est beaucoup moins importante que celle de la méthadone, les recherches disponibles jusqu'à présent arrivent à la conclusion que la buprénorphine est un médicament efficace pour traiter la dépendance aux opiacés, bien qu'à une posologie adaptée, il ne soit pas plus efficace que la méthadone.

À ce jour, de nombreux mythes et croyances demeurent sur les différents médicaments utilisés pour le traitement de la dépendance aux opiacés. C'est également le cas pour la buprénorphine. Certaines croyances trouvent leur source dans l'absence de données et d'autres dans le manque d'information ou l'utilisation incorrecte du médicament par le patient et/ou l'intervenant en toxicomanie. Outre les mythes et croyances, il y a des questions critiques basées sur les faits, qui demandent réflexion.

Euro-Methwork estime qu'il est important de fournir des informations précises, fondées sur les dernières données scientifiques et l'expérience clinique, afin de favoriser une décision en toute connaissance de cause quant au médicament à utiliser pour chaque patient.

L'objectif de cette publication spécifique est de discuter des critiques au sujet de la buprénorphine, son adoption, son efficacité, sa sécurité et en particulier son coût.

Cette brochure passe brièvement en revue les données scientifiques et la pratique clinique du le traitement de substitution à la buprénorphine. Nous avons réuni les idées et positions dominantes à ce sujet par le biais d'un audit électronique informel auprès de plusieurs experts dans le domaine, et y avons répondu en analysant les données disponibles.

Comment lire cette brochure

Cette brochure passe brièvement en revue les données scientifiques et la pratique clinique sur le traitement de substitution à la buprénorphine. Elle se divise en deux parties principales. Après une brève introduction, la première partie résume l'état des connaissances sur la buprénorphine et le traitement de substitution en général. La deuxième partie aborde les différentes questions critiques qui ont été mentionnées par les experts dans le domaine concernant la buprénorphine.

Dans **l'introduction**, la mission d'Euro-Methwork est brièvement exposée, de même que les raisons pour lesquelles il était important d'écrire une brochure sur la buprénorphine. Pour veiller à ce que tous les aspects importants de la buprénorphine soient traités, les experts du réseau d'Euro-Methwork ont été invités à faire part de leurs idées et avis sur la question. Leurs commentaires ont donné forme à la structure de cette brochure.

Dans **la première partie**, on aborde la dépendance aux opiacés et des questions telles que : Qu'est-ce que la dépendance ? Qu'est-ce que le traitement de substitution ? Combien y a-t-il de toxicomanes dans le monde et quel type de traitement reçoivent-ils ?

La buprénorphine est un agoniste partiel qui présente une haute affinité pour les récepteurs d'opiacés μ et est également un antagoniste des récepteurs opiacés κ . Elle a été mise au point dans les années 1970 et enregistrée au début sous la marque d'analgésique Temgesic® (un médicament faiblement dosé). Le comprimé sublingual Subutex® (également disponible à dosage plus élevé) a été élaboré dans les années 1990 et a été agréé pour le traitement de la dépendance aux opiacés en France en 1995. Récemment, en juillet 2005, un comprimé associant la buprénorphine et l'antagoniste naloxone a été introduit aux Etats-Unis et en Australie sous le nom de Suboxone®.

Un résumé des données scientifiques concernant la buprénorphine est fourni : il y a une accumulation d'indices confirmant l'efficacité de la buprénorphine pour le traitement de la dépendance aux opiacés, bien que des recherches supplémentaires restent nécessaires pour combler certaines lacunes dans la base de connaissances.

Dans **la deuxième partie**, les questions critiques qui ont été soulevées par les experts dans le cadre de l'audit sont examinées. Cette partie se divise en trois chapitres : la partie 2.1. traite des questions cliniques, la partie 2.2 des questions non-cliniques et la partie 2.3 présente des points de vue de patients.

Bien qu'il ne soit pas dans nos intentions de fournir des lignes **directrices cliniques**, nous discutons néanmoins de questions liées à une bonne pratique clinique à **la partie 2.1**. Par exemple, la question a été posée de savoir si la phase initiale du traitement était plus difficile pour la buprénorphine que pour la méthadone. Ce sera le cas quand la buprénorphine est introduite dans des contextes où le personnel soignant a peu, sinon aucune expérience. Le fait que l'on débute la phase initiale du traitement à l'apparition des premiers symptômes de sevrage (environ 6 à 12 heures après la dernière prise d'héroïne et 24 à 48 heures après la dernière consommation de méthadone) peut créer une certaine tension dans le processus de traitement. Si la buprénorphine est administrée trop prématurément, ce qu'il est convenu d'appeler un sevrage précipité peut se produire. Il est probable que les intervenants en toxicomanie aient besoin de formation pour prendre en charge efficacement la phase initiale. Si les médecins et les patients sont bien informés quant à ce qu'ils peuvent attendre, les problèmes peuvent être maîtrisés.

La buprénorphine est un médicament, qui doit être pris par voie sublinguale. Sa dissolution est lente et exige dès lors plus de temps de la part du personnel si **une consommation supervisée** est requise. Un aspect important de la buprénorphine est qu'elle peut être administrée un jour sur deux ou même trois fois par semaine. Ceci a pour avantage que les patients peuvent se présenter moins souvent et continuer à prendre leur médicament sous surveillance.

L'indication **de faire passer les patients de la méthadone à la buprénorphine** est examinée. Le passage trop soudain de l'un à l'autre peut poser des problèmes. Le changement produit de meilleurs résultats quand la dose est diminuée à 40 mg de méthadone par jour et que l'on attende ensuite 24 à 48 h le commencement des symptômes de sevrage. Toutefois, il doit être clair qu'il n'y a pas de raison clinique pour faire passer à la buprénorphine des patients qui ont atteint une stabilité et répondent de façon satisfaisante à la méthadone. Le changement peut se faire uniquement sur une base volontaire et les patients devraient pouvoir choisir de revenir à leur ancien traitement.

Quand la buprénorphine est apparue pour la première fois, on pensait qu'il s'agissait d'un médicament **destiné au sevrage**. Tant les données de recherche que l'expérience clinique ont montré que la buprénorphine pouvait en effet être utilisée dans un processus de sevrage, mais qu'elle pouvait très bien également jouer un rôle important dans le traitement de maintenance. Parfois, l'utilisation de la buprénorphine uniquement pour un traitement à court terme se fonde sur le coût du médicament plutôt que sur ses propriétés pharmacologiques.

En raison de ses **propriétés d'agoniste partiel**, la buprénorphine semble provoquer moins de dépression respiratoire que les agonistes complets tels que l'héroïne et la méthadone. Bien que ce profil de sécurité présente un avantage majeur, celui-ci ne se confirme que si la buprénorphine n'est pas utilisée en combinaison avec de l'alcool et/ou des benzodiazépines ; cette pratique peut en effet – comme avec tout agoniste opiacé – provoquer une overdose.

Les derniers paragraphes sur les questions cliniques sont consacrés à **l'abus éventuel** de buprénorphine. Il est établi que la buprénorphine qui est emportée à domicile ou achetée au marché noir est parfois consommée par voie intraveineuse et peut produire de l'euphorie. Cela peut se révéler

particulièrement dangereux si elle est administrée avec des aiguilles et des seringues usagées et/ou prise en combinaison avec d'autres drogues, en particulier l'alcool et/ou les benzodiazépines. En Allemagne, il semble que certains patients consomment par voie nasale des comprimés broyés. Il faut davantage de recherches sur les conséquences négatives potentielles de l'utilisation inadéquate de buprénorphine.

La partie 2.2 décrit **les questions non-cliniques** et discute **du contexte optimal** pour traiter la dépendance aux opiacés : les patients doivent se sentir accueillis, acceptés pour ce qu'ils sont, être informés des avantages et des inconvénients du traitement et se sentir impliqués dans le traitement. Le personnel doit être professionnel, bien formé et effectuer son travail de façon non-moralisante. Il s'agit de principes généraux propres à tout contexte de traitement et par conséquent, ils s'appliquent également au traitement à la buprénorphine. Étant donné que la buprénorphine est un médicament relativement récent, une formation supplémentaire du personnel peut s'avérer nécessaire.

Un paragraphe spécifique est consacré à la question de savoir si la buprénorphine peut être utilisée dans une perspective **de réduction des risques**. Bien que le traitement à la buprénorphine en tant que médicament de substitution opiacé aide à réduire les dommages liés à la drogue et qu'il s'agisse donc d'un outil important dans l'approche de réduction des risques, la buprénorphine n'est peut-être pas le type de médicament que préfèrent les patients qui ne sont pas déterminés à renoncer complètement à leur consommation d'héroïne. La méthadone pourrait mieux convenir à ces patients.

Le rôle **des soins primaires** et des médecins généralistes dans le traitement des personnes dépendantes aux opiacés est très important. Leur participation est différente d'un pays à l'autre et dépend de l'organisation du système de soins de santé. Il y a de nombreuses raisons pour lesquelles ils devraient intervenir, dont des raisons thérapeutiques (plus de souplesse, approche globale, contexte social, moins stigmatisant etc.) jusqu'à des raisons de logistique (normalisation du traitement de la toxicomanie, nombre accru de personnes pouvant être traitées). Toutefois, pour que les médecins généralistes s'engagent avec succès dans le traitement des patients dépendants aux opiacés par la buprénorphine, il est important de leur donner le soutien suffisant afin de prévenir d'éventuels problèmes (détournement vers le marché noir, stress, charge de travail trop importante, etc.).

Comme cela a été mentionné précédemment, **le prix** de la buprénorphine est parfois déterminant pour décider de son utilisation et de son temps d'utilisation. Toutes les études de rentabilité indiquent que le traitement de l'héroïnomanie est beaucoup plus rentable que l'absence de traitement ou que les interventions de la justice pénale. Utiliser la buprénorphine est donc payant. Toutefois, dans la plupart des pays, la méthadone coûte beaucoup moins cher que la buprénorphine. Dans les pays occidentaux, les coûts de personnel représentent la partie la plus importante du budget, ce qui signifie qu'utiliser la méthadone ou la buprénorphine n'a qu'un impact minimal sur le budget total. Dans les contextes à faibles ressources, dans les pays en transition ou en développement, le coût du personnel est relativement faible et le prix du médicament représente une partie relativement conséquente du budget. Dans ces contextes, la différence de prix entre la méthadone et la buprénorphine devient un facteur déterminant. Il est important que les intervenants en toxicomanie et les patients puissent choisir librement le médicament qui convient le mieux et Euro-Methwork soutient que le prix de la buprénorphine devrait diminuer dans les contextes à faibles ressources.

Les derniers paragraphes de la 2^e partie sont consacrés au **rôle de l'industrie pharmaceutique**. Dans le cas de la buprénorphine, l'industrie est un acteur important : elle a investi dans la recherche, contribué aux frais de formation et parrainé des conférences. Cette brochure a également été écrite avec le soutien financier de l'industrie pharmaceutique, notamment Schering-Plough International. On dit qu'il y a un risque que les sponsors influencent la politique des organisations. À titre d'exemple, les États-Unis, le plus grand donateur unique, a récemment fait pression sur l'Office contre la drogue et le crime des Nations unies pour supprimer les références à la réduction des risques de tous les documents officiels. Nous pensons qu'il est possible de travailler avec l'industrie si un accord clair est conclu avec

celle-ci garantissant qu'il n'y aura pas interférence au niveau du contenu excepté en ce qui concerne la qualité du produit final.

La partie 2.3 examine la buprénorphine **du point de vue du patient**. Il est extrêmement important que les usagers de drogue participent à l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques et des pratiques en matière de drogue. En définitive, ce sont de leurs vies dont il s'agit, ils ont l'expérience "de l'intérieur", qui peut être différente de celle des intervenants et des décideurs.

De toute évidence, les personnes dépendantes aux opiacés sont à la fois **curieuses** et **effrayées** quand un nouveau médicament apparaît. Elles sont curieuses parce que ce médicament pourrait leur convenir mieux que celui qu'elles ont expérimenté jusque-là. Mais elles ont également peur d'être contraintes de renoncer à un produit qu'elles connaissent et qui leur est familier (dans ce cas, la méthadone) pour l'inconnu. Beaucoup disent de la buprénorphine qu'elle leur donne **des "idées claires"**, ce qui est un élément important pour les patients. Certains sont agréablement surpris par cet effet, tandis que d'autres ne l'apprécient pas, quand les conflits et troubles anciens refont soudainement surface.

Les patients qui sont en traitement de substitution pendant un certain temps et qui sont parvenus à structurer leur vie pourraient tirer avantage **d'un système de délivrance plus souple du médicament**. Parfois, des règlements (locaux) n'autorisent pas d'emporter le médicament chez soi. Dans ce cas, le fait que la buprénorphine puisse être prise un jour sur deux peut offrir plus de flexibilité aux patients.

Dans le dernier chapitre, on tire **les conclusions** : la buprénorphine est un médicament important pour le traitement de la dépendance aux opiacés. De nombreuses études ont été effectuées ces dix dernières années. Il y a des preuves scientifiques solides et de plus en plus d'expériences cliniques qui montrent l'efficacité de la buprénorphine comme un médicament utile de plus dans le traitement de la dépendance aux opiacés. Il a été établi qu'il s'agissait d'un médicament sûr, efficace pour maintenir les patients en traitement et les empêcher de consommer des opiacés illégaux, et pourtant il n'est pas plus efficace que la méthadone. Bien que cette constatation ne soit pas soutenue par des données objectives, les patients et les médecins ont signalé que les symptômes de sevrage pouvaient se résoudre plus rapidement avec la buprénorphine qu'avec la méthadone.

La diminution du prix de la buprénorphine, en particulier dans les contextes à faibles ressources, constituerait un progrès pour que les patients et les intervenants en toxicomanie puissent choisir librement le médicament qui convient ; condition préalable pour enrayer efficacement les effets dommageables de la drogue.

Nous espérons que cette brochure aidera notre réseau, composé d'intervenants, d'usagers des services et leurs familles et amis, de chercheurs et de décideurs, à prendre des décisions en toute connaissance de cause concernant le médicament le plus adéquat pour un patient à un moment et dans un contexte particuliers.

INTRODUCTION

Objet d'une brochure sur la buprénorphine ?

Euro-Metwork est un forum qui s'adresse aux personnes actives dans le domaine du traitement médical de la dépendance aux opiacés dans la région européenne. Le réseau est composé de praticiens, de chercheurs, de responsables politiques, mais également de consommateurs d'héroïne, leurs amis et familles. Pendant ces dix dernières années, Euro-Metwork s'est efforcé d'améliorer la disponibilité et la qualité du traitement de substitution aux opiacés en Europe.

Dès la mise en place de notre réseau et des activités qui y sont liées, l'accent a été placé sur la méthadone, en grande partie parce que jusqu'il y a peu, elle était le principal médicament de substitution¹ Ces dernières années, d'autres médicaments tels que la buprénorphine, la sulfate de morphine et des composés de codéine, ont été adoptés pour le traitement de la dépendance aux opiacés avec des résultats plus ou moins positifs. Bien que la méthadone reste le médicament le plus utilisé pour le traitement de la dépendance aux opiacés à travers le monde, les données et les expériences sur le succès de l'utilisation de buprénorphine s'accumulent.

