

Mise en place de la spécialité Orobupré®
au Centre Pénitentiaire de Bourg-en-Bresse
Florian COCOGNE, Aurélie ROUSSEAU, Stéphanie CLAVERANNE
Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse

Introduction

Le centre pénitentiaire de Bourg-en-Bresse a une capacité de 690 places.

En 2019, 137 patients ont reçu un TSO : 71 de la buprénorphine haut dosage et 66 de la méthadone.

Au centre pénitentiaire de Bourg en Bresse, la majorité des patients sous TSO viennent quotidiennement à l'unité de soins pour la délivrance de leur traitement qu'ils doivent prendre en présence d'un IDE. Seuls, ceux ayant une posologie inférieure à 8 mg/j ont la possibilité d'une délivrance hebdomadaire, avec l'accord du personnel soignant. Le risque d'overdose étant faible avec la buprénorphine, le principal enjeu en lien avec une délivrance hebdomadaire est représenté par la prévention du mésusage.

(1)

La prise en soin quotidienne des patients sous TSO est complexe. En effet, par manque de moyen et donc de temps, moins de 5 minutes sont consacrées pour chaque détenu.

Or, il faut en moyenne entre 5 et 10 minutes pour qu'un comprimé de buprénorphine sublinguale soit totalement absorbé, temps qu'il faudrait multiplier par le nombre de comprimés journalier pris par le patient. (2)

Devant l'impossibilité de garder le patient pendant toute cette durée, celui-ci peut retourner en cellule, comprimé en bouche, avec une possibilité de mésusage.

En décembre 2019, l'équipe de la PUI du centre hospitalier, en collaboration avec l'équipe soignante, a souhaité introduire une nouvelle spécialité à base de buprénorphine (Orobupré®) au sein du centre pénitentiaire. Cette nouvelle forme de buprénorphine est un lyophilisat oral permettant une dissolution quasi immédiate.

Matériels et Méthodes

L'objectif principal de cette étude est de décrire un changement de forme galénique de buprénorphine chez des patients dépendants aux opioïdes au sein du centre pénitentiaire de Bourg-en-Bresse.

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- Evaluer la posologie de buprénorphine avant et après le changement
- Evaluer la satisfaction des patients vis-à-vis de leur traitement de substitution aux opioïdes avant et après changement de spécialité.
- Evaluer le mésusage du traitement avant et après changement de spécialité.
- Evaluer la satisfaction du personnel soignant après changement de spécialité.

Nous avons inclus :

Tous les patients ayant reçu de la buprénorphine sublinguale comme TSO avant ou pendant l'incarcération du 13 janvier 2020 au 13 août 2020.

Et/ ou tous les patients dépendants aux opioïdes n'ayant pas de traitement de substitution au moment de l'incarcération du 13 janvier 2020 au 13 août 2020.

Nous avons exclu :

Tous les patients ayant une posologie quotidienne en buprénorphine sublinguale < 2,5 mg.

Et/ ou tous les patients quittant le centre pénitentiaire de Bourg en Bresse dans le mois suivant le changement de traitement.

Et/ ou tous les patients ayant pour TSO de la méthadone.

Et/ ou tous les patients n'ayant pas souhaité recevoir le nouveau TSO.

La buprénorphine sublinguale et l'Orobupré® ne sont pas interchangeables.

En effet, Les modalités de prises, l'absorption et la biodisponibilité de ces deux spécialités sont différentes. Ainsi, une préparation au changement nous a paru indispensable pour effectuer le switch de spécialité.

Préparation pour le personnel soignant

L'équipe pharmaceutique a donc organisé des réunions avec l'ensemble du personnel soignant afin de leur transmettre toutes les informations de bon usage de l'Orobupré®. Plusieurs fiches outils ont été réalisées et remises au personnel soignant :

Fiches outils	Contenu	Objectifs
Un tableau comparatif de la buprénorphine sublinguale et Orobupré®	Recense les caractéristiques de chacun des traitements	Permet de repérer les différences entre les deux spécialités.
Un tableau de switch de dose entre la buprénorphine sublinguale et Orobupré®	Recense les posologies de buprénorphine entre 2 et 24 mg	Permet d'adapter la dose initiale d'environ 30% lors du switch buprénorphine sublinguale - Orobupré®.
Un guide de bon usage de l'Orobupré®	Recense les règles de dispensation de l'Orobupré®	Permet une uniformité de prise en soin du personnel soignant.
Un tableau de rappel des principaux signes de manque et surdosage aux opioïdes	Recense schématiquement les principaux signes de manque et de surdosage aux opioïdes	Permet aux soignants d'identifier les éventuels signes de manque ou de surdosage lors du switch.

Tableau 1 : recensement des fiches outils réalisées pour le personnel soignant

Préparation pour les patients

Des entretiens avec les 17 patients concernés par le changement ont été réalisés pour leur transmettre également des informations de bon usage. Le but de ces entretiens était de favoriser leur adhésion au traitement Orobupré®.

Une fiche de bon usage de l'Orobupré® a été mise à la disposition des patients. Elle a été simplifiée et traduite en plusieurs langues (Français, Anglais et Albanais) afin qu'elles soient compréhensibles par l'ensemble des patients.

Le changement de spécialité

Le changement de spécialité a eu lieu le 10 février 2020. Lors de la première semaine de délivrance, l'ensemble des détenus ont dû venir quotidiennement. Un IDE s'occupe de la délivrance supervisée, accompagné exceptionnellement d'un membre de l'équipe pharmaceutique. Il permet ainsi d'accompagner les IDEs lors du changement et de répondre aux éventuelles questions des patients.

Pour chaque patient, nous avons étudié le sexe, l'âge, la durée moyenne sous TSO avant le switch et la manière dont celui-ci était consommé.

