



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Antoine WACK

le 31 mai 2006

**Complications infectieuses du mésusage
de la buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®).**

A propos de 22 cas.

M.C. RABAUD	Professeur	Président
M.T. MAY	Professeur	Juge
M.H. LAMBERT	Professeur	Juge
Mme T. LECOMPTE	Docteur en médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René L'ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Christian RABAUD
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider et de juger ce travail.
Vous nous avez guidé tout au long de ce travail auquel vous avez participé en
apportant votre précieuse collaboration.
Veuillez recevoir ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond
respect.

A Notre Juge,

Monsieur le Professeur Thierry MAY
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales
Chef de service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail.
Veuillez recevoir le témoignage de notre reconnaissance et de notre respect.

A Notre Juge,

Monsieur le Professeur Henri LAMBERT
Professeur de Réanimation Médicale
Officier dans l'ordre des palmes académiques

Vous avez accepté de juger notre travail.
Veuillez recevoir le témoignage de notre reconnaissance et de notre respect.

A Notre Juge,

Madame le Docteur Than LECOMPTE
Praticien Hospitalier de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous avez accepté de juger notre travail.
Veuillez recevoir le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A ma femme Rachel
pour sa très grande patience et son amour.

A mes deux filles Jeanne et Louise
pour la joie et l'amour qu'elles me procurent.

A mes parents et à mon frère
pour leur soutien et leur affection.

A mes grands-mères.

A mes grands-pères.

A mon parrain.

A toute ma famille.

A mes amis
pour leur présence.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

Table des matières	14
1. <u>Introduction</u>	17
2. <u>Généralités sur la buprénorphine haut dosage</u>	18
2.1. Historique	18
2.2. Mécanisme d'action.....	20
2.3. Indication.....	20
2.4. Contre-indication et cas particulier de la grossesse.....	20
2.5. Présentation galénique.....	21
2.6. Pharmacocinétique.....	21
2.6.1. Absorption	
2.6.2. Distribution	
2.6.3. Métabolisme	
2.6.4. Elimination	
2.7. Efficacité.....	23
2.7.1. Résultats d'études	
2.7.2. Efficacité confirmée en ambulatoire	
2.8. Effets indésirables.....	26
2.9. Surdosage.....	27
2.10. Usage détourné.....	28
2.11. Associations dangereuses.....	30
2.12. Association avec la naloxone (Suboxone®).....	30
2.13. Modalités de prise en charge.....	31
2.13.1. Modalités de prescription	
2.13.2. Phase d'induction thérapeutique	
2.13.2.1. Bilan préliminaire à la mise sous traitement	
2.13.2.2. Induction thérapeutique	
2.13.3. Phase de stabilisation	
2.13.4. Phase d'arrêt	
3. <u>Données épidémiologiques relatives à la consommation et au mésusage de la buprénorphine haut dosage</u>	36
3.1. Données épidémiologiques.....	36
3.2. Mésusages de la buprénorphine haut dosage.....	39

4. Complications infectieuses de la toxicomanie intraveineuse hors Maladies Sexuellement Transmissibles (MST)..... 44

4.1. Généralités.....	44
4.2. Principales complications infectieuses hors MST.....	45
4.2.1. Infection de la peau et des tissus mous	
4.2.2. Infection broncho-pulmonaire	
4.2.3. Infection cardiaque	
4.2.4. Infection neurologique	
4.2.5. Infection osseuse	
4.2.6. Infection ophtalmologique	
4.2.7. Infection hépatique	
4.3. Résumé des différents agents pathogènes en fonction du site.....	52
4.4. Particularités des infections à Candida chez le toxicomane par voie intraveineuse.....	53
4.4.1. Généralités	
4.4.2. Principales particularités des atteintes dues à Candida dans les candidoses disséminées chez le toxicomane	
4.4.2.1 La phase initiale	
4.4.2.2 La phase d'état	
4.5. Cas particulier de la buprénorphine haut dosage.....	55

5. Observations recensées dans le Service des Maladies Infectieuses du CHU de Nancy.....58

5.1. Objectifs.....	58
5.2. Matériel et méthode.....	58
5.3. Résultats.....	58
5.3.1. Observations	
5.3.1.1. Patient A	
5.3.1.2. Patient B	
5.3.1.3. Patient C	
5.3.1.4. Patient D	
5.3.1.5. Patient E	
5.3.1.6. Patient F	
5.3.1.7. Patient G	
5.3.1.8. Patient H	
5.3.1.9. Patient I	
5.3.1.10. Patient J	
5.3.1.11. Patient K	
5.3.1.12. Patient L	
5.3.1.13. Patient M	
5.3.1.14. Patient N	
5.3.1.15. Patient O	
5.3.1.16. Patient P	
5.3.1.17. Patient Q	