Il y a plusieurs raisons pour lesquelles nous souhaitons réaliser cette brochure. La première est que nous avons l'impression que nos précédentes publications pouvaient manquer d'informations spécifiques sur le traitement de substitution à la buprénorphine, dont la popularité est pourtant grandissante. La deuxième raison est qu'après s'être beaucoup penché sur la méthadone, nous avons besoin d'étendre nos connaissances sur la question. Cette brochure peut donc d'une certaine façon être considérée comme un addendum aux Lignes directrices sur la méthadone (Verster, 2000) et le Manuel de formation (Verster, 2003). Une troisième raison pour cette publication spécifique et sans doute la plus importante, est que nous avons entendu et lu des critiques concernant la buprénorphine, son adoption, son efficacité, sa sécurité et en particulier son coût. Nous avons choisi d'examiner ces critiques et d'en discuter.

¹ Dans les années 1990, Euro-Metwork a établi un réseau de personnes et de centres actifs dans le traitement à la méthadone pour la dépendance aux opiacés et a intégré sur son site internet un Point d'Assistance Méthadone (MAP). Le MAP contient les adresses et les coordonnées de personnes et de centres qui prescrivent de la méthadone pour la dépendance aux opiacés en Europe occidentale. En 2000, le MAP a été actualisé et étendu de façon à inclure les pays d'Europe centrale et orientale. Au cours de la même année, les *Lignes directrices pour le traitement à la méthadone* ont été publiées, au départ en anglais, français, allemand et espagnol. À ce jour, elles sont également traduites en russe, grec, italien, slovène et slovaque. En 2003, deux documents ont été publiés avec une perspective légèrement plus large sur le traitement de substitution en général, le manuel de formation "*Aspects essentiels du traitement de substitution de la dépendance aux opiacés*" et une publication spécifique "*Informations destinées aux décideurs sur l'efficacité des traitements de substitution contre la dépendance aux opiacés*" sur le même sujet, mais destinée aux responsables politiques. Ces deux publications sont également parues dans les quatre langues officielles européennes et ensuite en polonais, russe et tchèque. Outre ces publications, une clinique virtuelle a été mise en place et ajoutée à notre site Internet : <http://www.eurometwork.org/>

Méthode

Nous avons adopté une combinaison de méthodes. Après avoir réuni les publications internationales dignes d'intérêt, nous avons passé en revue les données scientifiques et la pratique clinique.

Parallèlement, nous avons organisé un audit informel par voie électronique auprès de plusieurs experts dans ce domaine et leur avons demandé leurs avis concernant la buprénorphine. La question a été formulée comme suit : "Quel type d'objections avez-vous contre la buprénorphine et/ou quelles sont les objections dont vous entendez parler auprès de vos collègues, patients et responsables politiques ?"

Cet audit a été réalisé en deux phases. Tout d'abord, nous avons contacté 33 personnes de différents milieux professionnels (professionnels de la santé, chercheurs, responsables politiques, de même que consommateurs) et de différents pays, dont l'Europe occidentale et orientale, l'Australie et les Etats-Unis. Pour des raisons de facilité, les personnes sélectionnées faisaient partie du réseau Euro-Methwork qui avaient participé à l'élaboration des précédentes publications (Verster, 2000, 2003a, 2003b). Les professionnels contactés provenaient à la fois de pays où la buprénorphine a été agréée et adoptée et de pays où elle n'est pas disponible. Il s'agissait en effet de rassembler une série de questions critiques liées à la pratique médicale, de même qu'à la résistance potentielle à l'adoption du médicament. En tout, 23 personnes sur 33 ont répondu à ce premier audit par courrier électronique ou par téléphone. Les personnes n'ayant pas ou peu d'expérience dans la prescription de buprénorphine étaient sur représentées dans cet échantillon. Leurs commentaires et réactions ont été récoltés, analysés et regroupés en plusieurs thèmes. Le résultat de ce premier audit a été présenté à une conférence internationale et à partir des réactions reçues à cette occasion, il a été décidé d'organiser un deuxième audit. Un groupe restreint de praticiens ayant une grande expérience de la prescription de buprénorphine ont été contactés pour nous fournir des questions critiques du point de vue clinique. Les points récoltés à ces occasions ont ensuite été examinés séparément et confrontés aux dernières données probantes. De surcroît, nous avons assisté à deux séminaires de formation adressés à des cliniciens, où de récentes données scientifiques sur la buprénorphine ont été présentées par divers experts internationaux. Une première version de document a été préparée et envoyée à plusieurs experts, dont les commentaires ont été intégrés dans la deuxième version.

PERSPECTIVE

Le travail d'Euro-Methwork se fonde sur plusieurs principes. Du point de vue de la santé publique, le traitement de substitution est considéré comme un aspect indispensable pour réagir au problème de la drogue. Un traitement médical de qualité tenant compte des dernières données probantes devrait être accessible aux usagers de drogue. Le traitement de substitution devrait être accessible facilement et l'attitude du personnel devrait être non moralisante envers les usagers de drogue. Bien que l'objectif ultime pourrait être l'arrêt définitif de la consommation de drogues, le traitement devrait en premier lieu se concentrer sur l'amélioration du bien-être physique, mental et social des usagers de drogue et de leurs familles.

Afin de fournir un traitement de qualité, il est important d'intégrer le point de vue des consommateurs dans les différentes phases de planification et d'évaluation du traitement.

Parti pris ?

Un parti pris pourrait être apparu de deux façons dans la table des matières de cette brochure. Tout d'abord, les questions critiques discutées dans la 2^e partie ont été fournies par des experts de notre réseau. On ne peut exclure le fait que si nous avions contacté d'autres personnes, d'autres questions auraient été traitées. Comme nous l'indiquons ci-dessus, nous avons procédé à un deuxième audit parce que nous pensions qu'il fallait davantage de réactions de la part de personnes ayant plus d'expérience de la buprénorphine.

Un deuxième parti pris pourrait être apparu en raison du fait que ce projet a été financé par Schering-Plough International, New Jersey, la compagnie pharmaceutique qui commercialise la buprénorphine en Europe et en Asie. Travailler avec l'industrie et accepter son soutien financier confronte à des dilemmes intéressants. D'une part, on peut prétendre qu'il est impossible de rester objectif quand on reçoit des fonds de l'industrie, et citer le proverbe "cuius panem edo, illius carmina edo", qui signifie "Je chante la mélodie de celui avec qui je mange du pain». On peut également dire que, pour autant que des accords clairs et transparents soient conclus, il est possible de rester objectif.

Tout en admettant le risque d'une influence inacceptable de l'industrie pharmaceutique, nous soutenons l'idée de travailler avec elle, moyennant des accords clairs. S'il fallait uniquement s'en remettre aux gouvernements, universités et ONG, il y aurait peu de fonds disponibles pour la recherche sur les médicaments en général et en particulier sur la buprénorphine, étant donné que le groupe cible, c'est-à-dire les usagers de drogue, n'est pas un groupe de pression puissant. Avec le soutien financier de compagnies telles que Schering-Plough, beaucoup de recherches ont pu être effectuées, ce qui nous permet à présent d'examiner si le produit est satisfaisant, à quelle posologie, pour quelles personnes, dans quelles situations etc. Nous estimons que si ce type de recherche ne s'effectuait pas de façon indépendante et ne suivait pas une rigueur scientifique, la communauté scientifique n'accepterait jamais les résultats, ce qui serait un gaspillage d'argent.

Nos précédentes publications ont été élaborées avec l'aide financière de la Commission européenne, mais aussi dans une certaine mesure avec l'aide de petites compagnies pharmaceutiques locales. Nous nous sommes toujours assurés que le contenu de notre travail resterait indépendant et fondé sur les données scientifiques disponibles et la pratique clinique. Dans le cas du projet actuel et de l'élaboration de cette brochure, nous pouvons dire que Schering-Plough nous a laissés très libres d'élaborer la brochure comme nous l'entendions. La brochure a été présentée à ses représentants dans sa phase finale et à aucun stade, il n'y a eu de contrôle ou d'influence de leur part sur son contenu.

Plan de la brochure

On peut voir cette brochure comme la combinaison d'un bref compte rendu des données scientifiques et de l'expérience de la pratique clinique des le traitement de substitution à la buprénorphine et d'une discussion sur les divers avantages et inconvénients ou les questions critiques examinées. La brochure se divise par conséquent en deux parties :

- La 1^e partie contient un bref résumé des avantages et inconvénients du traitement à la buprénorphine dans le cadre de la maintenance ou du sevrage pour la dépendance aux opiacés. Après une introduction sur la consommation d'opiacés et l'épidémiologie de la dépendance aux opiacés, une brève description est donnée sur le traitement de substitution en général, ses objectifs, de même que les éléments de fait de son efficacité. Le troisième paragraphe se concentre spécifiquement sur la buprénorphine. Une description générale est suivie de son profil pharmacologique, sa pratique clinique, la base factuelle et de quelques comparaisons avec la méthadone.

- La 2^e partie traite des différentes questions critiques qui sont apparues lors de l'audit des experts dans le domaine. Les thèmes recouvrent diverses questions cliniques (phase initiale, sevrage précipité, posologie, délivrance, détournement etc.) et non cliniques (coûts, politiques, le rôle de l'industrie et la sécurité). Cette partie se termine par certaines questions subjectives abordées du point de vue des consommateurs.
- Les annexes comprennent des informations concernant les publications intéressantes et recommandées, dont des lignes directrices de pratique clinique et des sites Internet, de même qu'une liste des experts impliqués.

Remerciements

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au processus d'élaboration de cette brochure. Pour commencer, tous les experts mentionnés à l'annexe 2, qui ont donné de leur temps pour discuter avec nous.

Nous voulons en particulier remercier plusieurs informateurs clés, qui nous ont eux aussi fourni articles et documents qui n'étaient pas publiés à l'époque et qui nous ont aidé à passer en revue les données scientifiques et la pratique clinique sur le traitement à la buprénorphine.

Nous tenons spécialement à remercier Bill Nelles d'Alliance, Londres, pour nous avoir livré les points de vue des consommateurs et Gabrielle Fischer, Chris Ford, Robert Haemmig, Nicholas Lintzeris, Hans Guenter Meyer-Thomson, Edo Polidori et Alex Wodak, qui nous ont aidés à réviser la première version de cette brochure grâce à leurs commentaires et réactions.

Enfin, nous exprimons notre gratitude envers Schering-Plough International pour nous avoir apporté le financement qui nous a permis de rédiger cette brochure.

1^E PARTIE

APERÇU GENERAL DU TRAITEMENT MEDICAL DE LA DEPENDANCE AUX OPIACES

Dans cette partie, nous fournirons un aperçu général du traitement de substitution pour la dépendance aux opiacés. Le premier chapitre est une introduction sur la consommation d'opiacés et l'épidémiologie de la dépendance aux opiacés. Le deuxième chapitre décrit le traitement médical de la dépendance aux opiacés en général et ses objectifs. Le troisième chapitre se concentre spécifiquement sur la buprénorphine. Une description générale est suivie de son profil pharmacologique, son usage clinique, les données scientifiques qui s'y rapportent et de quelques comparaisons avec la méthadone.

1.1 LA DÉPENDANCE AUX OPIACÉS

La dépendance aux opiacés est une maladie qui est difficile à contrôler en raison de l'usage compulsif de drogue et du *craving*, même en cas de santé déficiente et face à des conséquences sociales désastreuses. La dépendance aux opiacés (le plus souvent à l'héroïne) est une maladie complexe aux composantes métaboliques et psychologiques et qui, en partie à cause de l'illégalité des produits, est actuellement associée à une morbidité sévère et un risque élevé de décès.

La dépendance aux opiacés est un problème qui existe actuellement dans la plupart des pays. La consommation d'héroïne est devenue de plus en plus courante en Amérique du Nord depuis les années 1960 et en Europe depuis les années 1970. En Europe, l'épidémie est apparue dans les années 1960 à l'ouest, puis au sud dans les années 1980. Aujourd'hui, dans la plupart des pays de la région d'Europe centrale et orientale, des Nouveaux États Indépendants et en Russie, de plus en plus de personnes sont dépendantes aux opiacés. En outre, la consommation et la dépendance aux opiacés semblent se développer dans d'autres régions où traditionnellement elle était moins prévalente, dont l'Asie (du sud-est), la Chine, Amérique du Sud et centrale et même l'Afrique. Des rapports de l'Office contre la drogue et le crime des Nations unies (UNODC) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont montré qu'il y avait eu une augmentation globale dans la production, le transport et la consommation d'opiacés, principalement d'héroïne. La production mondiale d'héroïne a doublé, voire triplé depuis 1985. Des données issues de sondages nationaux et d'autres sources laissent entendre que la prévalence de la consommation d'héroïne dans la population générale est relativement faible. On estime à 13,5 millions le nombre de personnes qui consomment des opiacés dans le monde, dont 9,2 millions consomment de l'héroïne. En 2002, l'Office contre la drogue et le crime des Nations unies a estimé un total de 185 millions d'usagers de drogues illicites, 1,3 milliards de fumeurs et 2 milliards de consommateurs de boissons alcoolisées (UNODC, 2003). Cependant, dans de nombreux pays (notamment en Europe), la majorité des personnes en recherche de traitement sont essentiellement dépendantes aux opiacés.

D'aucuns précisent que la dépendance aux opiacés est une maladie qui modifie la neurochimie et les sites récepteurs du cerveau, entraînant un besoin de drogues qui devient aussi biologique que le besoin de manger ou de respirer. Même si certaines personnes le contestent, il est généralement admis que la dépendance aux opiacés est une maladie chronique, difficile à contrôler en raison de l'usage compulsif de drogue et du *craving*, même face à une santé déficiente et à des conséquences sociales désastreuses. Il est vrai que tous les cas d'addiction ne sont pas chroniques et que certaines personnes répondant aux critères de diagnostic de la dépendance aux opiacés se rétablissent complètement sans traitement. Toutefois, bon nombre de ceux qui développent des troubles d'addiction souffrent de rechutes multiples après traitement et gardent, semble-t-il, une vulnérabilité constante à la rechute pendant des années, voire tout au long de leur vie (UNODC, 2003).

La consommation d'héroïne en particulier provoque des problèmes sanitaires et sociaux considérables dans de nombreux pays. En Europe, les héroïnomanes qui consomment régulièrement par voie intraveineuse de grandes quantités de drogues différentes, présentent un risque de décès de 20 à 30 fois supérieur que les non-usagers de drogue du même groupe d'âge. Compte tenu du fait que l'héroïne est souvent consommée par voie intraveineuse, les risques pour la santé, y compris celui de la transmission du virus VIH et de l'hépatite sont importants (OMS, 2002).