Puis, nous avons étudié l'adaptation de la posologie à l'initiation de l'Orobupré® et un mois après l'initiation. Nous avons ensuite comparé la moyenne de la posologie de buprénorphine avant et un mois après le switch. Pour cela, nous avons réalisé un test statistique de comparaison de moyenne sur échantillons dépendants (test de Student) au risque $\alpha = 5\%$

On note H_0 = la moyenne des posologies avant et un mois après le changement de spécialité est identique.

La satisfaction des patients

Un mois après le changement de spécialité, des entretiens ont été réalisés avec l'ensemble des patients concernés. Pour chaque patient, nous avons remis au cours de cet entretien un questionnaire de satisfaction basé sur une échelle de Likert à 5 niveaux.

Ce questionnaire visait à comparer le ressenti des patients sur l'efficacité, les effets indésirables, les modalités de prise (*faisant principalement référence au temps de dissolution*) et le goût des 2 spécialités Buprénorphine sublinguale et Orobupré®.

Une note de satisfaction globale des traitements Buprénorphine sublinguale et Orobupré® était également demandée.

Un test de Student de comparaison de moyenne au risque $\alpha=5\%$ a été réalisé pour chacun des critères. On note H_0 = la satisfaction des patients est identique pour les 2 traitements.

Enfin, on a demandé à chaque patient quel traitement il souhaiterait poursuivre en sortie de détention.

Les modalités d'usage des deux spécialités

Ces entretiens avaient également pour but de comprendre les modalités d'usage de la Buprénorphine sublinguale avant changement de spécialité ainsi que les modalités d'usage de l'Orobupré® après changement afin d'évaluer le possible mésusage de chacune des deux spécialités.

La satisfaction des IDEs

6 mois après initiation de l'Orobupré®, un questionnaire de satisfaction a été remis aux 6 IDE responsables de la dispensation quotidienne des TSO.

Ce questionnaire comprenait 8 questions.

- 3 questions concernaient la relation entre l'équipe pharmaceutique et l'équipe soignante. Elles visaient à recueillir la satisfaction du personnel soignant concernant l'apport de l'équipe pharmaceutique lors du changement de spécialité.
- 5 questions visaient à recueillir la satisfaction du traitement Orobupré® au niveau de leur prise en soin, des risques de mésusage et de l'adhésion des patients vis-à-vis de leur traitement.

Résultats

De janvier à août 2020, 28 personnes ont eu pour TSO le traitement Orobupré®. 16 personnes ont été incluses à l'étude.

En effet, sur les 28 patients :

- 2 sont sorti de détention moins de 1 mois après l'initiation du traitement.
- 10 sont sortis de détention avant d'avoir leur retour sur le traitement.

Concernant l'adaptation de posologie

Tous les patients inclus dans cette étude sont des hommes, de moyenne d'âge 42 ans (min : 33 ans ; max : 53 ans).

En moyenne, les patients étaient sous TSO depuis 10 ans (min : 0.5 an ; max : 20 ans).

Sur les 16 patients inclus, 15 ont accepté de participer à l'entretien soit un taux de participation de 94%. L'ensemble des patients de l'étude consommait de la buprénorphine sublinguale avant le changement de spécialité : 93% via une prescription médicale et 7% de manière récréative.

Initialement, pour les 93% de patients (14 sur 15) ayant une prescription médicale de buprénorphine sublinguale, une adaptation de posologie d'environ 30% a été réalisée lors du switch Buprénorphine sublinguale - Orobupré® (Cf tableau switch de dose). Une initiation à 2 mg/ jour a été mise en place pour le 15^{ème} patient. Ce tableau rend compte des posologies des 14 patients concernés avant changement de spécialité et 1 mois après changement.

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	p-value
Posologie Buprénorphine sublinguale avant changement (en mg)	4	7	4	16	12	8	5	10	6	16	8	10	8	8	0,0024
Posologie Orobupré® après changement (en mg)	4	6	2	6	4	6	4	6	6	10	6	8	6	6	
Adaptation de posologie (en %)	0	14	50	63	67	25	20	40	0	38	25	20	25	25	

Tableau 2 : posologie en buprénorphine avant changement et un mois après changement de spécialité

Parmi les 14 patients, 6 (soit 43%) ont dû réadapter leur posologie dans le mois suivant :

- 5 à cause d'un manque, correspondant à une augmentation de posologie moyenne de 32%.
- 1 à cause d'un surdosage, correspondant à une diminution de posologie de 25%.

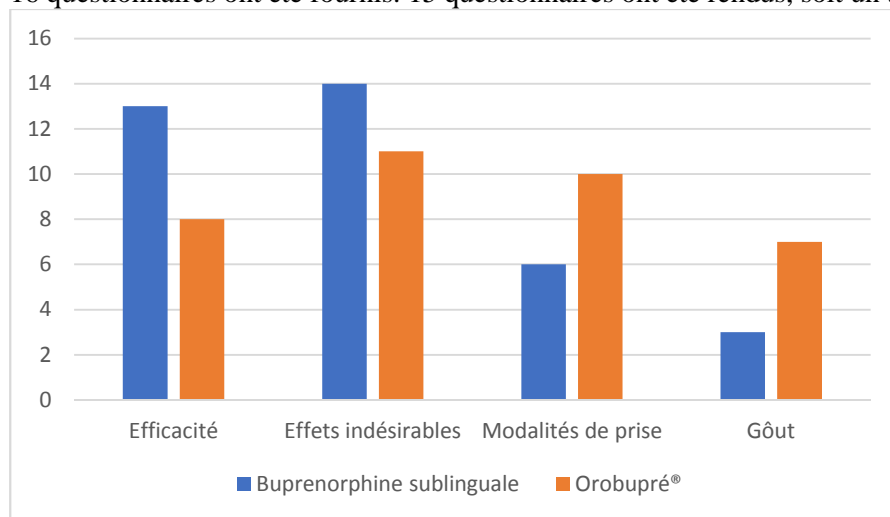
On note $p = 0,0024 < 0,05$. Au risque $\alpha = 5\%$ on rejette l'hypothèse H_0 .