5.3.1.18. Patient R	
5.3.1.19. Patient S	
5.3.1.20. Patient T	
5.3.1.21. Patient U	
5.3.1.22. Patient V	
5.3.2. Tableau récapitulatif.....	114
 6. <u>Discussion</u>.....	116
 7. <u>Conclusion</u>.....	124
 <i>Bibliographie</i>.....	125
 <i>Annexes</i>.....	136
 <i>Liste des abréviations</i>.....	141

1. Introduction

En France, deux opiacés sont prescrits dans le cadre de traitement de substitution à l'héroïne. Ces traitements s'inscrivent dans une politique dite de réduction des risques. En effet, cette politique, développée dans les années 1990, est venue faire écho aux ravages occasionnés par les infections virales notamment le sida.

Ces deux médicaments sont, la méthadone et la buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®), dont les modalités de prescription et de délivrance sont bien distinctes. Autant la prescription de méthadone s'inscrit dans un cadre très structuré limitant son accessibilité et permettant son « contrôle » (limitée à sept jours, initiée dans un Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes CSST), celle de la buprénorphine haut dosage s'inscrit dans une stratégie de plus large diffusion (délivrance en officine de ville, par tout médecin, pour une durée de 28 jours).

L'intérêt de la buprénorphine haut dosage réside dans son effet agoniste partiel qui limite les effets dépresseurs respiratoires, c'est en partie en raison de cette apparente sécurité pharmacologique que la prescription se fait de façon peu contraignante et sans qu'aucun système spécifique d'évaluation et de surveillance n'ait été mis en place.

Bien que représentant un progrès important dans la prise en charge du toxicomane, la substitution par la buprénorphine haut dosage peut être à l'origine d'accidents graves et notamment en cas de détournements (auto-substitution, usage toxicomane par voie sublinguale, usage par voie injectable) constituant une préoccupation de santé publique notamment lorsqu'il s'agit d'injection.

Cette thèse va s'attacher à mettre en évidence, lors du mésusage par voie intraveineuse de la buprénorphine haut dosage, cette dangerosité. Elle le fera à travers l'étude rétrospective de patients hospitalisés dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy tout en essayant d'en déterminer les éventuelles causes et solutions que l'on pourrait proposer afin de limiter ce phénomène.

2. Généralités sur la buprénorphine haut dosage

2.1. Historique

La buprénorphine, synthétisée et étudiée dans les années 1970, développe une action à la fois agoniste et antagoniste partielle sur les récepteurs aux opiacés, ce qui explique son action antalgique et sa tolérance respiratoire meilleure que celle de la méthadone. Elle est 25 à 40 fois plus puissante que la morphine, sa durée d'action est comprise entre 20 et 25 heures et elle n'induit sur modèle animal qu'une faible dépendance. Son intérêt dans le traitement substitutif chez le toxicomane aux opiacés fut envisagé dès 1978 par un médecin américain, Donald R. Jasinski.(1)

En février 1980 aux Etats- Unis, Mello et al. publiaient pour la première fois un article dont le titre annonçait des conclusions enthousiastes: « la buprénorphine supprime l'usage d'héroïne chez les héroïno-dépendants. » (2- 3)

Faute d'approbation de la buprénorphine par la FDA (Food Drug Administration) dans une indication de substitution, les premières prescriptions sur le terrain ne vont pas se faire en Amérique du Nord mais en Europe. En 1985, Marc Reisinger, psychiatre belge, est le premier à publier un article relatant ce mode de substitution. (4-5)

C'est en 1987 que la buprénorphine (TEMGESIC®) fut disponible en France mais uniquement sous forme injectable. Rapidement, de nombreux toxicomanes s'injectèrent de la buprénorphine (injectable), et la vie de bon nombre d'entre eux s'améliora sensiblement. (6)

En 1990, le TEMGESIC® en comprimés sublinguaux de 0,2mg arrive sur le marché hexagonal et remplace la formule injectable uniquement réservée à l'usage hospitalier. Malheureusement de nombreux cliniciens constatent à cette époque l'accroissement des cas de détournements et de toxicomanies graves par injection de ce produit. (7)

En France, la buprénorphine bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans deux situations thérapeutiques:

- la buprénorphine « bas dosage » (TEMGESIC®) est disponible sous forme orale à 0,2 mg et injectable à 0,3 mg/ml: elle est indiquée dans le traitement des douleurs intenses;
- la buprénorphine « haut dosage » (SUBUTEX® dosé à 0,4 mg, 2mg et 8 mg) bénéficie d'une indication dans le cadre du traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés (héroïne) depuis 1995. Son utilisation est encadrée par la circulaire DGS/SP3 n°29 du 31 mars 1995 et sa prescription est remboursée par l'Assurance Maladie depuis 1996. Elle n'est présentée que sous la forme de comprimés sublinguaux et la posologie du traitement peut aller jusqu'à 16 mg/j.

