

Maintien de l'abstinence aux opioïdes à distance d'un sevrage de traitement de substitution aux opiacés réalisé en unité hospitalière d'addictologie

Opioid abstinence after inpatient opioid substitution treatment withdrawal : a retrospective study

O. Bouab¹, P. Lahmek¹, N. Meunier¹, H.-J. Aubin^{1,2} et L. Michel³

¹Centre de Traitement des Addictions, Groupe Hospitalier Henri Mondor, Site Emile Roux, Limeil-Brévannes, France, ²Hôpital Paul Brousse, Univ Paris-Sud, INSERM U669, Villejuif, France, ³Centre Pierre Nicole, Paris, France

RESUME

Objectifs : Evaluer l'efficacité de sevrages hospitaliers de Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO) chez des patients en échec de tentatives de sevrage ambulatoire.

Méthodes : Etude rétrospective chez des patients admis dans une unité d'addictologie hospitalière pour sevrage de TSO entre 2005 et 2011. Les médecins addictologues référents ont été recontactés et interrogés sur le devenir des patients adressés pour sevrage à M2, M3, M6 et M12.

Résultats : 47 patients ont été hospitalisés pour sevrage de TSO. Les taux d'abstinence aux opioïdes à 2, 6 et 12 mois étaient respectivement de 60, 28 et 21 %. Aucun décès n'est survenu dans les 12 mois suivant le sevrage. Les seules variables significativement associées à 3 mois au maintien de l'abstinence étaient l'âge au moment de l'hospitalisation et, parmi les sujets admis pour sevrage de buprénorphine, une posologie faible de buprénorphine à l'admission.

Conclusion : La conduite de sevrage de TSO en milieu hospitalier spécialisé chez des sujets en échec de sevrage ambulatoire apparaît comme une option d'efficacité au moins comparable aux autres modalités de sevrage. Elle permet de prendre en compte l'ensemble des besoins de patients aux comorbidités fréquentes et de prévenir le risque d'overdose à l'issue du sevrage.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 132-40

ABSTRACT

Objectives : Assess the effectiveness of hospital detoxification of opiate substitution treatment (OST) in patients who failed to withdraw as outpatients.

Methods : Retrospective study, conducted among patients admitted for withdrawal of OST in an addiction unit between 2005 and 2011. Referent physicians were interviewed about outcomes at M2, M3, M6 and M12.

Results : 47 patients were hospitalized for OST withdrawal. The opioid abstinence rates at 2, 6 and 12 months were 60, 28 and 21 %. No death occurred within 12 months after withdrawal. The only variables significantly associated with the M3 opioids abstinence were : age at admission and among the patients admitted for buprenorphine withdrawal, a low dose of buprenorphine at admission.

Conclusion : OST withdrawal in a specialized inpatient unit among patients with failure of outpatient withdrawal appears as an option, with an efficacy at least comparable to other methods of detoxification. It allows a comprehensive care and to prevent the risk of overdose.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 132-40

Key words : opioid substitution treatment, withdrawal, inpatient

INTRODUCTION

Plus de 130.000 patients bénéficient actuellement d'un traitement de substitution (buprénorphine haut dosage ou méthadone) aux opiacés (TSO) en France¹, à 80 % par buprénorphine haut dosage (BHD). Ces traitements présentent une efficacité largement démontrée^{1,2}, d'autant plus que la durée de maintien en traitement est longue et la posologie de traitement suffisante^{2,3}.

Ces thérapeutiques sont cependant associées à des effets secondaires parfois invalidants⁴, des contraintes liées au cadre même de prescription de ces molécules et une stigmatisation ressentie par les usagers⁵.

Un nombre important de patients exprime le souhait de mettre fin à ces traitements dans le cadre de la progression de leur projet de vie et d'une stabilisation partielle ou complète de leurs conduites addictives⁶.

L'arrêt des traitements de substitution est cependant associé à une mortalité accrue comparativement à la période en traitement⁷⁻⁹ et une reprise fréquente de l'usage de drogues¹⁰, justifiant pour de nombreux patients d'envisager un maintien en traitement prolongé¹¹, voire sans limite de temps dans certains cas².

Les données de la littérature portant sur les conditions d'arrêt des TSO et sur les stratégies les plus adaptées à cet objectif sont limitées et hétérogènes. La présence de facteurs de bon pronostic ne garantit pas le succès du sevrage¹². Par ailleurs, la pratique clinique nous confronte fréquemment à des patients sortant complètement de ce cadre, souhaitant à tout prix un sevrage d'un TSO malgré les réserves émises par les professionnels les encadrant. Ces sevrages sont référencés dans la littérature comme " *non-therapeutic detoxification* " par opposition aux " *therapeutic detoxification* " dans lesquelles l'arrêt progressif de la substitution se fait chez un patient présentant des critères d'éligibilité (patients en traitement depuis au moins 6 mois, respectant le programme de soin défini et considéré comme stabilisé dans différents domaines de sa vie personnelle) et réalisant le sevrage en accord avec l'équipe de soin¹².

L'objectif de ce travail est de décrire l'efficacité en termes de maintien de l'abstinence aux opioïdes, et les facteurs qui y sont associés, d'un sevrage de TSO en milieu hospitalier spécialisé pour des patients régulièrement substitués mais ne remplissant pas les conditions optimales au succès de ce sevrage (sevrage rapide chez des sujets partiellement stabilisés dans leurs pratiques addictives, en milieu hospitalier en raison de l'échec de tentatives de sevrage ambulatoire).

METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au

Centre de Traitement des Addictions de l'Hôpital Emile Roux (APHP) à Limeil-Brévannes (94), unité d'addictologie hospitalière de 24 lits (12 lits de court séjour et 12 de soins de suite et de réadaptation) accueillant des patients présentant tous types de conduites addictives pour sevrage et/ou travail de prévention de la rechute.