Il y a actuellement diverses possibilités de traitement disponibles allant du résidentiel sans drogue au traitement ambulatoire assisté sur le plan pharmacologique, en ce compris des régimes de maintenance et de sevrage. Des données scientifiques ont démontré que le meilleur traitement pour la dépendance aux opiacés associait une thérapie ambulatoire continue et une médication contrôlée, dans l'objectif de retenir les patients en traitement, de maximiser et de maintenir ainsi les bénéfices complets du traitement. (UNODC, 2003). Le traitement de substitution est, preuves à l'appui, la forme de traitement la plus efficace pour le plus grand nombre de personnes dépendantes aux opiacés (OMS, 2004).

1.2. QU'EST-CE QUE LE TRAITEMENT DE SUBSTITUTION ?

Le traitement de substitution constitue une forme de traitement médical de la dépendance aux opiacés, qui utilise des opiomimétiques prescrits ayant des propriétés similaires ou identiques à l'héroïne et à la morphine sur le cerveau. Ils soulagent les symptômes de sevrage et bloquent le *craving* pour des opiacés illicites. Les exemples d'agonistes aux opiacés sont la méthadone, la diamorphine et la morphine.

Par ailleurs, on utilise également des antagonistes pour traiter la dépendance aux opiacés. Ils occupent les mêmes sites récepteurs dans le cerveau que les opiacés et bloquent ainsi les effets des autres opiacés. Les antagonistes réduisent, mais n'éliminent pas la compulsion à consommer un opiacé. Étant donné que les antagonistes ont une affinité plus élevée pour le récepteur que l'agoniste, ils chassent les opiacés du site récepteur, ce qui provoque immédiatement le déclenchement du sevrage aux opiacés. Si une personne a subi un sevrage et a entamé un traitement comprenant un antagoniste et un opiacé, une consommation supplémentaire d'opiacés ne provoque aucun effet puisque l'antagoniste occupe déjà les récepteurs. La naltrexone est l'antagoniste aux opiacés le plus couramment utilisé. La buprénorphine est un agoniste partiel, mais qui a également des propriétés antagonistes.

Tandis que le médicament le plus couramment utilisé pour la dépendance aux opiacés est la méthadone, qui est un agoniste, la buprénorphine, qui est un agoniste partiel est de plus en plus employée.

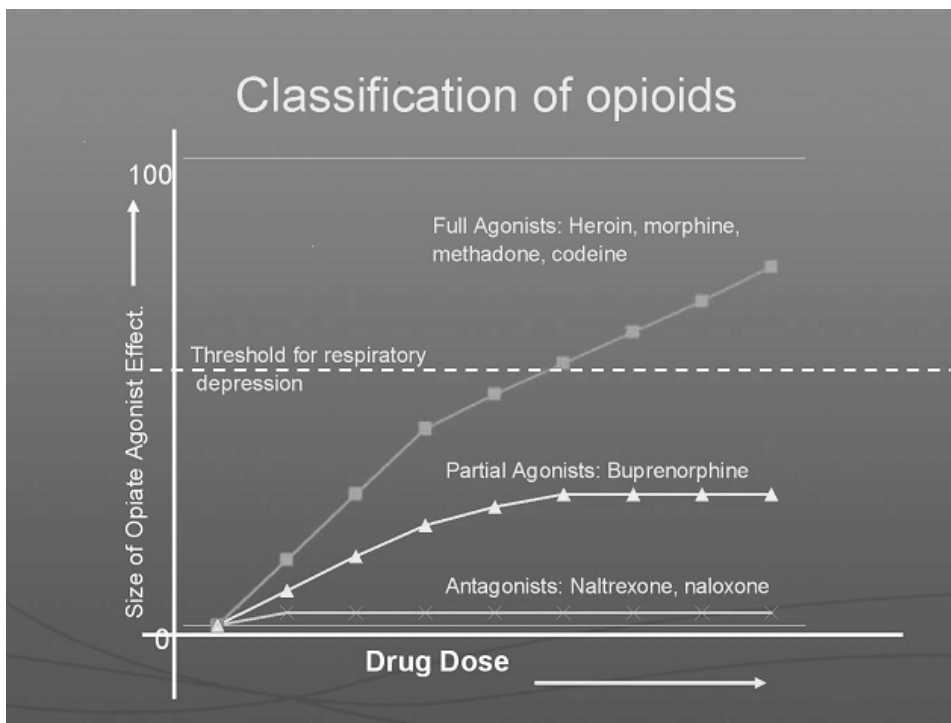


Image 1 : Effets opiacés des agonistes complets, des agonistes partiels et des antagonistes.

Source : Phase initiale du traitement à la buprénorphine. Dr Nicholas Lintzeris. Présentation à la Conférence sur les options plus sûres, Hambourg, 19-21 avril 2005.

Le traitement de maintenance est une des thérapies pharmacologiques les plus efficaces de la dépendance aux opiacés. Il est établi d'après de nombreux essais contrôlés, d'importantes études longitudinales et évaluations de programme, que le traitement de maintenance à la méthadone pour la dépendance aux opiacés est associé à des réductions généralement importantes de la consommation d'opiacés illicites, de l'activité criminelle, des décès par overdose et des comportements présentant un risque élevé de transmission du VIH (OMS, 2004).

Le traitement de substitution est généralement envisagé pour les usagers dépendants qui ont des difficultés à arrêter leur consommation de drogue et à se sevrer totalement. Le traitement de substitution est intéressant dans la mesure où il permet aux usagers de drogue dépendants de diminuer leur exposition aux comportements à risque et de stabiliser leur vie au niveau sanitaire et social avant de résoudre le problème de la dépendance aux opiacés. Il est souhaitable que les médicaments de substitution aient une durée d'action ou une demi-vie plus longue que la drogue qu'ils remplacent, de manière à retarder l'émergence du sevrage et à diminuer la fréquence d'administration. Ceci permet à la personne de se concentrer sur des activités normales, sans devoir obtenir ou s'administrer des drogues. Des données scientifiques laissent à penser que le traitement de substitution peut contribuer à améliorer le bien-être physique, social et psychologique des patients, de même que diminuer les maladies infectieuses, les décès liés à la toxicomanie et la criminalité (OMS, 2004 ; UNODC, 2003 ; Ward, 1999 ; Marsch, 1998).

Quels sont les objectifs du traitement de substitution ?

Même si l'objectif ultime du traitement peut être d'aider les patients à arrêter définitivement l'usage de drogues, les objectifs du traitement de substitution à court terme se fondent sur les concepts de santé publique et de réduction des risques, afin d'améliorer le bien-être physique, mental et social du patient.

Les objectifs du traitement de substitution peuvent se résumer comme suit :

- aider le patient à rester en bonne santé jusqu'à ce que, avec les soins et le soutien adéquats, il puisse mener une vie sans drogue
- diminuer la consommation de drogues illicites ou non prescrites
- traiter les problèmes liés à la toxicomanie
- diminuer les risques associés à la toxicomanie, en particulier de contracter le VIH, l'hépatite B et C, et autres infections transmises par le sang par l'injection et le partage du matériel.
- diminuer la durée des épisodes de toxicomanie
- diminuer les chances de rechute future
- diminuer la nécessité d'activités délictueuses pour financer la toxicomanie
- stabiliser le patient le cas échéant par un médicament de substitution pour soulager les symptômes de sevrage
- améliorer la santé physique et mentale et de manière générale, le fonctionnement personnel, social et familial.

Types de traitement

Mis à part les différents médicaments qui peuvent être prescrits, les programmes de traitement peuvent également varier sur la durée, le dosage et la politique menée. Bien qu'il soit établi que le traitement de substitution, en particulier à la méthadone, est plus efficace quand, dans le cadre d'un traitement de maintenance, les dosages sont plus élevés (OMS, 2004 ; Ward, 1999), de nombreux programmes continuent à privilégier le sevrage à court terme par une diminution des dosages.

Le traitement de maintenance à la méthadone a été la première forme de thérapie de substitution (ou de remplacement) aux opiacés aux États-Unis, en Australie et en Europe et c'est toujours le cas. Dans divers pays, la buprénorphine est à présent également prescrite en traitement de maintenance. La méthadone et la buprénorphine sont également utilisées pour le sevrage. Les programmes de sevrage proposent un sevrage surveillé de la dépendance aux opiacés par un médicament de substitution (soit la méthadone, soit la buprénorphine et souvent en association avec d'autres médicaments), de manière à minimiser la gravité des symptômes d'abstinence. Après le passage complet au médicament de substitution, la dose est progressivement réduite.

Les rechutes après un simple sevrage sont très fréquentes et par conséquent, le sevrage constitue rarement à lui seul un traitement adéquat de la toxicomanie. Un simple sevrage ou l'arrêt de la consommation d'opiacés est souvent insuffisant : un processus thérapeutique s'impose. Le sevrage est néanmoins une première étape pour de nombreuses formes de traitement basés sur l'abstinence à long terme. Le sevrage et le traitement ultérieur orienté sur l'abstinence, de même que le traitement de maintenance sont des éléments essentiels d'un système de traitement efficace pour les personnes qui présentent une dépendance aux opiacés (OMS, 2004).

En raison du taux élevé de rechutes dans la dépendance aux opiacés, le sevrage est généralement considéré comme une étape dans le processus et non comme une modalité de traitement indépendante. Des recherches récentes ont montré des taux de mortalité élevés chez les personnes sevrées (Ford, 2005, Strang et al, 2003). L'indication d'un sevrage pourra en effet être rarement posée. Par conséquent, les patients qui ne répondent pas aux critères cliniques essentiels pour le sevrage risquent d'échouer, indépendamment de la manière dont ce sevrage est tenté (Lenne et al, 2001, OMS, 2004). Ils ne devraient pas être encouragés ou obligés de cesser le traitement.

Dans certains pays, le traitement de substitution est assuré par des centres spécialisés en toxicomanie, dans d'autres par le système général de soins primaires et les médecins généralistes et dans d'autres pays encore, par une combinaison des deux. Le traitement pharmacologique devrait en fait toujours faire partie d'un plan de traitement complet, qui tente d'apporter une solution aux problèmes somatiques et psychosociaux.

Épidémiologie des traitements

Il est difficile d'estimer le nombre de personnes dépendantes aux opiacés dans le monde et le pourcentage de ceux qui sont en traitement. Dans certains pays, notamment en Europe occidentale, aux États-Unis et en Australie, les systèmes de surveillance nous livrent quelques estimations, mais ces chiffres ne sont pas toujours comparables et doivent être interprétés avec prudence.

Le traitement de substitution existe depuis longtemps à travers le monde, et sous des formes différentes selon les pays et les continents, où les changements d'avis médical et de législation ont entraîné des modifications des pratiques de prescription. En 1999, on estimait que plus d'un demi-million de personnes dans le monde étaient en traitement de maintenance, principalement à la méthadone (environ 300.000 en Europe, 200.000 aux États-Unis et 20.000 en Australie) (Farrell, et al, 1999, Parrino, 1999). Il n'y a pas de chiffre exact sur le nombre de personnes en traitement à la buprénorphine dans le monde, mais sur la base des informations disponibles, on estime qu'au moins 200.000 personnes reçoivent de la buprénorphine, commercialisée sous le nom de Subutex.

La buprénorphine est également produite par d'autres compagnies, par exemple par Rusan en Inde, mais nous ne disposons pas d'estimations de l'utilisation de leurs produits dans cette indication. Il y a de nombreux pays au monde où différentes formes de traitement médicamenteux sont fournis. Même si la majorité des traitements de substitution continuent à ce jour à être administrés en Europe, Amérique du Nord et Australie, l'offre de traitement de substitution se développe en Europe centrale et orientale, dans le sud-est asiatique et d'autres régions d'Asie.

Médicaments de substitution

La majorité des traitements de substitution aux opiacés dans le monde continue à être proposée sous forme de méthadone par voie orale, mais la buprénorphine se prescrit de plus en plus dans différents pays avec un certain succès et est le deuxième substitut aux opiacés le plus largement prescrit pour la gestion de la dépendance aux opiacés. La base factuelle pour la méthadone reste beaucoup plus importante que pour les autres médicaments de substitution. Il a été établi que la méthadone était efficace dans le traitement de maintenance pour retenir les patients en traitement, pour empêcher la consommation d'opiacés illégaux, pour prévenir la propagation du VIH/SIDA et d'autres maladies infectieuses, pour améliorer le bien-être mental, physique et social du patient et de sa famille. Des informations détaillées sur la méthadone sont fournies dans les publications précédentes d'Euro-Methwork ("Les lignes directrices pour le traitement à la méthadone", le manuel de formation "Aspects essentiels du traitement de substitution de la dépendance aux opiacés") et d'autres publications recommandées, répertoriées à l'annexe 1.

Ces dernières années, la pratique clinique et les résultats de recherche ont démontré que la buprénorphine était un médicament de substitution efficace, à la fois pour le traitement de maintenance et pour le sevrage de la dépendance aux opiacés.

En Europe, sur les 30 pays où un traitement de substitution est disponible, tous utilisent la méthadone et 17 pays prescrivent également de la buprénorphine. Depuis son apparition aux Etats-Unis et en Australie, la buprénorphine a rapidement rencontré un certain succès. Dans plusieurs pays, la buprénorphine n'est pas tenue par des règles aussi strictes que la méthadone. Les raisons sont en partie historiques et s'expliquent par la crainte générale que suscitent les opiacés en tant que médicaments sur prescription. Le principal motif pour lequel la buprénorphine a dérogé à des règles strictes est qu'elle présente un profil de sécurité plus favorable et des risques réduits d'overdose. Aux Etats-Unis comme en France, le traitement de maintenance à la méthadone est fourni dans les centres spécialisés et dès lors, ne peut répondre à la demande générale (en 2000, on estimait le nombre de personnes dépendantes à l'héroïne à 800.000 –1.000.0000 aux Etats-Unis, alors qu'environ 200.000 seulement étaient en traitement). Par ailleurs, la buprénorphine peut être prescrite en cabinet privé ou dans des services de soins primaires, ce qui abaisse le seuil d'exigence pour de nombreux médecins et patients dans ces pays. Dans le sud-est asiatique, le traitement de substitution est beaucoup moins disponible. Il y a en Chine plusieurs programmes pilotes à petite échelle avec les deux médicaments (dont l'augmentation proportionnelle à très grande échelle est prévue dans les prochaines années), la Thaïlande offre la maintenance à la méthadone et Hong Kong propose les deux. En Inde, on utilise la buprénorphine, de même qu'en Malaisie, en Indonésie et à Singapour.

La méthadone est utilisée dans 89 pays au monde et en 2003, environ 18 tonnes étaient consommées (INCB-OICS, 2004). La buprénorphine, commercialisée sous le nom de Subutex® a été enregistrée et approuvée comme médicament pour le traitement de la dépendance aux opiacés dans 38 pays et est effectivement prescrite dans 30 pays (Chris Chapleo, communication personnelle).