La moyenne des posologies avant et un mois après le changement de spécialité est significativement différente.

La posologie du traitement Orobupré® est en moyenne de 5.7 mg/ jour. Elle baisse de 3 mg/jour par rapport à la posologie moyenne de Buprénorphine sublinguale avant le switch, soit 34%.

Concernant l'étude de satisfaction des patients

16 questionnaires ont été fournis. 15 questionnaires ont été rendus, soit un taux de réponse de 94%.



Tests de Student	
Efficacité	p = 0,053
Effets indésirables	p = 0,048
Modalités de prise	p = 0,301
Goût	p = 0,200

Le graphique ci-dessus résume la satisfaction des patients (satisfaits ou très satisfaits) pour chacun des critères d'évaluation.

87% des patients expriment une satisfaction (satisfait ou très satisfait) sur l'efficacité du traitement buprénorphine sublinguale contre 53% pour l'Orobupré®.

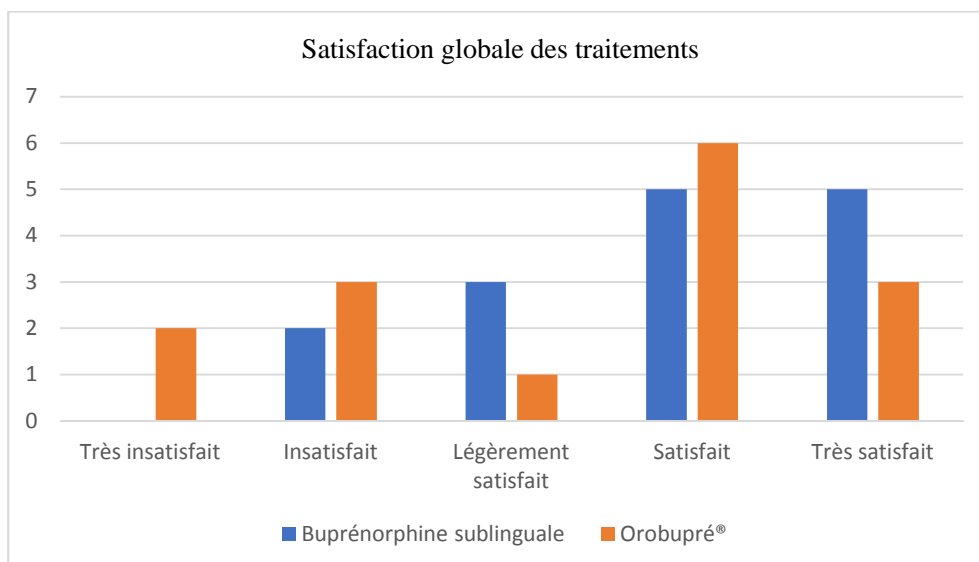
93% des patients sont très satisfaits par rapport aux effets indésirables de la buprénorphine sublinguale, c'est-à-dire qu'ils n'ont jamais ressenti d'effets indésirables, contre 73% pour le traitement Orobupré®. 3 patients sont très insatisfaits du traitement Orobupré®. Ils présentent des effets indésirables qu'ils jugent comme ayant un très fort impact dans leur quotidien. Les 3 patients rapportent des effets indésirables liés à un manque : frissons, sueurs, douleurs, larmoiement.

Ces 3 mêmes personnes étaient donc également insatisfaites de l'efficacité du traitement Orobupré®. 1 patient présente les mêmes effets indésirables avec les 2 traitements (troubles digestifs, constipation), qu'il juge comme ayant un impact modéré dans son quotidien (légèrement satisfait).

67% des patients expriment une satisfaction (satisfait ou très satisfait) concernant les modalités de prise de l'Orobupré® contre 40% pour la buprénorphine sublinguale.

- Seulement 20% des patients expriment une satisfaction sur le goût de la buprénorphine sublinguale. 60% expriment une insatisfaction (insatisfait ou très insatisfait).
- 47% des patients expriment une satisfaction du goût de l'Orobupré® et 40% expriment une insatisfaction.
- 80% des patients sont globalement plus satisfaits du goût du traitement Orobupré® que de la Buprénorphine sublinguale.

Par ailleurs, on observe une différence significative au risque $\alpha = 5\%$ seulement pour le critère « effets indésirables ». On ne peut pas conclure à une différence significative des moyennes des notes obtenues pour tous les autres critères au risque $\alpha = 5\%$. Le critère « efficacité » reste tout de même relativement proche avec une différence significative à partir d'un risque $\alpha = 5.3\%$.



Test de Student	
Satisfaction globale	$p = 0,272$

Le graphique ci-dessus représente le ressenti des patients concernant la satisfaction globale de chacune des spécialités.

67% des patients expriment une satisfaction (satisfait ou très satisfaits) pour le traitement buprénorphine sublinguale contre 60% pour l'Orobupré® .

Seulement 13% expriment une insatisfaction pour le traitement buprénorphine sublinguale contre 33% pour l'Orobupré® .

33% des patients sont globalement aussi satisfaits par l'Orobupré® que la buprénorphine sublinguale. Par ailleurs, $p = 0.272 > 0.05$.

Au risque $\alpha=5$, on ne peut pas conclure à une différence significative concernant la satisfaction globale des patients vis-à-vis de chacun des traitements.

Cependant, **40% des patients souhaiteraient poursuivre le traitement Orobupré® à leur sortie de détention.**

Concernant les modalités d'usage des deux spécialités

Parmi les 15 patients ayant accepté de participer à l'entretien, 73% ont avoué avoir déjà consommé leur buprénorphine sublinguale par voie nasale (40% quotidiennement et 33% de temps en temps).