Les objectifs d'un traitement de substitution par la buprénorphine haut dosage sont identiques à ceux d'un traitement par méthadone à doses comparables (8 mg de buprénorphine haut dosage contre 60 mg de méthadone), mais les modalités de prescription et de délivrance de cette molécule sont plus souples. Les pouvoirs publics, en effet, ont d'emblée retenu la possibilité de laisser prescrire la buprénorphine haut dosage par tous les médecins dans le cadre du traitement de substitution car elle est moins toxique (moindre risque de dépression respiratoire grave et moins de sensation d'euphorie, si elle est utilisée isolément, par voie sublinguale, aux doses préconisées) que la méthadone dont le traitement ne peut être décidé par un médecin n'exerçant pas en hôpital ou dans un centre spécialisé dans la prise en charge des patients toxicomanes. La France a été le premier pays au monde à généraliser ainsi la prescription de buprénorphine haut dosage.(1)

Environ 4,5 millions de boîtes de SUBUTEX® 8 mg ont été vendues en France en 2002. La population des utilisateurs de SUBUTEX® est comprise entre 72 000 et 85 000 en 2003 pour 11 000 à 17 000 sous méthadone, les estimations précises restant difficiles à faire.(1)

2.2. Mécanisme d'action (8-9-10)

La buprénorphine agit comme un agoniste partiel des récepteurs μ et comme un antagoniste des récepteurs $\kappa 1$ et $\delta 2$ au niveau du système nerveux central . Comme le blocage des récepteurs $\delta 2$ diminue l'effet μ , la buprénorphine a un effet antagoniste prédominant à dose élevée et un effet agoniste prédominant à dose faible ou modérée. Ainsi, la buprénorphine a un effet antalgique puissant et provoque une dépression respiratoire moins intense que l'héroïne, dose dépendante et avec un effet plateau au-delà d'une certaine dose.

Ainsi il existe une relation dose-effet sans risque d'overdose en mono-thérapie.

La très grande affinité de la buprénorphine pour certains récepteurs opiacés et son caractère très lipophile expliquent sa très faible vitesse de dissociation. Cette caractéristique a deux conséquences:

- peu de phénomènes de sevrage (environ trois fois moins marqué qu'avec la morphine) . Il existe surtout chez les morphino ou les héroïno-dépendants.
- un blocage de ses effets par les antagonistes opiacés seulement si ces derniers sont administrés avant elle.

2.3. Indication

Son indication est le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

2.4. Contre-indication et cas particuliers de la grossesse

Les principales contre-indications sont:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- enfant de moins de 15 ans.
- insuffisance respiratoire sévère.
- insuffisance hépatique sévère.
- intoxication alcoolique aiguë et/ou delirium tremens.

Dans le cadre de la grossesse, les données disponibles n'indiquent pas une augmentation du risque de malformation au cours du premier trimestre.

La BHD peut être prescrite pendant la grossesse en tenant compte du bénéfice attendu par rapport au risque encouru par la mère et le nouveau-né.

Cependant, une adaptation de posologie peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité thérapeutique du traitement. La prise quotidienne par la mère, quelle que soit la dose au cours des trois derniers mois de grossesse, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

De plus, des posologies élevées en fin de grossesse, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

L'allaitement, du fait du passage de la BHD et de ses métabolites, est contre-indiqué.

2.5. Présentation galénique

L'excipient comporte des composés non solubles tels que le stéarate de magnésium, de l'amidon de maïs et la polyvidone K30 qui épaississent la solution en cas de dilution.

Il est présenté en boîtes de 7 comprimés sublinguaux de 0,4mg, 2mg et 8mg; adaptées à la dispensation de sept jours.

2.6. Pharmacocinétique (8- 10-11)

2.6.1. Absorption

Administrée par voie orale, elle est largement inactivée lors du premier passage hépatique; moins de 20 % passe dans la circulation systémique.

L'administration sublinguale permet de l'éviter; 81 % sont absorbés en huit minutes.

Le pic plasmatique a lieu 90 minutes après l'absorption.

La bio disponibilité varie de 25 à 55 % par voie sublinguale .

La relation dose-concentration est linéaire entre 2 et 16 mg.