1.3 BUPRENORPHINE

Introduction

La buprénorphine est un agoniste partiel (activité opiacée intrinsèque faible) qui présente une haute affinité pour les récepteurs d'opiacés μ et est également un antagoniste des récepteurs opiacés κ . La buprénorphine produit des effets semblables aux opiacés, empêche le manque, diminue le *craving* et réduit les effets des autres opiacés, sans produire d'euphorie marquée. Elle a une longue durée d'action et un profil de sevrage léger. Les effets secondaires de la buprénorphine sont similaires à ceux des autres opiacés, mais elle induit moins de transpiration et moins de dépression respiratoire.

La buprénorphine se présente en préparation de comprimés sublinguaux, qui sont solubles dans la salive et l'eau, et sont dès lors injectables. Le médicament est enregistré sous le nom Subutex® ; il est produit par Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc. et a été breveté par Schering-Plough pour être commercialisé en Europe et dans d'autres régions.

Histoire

La buprénorphine a été élaborée dans les années 1970, en essayant de trouver un analgésique ne créant pas d'accoutumance. Elle a été enregistrée et rendue disponible au Royaume-Uni sous le nom de Temgesic en 1978. C'est dans les années 1980 que l'on a signalé pour la première fois qu'elle était consommée par voie intraveineuse et utilisée de façon incorrecte par les héroïnomanes. La recherche clinique en phase II a été effectuée dans la moitié des années 1980 avec des héroïnomanes et la phase III des essais randomisés a eu lieu à la fin des années 1980 et au début des années 1990. Le comprimé sublingual Subutex® a été mis au point dans la moitié des années 1990 et a été agréé en 1995 pour le traitement de la dépendance aux opiacés en France, au Royaume-Uni en 1999, en Allemagne et en Australie en 2000.

Sur le plan pharmacologique, la buprénorphine est un agoniste partiel, qui a quelques propriétés antagonistes. En tant qu'agoniste opiacé partiel, elle bloque le sevrage et le *craving* sans produire d'euphorie marquée. Les agonistes partiels ont des effets plafonds, ce qui signifie que l'augmentation du dosage ne produit d'effets qu'à un certain niveau. Le nom chimique de la buprénorphine est 17-(Cyclopropylmethyl)-alpha-(1,1-dimethylethyl)-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-methoxy-alpha-methyl-6,14-ethenomorphinan-7-methanol.

Le subutex® (chlorhydrate de buprénorphine) est un comprimé sublingual, disponible en 0,4 mg, 2 mg et 8 mg. La suboxone® (chlorhydrate de buprénorphine et chlorhydrate de naloxone) est également un comprimé sublingual, distribué en deux dosages : 2 mg de buprénorphine/0,5 mg de naloxone et 8 mg de buprénorphine/2mg de naloxone. La naloxone est un antagoniste opiacé à courte durée d'action, habituellement administré par voie intraveineuse en cas d'overdose aux opiacés. Quand la naloxone est administrée par voie sublinguale, elle a peu, voire aucun effet. En ajoutant la naloxone à la buprénorphine, on espère empêcher le détournement et l'abus, parce que la naloxone a des effets secondaires désagréables pour les usagers de drogues s'ils la consomment par voie intraveineuse. L'efficacité de la Suboxone® en pratique reste à vérifier. Le Subutex® et la Suboxone® traitent la dépendance aux opiacés en empêchant les symptômes de sevrage de l'héroïne et d'autres opiacés. La Suboxone® est actuellement agréée aux Etats-Unis, mais n'est pas encore disponible en Europe.

Résumé des caractéristiques de la buprénorphine :

un agoniste opiacé partiel avec une affinité élevée pour les récepteurs d'opiacés :
 effets et effets secondaires similaires à ceux des opiacés
 prévient les symptômes de sevrage
 diminue le *craving*
 diminue les effets des autres opiacés
 médicament plus sûr (moins de risque d'overdose) que les autres opiacés agonistes complets
 durée d'action plus longue
 profil de sevrage léger
 préparation sous forme de comprimé sublingual, parce qu'il n'est pas actif par voie orale.

Données scientifiques

La grande partie des données scientifiques qui étayent l'efficacité du traitement de substitution pour traiter la dépendance aux opiacés se basent sur les études relatives au traitement à la méthadone. La base factuelle est beaucoup plus limitée pour la buprénorphine en raison de son histoire plus récente. Alors que la méthadone est utilisée pour le traitement médical de la dépendance aux opiacés depuis les années 1960, la buprénorphine a été agréée et adoptée dans le même objectif en 1995.

Toutefois, ces dernières années, la base factuelle concernant la buprénorphine comme médicament pour le traitement médical de la dépendance aux opiacés s'est considérablement élargie. Des études individuelles, dont des essais cliniques randomisés (RCT), des essais cliniques contrôlés (CCT) et des études naturalistes sans groupe de contrôle, ont été effectuées, de même que des rapports et des méta-analyses statistiques. En outre, des lignes directrices ou des documents d'orientation sur la buprénorphine ont été publiés dans différents pays, dont les Etats-Unis, l'Australie et le Royaume-Uni.

Quand on passe en revue les données scientifiques disponibles, on constate qu'il y a généralement beaucoup de rapports systématiques tels que les méta-analyses de la Cochrane Collaboration. La Cochrane Collaboration a effectué cinq rapports systématiques et méta-analyses concernant le traitement de substitution, dont deux concernent spécifiquement la buprénorphine, un sur la maintenance et l'autre sur le sevrage à la buprénorphine, comparé à d'autres médicaments. La plupart des études et rapports ont examiné le maintien en traitement et la consommation d'héroïne comme indicateurs de résultats. Dans certaines études, une comparaison a été faite avec la méthadone et/ou la naltrexone (Cochrane Library, numéro 1, 2005).

Mattick et al (2005) ont étudié l'efficacité relative de la maintenance à la buprénorphine par rapport au placebo ou la maintenance à la méthadone pour la dépendance aux opiacés. Les auteurs ont conclu que ... la buprénorphine obtenait statistiquement des résultats supérieurs aux placebos pour le maintien en traitement des patients à de faibles doses et à des doses très élevées. Toutefois, seul un dosage élevé et très élevé de buprénorphine supprimait la consommation d'héroïne de façon significative par rapport au placebo. Comparée avec la méthadone, la buprénorphine donnée en doses flexibles semblait statistiquement beaucoup moins efficace pour maintenir les patients en traitement. La buprénorphine à faible dose n'était pas supérieure à la méthadone à faible dose. La buprénorphine à dosage élevé ne maintenait pas plus les patients en traitement que la méthadone à faible dosage, mais pouvait mieux supprimer la consommation d'héroïne. La buprénorphine à dosage élevé ne présentait pas d'avantage par rapport à des dosages élevés de méthadone pour le maintien en traitement et la buprénorphine à dosage élevé était moins satisfaisante pour supprimer la consommation d'héroïne. Les auteurs ont conclu que la buprénorphine représentait une intervention efficace pour le traitement de maintenance de la dépendance à l'héroïne, mais qu'elle n'était pas plus efficace que la méthadone à des dosages adéquats.

Toutefois, le rapport se base sur des études qui ont adopté des protocoles d'induction lente et/ou à faible dose basés sur le traitement à la méthadone, peut-être pas recommandés pour la buprénorphine et qui pourraient par conséquent avoir influencé ces résultats (Mattick et al, 2003 ; Gerra, 2004). En outre, l'efficacité de méthadone à haute dose (80-120 mg) comparée à la buprénorphine à haute dose (16-32 mg) n'a pas été examinée (RCGP, 2004). Diverses études arrivent à la même conclusion et leurs auteurs demandent que des recherches supplémentaires soient effectuées pour déterminer si la buprénorphine est plus efficace que la méthadone dans certains contextes ou dans des sous-groupes de patients particuliers (Barnet et al, 2001 ; Giacomuzzi et al, 2003).

Gowing et al (2005) ont étudié la buprénorphine pour la gestion du manque ou le sevrage et ont conclu...

Pour les groupes traités à la buprénorphine, la gravité du sevrage a été moindre que pour les groupes traités à la clonidine ; la gravité des pics était similaire à celle des personnes traitées à la méthadone, mais les symptômes de sevrage peuvent se résorber plus rapidement avec la buprénorphine. Les auteurs concluent sur la base des méta-analyses que la buprénorphine est plus efficace que la clonidine pour la gestion du sevrage des opiacés. Il n'y a apparemment aucune différence significative entre la buprénorphine et la méthadone en termes d'achèvement de résultats du traitement, mais les symptômes de sevrage peuvent disparaître plus rapidement avec la buprénorphine.

D'autres rapports de la Cochrane ont examiné le traitement pharmacologique en général et en rapport avec le traitement psychosocial. Amato et al (2005) ont comparé les traitements psychosociaux et pharmacologiques par rapport aux traitements pharmacologiques pour le sevrage aux opiacés. La conclusion est que ...

Les traitements psychosociaux proposés en plus du traitement de sevrage pharmacologique sont efficaces pour terminer le traitement, les résultats concernant le suivi et la compliance. Bien qu'un traitement comme le sevrage, qui soulage exclusivement la gravité des symptômes de sevrage aux opiacés peut être dans le meilleur des cas partiellement efficace pour une maladie à rechute chronique comme la dépendance aux opiacés, ce type de traitement est une étape essentielle avant un traitement sans drogue à long terme et il est souhaitable de développer des approches psychosociales auxiliaires pour rendre le sevrage plus efficace. Les limites de ce rapport sont imposées par l'hétérogénéité de l'évaluation des résultats. En raison du manque d'informations détaillées, aucune méta-analyse ne pourrait être effectuée pour analyser les résultats liés à plusieurs critères d'évaluation.

Un grand nombre d'études ont été effectuées ces dix dernières années. La conclusion qui s'impose est que la base factuelle et l'expérience de la pratique clinique s'étendent et montrent l'efficacité de la buprénorphine comme médicament supplémentaire utile dans le traitement de la dépendance aux opiacés. Il a été établi qu'il s'agissait d'un médicament sûr, efficace pour maintenir les patients en traitement et empêcher la consommation d'opiacés illégaux, mais qui n'était pas plus efficace que la méthadone (Mattick et al 2004, Lintzeris & Ford, 2005, OMS, 2004, Barnett et al, 2001, RCGP, 2004). Il y a davantage d'éléments tendant à prouver son efficacité pour le traitement de sevrage que pour le traitement de maintenance, notamment pour les patients motivés qui souhaitent mettre un terme à leur consommation d'opiacés (Gowing et al, 2005 ; OMS, 2004, Lintzeris et al, 2005, RCGP, 2004, Ford, 2005).

2^E PARTIE

DISCUSSION DES QUESTIONS CRITIQUES

Dans cette partie, les questions critiques qui ont été rassemblées par le biais de notre audit des experts dans le domaine du traitement de substitution seront discutées dans trois chapitres : toutes les questions et les problèmes liés à la pratique clinique dans le premier chapitre et les questions n'étant pas de nature clinique dans le deuxième chapitre. Le dernier chapitre présente quelques points de vue de consommateurs.

2.1. QUESTIONS CLINIQUES

Comment décider du médicament à utiliser ?

Aujourd'hui, il est établi que la méthadone et la buprénorphine sont des médicaments efficaces pour le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. Les recherches pour savoir lequel est le plus efficace ou le plus sûr auprès de populations spécifiques ne sont pas concluantes. Au début, il semblait que les patients présentant certaines caractéristiques (par ex. les jeunes, ceux qui souffraient d'autres maux, d'une comorbidité psychiatrique) risquaient plus ou moins de tirer avantage d'un médicament plutôt que de l'autre, mais les recherches récentes et l'accumulation de l'expérience ont prouvé que ces hypothèses étaient non fondées. À ce jour, la base factuelle est insuffisante pour privilégier l'utilisation de la méthadone ou de la buprénorphine en fonction des caractéristiques des patients et donc, des recherches supplémentaires s'imposent.

Par conséquent, la décision quant au médicament à utiliser se prend sur la base d'autres facteurs, dont les préférences du patient et du travailleur de santé, des expériences positives ou négatives précédentes, des coûts, des risques de mésusage de la disponibilité, des profils pharmacologiques etc.

Le choix entre la méthadone et la buprénorphine dépend de :

- la logistique
- la réaction au traitement
- la variation individuelle d'absorption, de métabolisme, d'élimination du médicament
- les effets secondaires
- la prise en compte des médicaments consommés parallèlement
- la facilité de sevrage du médicament
- l'attente du patient et du médecin
- la capacité à passer de la méthadone à la buprénorphine
- les craintes quant à la stigmatisation plus grande de la méthadone

Certains patients réagiront mieux à la méthadone et d'autres à la buprénorphine. Il n'y a aucune raison de faire passer un patient de la méthadone à la buprénorphine et vice-versa s'il est satisfait de son traitement.

La phase initiale réclame-t-elle plus d'attention ?

Un problème mentionné par divers experts était le fait que la phase initiale semble plus exigeante à la fois pour le patient et pour le personnel. Toutefois, cette supposition est apparemment faite notamment par des personnes ayant peu, voire aucune expérience de la prescription de buprénorphine. Quand un groupe d'experts ayant l'expérience de la prescription de ce médicament ont été interrogés, l'hypothèse s'est révélée non fondée.

La buprénorphine est manifestement un nouveau médicament aux caractéristiques différentes, ce qui signifie que les praticiens doivent être formés avant de commencer à la prescrire. La disponibilité de ce type de formation pour tous les praticiens reste à vérifier et sera différente d'un pays à l'autre. Compte tenu du fait qu'il y a peu, voire aucun risque de dépression respiratoire, la buprénorphine ne nécessite pas de titrage et un patient peut entamer la phase initiale rapidement, habituellement en quelques jours. Les lignes directrices de pratique clinique recommandent ce qui suit :

Une dose d'essai initiale pour éviter un sevrage précipité important (2-4 mg, si le patient n'est pas en sevrage d'opiacés, 8 mg si le patient est en sevrage modéré à sévère), et ensuite un dosage allant jusqu'à au moins 8 mg le premier jour. On peut augmenter les doses de 8 mg par jour les jours suivants jusqu'à la stabilisation (Lintzeris, 2005). Dans certains centres (en Allemagne notamment), des doses de charge allant jusqu'à 24 mg (3 fois 8 mg) sont données le premier jour de traitement et diminuées à 16 mg (2 fois 8 mg) le deuxième jour et à 8 mg le troisième jour. À ce stade, la dose correcte nécessaire pour prévenir l'abstinence est déterminée et la dose individuelle est calculée (entre 2-24 mg). (Haemmig, 2005 ; Pollak, 2005).

Un des principaux problèmes auquel il faut prêter attention pendant la phase initiale est le risque d'un sevrage précipité chez le patient. Dans le prochain paragraphe, ce point sera discuté plus en profondeur.

La phase initiale du traitement à la buprénorphine peut sembler plus difficile pour le patient, puisqu'elle nécessite qu'il expérimente les premiers symptômes de manque avant de commencer la médication. Nous discuterons de ceci en détail au prochain paragraphe, de même qu'au chapitre 2.3. Points de vue des patients.