Un patient a déjà consommé son TSO par voie intraveineuse. Les motivations principales à l'utilisation de ces voies d'administrations sont la recherche d'effets psychoactifs (55% d'entre eux) et les habitudes de consommation (27% d'entre eux).

Avant le changement de spécialité, 2 des 15 patients (13%) continuaient de sniffer quotidiennement leur TSO. Les 13 autres patients (87%) consommaient leur TSO quotidiennement par voie orale.

Par ailleurs, parmi les 87% qui consomment quotidiennement la buprénorphine sublinguale par voie orale, 15% croquent et avalent quotidiennement leur comprimé.

Pour les 85% prenant la Buprénorphine par voie sublinguale, conformément aux recommandations de bon usage, ils estiment en moyenne garder le comprimé 3.6 minutes sous la langue avant dissolution complète (45% d'entre eux estiment le garder 5 minutes sous la langue).

Après changement de spécialité, 100% des patients affirment laisser fondre le comprimé d'Orobupré® sur la langue jusqu'à dissolution complète, conformément aux recommandations de bon usage. Pour 93%, la dissolution s'effectue en moins de 20 secondes et pour 7% la dissolution s'effectue en plus de 60 secondes à cause d'un manque de salivation.

Concernant la satisfaction des IDE

100% des 6 IDEs responsables de la délivrance supervisée quotidienne des TSO ont répondu au questionnaire.

Aucun des 6 IDEs n'était réticent au changement de spécialité, en lien avec les problèmes auxquels ils étaient confrontés lors de la délivrance de la Buprénorphine sublinguale (manque de temps, risque de mésusage).

100% des IDEs sont plus satisfaits de leur prise en soin avec l'Orobupré®. Les IDEs estiment que celui-ci est plus fiable par sa dissolution quasi instantanée. **Ils estiment qu'il y a moins de conflits avec le patient et qu'ils peuvent consacrer plus de temps à échanger avec le patient plutôt que d'observer s'il a bien absorbé le traitement ou non.**

Ainsi, 100% estiment que l'Orobupré® diminue les risques de mésusage dans le cadre d'une délivrance supervisée quotidienne.

100% estiment que ce changement de spécialité n'améliore pas l'adhésion des patients vis-à-vis de leur traitement.

Certains IDE ont mentionné le fait que **Orobupré® apparaît comme plus sécurisant pour ceux qui sont réellement dans une démarche de soin**, et qui veulent le prendre « correctement » au quotidien en évitant toute situation de racket notamment.

Par ailleurs, les IDEs ont tous jugé utile l'accompagnement de l'équipe pharmaceutique pour plusieurs raisons :

- Crédibiliser la démarche, grâce aux connaissances sur le traitement Orobupré®
- Information précises et uniformes auprès des soignants, permettant une cohésion de prise en soin.
- Expliquer de façon claire le changement de spécialité aux patients
- Après le changement, aider les IDEs à répondre aux questions diverses des patients, les rassurer pour qu'ils adhèrent avec la nouvelle spécialité.
-

Discussion

Concernant l'adaptation de posologie

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) OROBUPRE®, sa biodisponibilité est d'environ 30% supérieure à celle de la buprénorphine sublinguale. D'après nos résultats, la posologie a été en moyenne, diminuée de 33%, ce qui concorde avec les RCP. (3)

Par ailleurs, le laboratoire Etypharm qui commercialise OROBUPRE®, a analysé 160 fiches de recueil d'information sur son utilisation en vie réelle, minimum 1 mois après son initiation, comme c'est le cas dans notre étude.

Sur les 114 patients renseignés, la posologie varie peu. Après adaptation du traitement OROBUPRE® elle est en moyenne de 9.6 mg/ jour contre 10.3 mg/ jour avec la buprénorphine sublinguale, soit une diminution de 6.8%. Pour plus de la moitié, on observe une stabilité voire une augmentation de posologie. (4)

Plusieurs facteurs peuvent expliquer une telle hétérogénéité dans les résultats obtenus :

- **Une biodisponibilité mal connue.** Il est important de rappeler qu'une étude de bioéquivalence entre l'Orobupré® et le Subutex® a mis en évidence une absorption de l'Orobupré® d'environ 30% supérieure à celle du Subutex®. En effet, L'absorption d'OROBUPRE (AUC_{0-inf} = 30,4) a été supérieure à celle de SUBUTEX (AUC_{0-inf} = 22,14).(3)
- Or, la biodisponibilité de ce dernier est elle-même mal connue. Les RCP du produit mentionnent une biodisponibilité passant du simple au double (15 à 30%) en fonction des personnes.(5)
- Cette forte variabilité d'absorption pourrait expliquer une telle fluctuation lors de l'adaptation des posologies, que ce soit au sein du centre pénitentiaire ou lors de l'analyse faite en condition réelle d'utilisation par le laboratoire.