Patients

Les patients admis pour sevrage d'un traitement de substitution aux opiacés ont été identifiés dans la base de données informatique recensant les hospitalisations depuis le 1^{er} janvier 2005 (1.573 hospitalisations) dans le service. Les critères d'inclusion étaient : être âgé de 18 ans ou plus, bénéficier d'un traitement par méthadone ou buprénorphine haut dosage et avoir été admis en hospitalisation pour sevrage de ce traitement. Etaient exclus les patients pris en charge dans le cadre d'une obligation de soins.

Recueil de données

Modalités de recueil

Les données socio-démographiques et cliniques de chaque patient à l'admission puis détaillant l'hospitalisation ont été recueillies à partir du dossier médical. Les données concernant le devenir du patient après son hospitalisation, et en particulier le maintien de l'abstinence aux opioïdes après sevrage, ont été recueillies auprès des médecins référents ayant adressé les patients en hospitalisation ou amenés à assurer un suivi spécialisé au décours de l'hospitalisation. Ce recueil d'informations s'est effectué au cours d'un entretien téléphonique réalisé par un investigateur unique (OB).

Données recueillies

Les données recueillies sur un plan sociodémographique étaient : l'âge, le sexe, l'hébergement (stable : locataire, propriétaire ou hébergement permanent par un membre de la famille, ou précaire), la situation familiale (célibataire ou relation affective stable), avoir des enfants ou non, le niveau d'étude (> ou < au Bac), l'emploi (stable, précaire), la situation financière (revenus réguliers ou non), l'orientation du patient (structure spécialisée type CSAPA/CSST, médecin consultant du service et structure hospitalière spécialisée ; non spécialisée, essentiellement médecin généraliste), les antécédents d'incarcération. L'histoire addictologique était explorée comme suit : âge du premier contact avec les opiacés illicites, âge de début de la substitution, TSO actuel et sa posologie à l'admission, temps de traitement avec le TSO actuel, antécédents de mésusage de la BHD, antécédents d'overdoses (héroïne ou autres opioïdes incluant les TSO), persistance de consommations associées (alcool, cannabis, tabac, cocaïne, benzodiazépines ou opiacés illicites) et motivations du patient conduisant au sevrage du TSO. Les

comorbidités somatiques, en particulier virales (VIH, VHB, VHC) et psychiatriques (antécédents, évaluation clinique à l'admission et au cours de l'hospitalisation effectuée par les praticiens et validée par les psychiatres/psychologues du service) étaient également recensées.

Des variables décrivant le déroulement de l'hospitalisation étaient également recueillies : sa durée, les modalités d'arrêt du TSO (du jour au lendemain ou progressivement), la qualité de l'investissement dans les soins, l'existence ou non de manifestations de sevrage cliniquement significatives, les conditions de fin de l'hospitalisation (interruption prématurée ou hospitalisation conduite au terme prévu), l'existence d'une prescription à la sortie.

Enfin, les données concernant le devenir du patient et le maintien de l'abstinence (définie comme l'absence de reprise d'opiacés illicites ou autres opioïdes hors protocole, et de tout traitement de substitution) à distance de l'hospitalisation ont été recueillies au cours d'un entretien téléphonique (suivant la trame d'un questionnaire) avec le médecin référent du patient sur un plan addictologique. Il s'agissait de : la durée d'abstinence après la sortie d'hospitalisation, une re-consommation d'héroïne et son délai de survenue après l'hospitalisation, une reprise de TSO (dans le cadre d'une prescription ou hors protocole) et son délai, la survenue d'une overdose létale ou non létale dans l'année ayant suivi l'hospitalisation, une consommation excessive d'alcool et si oui, sa quantité/fréquence et son délai d'apparition, une consommation régulière de cannabis, de benzodiazépines et/ou de cocaïne et leur délai d'apparition, la reprise d'une activité professionnelle. La survenue d'événements psychiatriques intercurrents, d'hospitalisations dans l'année ayant suivi l'hospitalisation, d'une tentative de suicide ou d'une incarcération était également recherchée. Enfin, il était demandé au praticien d'évaluer le bénéfice éventuel que le patient avait pu retirer du sevrage de TSO en termes d'insertion socio-professionnelle, de vie affective et familiale et, globalement, de qualité de vie.

Analyses statistiques

Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients à l'admission puis au cours de l'hospitalisation ont été détaillées afin de préciser le profil des sujets admis dans une unité d'addictologie hospitalière pour sevrage en TSO. Dans la présentation des résultats, ces résultats descriptifs et ceux concernant le maintien de l'abstinence à 2 mois, 6 mois et 12 mois portent sur l'ensemble de ces patients.

Les variables qualitatives étaient exprimées en effectif et en pourcentage. Les variables quantitatives étaient exprimées par leur moyenne et leur écart-type. La comparaison des caractéristiques des patients abstinents et non abstinents a utilisé une analyse comparative univariée. La comparaison des variables qualitatives était effectuée à l'aide des tests de Fisher

ou du test du Khi carré. La comparaison des moyennes des variables quantitatives était effectuée à l'aide d'une analyse de variance. Le degré de significativité était fixé à 0,05.

Un taux d'abstinence cumulée a été calculé pour l'ensemble des patients sur la période d'étude. Des comparaisons du taux d'abstinence cumulée selon certaines variables ont été effectuées selon la méthode d'analyse de Wilcoxon.