Précisions sur "le sevrage précipité"

Un problème essentiel de la phase initiale du traitement à la buprénorphine est le sevrage précipité, qui peut survenir quand le patient a récemment consommé de l'héroïne, de la méthadone ou tout autre opiacé. Il est provoqué par l'affinité élevée de buprénorphine chassant les autres opiacés (par ex. l'héroïne, la méthadone) des récepteurs opiacés, mais ayant moins d'activité opiacée (agoniste partiel). Cette diminution rapide des effets opiacés peut être vécue comme un sevrage précipité, qui se produit habituellement 1 à 3 heures après la première dose de buprénorphine et dont le pic devient sévère au cours des 3 à 6 premières heures pour généralement diminuer ensuite.

Quand un délai suffisant s'est écoulé entre la dernière consommation d'opiacé et le début d'un traitement à la buprénorphine, le risque de sevrage précipité est minimisé. Il y a plusieurs indications mentionnées dans la littérature médicale, mais de manière générale, cela signifie que le patient doit subir les symptômes de manque et que plus longtemps on attend, plus facile sera l'induction. Celle-ci ne devrait pas commencer avant 6 à 12 heures après la dernière prise d'héroïne et 24 à 48 heures après la dernière dose de méthadone. Les autres facteurs qui influencent la survenue du sevrage précipité sont la quantité d'agonistes complets dans le corps, la quantité de la première dose de buprénorphine (des doses plus élevées sont plus susceptibles de déplacer les agonistes complets), les attentes du patient et la consommation parallèle de médicaments ou son état de santé. Par ailleurs, les patients habitués à des doses élevées de méthadone présentent un risque plus élevé de sevrage précipité (Lintzeris et al, 2005).

S'il se produit, il est très important de rassurer le patient et le travailleur de santé et d'expliquer qu'il est limité dans le temps. On peut également proposer un traitement du symptôme, par exemple de la lofexidine, de la clonidine le cas échéant, si les symptômes de sevrage sont sévères. Il n'est pas recommandé de prescrire plus de buprénorphine jusqu'à la stabilisation des symptômes de sevrage aux opiacés (voir : Ford et Lintzeris Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care, annexe 1).

Y a-t-il une posologie plus efficace ?

Plusieurs personnes interrogées ont mentionné le peu de données quant à des régimes clairs de dosage. En raison notamment de l'expérience limitée des patients et des médecins prescripteurs, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour fournir des propositions claires de dosage.

Manifestement, la posologie efficace se définit individuellement, en fonction des caractéristiques du patient et du choix de traitement. Généralement, les publications insinuent que même si les personnes réagissent bien à une faible posologie comme 4 à 8 mg de buprénorphine, une posologie de 12 à 24 mg par jour est associée à une consommation d'héroïne, un sevrage et un craving considérablement plus faibles, de même qu'à des effets de blocage plus importants. Des doses supérieures à 32 mg ne semblent pas efficaces (Lintzeris, 2005).

La délivrance est-elle plus difficile ?

La buprénorphine doit être prise par voie sublinguale. Les comprimés se dissolvent en 3 à 8 minutes, ce qui entraîne un délai de délivrance accru par rapport à d'autres formes de médicaments de substitution. Dans la pratique, il peut être difficile pour le pharmacien ou le personnel clinique occupé de superviser les patients jusqu'à la dissolution complète du comprimé. Si les comprimés sont avalés avant leur dissolution, l'effet sera limité. Dans certains pays (Royaume-Uni, France, Australie), les comprimés sont broyés afin de faciliter et accélérer leur dissolution. L'effet de cette pratique n'est pas clair.

Il est important pour les patients d'être informés à ce sujet et que le personnel assure la surveillance de la prise du médicament. En général, la pratique clinique prévoit la délivrance supervisée en début de traitement. Si le patient semble bien respecter les indications et réagir positivement au médicament, une délivrance moins rigoureuse peut être envisagée.

Question sur une délivrance non quotidienne ?

Un des avantages majeurs de la buprénorphine est qu'en raison de sa fixation plus forte et plus longue au récepteur μ , sa demi-vie pharmacologique est plus longue et la délivrance peut donc être moins fréquente. La durée d'action maximale de la buprénorphine est de moins de cinq jours quand on propose une dose d'entretien de cinq fois supérieure à la dose journalière (Pettry et al, 2001). Une délivrance d'un jour sur deux est plus courante et une délivrance d'un jour sur trois moins fréquente, mais elle a des avantages à la fois pour le patient et le travailleur de santé, par exemple pour gérer le week-end. Les coûts du traitement peuvent diminuer si l'on réduit le temps de délivrance et le coût de personnel, de même que le temps passé par le patient à se conformer au traitement. Dans une étude naturaliste dans le cadre de laquelle les patients et les médecins pouvaient choisir la fréquence de délivrance, environ un tiers des patients demandait une délivrance quotidienne de buprénorphine, un tiers choisissait une délivrance un jour sur deux et un tiers utilisait les régimes dans lesquels une dose d'au moins trois jours était administrée chaque semaine (Lintzeris et al, 2005). Il faudrait pouvoir accéder à la demande des patients qui préfèrent se présenter tous les jours.

Pour quelle raison faire passer un patient de la méthadone à la buprénorphine ?

Inutile de dire qu'un patient stabilisé et satisfait de son traitement à la méthadone ne devrait pas changer de médicament. Cependant, il peut y avoir des raisons de faire passer un patient de la méthadone à la buprénorphine, entre autres :

- si le patient a des difficultés avec la méthadone (par exemple des effets secondaires, métaboliseurs rapides, autres interactions de médicaments)
- si le règlement n'autorise pas d'emporter des doses chez soi
- pour faciliter le sevrage, vu qu'il a été prouvé que le sevrage à la buprénorphine était moins sévère qu'avec des agonistes purs tels que la méthadone et l'héroïne
- une motivation socioculturelle dans les pays où la méthadone est gravement stigmatisée si le patient le demande.

S'il y a des raisons de faire passer un patient de la méthadone à la buprénorphine, le changement peut se faire sans problème ou effets secondaires majeurs pour le patient. Il est conseillé de stabiliser le patient à une dose de méthadone d'environ 40 mg avant de commencer le traitement à la buprénorphine afin de minimiser le risque d'un sevrage précipité sévère (Breen et al, 2003 ; Lintzeris, 2005).

Certains problèmes peuvent survenir pendant ce processus. Tout d'abord, étant donné que la dose de méthadone doit être diminuée à environ 40 mg, cela peut perturber un patient stabilisé à la méthadone.

Dans ces conditions, il peut être indiqué d'effectuer le transfert à une dose plus élevée (par ex. entre 40 et 80 mg), ce qui implique d'arrêter la méthadone et de reporter le début du traitement à la buprénorphine jusqu'à l'apparition de symptômes modérés de sevrage de la méthadone – habituellement entre 24 à 72 heures (souvent de 36 à 48 h).

L'expérience clinique indique qu'il faut souvent plusieurs jours (et jusqu'à 2 semaines) pour qu'un patient réagisse bien à la buprénorphine. Si sa motivation est faible, un patient peut retomber dans l'héroïne et/ou abandonner le traitement. Un deuxième problème peut survenir du fait que les patients sous buprénorphine ont, disent-ils, à nouveau l'esprit clair. Certains patients n'apprécient pas les effets de la buprénorphine ou plus précisément, l'absence des effets de la méthadone. Les émotions, qui peuvent avoir été bloquées par un agoniste tel que l'héroïne ou la méthadone, peuvent réapparaître. Alors que pour de nombreux patients, ceci peut être une expérience positive, pour d'autres, cela peut être quelque chose à laquelle ils n'étaient pas préparés et la suppression des émotions pourrait même être une des raisons pour lesquelles ils ont continué à consommer des opiacés. Il est important que les intervenants en toxicomanie réfléchissent à cette question.

Il convient que les patients qui tentent de passer à un autre médicament aient la possibilité de revenir à leur ancien médicament s'ils rencontrent des difficultés avec le nouveau régime. Cette garantie peut être importante pour réduire l'abandon de traitement.

Les patients qui consomment d'autres substances parallèlement à la méthadone et qui passent à la buprénorphine peuvent risquer l'overdose. Bien que la buprénorphine seule soit associée à un risque moins élevé d'overdose en comparaison avec la méthadone, en raison de la dépression respiratoire limitée qu'elle entraîne et le fait qu'elle soit mieux tolérée par les personnes non dépendantes, les patients qui consomment des benzodiazépines et/ou d'autres médicaments déprimeurs (soit prescrits, soit en provenance du marché noir) risquent une overdose.

Est-il vrai que la buprénorphine est plus efficace pour le sevrage que pour la maintenance ?

La buprénorphine peut être utilisée à la fois pour le sevrage et pour la maintenance. Dans le processus de sevrage, une diminution adéquate du dosage aidera le patient à connaître un symptôme de sevrage minimal. En raison de sa fixation forte et longue sur les récepteurs opiacés, la buprénorphine peut en principe même être réduite brusquement. Plusieurs études ont montré que le sevrage par la buprénorphine est efficace et, même s'il y a peu de données objectives, les patients semblent subir des symptômes d'abstinence moins sévères qu'avec la méthadone (Gowing et al, 2005 ; Lintzeris, 2005 ; Ford, 2005). Toutefois, de nombreux aspects du protocole de traitement et sa relative efficacité doivent être étudiés plus en profondeur afin de déterminer la façon la plus efficace d'utiliser la buprénorphine pour gérer le sevrage (Gowing et al, 2005).

Il faut toutefois considérer de manière générale que la rechute après un sevrage est extrêmement courante, et par conséquent, le sevrage seul constitue rarement un traitement adéquat de la dépendance aux substances. Le sevrage est habituellement envisagé comme une étape du processus et non comme une modalité de traitement en soi. Il doit en tout état de cause être soutenu par des interventions psychosociales. En outre, des recherches récentes ont montré des taux élevés de mortalité parmi les personnes sevrées (Ford, 2005 ; Strang et al, 2003). L'indication d'un sevrage pourra en effet être rarement posée. Par conséquent, les patients qui ne répondent pas aux critères cliniques essentiels pour le sevrage risquent d'échouer, indépendamment de la manière dont ce sevrage est tenté (Lenne et al, 2001, OMS, 2004). Ils ne devraient pas être encouragés ou obligés de cesser le traitement.

Dans la pratique, certains cliniciens préfèrent utiliser la buprénorphine uniquement pour le sevrage parce qu'ils la trouvent trop chère dans le cadre d'une maintenance. Les coûts seront discutés ultérieurement, au point 2.2. Bien que la base factuelle pour le sevrage comparée aux approches de traitement plus longues telles que la maintenance n'est pas encourageante, il s'agit néanmoins d'une approche de traitement prisée pour de nombreux individus qui, quelle qu'en soit la raison, ne souhaitent pas adhérer à des programmes à long terme. En tant que telle, la popularité de la buprénorphine pour le sevrage n'est pas surprenante. Un de ses avantages comme agent de sevrage est que les programmes peuvent être plus facilement transférés en programmes de maintenance à long terme qu'avec d'autres approches de sevrage qui utilisent des médicaments symptomatiques, la méthadone ou d'autres opiacés (par ex. la codéine, la dihydrocodéine) (Lintzeris et al, 2002). Dans ce cas, nous devrions retenir que si un patient est contraint à un sevrage court, ses chances de réussir ce sevrage seront limitées (voir 1^e partie "Types de traitement").

Indications et contre-indications ?

Bien que le contexte de cette brochure ne soit pas celui de fournir des lignes directrices cliniques, nous aborderons néanmoins certaines questions concernant les indications et les contre-indications qui ont été mentionnées dans les publications et par les experts.

Quand la buprénorphine a été utilisée pour la première fois, on pensait qu'elle était particulièrement utile pour les jeunes patients et le sevrage. Cette hypothèse, vu l'expérience clinique plus longue que nous avons aujourd'hui, n'est plus valable. Quand elle est correctement dosée, la buprénorphine peut constituer un traitement de maintenance très utile dont les usagers d'héroïne de longue durée peuvent également tirer bénéfice. En fait, comme nous l'avons dit précédemment, il faut plus d'éléments pour déterminer l'efficacité relative de la buprénorphine en comparaison avec d'autres médicaments dans des contextes et dans des sous-populations spécifiques.

Un des avantages majeurs du traitement de maintenance en général est de prévenir les infections par des virus transmis par le sang, notamment le VIH, de permettre aux patients qui présentent une dépendance aux opiacés de recevoir et de continuer un traitement anti-rétroviral et un traitement anti-rétroviral hautement actif. D'après les publications, il n'y a pas d'interaction entre la buprénorphine et les

médicaments pour traiter le VIH ou l'hépatite C, alors qu'il y a lieu de penser que la méthadone peut provoquer la toxicité de la zidovudine ou peut supprimer les cellules T (CD4), nécessaires à lutter contre l'infection VIH (Forum for Collaborative HIV Research, 2005).

Il y a lieu de penser que la buprénorphine a une utilité potentielle dans la gestion de la dépression et de la douleur (Gerra, 2004 ; Long 2005), mais des recherches supplémentaires s'imposent.

En général, associer des opiacés à des benzodiazépines, de l'alcool et/ou d'autres anti-dépresseurs est risqué et peut entraîner une overdose. En France, 80 % des décès en rapport avec la buprénorphine sont liés aux benzodiazépines (Kintz et al, 2002). Toutefois, un dosage adéquat de buprénorphine peut réduire ce risque, comme cela s'est vérifié en France, où un dosage adéquat a eu pour effet de diminuer de 10-16 % la consommation de benzodiazépines (De Ducia et al, 2000).

Les patients motivés à mettre un terme à leur consommation de produits illicites pourraient tirer un meilleur bénéfice de la buprénorphine, parce qu'elle bloque l'effet flash de l'héroïne et comporte peu de risque d'overdose (voir 1^e partie et 2.1).

Grossesse et buprénorphine ?

L'héroïnomanie peut entraîner chez les femmes enceintes une négligence de leur bien-être médical, nutritionnel et social. Ceci peut notamment entraîner une naissance prématurée et un faible poids du bébé à la naissance. Les thérapies de substitution pendant la grossesse sont éprouvées et parviennent à améliorer de manière générale le bien-être physique et psychosocial des mères et l'état de santé de leurs bébés. La méthadone et la buprénorphine sont des médicaments sûrs pour le fœtus, bien que la buprénorphine semble être associée à une incidence similaire ou plus faible de syndrome de sevrage néonatal, comparée avec la méthadone (Fischer et al, 2000 ; Johnson et al, 2003 ; OMS, 2004). Des recherches supplémentaires sont nécessaires sur les effets à long terme pour l'enfant dont la mère a consommé de la buprénorphine pendant sa grossesse.

En général, les grossesses de femmes dépendantes aux opiacés sont associées à un risque élevé pour la mère et pour l'enfant. Le traitement de substitution est recommandé. Si la femme est déjà en traitement à la méthadone, il est préférable qu'elle n'en change pas ; si elle consomme de l'héroïne de rue, elle devrait commencer un traitement à la buprénorphine ou à la méthadone, sur la base de ses préférences, de celles du clinicien et de ses expériences précédentes avec ces médicaments (Fischer et al, 2000).