- **La différence de taille des échantillons.** Il serait intéressant de refaire un point dans quelques mois afin d'avoir un échantillonnage plus conséquent au sein du centre pénitentiaire.
- **La réticence des soignants à augmenter les posologies en milieu carcéral.** En effet, 3 des 15 patients (20%) expriment des symptômes de manque auquel cas, il faudrait augmenter leur posologie. Le milieu carcéral est un contexte particulier. La plupart des patients sont très demandeurs en traitements avec beaucoup d'abus et mésusage. (6) Il est difficile pour les soignants qui ne côtoient les patients que quelques minutes par jour de déceler le vrai du faux. Les patients connaissent les signes de manques, mais le sont-ils réellement ?
- **L'influence de la posologie initiale.** Prenons l'exemple d'un patient ayant initialement une posologie en Buprénorphine sublinguale de 4 mg, comme c'est le cas du patient n°3. Un switch à 2 mg d'Orobupré® a été réalisé du fait qu'il n'existe pas de dosages intermédiaires, soit une diminution de 50%. Il s'agit d'une très forte diminution. Si le patient exprime un manque, une augmentation de 2 mg est nécessaire, soit une posologie identique à celle de la buprénorphine sublinguale avant changement. D'après le tableau de switch de dose, 3 posologies (4 mg, 7 mg et 10 mg) sont concernées par une adaptation initiale supérieure à 40% du fait d'un manque de dosage intermédiaire. Les paliers d'adaptation sont trop importants et il est fortement probable que les patients ayant ces posologies à l'initiation soit en manque après adaptation. Il serait judicieux de commercialiser des dosages intermédiaires et inférieurs à 2 mg, d'une part pour adapter la posologie initiale de 30% et d'autre part, pour réajuster les posologies progressivement, notamment pour les patients ayant des faibles dosages.

Concernant la satisfaction des patients

Dans cette étude, **60% des patients étaient satisfaits de la spécialité à dissolution quasi immédiate Orobupré®**. Cependant, et comme vu précédemment, les patients ne sont globalement pas plus satisfaits de l'usage de la spécialité Orobupré® par rapport à l'usage de la buprénorphine sublinguale. Et plus de patients expriment une insatisfaction. Sur les 160 recueils d'information concernant l'usage de l'Orobupré® chez des patients en ville, 81% expriment une satisfaction (satisfait ou très satisfait) sur le traitement Orobupré® (contre 60% dans cette étude). (4)

Cette différence peut s'expliquer par le fait que, contrairement à la ville, les patients n'ont pas fait le choix de ce changement de traitement et certains peuvent être réticents à l'initiation. Il est difficile de changer des habitudes à des patients qui suivent un traitement pendant des années, et d'autant plus pour ce type de traitements.

En ville, la majorité des patients sont dans une démarche de soin, et le confort de prise apparaît comme le principal argument en faveur du changement de traitement (60% des raisons évoquées.) (4)

En milieu carcéral, l'efficacité et l'effet psychoactif du traitement apparaissent comme étant des critères plus importants que le confort de prise. En effet, l'état de détention lui-même et les conditions dans lesquelles celle-ci se déroule constituent des facteurs pouvant favoriser l'apparition d'une symptomatologie psychiatrique (anxiété, tristesse, troubles du sommeil...). Ces éléments vont en faveur du maintien d'une consommation de psychotropes parmi les détenus, plus importante que dans la population générale. (6)

L'Orobupré® est alors considéré par certains patients comme "moins efficace", faisant "moins d'effets" tandis que la buprénorphine sublinguale permet un mésusage plus facile.

L'adaptation initiale de posologie peut jouer un rôle sur ce ressenti. Comme certains patients l'ont mentionné, mentalement il manque 2 mg par rapport à la buprénorphine sublinguale. Ils ont l'impression que la dose absorbée est plus faible et qu'ils seront donc en manque.

Par ailleurs, Orobupré® semble apporter un meilleur confort de prise pour les patients étant dans une réelle démarche de soin. Nous avons observé parmi nos 16 patients que les plus motivés à un sevrage en TSO étaient les plus adhérents à ce nouveau traitement. Ainsi, 40% des patients ont signifié vouloir poursuivre le traitement TSO par la spécialité Orobupré®.

Ce confort de prise contraste avec l'inconfort de prise de la buprénorphine sublinguale et l'obligation de garder le comprimé sous la langue pendant près de 10 minutes pour en assurer une bonne absorption. Aucun des patients de l'étude ne respecte d'ailleurs ce temps de dissolution avec 100% des patients qui le gardent moins de 5. En effet, dans notre étude les patients gardaient le comprimé 3.6 minutes. De plus, une étude française basée sur des témoignages de patient a mis en évidence que ce temps de dissolution est généralement peu respecté. (7)

Concernant les modalités d'usage

L'une des motivations principales au changement de spécialité au sein du centre pénitentiaire de Bourg-en-Bresse est de limiter le mésusage de la Buprénorphine et d'optimiser la prise en soin par les soignants.

Que ce soit au sein de la population générale ou des centres pénitentiaires, le problème de mésusage a toujours été omniprésent malgré toutes les mesures prises par les pouvoirs publics au cours de ces 20 dernières années.

Selon un rapport de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) en 2014, seulement 39% des usagers de Buprénorphine sublinguale suivis dans un Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), déclaraient consommer principalement par voie orale. Une majorité des patients de cette étude mésuse son traitement par voie sniffée ou injectée, engendrant d'importants risques pour leur santé. (8)

Et même au sein des patients qui consomment par voie orale le mésusage est présent. En effet, tandis que les recommandations sont de laisser fondre le comprimé sous la langue, 13% des patients de notre étude avalaient quotidiennement leur comprimé de buprénorphine sublinguale. Dans ce cas-là, le risque est un manque d'efficacité du traitement.

Le switch de traitement vers l'Orobupré® semble avoir considérablement diminué ce risque de mésusage, que ce soit en milieu pénitentiaire avec, dans notre étude, aucun patient ayant mentionné un quelconque mésusage, ou dans la population générale (3 patients détournent la voie d'administration de l'Orobupré® versus 42 patients avant changement de spécialité.) (4)

En milieu pénitentiaire, il apparait comme évident que celui-ci est désormais quasiment impossible lors d'une délivrance quotidienne supervisée, en lien avec une absorption immédiate du comprimé.