Une analyse multivariée par régression logistique binaire a été effectuée afin de déterminer les variables associées au maintien de l'abstinence à trois mois. L'analyse a porté sur les patients encore suivis et dont le statut vis-à-vis de l'abstinence aux opioïdes était connu, les données de ceux perdus de vue étant considérées comme manquantes et exclues de l'analyse. Dans l'analyse multivariée, la variable dépendante était l'abstinence à trois mois, les variables explicatives étaient celles qui étaient significatives en analyse univariée et celles qui potentiellement pouvaient l'être à la vue des données de la littérature ou de la clinique. Pour l'analyse, certaines variables quantitatives ont dû être dichotomisées, le choix du seuil de césure était défini selon la distribution de la variable dans la population. Il s'agissait le plus souvent de la valeur médiane. La régression logistique binaire a été effectuée par le calcul du maximum de vraisemblance selon une méthode descendante. Les résultats étaient exprimés en *odds ratio* pour chaque variable explicative incluse dans le modèle, le degré de significativité était égal à 0,05.

Une analyse comparative a été effectuée auprès du sous-groupe de patients admis pour sevrage de BHD. Nous avons comparé ceux ayant maintenu une abstinence et ceux ayant repris des opioïdes afin d'identifier les caractéristiques éventuelles associées au succès du sevrage en BHD.

Description de l'échantillon

Parmi les 1.573 hospitalisations recensées dans la base informatique du 1^{er} janvier 2005 au 31 mai 2011, 47 (3 %) concernaient le sevrage d'un TSO chez des patients régulièrement substitués dans le cadre d'un protocole de soins. Une grande partie des séjours a eu lieu en 2010 et au cours des 6 premiers mois de 2011 (48 %). Ceci s'explique sans doute par l'orientation plus alcoologique initiale du service et d'autre part le fait qu'un débat sur " l'arrêt " des TSO a débuté seulement dans les années 2009-2011 en France. La totalité des médecins référents ayant adressé les patients concernés par ces 47 hospitalisations ont pu être recontactés. 41 patients ont été suivis à l'issue de leur hospitalisation, permettant de connaître leur statut vis-à-vis de l'abstinence aux opioïdes. Parmi les 6 patients perdus de vue après l'hospitalisation, 4 sont partis dans une autre région ou à l'étranger et 2 n'ont donné aucune information. Leurs caractéristiques ne sont pas différentes de celles des patients suivis. Parmi les

41 patients suivis, 1 est décédé plus d'un an après le sevrage (patient ayant bénéficié de la réintroduction d'un traitement par BHD). La cause du décès n'est pas connue.

Parmi les 47 sujets admis pour sevrage de TSO, 39 sont des hommes (83 %) et 8 des femmes (17 %). L'âge moyen à l'admission est de 37 ans \pm 8 ans, le plus jeune ayant 18 ans et le plus âgé 60 ans ; l'âge moyen de premier contact avec les opiacés (héroïne essentiellement) est de 22 ans \pm 9 ans, de première prise d'un TSO de 30 ans \pm 7 ans et la durée totale moyenne de traitement par TSO est de 7 ans \pm 4 ans. Seuls 9 patients (19 %) sont dans une situation de relative stabilité combinant hébergement, revenu et emploi stables. De même, 13 (28 %) ont des antécédents d'incarcération, 1 seul d'overdose, 6 (13 %) de tentative de suicide et 31 (66 %) présentent une comorbidité psychiatrique à l'admission (16 un épisode dépressif, 13 un trouble de la personnalité, 3 un trouble bipolaire et 3 un trouble psychotique). Enfin, 17 (36 %) sont infectés par le VHC, 2 (4 %) par le VHB et aucun par le VIH. Parmi les patients admis, 25 (53 %) le sont pour sevrage d'un traitement par BHD (tous en faisant mésusage : usage intraveineux ou sniff) et 22 (47 %) pour sevrage d'un traitement par méthadone. La posologie moyenne de méthadone à l'admission est de 41 \pm 19 [20-80] mg/j et celle de BHD de 9 \pm 6 [0,8-24] mg/j. Les principales motivations conduisant les patients à demander un sevrage sont : une insatisfaction du traitement (2 patients, dont 1 en raison de troubles sexuels induits), améliorer leur santé physique et mentale (23 patients), retravailler et avoir une vie professionnelle stable (22 patients), des raisons socio-familiales (15 patients), le désir de rompre définitivement avec la dépendance, l'arrêt de la substitution marquant pour eux la fin de ce parcours (4 patients), les conditions posées par une posture pour les accueillir (3 patients), certains patients pouvant évoquer simultanément plusieurs facteurs motivationnels.

RESULTATS

Déroulement de la prise en charge

Parmi 39 patients admis sur les 47, l'arrêt du TSO a été effectué dès l'arrivée alors qu'il a été effectué progressivement pour les 8 autres, conformément à ce qui avait été discuté au préalable dans le cadre de la définition du projet de soin avec eux. Pour 17 patients (36 %), les manifestations cliniques de sevrage étaient minimales et n'ont pas entraîné la prescription de clonidine et de traitements symptomatiques du sevrage. En tout, 5 patients sur 47 ont repris des opioïdes pendant leur hospitalisation (2 des sulfates de morphine et 3 de la BHD), conduisant à interrompre le sevrage. Seuls 8 patients (16,7 %) sont restés hospitalisés moins de deux semaines dans le service, 27 (57 %) sont sortis plus tôt que ce qui avait été envisagé lors de la préparation de l'hospitalisation (dont les 5 ayant consommé des opioïdes dans le service) : 14 ont été exclus (3 pour avoir consommé de l'alcool dans le

service, 5 du cannabis, 1 des benzodiazépines et 5 dans le cadre de conflits ou pour non-respect du cadre de fonctionnement du service), les 8 autres à leur initiative personnelle. Par ailleurs, 3 patients ont également bénéficié d'un sevrage alcoolique pendant leur hospitalisation et 2 ont demandé à être également sevrés du cannabis. Pour 6 patients, un traitement antidépresseur a été instauré au cours de l'hospitalisation en raison de la présence d'un syndrome dépressif non pris en charge au préalable. En fin d'hospitalisation, 30 patients (64 %) ont bénéficié d'une ordonnance de sortie comprenant un traitement symptomatique des manifestations de manque en cas de besoin et/ou leur traitement habituel.

