

Suboxone™, quels usages pour quels usagers ?

DENIS Baudouin – Médecin généraliste, maison médicale de Charleroi-Nord, référent régional ALTO Charleroi – Décembre 2010

Introduction

La buprénorphine (Subutex™) est, avec la méthadone, une des deux substances officiellement agréées pour les traitements de substitution aux opiacés.

- Son efficacité est presque équivalente à celle de la méthadone,
- Sa sécurité d'emploi (risque de décès par d'overdose) est plus grande que celle de la méthadone,
- Son coût est nettement plus élevé que celui de la méthadone, tant pour le patient que pour la sécurité sociale.

En pratique, le choix entre ces deux traitements dépendra principalement des préférences du médecin et du patient. En l'absence de toute préférence, c'est la méthadone qui est recommandée comme premier choix. Il existe cependant des cas particuliers : chez les polytoxicomanes injecteurs et chez la femme enceinte la méthadone reste un premier choix, tandis qu'en cas d'allongement du QT (risque de torsades de pointe) la buprénorphine devient un premier choix.

Néanmoins, le Subutex™ a un « talon d'Achille » : il est facilement soluble dans l'eau et dès lors beaucoup plus souvent détourné par voie injectable que la méthadone, ce qui réduit grandement l'avantage de sa moindre innocuité (risque réel de décès en cas d'usage simultané de benzodiazépines et de Subutex™ injecté, risque accru de contamination virale ou bactérienne). Le problème est d'une ampleur non négligeable : dans des études menées auprès d'usagers de drogue fréquentant des comptoirs d'échange de seringues ou suivis dans des centres spécialisés, 24 à 40% des usagers s'étaient injecté du Subutex™ lors des 6 derniers mois¹⁻³. La recommandation actuelle est de switcher vers la méthadone les patients injecteurs de buprénorphine.

C'est dans le cadre de la recherche de solutions à ce problème de mésusage que le Suboxone™ a été préconisé.

Qu'est-ce que le Suboxone ?

Le Suboxone est une association de buprénorphine et de naloxone. La buprénorphine est un agoniste des récepteurs aux opiacés (comme l'héroïne et la méthadone), la naloxone est un antagoniste de ces récepteurs (antidote de l'héroïne, de la méthadone et de la buprénorphine). Il s'agit donc en quelque sorte du mélange d'un médicament et de son contraire, ce qui peut paraître étonnant à première vue.

Comment ça marche en théorie ?

L'astuce tient au fait que le Suboxone™ agit différemment selon qu'il est utilisé par voie normale (en sublingual) ou par injection.

Par voie sublinguale : la buprénorphine est bien absorbée mais la naloxone ne l'est quasiment pas. C'est comme si l'utilisateur prenait de la buprénorphine seule (Subutex™).

Par voie intraveineuse : la buprénorphine et la naloxone atteignent directement le système nerveux central et entrent en compétition vis-à-vis des récepteurs aux opiacés (récepteurs μ). La naloxone « chasserait » la buprénorphine de ces récepteurs et provoquerait un état de manque chez l'utilisateur. Après cette expérience désagréable, il serait dissuadé de recommencer.

Comment ça marche en pratique ?

Il n'existe à ce jour que 4 études publiées comparant la fréquence du détournement du Subutex™ et du Suboxone™ par injection. Ces études, réalisées chez des usagers fréquentant des comptoirs d'échange de seringues ou suivis par substitution dans des centres spécialisés, sont très difficiles à mener avec la méthodologie rigoureuse que l'on attend généralement d'une publication scientifique et on doit donc se contenter d'un faible niveau de preuve. Dans la première de ces études ⁴, la proportion d'usagers s'injectant la buprénorphine était identique pour les deux produits, les injecteurs de Suboxone™ se piquant même plus fréquemment ! Dans la seconde ⁵ la proportion d'injecteurs était légèrement inférieure dans le groupe Suboxone™ (68%) par rapport au groupe Subutex™ (84%) et les injecteurs de Suboxone™ se piquaient nettement moins fréquemment. Dans les deux dernières études, la proportion d'injecteurs était réduite de moitié chez les patients sous Suboxone™, passant respectivement de 63% à 34% ⁶ et de 24% à 10% ⁷. Deux de ces quatre études ont comparé les prix des deux produits au marché noir et constaté que les usagers étaient prêts à payer beaucoup moins pour du Suboxone™ que pour du Subutex™.