Il est plus difficile d'évaluer le mésusage pour les patients en délivrance hebdomadaire ou les patients gèrent seuls l'administration. Néanmoins, la pratique du sniff qui était présente avant changement de spécialité semble désormais peu probable. Dans notre étude, 3 patients ont même signifié qu'il est impossible de le sniffer s'agissant d'un lyophilisat très friable et hydrosoluble et des témoignages de patients dans la population générale vont dans le même sens. (9)

Concernant la satisfaction du personnel soignant

A ce jour, plusieurs prisons ont fait le choix d'un switch vers Orobupré® : le centre de détention d'Argentan et le centre pénitentiaire de Sequedin notamment, comme les maisons d'arrêt de Verdun et et quelques autres encore comme à Bordeaux (*ci-après, commentaire de la rédaction*).

Comme au sein du centre pénitentiaire de Bourg-en-Bresse, la rapidité de dissolution promise par le traitement Orobupré® apparaissait comme la motivation principale au changement.

A Argentan, tous les patients sont en délivrance supervisée. Le cadre de santé s'est alors penché sur une solution alternative à la prise sublinguale, compte tenu du temps de supervision que cela nécessite.

A Sequedin, les patients ont eu le choix du switch. Plus de la moitié ont accepté.

Comme au sein du centre pénitentiaire de Bourg-en-Bresse, le changement de spécialité à Argentan et Sequedin à fait l'unanimité. Le gain en termes de temps de supervision est considérable. Les équipes en charge de la supervision ont largement apprécié de pouvoir consacrer un peu plus de temps aux échanges avec les patients. C'est plus facile pour le patient de parler au bout de quelques secondes en cas de prise d'Orobupré® que quand on a un comprimé de buprénorphine sous la langue pendant 10

minutes. Cette nouvelle forme permet de favoriser les échanges et replace le soignant dans la prise en soin du patient avec une optimisation de ses fonctions.

Il est d'ailleurs important de rappeler que le rôle du soignant est de limiter le mésusage des traitements qui reflète souvent d'une prise en soin inadaptée. Il nécessite un ajustement du dispositif et une redéfinition du projet de soin. Il est à distinguer du trafic qui est de l'ordre du pénitentiaire, et qui sort donc de la logique de soins. (1)

Conclusion

L'ensemble du personnel soignant des prisons ayant fait le choix du changement de spécialité sont très satisfaits. Orobu[®] a su répondre favorablement à la problématique du manque de temps lors d'une délivrance quotidienne supervisée.

Par ailleurs, l'ensemble des prisons font le même constat : il serait judicieux d'avoir des posologies intermédiaires. D'une part, pour que l'ensemble des patients puissent avoir accès à l'Orobu[®]. Pour rappel, un patient ayant une posologie en Buprénorphine sublinguale inférieure à 2,4 mg ne peut pas bénéficier de cette nouvelle forme galénique. D'autre part, l'adaptation de dose initiale serait plus juste, pour n'importe quelle posologie et une augmentation de posologie de 0,4 mg serait plus facilement envisageable pour le personnel soignant face à un patient demandeur (surtout lorsque le patient à un petit dosage).

Du côté des patients, le résultat est plus mitigé avec 2 profils de patients qui se dessinent :

- Le patient dont la recherche d'effets psychoactifs est une priorité, a du mal à accepter le changement de spécialité et préférerait revenir à la Buprénorphine sublinguale. N'est-ce qu'une question de temps d'adaptation ? Il serait intéressant de refaire un point dans quelques mois avec ces patients.
- Le patient qui est réellement dans une démarche de soin, convaincu par un meilleur confort de prise avec le traitement Orobu[®] par rapport à la Buprénorphine sublinguale.

Concernant le mésusage, il apparaît comme évident que celui-ci est moindre avec le traitement Orobu[®], en milieu pénitentiaire comme dans la population générale de part l'impossibilité du sniff, et les douleurs liées à l'injection. (10)

Par ailleurs, on pourrait se demander si la pratique du sniff en milieu pénitentiaire ne se détournera pas vers un autre traitement, pour les patients en recherche d'effets psychoactifs et ne pouvant pas se passer de cette pratique.

Dans la population générale, l'impossibilité de sniff et d'injection pourrait être vu comme punitif, comme ce fût le cas avec la commercialisation du Suboxone[®], visant à diminuer les risques liés à l'injection, qui fût un échec dans les années 2010. (11)

Un patient qui souhaite sniffer ou injecter sa buprénorphine ne souhaitera certainement pas réaliser un switch vers la buprénorphine en lyophilisat oral - Orobu[®].

Liens d'intérêt : les auteurs de cette étude et de cet article ne déclarent aucun lien d'intérêt en lien avec les firmes concernées par les médicaments évoqués dans cet article

Bibliographie

1. Ministère de la santé. Guide des traitements de substitution aux opiacés en milieu carcéral [En ligne]. Paris; 2015 p. 52.
https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/guide_tso_en_milieu_carceral_2013.pdf
2. RCP Buprenorphine Arrow 2 mg comprimé sublinguale; [cité le 4 déc 2019]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65021818&typedoc=N>
3. HAS. Commission de la Transparence - OROBUPRE [En ligne]. 2018 p. 23.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16731_OROBUPRE_PIC_Ins_Avis2_CT16731.pdf
4. Cocogne F, Rousseau A, Claveranne S. Analyse de 160 fiches de recueil d'information sur l'utilisation en vie réelle d'une nouvelle forme de BHD (Buprénorphine Haut Dosage), Orobupré®. Le Flyer n° 78, sept 2020.
https://www.rvh-synergie.org/documents/Orobupre_recueil_V3.pdf
5. ANSM. SUBUTEX 8 mg, comprimé sublingual - Résumé des caractéristiques du produit; 2020 [cité le 21 juin 2020].
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68945058&typedoc=R>
6. INSERM. Consommation et mésusage en prison. 2012 p. 34.
http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Chapitre_5.html
7. Benner C, Robinet S. Addiction aux opioïdes antalgiques et traitement de substitution par la buprénorphine : réflexions autour de 4 cas-patients avec une addiction au tramadol traités avec succès par Orobupré. oct 2020
<https://rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Addiction-aux-opioides-antalgiques-et-traitement-de-substitution-par-la-buprenorphine.pdf>
8. Brisacier A-C. Tableau de bord annuel « Traitements de substitution aux opioïdes ». 2019;19.
<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>
9. Hurstel J, Lassalle M-A, Benslimane M. Buprénorphine Haut Dosage sniffée : Intérêt du passage à la forme Orobupré; Le Flyer n° 77, février 2020.
<https://www.rvh-synergie.org/documents/Buprenorphine-HD-sniffee-Orobupre.pdf>
10. Bara J, Masseron P, Vosgien V, Jehanne C, Merlin P, Robinet S. Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland !! Saison 2 : Orobupré®. Le Flyer n°75, mai 2019.
https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Bupreland_acte_2_Orobupre.pdf
11. Lançon C. et al. Buprénorphine, avec ou sans naloxone ? Le Flyer n° 72, sept 2018.
https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/bhd_vs_BHD_NAL.pdf