Devenir du patient et maintien de l'abstinence à distance de l'hospitalisation

Maintien de l'abstinence à distance de l'hospitalisation (figures 1 et 2)

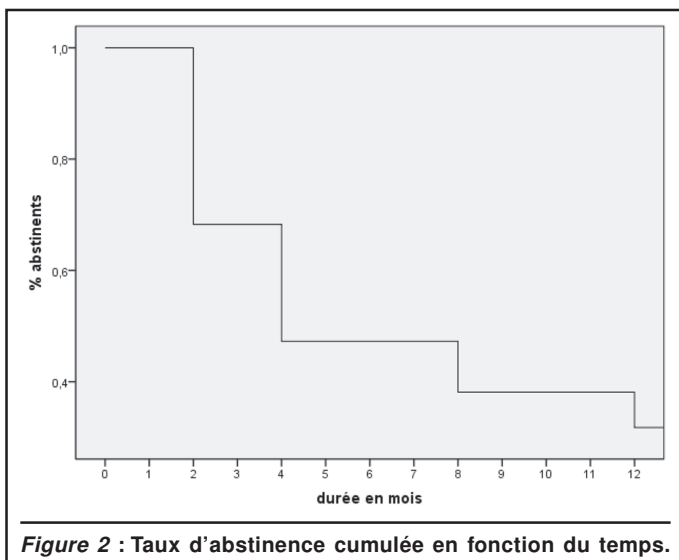
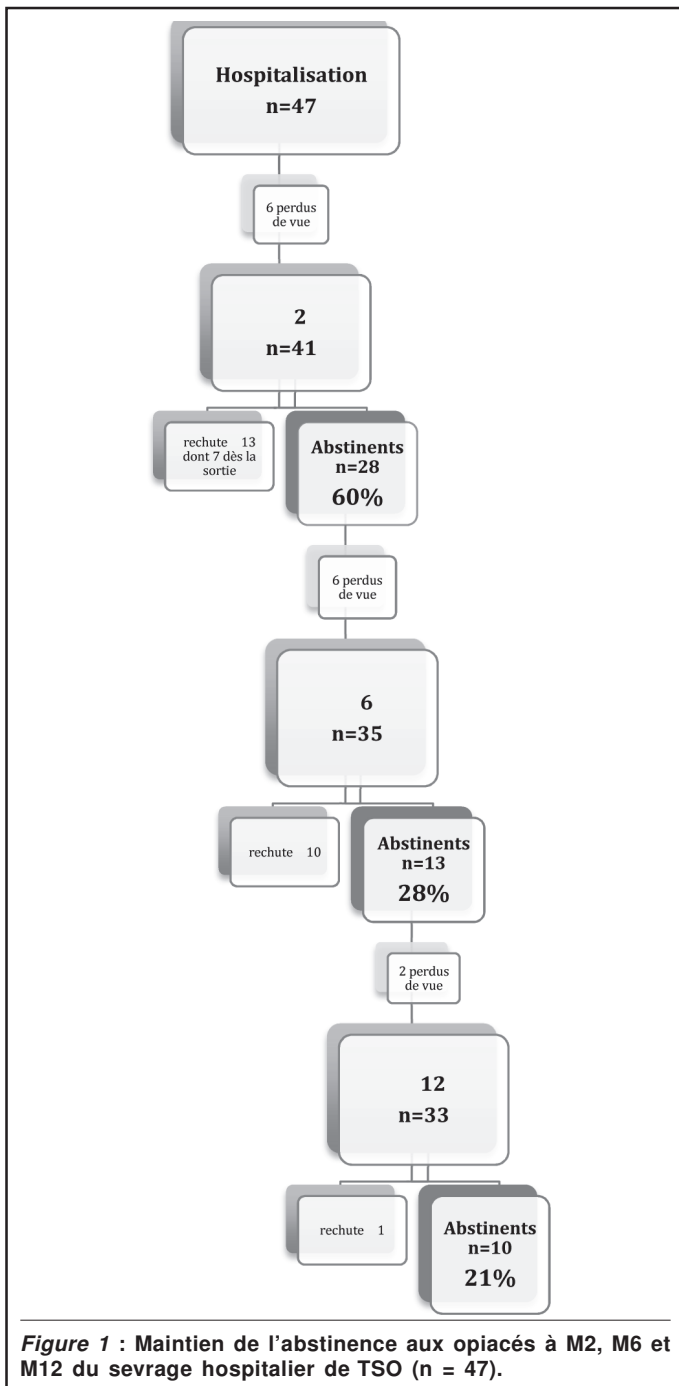
Parmi les 47 patients hospitalisés pour sevrage, 6 (13 %) ont été perdus de vue dès leur sortie. Ils ont été considérés par défaut comme n'ayant pas maintenu l'abstinence dans le calcul des taux d'abstinence à distance du sevrage, de même que ceux perdus de vue ultérieurement (2 perdus de vue supplémentaires à M3, 4 à M6 et 2 à M12, soit au total 14 perdus de vue à M12 soit 30 % de l'effectif initial). Parmi les 41 patients dont le devenir est connu après la sortie, 28 (60 % de l'effectif initial de 47 sujets) étaient encore abstinents à 2 mois, 18 (38 %) à 3 mois, 13 (28 %) à 6 mois et 10 (21 %) à 12 mois.

Caractéristiques de la reprise de substances psychoactives

Parmi ceux ayant repris une consommation d'opioïdes à l'issue du sevrage hospitalier (échec du maintien de l'abstinence) : 23 ont repris un traitement de substitution (reprise quasi constante du traitement préalablement prescrit) et pour 14 d'entre eux, dans les 2 mois suivant leur sortie d'hospitalisation ; 10 ont repris des opioïdes autres qu'un TSO : 5 patients de l'héroïne et 5 autres des sulfates de morphine, de la codéine ou de la BHD hors protocole ; 1 patient a fait seulement un " faux pas " : prise unique d'opioïdes sans lendemain. Pour les autres substances psychoactives : 17 patients (36 %) ont repris une consommation excessive d'alcool dans les suites du sevrage, dans plus de la moitié des cas (10 patients) dès les 2 premiers mois ; 3 (6 %) ont repris une consommation de cannabis ; 4 patients (9 %) une consommation de cocaïne et 8 (17 %) une consommation de benzodiazépines.