En réalité, un grand nombre de grossesses des femmes dépendantes aux opiacés ne sont pas prévues et il est par conséquent recommandé que leur traitement médical comporte l'évaluation et l'offre d'autres interventions psychosociales et médicales, dont la possibilité de lui prescrire une contraception.

Parmi les autres problèmes auxquels il faut tenter de trouver une solution et qui sont souvent présents chez les femmes enceintes dépendantes aux opiacés, il y a :

- le logement, les problèmes financiers
- la dépendance à la nicotine (peut-être le principal facteur d'un faible poids de naissance)
- les troubles d'anxiété (avec abus parallèle de benzodiazépines)
- un partenaire toxicomane.

Est-elle plus sûre en cas d'overdose ?

Les agonistes partiels comme la buprénorphine ont habituellement des profils de sécurité plus importants que les agonistes complets (tels que l'héroïne ou la morphine). En raison de leurs effets plafonds, si on les compare avec des agonistes complets, ils sont moins susceptibles de provoquer une dépression respiratoire, un effet toxique majeur des drogues opiacées. Cela se traduira par une réduction des risques d'une overdose accidentelle ou intentionnelle (NIDA, <http://www.nida.nih.gov/Bupupdate.html>)

Ce profil de sécurité amélioré a été la principale raison pour inciter des pays comme la France et les Etats-Unis à agréer la buprénorphine comme médicament sans règles de prescription strictes comme c'est le cas pour d'autres opiacés, dont la méthadone. Même dans le cas de détournement, le risque pour des personnes naïves et pour les usagers d'opiacés qui ne sont pas en traitement est fortement diminué. Ce point est approfondi au prochain paragraphe.

Toutefois, le profil de sécurité présumé de la buprénorphine n'est valable que quand elle n'est pas consommée parallèlement à d'autres drogues. Quand la buprénorphine est utilisée en combinaison avec de l'alcool et/ou des benzodiazépines, il y a un risque majeur d'overdose.

Est-il vrai qu'il y a une prévalence élevée d'abus de buprénorphine ?

En raison des propriétés agonistes opiacées de la buprénorphine, on dit que sa consommation par voie intraveineuse produit de l'euphorie, soit des effets semblables aux opiacés typiques. Il y a lieu de penser que certains patients qui reçoivent des doses à emporter chez eux s'administrent leur médicament par voie intraveineuse. Plusieurs études françaises, où le traitement à la buprénorphine est le plus ancien et très largement disponible, signalent la pratique d'une consommation par voie intraveineuse à la fois par des personnes en traitement et par des personnes n'étant pas en traitement (Auriacombe, 2004). En Allemagne, des patients signalent sniffer des comprimés broyés avec un pic de concentration (communication personnelle HG Meyer-Thompson, 2005).

La consommation par voie intraveineuse de la buprénorphine comporte plusieurs risques :

- L'injection avec des aiguilles et seringues usagées est associée à des maladies infectieuses, en particulier le VIH et l'hépatite, de même qu'à des infections bactériennes et fongiques de l'organisme.
- La buprénorphine se présente sous forme de comprimés sublinguaux. Outre le risque général d'injection de comprimés broyés avec des ingrédients insolubles, les effets pharmacodynamiques de cette pratique ne sont pas clairs, à part l'association avec les effets de montée d'euphorie des opiacés.
- Quand la buprénorphine est mal utilisée, en combinaison avec d'autres produits psychotropes, notamment de l'alcool et des benzodiazépines, le risque d'overdose est accru.

Les moyens de prévenir le détournement ou la consommation par voie intraveineuse sont entre autres :

- la délivrance surveillée du médicament
- la Suboxone®

Qu'est-ce que de la Suboxone ?

La Suboxone® est une combinaison de naloxone et de buprénorphine et elle a été élaborée afin d'empêcher les patients de consommer le médicament par voie intraveineuse. Pour l'instant, la Suboxone® est uniquement disponible en Australie et aux Etats-Unis. Aux Etats-Unis, elle a été approuvée par la FDA comme stupéfiant figurant au tableau III pour le traitement de la dépendance aux opiacés (comme le Subutex®). La méthadone est un stupéfiant inclus dans le tableau II. Ceci permet l'utilisation de la Suboxone® dans le contexte de cabinets privés (soins primaires), avec un maximum de 30 patients par médecin prescripteur. L'effet attendu de l'adjonction de naloxone est réduire le mésusage des comprimés de Suboxone® par voie intraveineuse. En raison de l'existence récente de ce médicament, il n'y a pas suffisamment d'expérience clinique pour tirer de conclusion définitive sur son efficacité, sauf que le comprimé combiné semble diminuer, mais pas éliminer le potentiel d'abus.

2.2. QUESTIONS NON-CLINIQUES

Qu'est-ce qu'un cadre de traitement optimal ?

La recherche de traitement est une étape importante pour la plupart des patients toxicomanes. Il est important que le premier contact avec un patient en demande d'aide soit encourageant, motivant et stimulant. L'attitude du personnel de traitement et l'atmosphère générale d'un centre jouent un rôle crucial à cet égard ; le patient doit se sentir accepté et accueilli. Il est de la plus haute importance que le personnel soit bien formé et professionnel et que la phase initiale s'effectue correctement selon les derniers standards (4 mg comme posologie de départ, suivis par 4 mg le même jour et qu'elle se termine dans les trois jours avec une dose par jour. La dose habituelle varie entre 12 et 24 mg par jour. Voir : Guidelines RCGP, 2004).

À l'admission, les patients doivent être informés sur le sevrage précipité et des mesures doivent être prises pour l'éviter et limiter son effet (voir partie 2.1.). En termes de conditionnement classique, le sevrage précipité pourrait provoquer l'effet opposé à celui qui est recherché lors d'un premier contact avec un patient toxicomane: on dit à un patient nerveux, anxieux, d'attendre la survenue des symptômes d'abstinence. Il ne s'agit pas là d'une manière idéale d'entamer un traitement puisque certains patients pourraient se remémorer des punitions subies dans le passé ou l'écho de voix moralisatrices leur rappelant qu'ils doivent souffrir pour cela !!! Dans la pratique toutefois, le sevrage précipité peut être évité à la grande majorité des patients et il est gérable. Il est important d'expliquer au patient ce à quoi il peut s'attendre, et de l'impliquer dans le processus d'induction, c'est-à-dire lui préciser qu'un sevrage précipité éventuel est seulement temporaire et qu'il tirera à long terme des bénéfices de ce médicament. Les autres informations à fournir aux patients sont entre autres que :

- Il faut prendre la première dose de buprénorphine environ 6 à 12 heures après la dernière prise d'héroïne et 24 à 48 h après la dernière prise de méthadone.
- Il faut laisser le comprimé de buprénorphine se dissoudre sous la langue. Si on l'avale, le résultat n'est pas aussi satisfaisant.
- Si l'on souhaite continuer à consommer de l'héroïne, la buprénorphine n'est pas le médicament adéquat.

La buprénorphine peut-elle jouer un rôle dans des cadres orientés sur la réduction des risques ?

Quand on se penche sur le concept de réduction des risques, il faut expliquer clairement que le traitement de substitution en général aide les patients dépendants aux opiacés à réduire les risques qu'ils se causent à eux-mêmes et aux autres. C'est également le cas avec le traitement à la buprénorphine. La recherche indique clairement que les patients sous buprénorphine n'ont plus besoin de consommer de produits illicites et qu'ils peuvent donc s'abstenir de consommer par voie intraveineuse avec des aiguilles contaminées ; ils ne sont plus obligés d'utiliser de drogues de rue contaminées ; ils ne doivent plus avoir d'activités criminelles pour obtenir de l'argent afin de financer leur consommation de drogues etc. C'est pourquoi quand on pose la question "*La buprénorphine diminue-t-elle les risques?*", la réponse est affirmative.

Toutefois, quand la question se concentre davantage sur la consommation de buprénorphine dans un cadre de réduction des risques, la réponse est plus complexe. De nombreux toxicomanes ont mis au point un système "d'autogestion" de leur toxicomanie. Cela signifie qu'ils ont une série de possibilités et d'options pour obtenir des médicaments et empêcher le manque. Obtenir une prescription est l'une de ces possibilités. Ces patients ne respecteraient pas le traitement et alterneraient la consommation de médicaments sur prescription avec des drogues illicites. Ces patients participeraient à des programmes de traitement conviviaux, fréquenteraient des salles d'injection et des systèmes d'échange de seringues. Même si les membres du personnel de ces services peuvent souhaiter que leurs patients s'abstiennent de consommer des produits illicites, ils acceptent le fait que la dépendance aux opiacés soit une maladie à rechute chronique et que les patients continuent à consommer des produits illicites. Le renvoi du programme peut avoir des conséquences négatives, dont un comportement nocif, l'infection/transmission du VIH par le biais du partage de seringues, un comportement délictueux, l'overdose etc. Vu que les patients de ces programmes spécifiques de réduction des risques continuent à consommer des substances illicites, le personnel et le patient choisiraient probablement un agoniste comme la méthadone plutôt qu'un produit ayant un effet agoniste partiel. Pour ce groupe de patients, l'effet "idées claires" de la buprénorphine peut être une raison supplémentaire de ne pas choisir ce médicament.

Une composante importante du paradigme de la réduction des risques est le respect des choix individuels, qui implique également que les patients aient le plus grand choix de modalités de traitement possible, qu'ils estiment être les plus adaptées. Cela va sans dire qu'un héroïnomanie devrait aussi avoir le choix entre la méthadone et la buprénorphine, ce qui signifie que les deux substances devraient être disponibles et qu'il devrait y avoir des services de traitement adéquats pour offrir ce type de traitement de façon professionnelle.

Y a-t-il suffisamment de formation ?

Les nombreuses légendes qui circulent à propos de la buprénorphine (et aussi de la méthadone) s'expliquent par l'utilisation incorrecte du médicament. C'est souvent le cas quand le personnel n'est pas suffisamment formé. Par exemple, si la phase initiale n'est pas traitée correctement, le patient quittera le traitement et décrètera que "la buprénorphine ne peut pas l'aider". Si un sevrage précipité n'est pas géré correctement, les patients rapporteront que "la buprénorphine les rend malades". Quand on prescrit des doses élevées de buprénorphine et que les patients sont autorisés à prendre le médicament sans surveillance, il est possible qu'il soit injecté et/ou détourné vers le marché noir, ce qui lancerait le mythe que " la buprénorphine est généralement injectée, encore une drogue de plus..."

Pour garantir un traitement de qualité optimale et pour empêcher la circulation de nouvelles rumeurs, il est très important de fournir une formation indépendante à tous les intervenants en toxicomanie. La formation concerne tant les praticiens qui viennent de commencer que ceux qui ont plus d'expérience. Pour ceux qui viennent de commencer à prescrire de la buprénorphine, il faut aborder les sujets suivants:

- la phase initiale
- le sevrage précipité
- les indications et contre-indications
- la posologie
- le détournement vers le marché noir
- l'information à fournir au patient

Pour les médecins qui ont l'expérience de la prescription de buprénorphine, une supervision régulière par les pairs ou des groupes de soutien devraient être disponibles afin qu'ils puissent partager leurs expériences et discuter de problèmes cliniques spécifiques, tels que l'usage de la buprénorphine dans des groupes de patients spécifiques et la souplesse du régime de dosage.

Il est important comme dans tout autre domaine de la médecine, que la formation qui pourrait être financée par l'industrie, soit assurée par des organisations et des experts indépendants dans le domaine.

Quel pourrait être le rôle des soins primaires et des médecins généralistes ?

Dans plusieurs pays, les médecins généralistes assurent le traitement de la toxicomanie et prescrivent notamment de la méthadone et/ou de la buprénorphine pour la dépendance aux opiacés. Même si d'aucuns peuvent prétendre que les soins primaires ne sont pas le meilleur cadre pour ce type particulier de traitement, il y a plusieurs avantages au fait d'associer les médecins généralistes au traitement de la toxicomanie :

- Les médecins généralistes jouent un rôle capital dans le traitement des maladies chroniques telles que l'hypertension et le diabète. Pour gérer une autre maladie chronique comme la dépendance aux opiacés, les médecins généralistes peuvent également jouer un rôle important.
- Recevoir de la buprénorphine par un généraliste est **moins stigmatisant** que devoir se rendre dans un centre spécialisé. Le patient est traité comme tout autre patient par son médecin de famille. Souvent, c'est un très bon début pour s'éloigner du milieu de la drogue.
- **Cela résout des problèmes logistiques**, puisque les centres de traitement spécialisés de la toxicomanie ont souvent une capacité limitée et travaillent donc par liste d'attente. Tout en étant sur une liste d'attente, les patients peuvent (a) poursuivre des pratiques nuisibles (y compris les risques d'infection/transmission du virus VIH et l'overdose) et (b) perdre leur motivation. D'un point de vue de santé publique, il est important que le plus grand nombre de toxicomanes soient en traitement médical.
- Recevoir une prescription d'un médecin généraliste et aller chercher la buprénorphine à la pharmacie de quartier est **plus souple** pour le patient que se rendre dans un centre spécialisé. Tout particulièrement pour les patients qui ont un travail (irrégulier), cette situation présente un avantage majeur.
- Intégrer les médecins généralistes dans le système global pour traiter les patients toxicomanes est **rentable**. Généralement, traiter un patient dépendant des drogues dans le cadre de soins primaires coûte moins cher que le traiter dans un centre spécialisé.
- Le médecin généraliste voit le patient **dans son contexte social** et peut tenter de trouver une solution à ses autres **problèmes** psychosociaux et **médicaux**, par exemple, en lui prescrivant une contraception.

Toutefois, il y a également des inconvénients possibles, par exemple :

- Un médecin généraliste peut ne pas être aussi bien armé pour gérer des situations complexes telles que la consommation de plusieurs drogues, la co-morbidité psychiatrique et le comportement manipulateur dont font parfois preuve les toxicomanes.
- Dans les situations où la délivrance n'est pas supervisée, certains patients pourraient consommer les doses à emporter chez eux de façon inappropriée (soit avaler trop rapidement, consommer par voie intraveineuse ou détourner le produit vers le marché noir) ; dans les services spécialisés avec une délivrance supervisée du médicament, ce risque sera limité.
- Les médecins généralistes ont tendance à avoir une charge travail élevée. Avec une formation limitée, ils craignent de s'impliquer dans ce domaine de travail.
- Certains patients toxicomanes peuvent préférer ne pas aller chez leur médecin généraliste parce qu'ils pensent que celui-ci informera les membres de sa famille de la situation.

En général, nous estimons que les médecins généralistes/les centres de soins primaires ont un rôle important dans le traitement de la toxicomanie. La collaboration entre les centres spécialisés et les médecins généralistes/ centres de soins primaires est importante, quand les centres pour toxicomanes se concentrent sur les patients plus "difficiles" et que les médecins généralistes prennent en charge les patients plus stables.

Pour quelle raison les règles sont-elles plus strictes pour la méthadone que pour la buprénorphine ?