Commentaire de la rédaction

Au moment où l'équipe pharmaceutique de l'hôpital de Bourg-en-Bresse réalisait son évaluation, nous recevions des retours d'expérience d'Orobupré en milieu pénitentiaire. Il paraissait judicieux de les proposer à la suite de cet article.

Centre de détention d'Argentan (Vincent Frimas, pharmacien ; Christel Julien, cadre de santé)

640 détenus avec des peines plutôt longues.

60 patients reçoivent un médicament de substitution opiacée.

La moitié par méthadone, seule la forme sirop est disponible afin d'en faciliter la supervision.

L'autre moitié par buprénorphine sublinguale (générique de Subutex) puis, désormais par Orobupré pour la quasi-totalité.

Tous les usagers de drogue sous MSO font l'objet d'un suivi dès leur arrivée pour la reconduite du traitement.

L'équipe médicale est restreinte et un meilleur suivi des patients, en particulier usagers de drogues, nécessiterait du temps médical supplémentaire.

Tous les patients sont en délivrance supervisée. Elle a lieu 2 fois par jour, sur des créneaux dédiés que les détenus choisissent.

La cadre de santé s'est penchée en 2019 sur une solution alternative à la prise sublinguale, compte-tenu du temps de supervision que cela nécessite. Elle a eu l'information de la mise sur le marché d'Orobupré et a été rapidement convaincue de l'intérêt de cette nouvelle forme, en lien avec la rapidité de la dissolution (15 secondes) en vue d'éviter le trafic par des détenus non dépendants.

D'ailleurs, le remplacement de la buprénorphine sublinguale par Orobupré a fait immédiatement baisser le nombre de demandeurs, compensant ainsi le surcoût du médicament.

Il y a toujours un trafic de Subutex venant de l'extérieur. Le comprimé de Subutex 8 mg se négocie autour de 50 euros.

La première étape a été l'introduction d'Orobupré 8 mg, la pharmacie disposant encore de stocks de génériques 2 mg.

Les patients avec une posologie supérieure à 8 mg recevaient une combinaison d'Orobupré© et de comprimés sublinguaux.

Au moment de ce recueil d'information, il y avait aussi 1 patient avec 1,4 mg/jour et 1 patient avec une posologie de 0,4 mg/jour, sous forme de comprimés sublinguaux de 1 et 0,4 mg, toujours disponibles.

La pharmacie de l'hôpital d'Argentan a ensuite fourni au centre de détention le dosage 2 mg d'Orobupré©.

Dans l'ensemble, les patients qui ont switché de la forme sublinguale vers la forme orodispersible ont été satisfaits du confort de prise, lié notamment à la dissolution rapide. Une partie des patients a baissé sa posologie de buprénorphine, probablement en lien avec une meilleure absorption et donc biodisponibilité. D'autres ont maintenu leur posologie.

Les équipes en charge de la supervision ont largement apprécié de pouvoir consacrer un peu plus de temps aux échanges avec les patients. C'est plus facile pour le patient de parler au bout de quelques secondes en cas de prise d'Orobupré que quand on a un comprimé de buprénorphine sous la langue pendant 10 minutes. Cela place le soignant plus dans son rôle que dans le cas du contrôle de la prise.

Pour la sortie, tous les patients sous MSO bénéficient d'une prescription de 28 jours.

Centre Pénitentiaire de Lille-Sequedin (Dr Anne Deuez, SMPR)

Il y a 800 détenus à Sequedin.

Le Centre Pénitentiaire est doté d'une UCSA, d'un SMPR et d'un CSAPA intra-pénitentiaire

Le Dr Anne Deuez a reçu la visite d'une collaboratrice de la firme Ethypharm en 2019.

Séduite par le potentiel d'Orobupré, notamment pour la vitesse de dissolution en 15 secondes, elle a porté le dossier au COMEDIMS et a obtenu le référencement rapidement.

Toutes les initiations de traitement se font soit par Orobupré© soit par la méthadone selon la demande du patient et son expérience.

Le CSAPA/SMPR délivre pour près de 80 patients les MSO en supervision quotidienne. Seule, cette unité de soins délivre la méthadone.

UCSA et SMPR font aussi des délivrances, principalement de buprénorphine, en cellule.

Tout détenu ou prévenu est vu par le SMPR dès les premiers jours d'incarcération.

Pour les patients déjà sous traitement par buprénorphine sublinguale, il leur est proposé un passage sous Orobupré©. Plus de la moitié accepte le switch.

Dans le cadre du switch sublingual vers Orobupré, une baisse de la posologie de près d'un tiers est initiée. Après quelques jours d'évaluation, plus de la moitié des patients switchés restent à cette posologie, laissant penser à un gain de biodisponibilité pour ces patients.