Evolution sur le plan de la santé et de l'insertion socio-professionnelle dans les 12 mois suivant le sevrage

Aucun décès n'a été déclaré dans l'année qui a suivi le sevrage hospitalier. 2 patients ont effectué des tentatives de suicide, dont une justifiant une hospitalisation en milieu spécialisé. 8 patients ont



débuté ou repris un suivi psychiatrique à l'issue du sevrage, 4 ont été hospitalisés en psychiatrie (dont 1 pour décompensation d'un trouble bipolaire et le patient ayant fait une tentative de suicide) et 3 en médecine pour des motifs indépendants de leur addiction. Par ailleurs, 6 patients ont été hospitalisés dans les 12 mois suivant le sevrage dans une unité d'addictologie (3 pour un sevrage d'alcool, 1 pour une nouvelle tentative de sevrage de TSO, 1 pour un sevrage alcool et opioïdes et le dernier pour sevrage d'héroïne). 4 patients ont été par ailleurs incarcérés dans les 12 mois suivant le sevrage. Enfin, selon l'appréciation des médecins référents, 20 patients ont repris une activité professionnelle régulière à l'issue du sevrage (11 avaient une activité professionnelle à l'admission), autant ont vu leur vie affective et familiale s'améliorer et 21 ont une qualité de vie meilleure.

Facteurs associés à un échec du maintien de l'abstinence

Dans le modèle univarié comparant à 3 mois les patients abstinent de tout opioïde à ceux ayant repris des opioïdes (tableau 1), les seules variables statistiquement associées à l'échec du maintien de l'abstinence étaient : l'existence de manifestations cliniques de sevrage, un âge plus élevé, un début tardif de la substitution, une posologie plus élevée de BHD à l'admission. Dans le modèle multivarié (tableau 2), seul l'âge élevé était associé à un échec du maintien de l'abstinence. Parmi les patients admis pour sevrage de BHD (tableau 3 et figure 3), la seule variable significativement associée à un échec du maintien de l'abstinence dans le modèle multivarié était une posologie élevée de BHD à l'admission (> 12 mg/j) ($p = 0,042$, OR [IC 95 %] = 0,7 (0,5-0,9)). La posologie moyenne de BHD à l'admission des patients maintenant une abstinence à 3 mois ($n = 8$) était de 5 ± 3 mg/j et de 12 ± 7 mg/j pour ceux ayant repris des opioïdes ($n = 12$).

DISCUSSION

Les taux d'abstinence retrouvés dans cette étude chez des patients ne remplissant pas les conditions optimales pour un arrêt des TSO sont supérieurs à ceux retrouvés dans l'étude de Day et Strang comparant sevrage ambulatoire en opioïdes vs hospitalier chez des patients majoritairement substitués mais peu stabilisés dans leurs pratiques addictives¹³ : 28 % dans notre étude contre 12,5 % de sujets abstinent de tout opioïde à 6 mois pour le bras "sevrage hospitalier" et 6,1 % pour le bras "sevrage ambulatoire". Ils sont comparables à ceux retrouvés dans la revue de la littérature de Kornor¹² de 2005 (23 % dans les conditions de *non-therapeutic detoxification*). Ils restent cependant inférieurs à ceux observés dans les études effectuées auprès de patients dans des conditions optimales d'éligibilité pour le sevrage (47 % dans la revue de Kornor). Associés au fait qu'aucun décès par overdose n'a été notifié dans les mois suivant le sevrage hospitalier, ces résultats suggèrent que chez les patients ne remplissant pas les

Tableau 1 : Analyse comparative des patients abstinents au moins trois mois en univariée.

Variables cliniques	Abstinentes (n = 18) nombre (%)	Non abstinents (n = 21) nombre (%)	P
Sexe			0,515
Femme	4 (22)	2 (10)	
Homme	14 (78)	19 (90)	
Stabilité sociale	5 (28)	4 (19)	0,519
Hébergement stable	12 (67)	14 (67)	
Revenu stable	6 (33)	4 (19)	
Emploi stable	6 (33)	4 (19)	
Célibataire	4 (22)	5 (24)	0,907
Vit seul ou avec support	8 (44)	8 (38)	0,688
Niveau étude Bac ou plus	2 (11)	2 (10)	1
Enfants	6 (33)	8 (38)	0,757
Incarcération passée	7 (39)	5 (24)	0,503
Sevrage type de produit			0,429
BHD	8 (44)	12 (57)	
Méthadone	10 (56)	9 (43)	
Mésusage BHD	8 (44)	13 (62)	0,276
Addictions et/ou alcool associés	15 (83)	17 (81)	1
Alcool	10 (56)	10 (48)	
Cannabis	8 (44)	5 (24)	
Addictions autres	11 (61)	11 (52)	
Séropositivité HCV	8 (44)	8 (38)	0,688
Comorbidité psychiatrique et/ou TS	13 (72)	11 (52)	0,204
TS	2 (11)	2 (10)	
Dépression	6 (33)	6 (28)	
Troubles de la personnalité	7 (39)	4 (19)	
Arrêt brutal de la substitution	15 (83)	17 (81)	0,847
Syndrome de sevrage	9 (50)	18 (86)	0,039
Durée séjour plus de 15 jours	17 (94)	17 (81)	0,438
Bon investissement dans les soins	4 (22)	9 (43)	0,307
Sortie prématurée	12 (67)	12 (57)	0,542
Age*	33 ± 7	39 ± 8	0,011
Age début consommation opiacés*	19 ± 5	22 ± 8	0,255
Age de début substitution*	26 ± 5	31 ± 7	0,03
Durée consommation opiacés*	7 ± 6	9 ± 6	0,351
Durée substitution*	6 ± 4	8 ± 5	0,236
Dose BHD entrée**	5 ± 3	12 ± 7	0,015
Dose méthadone entrée***	41 ± 20	37 ± 19	0,636