Dans la plupart des pays, la prescription de méthadone est entourée de procédures administratives complexes, ce qui signifie que seuls les centres spécialisés ou les médecins ayant un profil précis peuvent prescrire de la méthadone. La buprénorphine est plus disponible, notamment en France et aux Etats-Unis, parce que les médecins peuvent la prescrire dans le cadre des soins primaires.

Les différences dans la sévérité des règles sont essentiellement dues au profil de sécurité de la buprénorphine. La buprénorphine seule produit moins de dépression respiratoire que la méthadone et limite par conséquent le risque d'overdose. C'est uniquement quand la buprénorphine est utilisée en combinaison avec de l'alcool ou des benzodiazépines qu'une overdose peut se produire. Aux Etats-Unis, la buprénorphine a été classée comme médicament dans le tableau III des stupéfiants, alors que la méthadone est un médicament figurant dans le tableau II.

Les médecins devraient décider quel médicament convient le mieux aux patients. Toutefois, dans le domaine de la toxicomanie, ce n'est pas toujours le cas. Les décisions concernant la médication, le régime de traitement et même la posologie sont souvent influencées par l'interférence des directeurs, des responsables politiques et des politiciens (Inspection médicale néerlandaise, 2005). Dans de nombreux pays, la méthadone s'est vue accoler l'image "d'un opiacé de plus", tandis que les médecins prescripteurs sont presque considérés comme des "trafiquants en blouse blanche". Accepter le traitement de maintenance signifie également que l'on accepte que la toxicomanie soit une maladie chronique. De nombreux politiciens et décideurs n'aiment pas cette idée, en particulier à cause de ses implications financières. Ce sont plusieurs raisons pour lesquelles la buprénorphine a une image beaucoup plus positive chez les politiciens et les décideurs. La buprénorphine peut être utilisée dans un processus de sevrage, les patients ont les idées claires et en cas d'abus, elle est moins dangereuse que la méthadone. De manière générale, il est positif qu'il existe à présent un médicament moins stigmatisant pour le traitement de la dépendance aux opiacés. Toutefois, ce ne devrait pas être une raison majeure pour le prescrire. Il échoit toujours au médecin et au patient de déterminer quel médicament convient le mieux au patient, indépendamment des motivations politiques.

Une prescription inappropriée comme en République tchèque (Jiri Richter, communication personnelle), où l'on dit que certains médecins généralistes distribuent des prescriptions de buprénorphine pour une période allant jusqu'à deux mois, peut aboutir à la circulation de quantités importantes de buprénorphine sur le marché noir. Cette situation pourrait justifier que les décideurs mettent au point des règles plus strictes concernant la prescription. L'industrie a anticipé cette situation en élaborant la Suboxone®, qui agit comme la buprénorphine quand elle est consommée par voie sublinguale, mais entraîne des symptômes de sevrage aigus quand elle est consommée par voie intraveineuse par des individus/sujets dépendants aux opiacés (en raison de l'adjonction de naloxone, voir chapitre 2.1.)

Les règles concernant la conduite varient d'un pays à l'autre. La recherche indique que les patients qui sont stabilisés à la buprénorphine (ou méthadone) et respectent leur traitement sont aptes à conduire une voiture. Si certains pays ont des règles strictes concernant la consommation de méthadone et la conduite (comme c'est le cas en Italie), les patients peuvent préférer utiliser la buprénorphine afin de pouvoir continuer à conduire.

La buprénorphine est-elle trop chère ?

Le prix trop élevé de la buprénorphine est le commentaire le plus courant des personnes interrogées. Avant d'étudier la question, il est important de se rappeler que le traitement est toujours beaucoup plus rentable que l'absence de traitement ou que les interventions de la justice pénale. Des données britanniques indiquent que chaque livre sterling consacrée au traitement de la toxicomanie permet d'économiser 3 livres sterling au système judiciaire (Gossop et al, 1998).

Au début du traitement à la buprénorphine, le personnel doit accorder plus d'attention aux patients, si l'on compare avec la méthadone. Pendant le traitement, la délivrance supervisée de buprénorphine (en raison du processus plus lent de dissolution des comprimés sublinguaux) exige plus de temps du personnel que la prise de méthadone sous surveillance. Cependant, la buprénorphine peut être prise deux à trois fois par semaine, tandis que la méthadone doit être prise une fois par jour. À la longue, les patients qui reçoivent de la buprénorphine peuvent réclamer moins d'attention au niveau de la supervision de la consommation.

Il y a plusieurs façons de calculer les frais de traitement, bien que ce soit en réalité difficile, et plusieurs études s'y sont essayées ces dernières années. Le rapport de Lintzeris et Ford (2005) résume cela comme suit. Au Royaume-Uni, les coûts du médicament et de sa délivrance s'élèvent à 1,5 à 3,4 fois le prix du traitement méthadone, selon les doses utilisées et l'organisation de la délivrance. Comme nous l'avons déjà mentionné ci-dessus, la buprénorphine peut ne pas être délivrée quotidiennement, ce qui a un impact considérable sur le coût du traitement. Une autre façon de calculer le coût du traitement est de considérer le médicament comme un composant isolé du coût total du traitement de maintenance. Quand les frais de traitement globaux sont calculés, y compris le personnel, les frais de fonctionnement et autres services, la différence de coût totale entre le traitement à la buprénorphine et le traitement à la méthadone est moins marquée (Lintzeris, 2005).

Nous aurions tendance à dire que cette façon de calculer les coûts peut convenir dans des pays comme l'Australie, les Etats-Unis et la plupart des pays d'Europe occidentale. Toutefois, d'un point de vue de santé publique, notamment dans des contextes à faibles ressources, où les frais de traitement sont de nature différente, il est important de traiter le plus de personnes possible avec un budget donné. Afin de créer une situation où les médecins et les patients peuvent prendre une décision satisfaisante quant au choix entre la méthadone et la buprénorphine, le prix du produit ne devrait pas être un obstacle. On ne sait pas encore ce qui se produira quand la buprénorphine deviendra disponible en médicament générique. Cela diminuera-t-il le prix comme nous l'avons vu pour les médicaments antirétroviraux pour le traitement du VIH ?

Est-il possible de travailler avec l'industrie et de rester indépendant ?

Une des questions soulevées lors de l'audit était de savoir si nous devrions travailler avec l'industrie, et si nous pourrions conserver notre neutralité. Dans l'introduction, nous avons déjà brièvement discuté de cette question. Dans le paragraphe suivant, nous l'approfondissons.

Tout d'abord, nous tenons à donner un exemple sur la façon dont une organisation internationale, à savoir l'Office contre la drogue et le crime des Nations unies (UNODC), a subi la pression de son plus grand donateur unique, les Etats-Unis d'Amérique. En 2003 et 2004, M. Costa, directeur de l'Office contre la drogue et le crime des Nations unies, a exprimé son soutien à des changements positifs dans le code pénal russe, au développement de systèmes d'échange de seringues dans les pays confrontés à des épidémies de VIH causées par l'injection et à d'autres mesures pour réduire les risques liés à la drogue. En mars 2004, les Nations Unies (y compris l'Office contre la drogue et le crime) ont publié plusieurs documents d'information. Un d'eux concernait l'offre d'équipement d'injection stérile et il recommandait clairement la mise en place de programmes d'échange d'aiguilles et de seringues pour contenir la propagation du VIH parmi les usagers consommant par voie intraveineuse. Le 10 novembre 2004, M. Costa, directeur de l'Office contre la drogue et le crime a rencontré M. Robert Charles, secrétaire d'État adjoint chargé de la répression du trafic des stupéfiants aux Etats-Unis. Après cette réunion, M. Costa a écrit une lettre à M. Charles dans laquelle il promettait de revoir tous les documents électroniques et imprimés de l'Office contre la drogue et le crime faisant référence à "la réduction des risques", de les supprimer et "même d'être plus vigilant à l'avenir". Le changement de position de M. Costa montre apparemment comment un donateur fait pression sur une (importante) organisation (internationale) et arrive à ses fins en provoquant des changements de politique.

Suite à nos déclarations dans l'introduction concernant le rôle de l'industrie pharmaceutique, nous pouvons constater ce qui suit : inutile de dire que c'est le rôle de l'industrie de vendre des médicaments et de faire du profit. Dans le même temps, c'est dans son intérêt qu'un médicament ait une "bonne image" et qu'il soit prescrit convenablement. La recherche et la formation sont par conséquent des outils importants. De nos jours, de nombreux pays ont des règles et des codes de conduite en ce qui concerne les compagnies pharmaceutiques. Ces mesures limitent les cadeaux et autres récompenses que celles-ci peuvent offrir aux médecins et aux compagnies d'assurance pour encourager la prescription de médicaments spécifiques. Dans notre cas, nous pouvons dire que nous n'avons subi aucune pression précise concernant le contenu de cette brochure excepté en ce qui concerne la qualité du produit final.

Pourquoi une campagne si agressive ?

Certains experts ont suggéré que l'industrie faisait campagne de façon trop agressive pour faire adopter la buprénorphine, alors que ce n'a jamais été le cas pour la méthadone. Ceci peut s'expliquer par le fait que la méthadone n'est pas une marque, mais un produit générique. Par conséquent, la méthadone a toujours été produite par de plus petites compagnies ou par des pharmaciens internes, qui gagnaient très peu avec ce médicament.

Quand le Subutex® a été commercialisé en France, de nombreux experts en toxicomanie ont été surpris par les actions des compagnies pharmaceutiques, comme le financement de conférences et de projets de recherche, parce que cette pratique était nouvelle pour la plupart dans le domaine de la toxicomanie, alors qu'elle est courante dans d'autres domaines de la médecine. Ceci peut en fait expliquer pourquoi au début, de nombreux experts ont été sceptiques concernant la buprénorphine.

2.3 POINTS DE VUE DE CONSOMMATEURS

Cette partie examine la buprénorphine du point de vue des patients. Les consommateurs d'Alliance2, établie au Royaume-Uni, nous ont fait part de quelques idées, craintes et expériences.

Bien que la buprénorphine soit encore relativement méconnue dans certaines régions de l'Union européenne, elle a certainement suscité l'intérêt des patients dans les endroits où elle a été introduite. La nature de la buprénorphine (le fait qu'il s'agisse d'un agoniste partiel) a à la fois excité et effrayé les patients potentiels en recherche de traitement pour la dépendance aux opiacés. Pour ceux que la méthadone n'a pas aidés, la buprénorphine représente un espoir. Mais pour ceux qui réagissent bien à la méthadone ou qui souhaitent y revenir, la buprénorphine pourrait être considérée comme une éventuelle menace. Ces sentiments négatifs sont apaisés dans un cadre de traitement où l'information est facilement disponible et où les décisions concernant le traitement sont prises en concertation avec le patient. Dans certaines situations, la décision clinique est prise d'utiliser la buprénorphine, mais le patient n'en n'est pas satisfait. Il est utile de rassurer ces patients en leur disant qu'ils peuvent revenir à des alternatives d'agonistes complets si la buprénorphine ne les aide pas.

Pour des personnes non spécialisées, les différences entre les deux médicaments peuvent sembler minimales puisqu'ils sont tous deux autorisés pour le traitement de la dépendance aux opiacés. Alors qu'il y a certainement des similarités entre la méthadone et la buprénorphine, il y a également quelques différences. Il est dès lors important que les patients reçoivent des informations précises sur les différents traitements de manière à pouvoir participer activement à la décision concernant le traitement le plus adéquat pour eux.

Effets subjectifs

Les différences entre les deux médicaments ressenties par les patients ont trait à l'effet subjectif des médicaments et à la manière dont ils sont consommés. On peut résumer ces différences subjectives comme suit :

La buprénorphine semble :

- moins donner l'impression d'avoir pris un médicament stimulant les récepteurs opiacés, par comparaison avec la méthadone (idées claires) ;
- moins désagréable lors du sevrage que les autres opiacés ;
- bloquer la consommation d'héroïne plus efficacement que la méthadone, ce que les patients qui souhaitent l'abstinence peuvent apprécier ;
- moins stigmatisante comparée à la méthadone.

Ces perceptions se retrouvent dans les trois questions spécifiques qui intéressent particulièrement les patients par rapport à la buprénorphine :

- Sa réputation de moyen de sevrage de l'héroïne plus rapide et moins inconfortable
- Sa capacité à précipiter un syndrome de sevrage aigu chez les personnes physiquement dépendantes aux opiacés
- Le fait qu'elle bloque l'effet de l'héroïne plus efficacement que la méthadone.

Une alternative à la méthadone ?

Pour certains patients, le fait que la buprénorphine ne soit pas de la méthadone, mais un produit différent, est un facteur important. Certains patients en traitement à la méthadone et respectueux de son utilisation, n'en sont pas satisfaits. C'est une bonne indication pour vérifier si la buprénorphine peut être un médicament plus satisfaisant. Toutefois, il est important de se rappeler que parfois, les patients sont insatisfaits parce que la posologie de méthadone est insuffisante, ou parce que le contrôle quotidien reste souvent obligatoire dans certains programmes méthadone.

Dans les situations où les patients ne sont pas satisfaits de la méthadone en raison d'une transpiration excessive, la buprénorphine, à propos de laquelle beaucoup moins d'effets secondaires sont signalés, peut être utile. Inversement, certains patients apprécient précisément cette sensation et la méthadone peut mieux leur convenir.

Une phase initiale plus exigeante ?

La phase initiale d'un traitement à la buprénorphine est légèrement plus exigeante pour les patients parce qu'elle requiert d'être en sevrage au moment de la première prise. Il peut en outre y avoir une brève période d'inconfort en attendant que le corps se familiarise au médicament.

Esprit clair ?

Certains patients en traitement à la buprénorphine signalent qu'ils ont les idées claires en comparaison avec la méthadone, bien qu'il n'y ait pas de données objectives à ce sujet. Les émotions et les sensations déplaisantes, qui peuvent avoir été bloquées par les agonistes complets tels que l'héroïne ou la méthadone, peuvent devenir plus apparentes pour le patient. Pour certains, l'expérience peut être opportune. Pour d'autres cependant, l'expérience peut surprendre. L'atténuation des sentiments pénibles peut avoir été une des raisons pour avoir continué à consommer des opiacés. Si les patients ne sont pas préparés à cette éventualité, ils peuvent être déçus. Cette situation peut entraîner un abandon du traitement, avec les conséquences potentiellement dommageables que cela comporte.

Une délivrance espacée

Un des objectifs du traitement est de rendre le patient plus indépendant, non seulement à l'égard des substances illicites telles que l'héroïne, mais également à l'égard des services d'aide. C'est un processus très lent, qui doit être manié avec prudence. Quand un patient est "livré à lui-même" trop rapidement, il peut rechuter. Toutefois, quand un patient est infantilisé et doit respecter de trop nombreuses règles, il y a un risque qu'il devienne hostile. Quand tout est décidé à sa place, il perd sa capacité à prendre des initiatives et peut devenir semi-institutionnalisé. Il peut être important en début de traitement qu'un patient se présente chaque jour pour prendre son médicament, mais c'est également une charge qui empêche ensuite les patients de s'intégrer dans une société "normale". Dans les programmes de traitement à la méthadone, le médicament doit être pris toutes les 24 heures. Il y a donc deux possibilités : le patient doit se présenter chaque jour pour une consommation supervisée ou il reçoit une dose à emporter. Avec la buprénorphine, il y a davantage d'options : le patient peut se présenter trois fois par semaine et prendre une dose pour deux ou même trois jours sous surveillance. Cette option présente des avantages à la fois pour le patient et pour le personnel de traitement : il y a beaucoup moins de risque que la buprénorphine soit détournée vers le marché noir et le patient a plus de liberté de se livrer à des activités qu'il estime importantes pour sa guérison.