Il est prévu de passer entièrement à Orobupré©. Pour ce faire, il serait souhaitable de disposer de dosages intermédiaires, 0,4 mg, 1 mg notamment.

En matière de confort de prise, il y a une unanimité de la part des usagers. Le gain en termes de temps de supervision est considérable.

Malgré une mise à disposition non conditionnelle des différents MSO, il y a toujours présence de Subutex au marché noir (entrée par le parloir et par projections principalement). Le trafic de méthadone est plus rare, et concerne principalement des gélules de méthadone, non disponible par les équipes soignantes.

Dr Nicolas Thoumy, Centre Pénitentiaire de Bordeaux-Gradignan

450 prévenus et détenus en théorie, mais 600 au moment de l'interview.

3 psychiatres au SMPR et un Mi-temps addictologue au CSAPA intra-pénitentiaire dépendant du SMPR.

Classiquement, l'UCSA voit tous les patients usagers de drogues, renouvelle les traitements par buprénorphine et adresse les patients nécessitant des prises en soin complexes et les initiations et suivi des patients sous méthadone.

En 2018, 181 patients ont pu bénéficier d'in TSO (SMPR et UCSA)

- 82 sous buprénorphine seule
- 38 sous buprénorphine + naloxone (Suboxone)
- 61 sous méthadone (prise toujours supervisée)

Globalement, 10% des incarcérés constitue la file active du SMPR

Orobupré est disponible depuis début 2020, sous l'impulsion des médecins et du pharmacien du Centre Pénitentiaire, intéressés par les caractéristiques du médicament (temps de dissolution et temps de supervision, confort de prise, gain potentiel de biodisponibilité). Ils ont défendu ensemble le dossier au COMEDIMS.

Depuis qu'il est disponible, il est proposé d'emblée à tous les patients sauf aux patients très bien stabilisés avec une forme sublinguale.

Les premiers constats, au-delà du confort de prise :

- Efficacité à des posologies souvent plus faibles qu'avec la buprénorphine sublinguale (patient se sentent 'mieux substitué').
- Soulagement des patients face à la réduction du potentiel de mésusage (moins tentés, moins de questions sur comment le mésuser...).

Au niveau des équipes soignantes, vision très positive. Avec un temps de dissolution hyper-rapide, plus de temps est consacré aux échanges avec les patients plutôt qu'à la surveillance de la dissolution et du risque de détournement. La délivrance est plus valorisante pour les équipes.

Il y a un bon accès au MSO dans le Centre pénitentiaire.

Pour la buprénorphine, plusieurs formes sont disponibles. Subutex, Buprénorphine Générique, Suboxone.

Il y a une volonté de ne garder à terme que l'Orobupré. Ce serait plus facile si la gamme de dosages s'élargissait (plus bas dosages, 1 mg et 0,4 mg)

Dans un travail de concertation avec la pharmacie, les médecins ont fait un retour.

Concernant les patients de Maud :

Sur 10 patients :

- 2 ne sont pas évaluable, la libération ou le transfert ayant été trop proches de la prescription de l'Orobupré
- 2 patients ne sont pas dans une démarche de soins et les difficultés sont les mêmes concernant l'observance qu'avec les autres TSO
- pour les autres, une stabilité clinique a pu être obtenue à des posologies plus faibles que pour la Buprénorphine sublinguale (entre 2 et 8mg à chaque fois). Pour 3 de ces patients, l'Orobupré a permis d'arrêter une pratique de mésusage ancienne et un accès aux soins plus authentique.

Globalement il s'agit il me semble d'un bilan plutôt positif en faveur de la généralisation de cette présentation de buprénorphine.

Concernant les patients de Nicolas :

Sur 8 patients (1 patient inclus par excès car erreur de prescription)

- 1 patient pour lequel l'évaluation clinique est difficile car rapidement transféré
- 1 patient avec des traitements antipsychotiques ayant eu une mauvaise tolérance à la méthadone et à la buprénorphine classique et pour lequel l'Orobupré est efficace et bien tolérée.
- 1 patiente pour laquelle l'Orobupré a été arrêté car effet indésirable allégué type rash localisé (patiente ayant un trouble de l'usage d'opiacés sévère et mésusage chronique de TSO)
- 5 patients ayant un profil difficile avec historique de plusieurs traitements TSO et de mésusage de TSO pour lesquels l'Orobupré a permis une stabilisation clinique avec apaisement symptomatique net dans d'autres dimensions (humeur, émotions, etc.), à des doses dans l'AMM

Je suis tout à fait favorable à la généralisation !

Concernant les patients de Jean :

5 patients

- 1 patient (vieux patient addict), le relais Orobupré se passe très bien
- 1 patient géorgien , mal évaluable car resté trop peu de temps et du fait de la barrière de la langue
- 3 patients qui ont des profils addicto ancien et assez lourd avec mésusage
 - 2 patients qui ont présenté malgré dispensation PP et difficultés récurrentes dans la prise, Le travail effectué n'a pas permis de constater d'amélioration (fiabilité prise, difficulté à travailler sur des aspect psychologiques, craving et conditionnement relatif aux multiprises...) mais on part de loin
 - 1 a prétexté un sous-dosage par rapport à la buprénorphine classique et a profité du cadre pas encore généralisé ici donc j'ai du lui remettre pour ne pas créer d'injustice, donc pas assez de temps

Donc pour moi pas assez de cas pour le dire mais j'en ai plutôt une bonne image , je pense qu'il faut poursuivre l'expérience et généraliser plus le cadre de prescription.

J'ai du dépasser largement les doses max (18 mg - 26 mg) sur une ou deux prescriptions et pas vu de difficultés redoutées (sédation notamment).