* moyenne ± écart type en années ;

** 20 patients moyenne ± écart type en mg/j ;

*** 19 patients moyenne ± écart type en mg/j.

Tableau 2 : Analyse comparative des patients abstinents au moins trois mois.**

Variables	Abstinentes (n = 18) nombre (%)	Non abstinents (n = 21) nombre (%)	P	Odds Ratio (95 % IC)
Syndrome de sevrage	9 (50)	18 (86)	0,059	0,2 (0,04-1,02)
Incarcération passée	7 (39)	5 (24)	0,145	3,5 (0,7-19)
Mésusage BHD	8 (44)	13 (62)	0,449	0,5 (0,1-2,7)
Situation stable	5 (28)	4 (19)	0,715	1,4 (0,2-10,3)
Sexe masculin	14 (78)	19 (90)	0,8	0,7 (0,07-7,7)
Age*	33 ± 7	39 ± 8	0,049	0,9 (0,8-1)
Durée consommation opiacés*	19 ± 5	22 ± 8	0,528	0,96 (0,84-1,1)

* moyenne ± écart type en années ; ** analyse par régression logistique binaire, variable dépendante, abstinents au moins trois mois, variables explicatives incluses dans le modèle : présence d'un syndrome de sevrage, âge, incarcération, mésusage BHD, durée de la consommation d'opiacés, sexe, situation psychosociale stable. Degré de significativité $p \leq 0,05$.

Tableau 3 : Analyse comparative des 20 patients admis pour sevrage en BHD abstinents au moins trois mois.**

Variables	Abstinentes (n = 8) nombre (%)	Non abstinents (n = 12) nombre (%)	P	Odds Ratio (95 % IC)
Incarcération passée	1 (13)	3 (25)	0,704	0,6 (0,03-10)
Addiction associée	7 (88)	9 (75)	0,603	3,7 (0,03-556)
Situation stable	2 (25)	3 (25)	0,690	1,96 (0,07-53)
Sexe masculin	6 (75)	11 (92)	0,242	0,03 (0-11)
Dose BHD entrée*	5 ± 3	12 ± 7	0,042	0,7 (0,5-0,9)

* moyenne ± écart type en mg ; ** analyse par régression logistique binaire, variable dépendante abstinents au moins trois mois, variables explicatives : dose de BHD à l'entrée dans le service, incarcération, addiction associée, sexe, situation psychosociale stable. Degré de significativité $p \leq 0,05$.

conditions optimales à un sevrage, le recours au sevrage hospitalier est en fait sans doute préférable au sevrage ambulatoire en raison de possibilités d'encadrement et de prise en compte des comorbidités supérieures¹³ et d'une efficacité au moins comparable. Dans une perspective coût-efficacité, il est cependant beaucoup plus cher¹⁴.

Dans le modèle univarié, à 3 mois, l'existence de manifestations de sevrage cliniquement significatives, un âge plus élevé lors du sevrage, un début plus tardif de la substitution et une posologie plus élevée de BHD

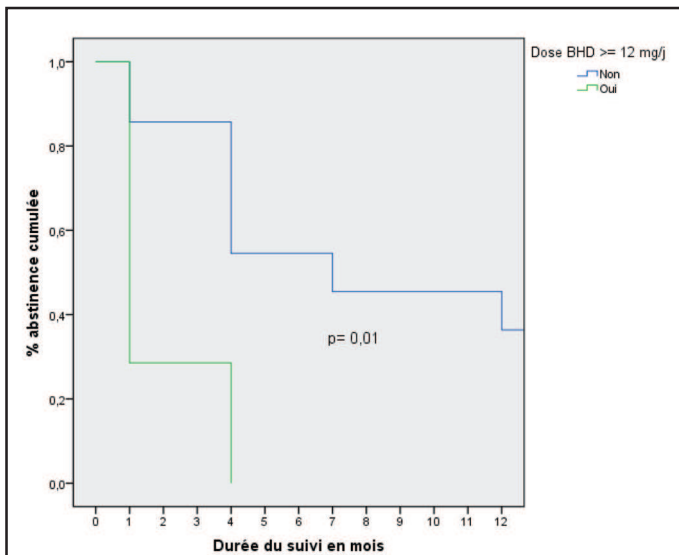


Figure 3 : Taux d'abstinence cumulée selon dose initiale de BHD, supérieure ou égale à 12 mg/j, chez les 20 patients admis pour sevrage en BHD.

à l'admission, sont associés à un échec du maintien de l'abstinence aux opioïdes. Les seules variables significativement associées au maintien de l'abstinence dans le modèle multivarié sont l'âge à l'admission et, dans une sous-analyse conduite exclusivement auprès des patients admis pour sevrage de BHD, la posologie de BHD à l'admission. Aucun décès par overdose n'est à déplorer dans les suites immédiates de l'hospitalisation (mais 13 % des patients sont perdus de vue dans les 2 premiers mois, représentant la période la plus à risque d'overdose après sevrage).