On peut conclure, sur base de ces études, que le Suboxone™ semble effectivement réduire la fréquence du mésusage par injection de la buprénorphine, mais qu'au mieux il ne la réduit que de moitié et que la proportion d'usagers continuant à s'injecter la buprénorphine sous la forme Suboxone™ reste non négligeable. Par ailleurs aucun véritable syndrome de manque n'a été constaté chez les injecteurs de Suboxone™: il s'agissait plutôt d'un inconfort ou d'une frustration de n'avoir pas obtenu le résultat escompté (« c'est comme si je ne m'étais rien injecté »).

Malgré ces résultats assez mitigés, de nombreux médecins et centres spécialisés sont passés de l'usage du Subutex™ à celui du Suboxone™, pour des raisons essentiellement financières : le Suboxone™ est commercialisé en boîtes de 28 comprimés, à un prix inférieur à celui de 4 boîtes de 7 comprimés de Subutex™. Ce faisant ils prennent le risque d'exposer inutilement les usagers à une consommation quotidienne et prolongée de naloxone.

Comment expliquer cette discordance entre le résultat attendu et le résultat observé ?

La buprénorphine a pour les récepteurs aux opiacés une affinité proche de celle de la naloxone : l'injection de Suboxone™ chasserait difficilement la buprénorphine des récepteurs aux opiacés et ne provoquerait donc pas ou peu de symptômes de manque chez l'utilisateur. Il faudrait donc une dose beaucoup plus importante (et potentiellement dangereuse) de naloxone dans la composition du Suboxone™ pour obtenir le résultat annoncé.

Autre problème

On dispose d'études nombreuses et valables attestant que l'association buprénorphine / naloxone est aussi efficace que la buprénorphine seule. D'autres études attestent de l'efficacité quasi-

équivalente de la buprénorphine et de la méthadone. Mais dans le domaine de la santé, montrer que $A=B$ et que $B=C$ ne suffit pas à pouvoir prétendre que $A=C$. Il faut donc également des études comparant directement la buprénorphine / naloxone à la méthadone. Il n'en existe qu'une seule à ce jour⁸, qui conclut à une efficacité comparable des deux produits. Elle est malheureusement entachée de nombreuses lacunes : 75% des patients abandonnèrent le traitement en cours d'étude et cette proportion était significativement plus importante dans le groupe buprénorphine / naloxone que dans le groupe méthadone ; un bug du logiciel de randomisation conduisit à la constitution de groupes de taille très inégale ; l'étude dut s'arrêter prématurément à cause de sanctions infligées par la FDA à l'université de Denver (Colorado, USA), promoteur de l'étude ; il y a conflit d'intérêt, l'auteur principal étant employé par la firme Schering-Plough, distributeur du Subutex™ et du Suboxone™. Tout cela ne nous paraît pas étranger au fait qu'il ait fallu attendre presque 10 ans avant que cette étude, terminée en 1999, soit acceptée pour publication : elle fut finalement publiée en 2008 dans la revue d'une association sponsorisée par la firme Reckitt Benckiser, producteur du Subutex™ et du Suboxone™.

En conclusion

Le Suboxone™ semble diminuer le détournement de la buprénorphine par injection mais est loin de le supprimer. Il manque des études d'efficacité valables le comparant directement à la méthadone. Il est donc prématuré de le proposer en remplacement du Subutex. Les injecteurs de Subutex doivent continuer à être switchés vers la méthadone.

Références

1. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction* 2001; 96(2): 267-72.
2. Jenkinson RA, Clark NC, Fry CL, Dobbin M. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? *Addiction*, 2005; 100(2): 197-205.
3. Daulouède JP, Caer Y, Galland P, Villeger P et al. Preference for buprenorphine/naloxone and buprenorphine among patients receiving buprenorphine maintenance therapy in France: a prospective, multicenter study. *J Subst Abuse Treat*, 2010 ; 38(1): 83-9.
4. Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A et al. Lack of Reduction in Buprenorphine Injection After Introduction of Co-Formulated Buprenorphine/Naloxone to the Malaysian Market. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2009; 35(2): 68-72.
5. Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend*, 2007; 88(1): 75-8.
6. Vicknasingam B, Mazlan M, Schottenfeld RS, Chawarski MC. Injection of buprenorphine and buprenorphine/naloxone tablets in Malaysia. *Drug Alcohol Depend*, 2010; 111(1-2): 44-9.
7. Degenhardt L, Larance BK, Bell JR, Winstock AR et al. Injection of medications used in opioid substitution treatment in Australia after the introduction of a mixed partial agonist-antagonist formulation. *Med J Aust*, 2009; 191(3): 161-5.
8. Kamien JB, Branstetter SA, Amass L. Buprenorphine-naloxone versus methadone maintenance therapy: a randomised double-blind trial with opioid-dependent patients. *Heroin Addict Relat Clin Probl*, 2008; 10(4): 5-18.