Chaque patient est unique

Chaque patient réagit différemment aux médicaments. Il est dès lors difficile de généraliser. Pour bon nombre de personnes dépendantes aux opiacés, cela a pris un certain temps de s'adapter au traitement à la buprénorphine, pour pouvoir partager leurs expériences et faire la part des choses entre les exagérations et les faits. Néanmoins, la buprénorphine étant utilisée depuis quelques années en Europe, on commence à comprendre pourquoi certains patients la préfèrent à la méthadone.

Processus décisionnel

Après avoir décidé qu'une pharmacothérapie pouvait convenir au patient, certains services de traitement autorisent celui-ci à prendre la décision finale sur le médicament utilisé, après l'avoir informé sur les deux médicaments. D'autres services, en particulier quand ils sont face à des usagers dont la dépendance est moins profonde, demandent au patient de commencer par la buprénorphine. Idéalement, le patient et l'équipe médicale devraient prendre la décision ensemble en collaborant et convenant d'un plan d'action en cas de problèmes au début de la médication.

Les programmes de traitement les plus efficaces sont ceux qui fournissent des doses optimales de médicament (habituellement 60 à 120 mg par jour de méthadone et 12-24 mg de buprénorphine) dans le cadre d'un programme de traitement complet. Celui-ci doit comporter des bilans réguliers, des soins médicaux généraux et un soutien psychosocial. Ces programmes estiment la maintenance autant que l'abstinence comme objectif de traitement et veillent à ce que leurs patients aient l'impression de jouer un rôle significatif dans l'évaluation de leur dose optimale.

Compte tenu de la morbidité et de la mortalité élevée constatée dans le contexte de dépendance aux opiacés, le défi de la santé publique est d'offrir un traitement médical sûr et efficace au plus grand nombre de patients qui peuvent en bénéficier, tout en minimisant le risque de détournement des médicaments prescrits.

CONCLUSIONS

Un grand nombre d'études ont été effectuées ces dix dernières années. La conclusion qui s'impose est que la base factuelle et l'expérience de la pratique clinique s'étendent et montrent l'efficacité de la buprénorphine comme médicament supplémentaire utile dans le traitement de la dépendance aux opiacés. Il a été établi qu'il s'agit d'un médicament sûr, efficace pour maintenir les patients en traitement et empêcher la consommation d'opiacés illégaux, mais qu'il n'est pas plus efficace que la méthadone. Il y a davantage d'éléments tendant à prouver son efficacité pour le traitement de sevrage que pour le traitement de maintenance, notamment pour les patients motivés, qui souhaitent mettre un terme à leur consommation d'opiacés (Gowing et al, 2005 ; OMS, 2004, Lintzeris et al, 2005, RCGP, 2004, Ford, 2005).

Parce que la buprénorphine est un agoniste partiel, son profil de sécurité est plus important que celui des agonistes complets tels que la méthadone et l'héroïne. La buprénorphine produit moins de dépression respiratoire que la méthadone et par conséquent diminue le risque d'overdose. Toutefois, quand la buprénorphine est utilisée en combinaison avec de l'alcool ou des benzodiazépines, il faut être vigilant au risque d'overdose comme pour tous les opiacés.

Il y a des différences objectives et subjectives entre les deux médicaments. Le choix entre l'un ou l'autre est une décision faisant intervenir plusieurs éléments, qui devrait idéalement être prise après une discussion approfondie des avantages et inconvénients des deux médicaments entre le médecin et le patient. D'autres facteurs non-cliniques tels que la disponibilité et les coûts des différents médicaments influencent également la décision.

La buprénorphine peut faire l'objet d'abus. Les données confirment que la buprénorphine est parfois consommée par voie intraveineuse quand elle est fournie à emporter ou achetée au marché noir. Consommer la buprénorphine par voie intraveineuse provoque une légère euphorie et est risqué en cas d'injection avec du matériel usagé et/ou en combinaison avec de l'alcool et/ou des benzodiazépines.

Certaines représentations de la buprénorphine circulent et se fondent souvent sur un manque de preuves, d'informations, une mauvaise pratique clinique et/ou l'abus des patients. Il est très important de s'employer à les corriger. Même si bon nombre de recherches ont été effectuées ces dix dernières années, la base factuelle pour certaines questions fait toujours défaut ou est lacunaire, par exemple concernant le régime adéquat pour certains groupes de patients. Quand ces données existent, la pratique clinique pourra s'améliorer grâce à la diffusion de l'information et la formation, en tentant d'éviter un usage incorrect et en travaillant conformément aux lignes directrices cliniques. De nombreux pays ont ce type de lignes directrices et de mécanismes pour veiller à ce qu'elles soient mises en œuvre. Bien que cette brochure ne soit pas un outil de ce genre, elle présente quelques exemples de bonne pratique clinique telle que la nécessité de fournir des informations correctes aux patients, une phase initiale en bonne et due forme, un dosage correct et l'offre de soins psychologiques et sociaux auxiliaires.

Le prix des médicaments représente un aspect important : la buprénorphine est considérablement plus chère que la méthadone. Bien qu'il faille garder à l'esprit que le traitement d'un patient héroïnomanie est toujours beaucoup plus rentable que l'absence de traitement ou les interventions de la justice pénale, la question du coût du médicament est un problème sérieux, notamment dans les contextes à faibles ressources. Par conséquent, Euro-Methwork recommande vivement que le prix de la buprénorphine soit diminué dans les pays en développement ou en transition, ce qui permettrait aux médecins et aux patients de pouvoir choisir librement le médicament le plus adéquat.

Nous espérons sincèrement que cette brochure sera utile aux intervenants en toxicomanie, aux usagers des services et à leurs familles et amis, aux chercheurs et aux décideurs intéressés d'en apprendre davantage sur la buprénorphine. Nous espérons qu'elle contribuera à corriger certaines représentations de la buprénorphine et à améliorer la qualité du traitement de la dépendance à l'héroïne.

REFERENCES

- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. *Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification*. Base de données d'études systématiques de la Cochrane Library 2005, numéro 1. Art. No.: CD005031. DOI: 10.1002/14651858.CD005031.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. *Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence*. Base de données d'études systématiques de la Cochrane Library 2005, numéro 1. Art. No.: CD004147.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004147.pub2.
- Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Dalouede JP, Tignol J. *French field experience with buprenorphine*. Am J Addict. 2004;13 suppl 1:17-28.
- Ball JC, Ross A. *The effectiveness of methadone maintenance treatment: patients, programmes, services, and outcomes*. New York: Springer-Verlag, 1991.
- Barnett PG et al. *A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence*. Addiction 2001; 96:683-90.
- Breen CL, Harris SJ, Lintzeris N, Mattick RP, Hawken L, Bell J, Ritter AJ, Lenne M, Mendoza E. *Cessation of Methadone maintenance treatment using buprenorphine: transfer from methadone to buprenorphine and subsequent buprenorphine reductions*. Drug Alcohol Depend. 2003; 71:4955.
- De Ducla M, Gagnon C, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. *Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage¹ à partir de réseaux de soins : Etude rétrospective nationale*. Annales de Médecine Interne (Paris) 2000;151 (suppl B):B9-15.
- Dole VP, Nyswander M. *A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride*. JAMA 1965; 193: 80-84.
- Dutch Medical Inspection. *Behandeling met methadon: het kan en moet beter*. La Haye, 2005.
- Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson G, des Jarlais D, Gossop M, Strang J. *Methadone Maintenance Treatment in Opiate Dependence: a Review*. BMJ 1994; 309: 997-1001.
- Farrell M, Howes S, Verster AD, Davoli M. *Reviewing Current Practice in Drug Substitution Treatment in Europe*. Projet de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 1999, no. CT.98 DR.10.
- Fischer G, Hohanson RE, Eder H, Jasch R, Peternell A, Weninger M, Langer M, Aschauer HN. *Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine*. Addiction 2000; 95:23944.
- Ford C. (2005). *Guidance for the use of methadone for the treatment of opioid dependence in primary care*. Royal College of General Practitioners. A paraître.
- Forum for Collaborative HIV Research (2005). *Buprenorphine and Primary HIV Care. Report of a Forum for Collaborative HIV Research Workshop, 3-4 juin, 2004; Washington, DC*. Warden et al.
- Gerra G, Borella F et al. *Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence: relationship with patient-treatment variables*. Drug Alcohol Depend 2004;15;75:37-45
- Giacomuzzi SM et al. *Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment*. Addiction 2003;98:693-702
- Gossop M, Marsden J, Stewart D NTORS - *At One Year. The National Treatment Outcome Research Study. Changes in Substance Use, Health and Criminal Behaviour One Year after Intake*, 1998. (<http://www.doh.gov.uk/ntors.htm>).
- Gowing L, Ali R, White J. *Buprenorphine for the management of opioid withdrawal*. Base de données d'études systématiques de la Cochrane Library 2005, numéro 1. Art. No.: CD002025.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub2.

- Gowing L, Farrell M, Bornemann R & Ali R. *Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection*. Base de données d'études systématiques de la Cochrane Library 2005, numéro 1. Art. No.: CD004145.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004145.pub2.
- Haemmig R. *Substitutionsbehandlung*. Article non publié (2005).
- *Rapport de l'Organe International de contrôle des stupéfiants pour 2004*, quatrième partie. Informations statistiques sur les stupéfiants. Publication des Nations Unies. Ventes E.05.Xi.3 ISBN 92-1-148198-8 ISSN 0257-3717.
- Johnson RE, Jones HE, Fischer G *Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate*. Drug Alcohol Depend 2003; 21,70 (2 suppl):S87-S101.
- Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A. *National Clinical Guidelines and Procedures for the use of Buprenorphine in the Treatment of Heroin Dependence*. Australie, 2001
- Lintzeris N & Ford C. NTA: *Buprenorphine Evidence to Practice Briefing* (à paraître prochainement). (2005)
- Marsch LA. *The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behaviour and criminality: a meta-analysis*. Addiction 1998; 93: 515-532.
- Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. *Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence*. Base de données d'études systématiques de la Cochrane Library 2005, numéro 1. Art. No.: CD002207.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD002207.pub2.
- Mattick RP, Ali R, White JM, O'Brien S, Wolk S, Danz C. *Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: A Randomised double-blind trial with 405 opioid-dependent patients*. Addiction 2003;98: 441-52.
- Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. *Examining the limits of buprenorphine interdosing interval: daily, every-third-day and every-fifth-day dosing regimens*. Addiction 2001, 96(6):823-34.
- RCGP, Royal College of General Practitioners. *Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care*. Royal College of General Practitioners, 2004, 2e édition révisée.
- Strang J, McCambridge J, Best D, Beswick T, Bearn J, Rees S, Gossop M. *Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study*. BMJ 2003; 326: 959-60.
- UNODC *World Drug Report*, 2002. <http://www.unodc.org/unodc/index.html>
- UNODC *Investing in drug abuse treatment*, 2003. A discussion paper for policy makers.
- UNODC *World Drug Report*, 2004. <http://www.unodc.org/unodc/index.html>
- Verster A, Buning E. *Lignes directrices pour le traitement à la méthadone*. Euro-Methwork, Amsterdam, 2000
- Verster A, Buning E. *Manuel de formation 'Aspects essentiels du traitement de substitution de la dépendance aux opiacés'*. Euro-Methwork, Amsterdam, 2003.
- Verster A, Buning E. *Informations destinées aux décideurs sur l'efficacité des traitements de substitution contre la dépendance aux opiacés*. Euro-Methwork, Amsterdam, 2003.
- Ward J, Hall W, Mattick R. *Role of maintenance treatment in opioid dependence*. Lancet 1999; 353: 221-226.
- Ward J, Mattick R, Hall W. *Methadone Maintenance Treatment and other Opioid Replacement Therapies*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, Pays-Bas, 1998.
- *WHO Joint Position Paper Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention. position paper* / Organisation Mondiale de la Santé, Office contre la drogue et le crime des Nations Unies, 2004 ONUSIDA. ISBN 92 4 159115 3 (NLM classification: WM 284)

ANNEXE 1

PUBLICATIONS ET SITES INTERNET RECOMMANDÉS

Publications recommandées

- Ford C, Lintzeris N. *Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care* RCGP Drug & Alcohol Misuse Training Programme RCGP Sex, Drugs and HIV Task Group SMMGP, 2^e édition révisée 2004
- Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A. *National Clinical Guidelines and Procedures for the use of Buprenorphine in the Treatment of Heroin Dependence*. Australie, 2001. http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/pdf/buprenorphine_guide.pdf

Sites internet utiles

http://www.jointogether.org/sa/issues/hot_issues/bupe/

<http://opioids.com/buprenorphine>

<http://www.update-software.com/Abstracts/AB002025.htm>

<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002207.htm>

<http://www.patient.co.uk/showdoc/27000288/>

<http://buprenorphine.samhsa.gov/about.html>

<http://www.dhhs.tas.gov.au/services/view.php?id=354>

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/subutex_suboxone/default.htm

http://www.mja.com.au/public/issues/176_04_180202/cla10539.html

<http://www.health.vichttp://buprenorphine.samhsa.gov/about.html>

<http://www.dhhs.tas.gov.au/services/viewhttp://www.nationaldrugstrategy.gov.au/publications/illicit.htm>

<http://www.ihra.net/>

ANNEXE 2

Liste des experts consultés

Les experts suivants nous ont fourni leurs commentaires et réactions :

- Andrew Bennett, Royaume-Uni
- Wim van den Brink, Pays-Bas
- Barbara Broers, Suisse
- Andrew Byrne , Australie
- Holly Catania, Etats-Unis
- Anindya Chatterjee, Onusida
- Maurizio Coletti, Italie
- Marina Davoli, Italie
- Michael Farrell, Royaume-Uni
- Gabriella Fischer, Autriche *
- Chris Ford, Royaume-Uni *
- Robert Haemmig, Suisse *
- Sue Henry-Edwards, Australie
- Andrej Kastelic, Slovénie
- Hans-Guenter Meyer-Thompson, Allemagne *
- Bill Nelles, Canada *
- Nicolas Lintzeris, Royaume-Uni *
- Bob Newman, Etats-Unis
- Eduardo Polidori, Italie*
- Vladimir Poznyak, Organisation Mondiale de la Santé
- Gerrit van Santen, Pays-Bas
- Emilis Subata, Lituanie
- Marta Torrens, Espagne
- Adam Winstock, Australie
- Alex Wodak, Australie *

**les experts qui ont révisé la version préliminaire de cette brochure*