L'âge est inconstamment associé au succès du maintien de l'abstinence après sevrage¹² et quand il l'est, c'est le jeune âge qui est associé à l'échec de l'abstinence^{15,16}. Dans notre étude, une association inverse est retrouvée, un échec du maintien de l'abstinence à 3 mois étant associé à un âge plus élevé à l'admission (39 ± 8 ans vs 33 ± 7 ans), sans que l'âge de début de prise d'opiacés ou la durée de traitement par TSO ne diffèrent significativement entre les 2 groupes. Par contre, dans le modèle univarié, la précocité de l'initiation du TSO est associée au maintien de l'abstinence (début à 26 ± 5 ans chez les sujets abstinents à 3 mois vs 31 ± 7 ans chez ceux ayant reconsumé des opioïdes, $p = 0,03$). Ces résultats suggèrent que les patients initiant un TSO tardivement font la démarche également plus tardivement de sevrer du TSO et rencontrent plus de difficultés à le faire, sans doute parce que leurs troubles addictifs sont plus sévères. Sur un plan clinique, ces sujets (début du TSO après 30 ans) méritent sans doute plus d'attention dans l'évaluation de l'indication au sevrage de TSO et celui-ci doit sans doute être réalisé, quand il est initié, en associant systématiquement un travail de prévention des overdoses en raison des forts taux de rechutes.

L'association retrouvée entre posologie de BHD de départ élevée et échec du maintien de l'abstinence aux opioïdes 3 mois après la fin de l'hospitalisation est une donnée nouvelle. La posologie de départ en BHD

pourrait aussi être un facteur déterminant pour le succès de l'abstinence à distance du sevrage, contrairement à ce qui est observé pour la méthadone, aucune tendance ou différence statistiquement n'apparaissant dans nos analyses. Ce dernier aspect paraît conforme aux données de la littérature, la posologie d'entretien par méthadone ou le temps nécessaire à la réduction des posologies n'étant le plus souvent pas corrélés au maintien de l'abstinence¹², bien qu'une réduction progressive de la posologie reste la plus souvent recommandée¹⁷. Dans une revue de la littérature récente portant sur l'utilisation de la BHD comme traitement de sevrage (initiation de BHD avec brève période de maintenance puis sevrage progressif ou brutal) d'une dépendance aux opioïdes chez des patients ambulatoires¹⁸, la progressivité de la réduction de posologie après maintenance mais surtout la durée de maintenance sont apparues comme des facteurs déterminants dans le maintien de l'abstinence à distance du sevrage. Ces résultats suggèrent que plus la période de maintenance sous BHD est longue (ce qui est le cas de nos patients, traités dans une optique de " maintenance "), meilleures sont les chances d'abstinence mais aussi qu'une réduction progressive de BHD donne de meilleurs résultats en termes d'abstinence (ce qui par contre n'est pas le cas, le sevrage étant brutal, et ce, d'autant plus que la posologie de départ est élevée). Il est probable que les patients de notre étude présentant des posologies élevées de BHD à l'admission ont rencontré des difficultés pour réduire progressivement leur traitement avant l'hospitalisation pour sevrage en raison d'une stabilisation encore insuffisante et/ou de conduites addictives plus sévères. La brutalité du sevrage de posologies élevées de BHD chez ces sujets fragiles pourrait alors être associée à un taux plus élevé d'échec ultérieur du maintien de l'abstinence aux opioïdes. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce point et également confirmer l'existence d'une réelle différence entre buprénorphine et méthadone à ce sujet. Ces résultats suggèrent que pour les patients demandant un sevrage de BHD, une réduction progressive de posologie (< 8 mg/j, la posologie moyenne à l'admission chez les sujets abstinents à 3 mois étant de 5 mg/j) soit mise en œuvre avant d'envisager un sevrage en milieu hospitalier, et éventuellement de surseoir à ce sevrage tant que les conditions ne sont pas requises pour une baisse de traitement. Par contre, une sortie prématurée d'hospitalisation n'est pas associée à un échec du maintien de l'abstinence. Ceci traduit sans doute le fait que ces sorties reflètent une réalité complexe (échec de la prise en charge mais aussi, objectifs atteints plus tôt que prévu chez certains patients ou acceptation difficile des règles de vie institutionnelle sans préjuger de l'investissement dans les soins) qui n'est pas forcément synonyme d'un échec du sevrage.

La présence de manifestations de sevrage cliniquement significatives lors de l'arrêt du TSO reflète cliniquement l'importance de l'imprégnation pharmacologique en opioïdes mais peut-être aussi sur un plan psychologique le niveau d'anxiété associé au sevrage

du côté du patient^{19,20}. Elle est probablement à mettre en lien avec les résultats de notre étude détaillés ci-dessus, reflétant la sévérité des conduites addictives des sujets ne pouvant maintenir l'abstinence à distance du sevrage.

Ce travail présente des limites. Il s'agit d'un travail rétrospectif, sans groupe contrôle, sur un effectif limité, réalisé sur dossier pour les données anamnestiques et pour lequel le recueil d'informations à distance de l'hospitalisation est indirect (recueil de données auprès des médecins référents en addictologie des patients). L'évaluation du maintien de l'abstinence ou d'éventuelles consommations associées n'est pas standardisé et ne repose en particulier pas sur des dosages de toxiques, qu'ils soient urinaires ou sanguins. L'expertise des médecins addictologues traitants, connaissant bien leurs patients, et les ayant le plus souvent eux-mêmes adressés en hospitalisation, reste cependant un indicateur fiable de la stabilisation de ces patients ou de leur rechute. Leur appréciation de l'amélioration de la vie affective et familiale, et globalement de la qualité de vie de leurs patients, a par contre plus de chances d'être conditionnée par leur déclaration du maintien de l'abstinence chez les mêmes patients : une évaluation par le patient lui-même de l'amélioration de sa qualité de vie à l'aide d'outils standardisés serait ici nécessaire.

Les prévalences des comorbidités psychiatriques et addictives sont élevées chez ces patients admis pour sevrage de TSO, expliquant sans doute au moins en partie les échecs de sevrages ambulatoires préalables à l'hospitalisation. Elles justifient une prise en charge globale, intégrant plus encore que pour d'autres patients les volets sociaux, psychologiques et médicaux dans le cadre d'un projet de soin au long cours à l'issue du sevrage. Les prévalences des affections virales (VHC = 36 %, aucun cas de séropositivité pour le VIH) sont par contre faibles si l'on se réfère aux données de l'enquête ANRS-Coquelicot²¹ dans laquelle elles se situaient respectivement à 60 et 11 % parmi les usagers de drogues fréquentant les structures de soins. Elles traduisent cependant de manière cohérente un fléchissement des prévalences du VHC et VIH observé chez les usagers de drogues ces dernières années¹ et les données de l'enquête Coquelicot de 2004 mettaient déjà en évidence chez les moins de 30 ans des prévalences respectivement de 28 % et 0,3 %²².

En conclusion, le sevrage de TSO en milieu hospitalier constitue une option envisageable pour des patients décidés à interrompre leur TSO et n'y étant pas parvenus en ambulatoire. L'encadrement hospitalier permet un accompagnement clinique plus soutenu, de travailler sur la prévention du risque d'overdose à l'issue de l'hospitalisation et de prendre en compte l'ensemble des besoins de patients présentant des comorbidités fréquentes. A l'issue du sevrage, un dispositif soutenu de prise en charge mérite d'être maintenu au regard du faible taux d'abstinence à 1 an, reposant sur une dimension " intégrative " permettant la prise en charge simultanée des comorbidités psychiatriques très

fréquentes mais aussi peut-être de thérapeutiques d'aide au maintien de l'abstinence opiacée comme la naltrexone. Chez les patients traités par BHD à plus de 8 mg/j, il paraît judicieux de surseoir à l'hospitalisation et de réunir en ambulatoire les conditions permettant une meilleure stabilisation et une baisse progressive du traitement. Des études complémentaires, prospectives, sont nécessaires pour confirmer ces résultats et préciser les facteurs associés au succès de sevrages de TSO réalisés en milieu hospitalier.

BIBLIOGRAPHIE

1. Inserm : Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. Instituts thématiques. Paris, Inserm, 2010
2. Kleber HD : Methadone maintenance 4 decades later : thousands of lives saved but still controversial. JAMA 2008 ; 300 : 2303-5
3. Mattick RP, Ali R, Lintzeris N : Pharmacotherapies for the treatment of opioid dependence : Efficacy, cost-effectiveness, and implementation guidelines. New York, Informa Healthcare, 2009
4. Bell J, Zador D : A risk-benefit analysis of methadone maintenance treatment. Drug Saf 2000 ; 22 : 179-90
5. Bell J, Dru A, Fischer B, Levit S, Sarfraz MA : Substitution therapy for heroin addiction. Subst Use Misuse 2002 ; 37 : 1149-78
6. Winstock AR, Lintzeris N, Lea T : " Should I stay or should I go ? " Coming off methadone and buprenorphine treatment. Int J Drug Policy 2011 ; 22 : 77-81
7. Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M : Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care : prospective observational study in UK General Practice Research Database. BMJ 2010 ; 341 : c5475
8. Zanis DA, Woody GE : One-year mortality rates following methadone treatment discharge. Drug Alcohol Depend 1998 ; 52 : 257-60
9. Cushman P Jr : Ten years of methadone maintenance treatment : some clinical observations. Am J Drug Alcohol Abuse 1977 ; 4 : 543-53
10. Eklund C, Melin L, Hiltunen A, Borg S : Detoxification from methadone maintenance treatment in Sweden : long-term outcome and effects on quality of life and life situation. Int J Addict 1994 ; 29 : 627-45
11. Jaffe JH, O'Keeffe C : From morphine clinics to buprenorphine : regulating opioid agonist treatment of addiction in the United States. Drug Alcohol Depend 2003 ; 70 (2 Suppl) : S3-11
12. Kornor H, Waal H : From opioid maintenance to abstinence : a literature review. Drug Alcohol Rev 2005 ; 24 : 267-74
13. Day E, Strang J : Outpatient versus inpatient opioid detoxification : a randomized controlled trial. J Subst Abuse Treat 2011 ; 40 : 56-66
14. Gossop M, Strang J : Price, cost and value of opiate detoxification treatments. Reanalysis of data from two randomised trials. Br J Psychiatry 2000 ; 177 : 262-6
15. Gossop M, Green L, Phillips G, Bradley B : Factors predicting outcome among opiate addicts after treatment. Br J Clin Psychol 1990 ; 29 (Pt 2) : 209-16
16. Duvall HJ, Locke BZ, Brill L : Followup study of narcotic drug addicts five years after hospitalization. Public Health Reports 1963 ; 78 : 185-94

17. Stotts AL, Dodrill CL, Kosten TR : Opioid dependence treatment : options in pharmacotherapy. Expert Opin Pharmacother 2009 ; 10 : 1727-40
18. Dunn KE, Sigmon SC, Strain EC, Heil SH, Higgins ST : The association between outpatient buprenorphine detoxification duration and clinical treatment outcomes : a review. Drug Alcohol Depend 2011 ; 119 : 1-9
19. West R, Gossop M : Overview : a comparison of withdrawal symptoms from different drug classes. Addiction 1994 ; 89 : 1483-9
20. Hodding GC, Jann M, Ackerman IP : Drug withdrawal syndromes - a literature review. West J Med 1980 ; 133 : 383-91
21. Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E *et al.* : A national cross-sectional study among drug-users in France : epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. BMC Infect Dis 2009 ; 9 : 113
22. Jauffret-Roustide M, Couturier E, Le Strat Y *et al.* : Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France, étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004. Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 33 : 244-7

Correspondance et tirés à part :

L. MICHEL
Centre Pierre Nicole
27 rue Pierre Nicole
75005 Paris
France
E-mail : laurentmichel@gmail.com

Travail reçu le 2 octobre 2012 ; accepté dans sa version définitive le 16 avril 2013.