2.6.2. Distribution

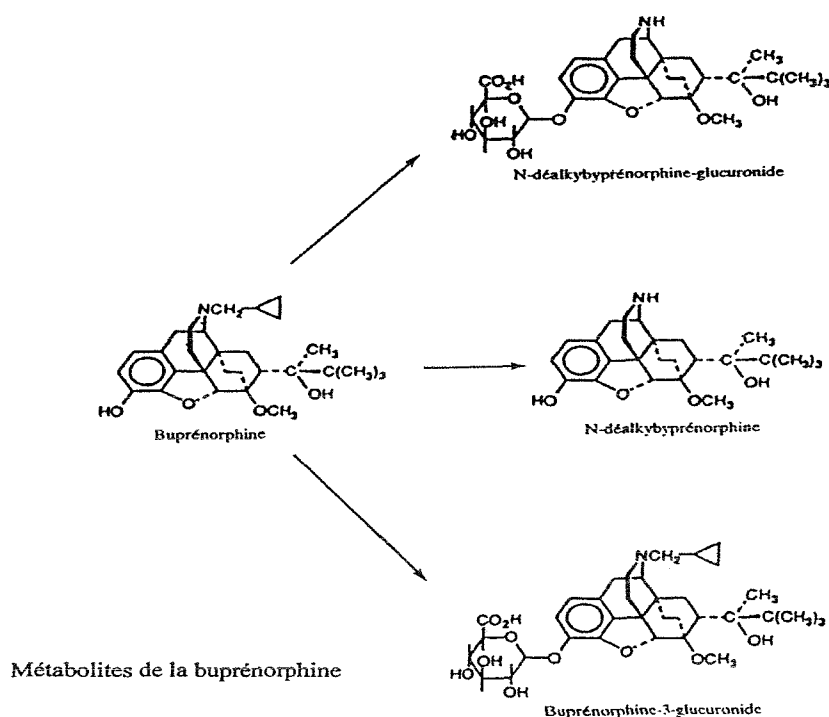
La buprénorphine est liposoluble et lipophile:

- la lipophilie favorise sa fixation rapide, forte et durable au niveau du système nerveux central.
- son caractère liposoluble explique sa diffusion très rapide dans les tissus et au niveau de la barrière hémato-méningée.

Ainsi les taux cérébraux sont supérieurs aux taux plasmatiques. Cette fixation tissulaire est durable, ce qui explique sa durée d'action de plus de 24 heures et qui explique une prise journalière malgré une demi-vie plasmatique d'élimination brève (3 à 5 heures).

2.6.3. Métabolisme

Le métabolisme est hépatique. Elle y subit une N-déalkylation conduisant à la norbuprénorphine et une glucuronoconjugaison conduisant à trois métabolites (N-déalkybyprénorphine-glucuronide, N-déalkybyprénorphine, Buprénorphine-3-glucuronide). Ces métabolites sont quasi inactifs (faible activité agoniste μ) et ne franchissent pas la barrière hémato-méningée.



2.6.4. Elimination

La buprénorphine est éliminée à 80 % dans les fécès par excrétion biliaire des métabolites glucurono-conjugués et à 20 % dans les urines.

En raison de son caractère très lipophile et d'une réabsorption de la buprénorphine après hydrolyse intestinale du dérivé conjugué, son élimination est longue (20 à 25 heures) .

2.7. Efficacité

2.7.1. Résultats des études (12)

Une synthèse méthodique avec méta-analyse, d'un groupe du Réseau Cochrane, mis à jour en 2003, a retenu treize essais comparatifs randomisés buprénorphine haut dosage versus méthadone ou versus placebo, sur un total de 2544 patients.

La plupart des essais ont duré moins de 4 mois (cinq ont duré 6 mois et un seul a duré un an) et ils visaient surtout à évaluer le démarrage d'un traitement de substitution aux opiacés.

Aucun des essais retenus n'a évalué un traitement de substitution jusqu'à son terme logique, c'est-à-dire l'arrêt du médicament évalué.

Selon deux essais versus placebo (487 patients), une dose quotidienne de 2 à 4 mg de buprénorphine haut dosage n'a pas d'effet important à court terme sur la consommation d'héroïne, mais le nombre de sorties de l'essai a été moindre que sous placebo.

Une dose quotidienne de 6 à 12 mg de buprénorphine haut dosage (deux essais versus placebo) a diminué de manière statistiquement significative la consommation d'autres opiacés, de benzodiazépines, tout en réduisant le nombre de sorties de l'essai. Par contre, rien n'a été montré vis à vis de la consommation de cocaïne .

L'efficacité est similaire à celle de la méthadone à court terme. Parmi les essais comparatifs randomisés retenus dans la synthèse méthodique, plusieurs ont évalué buprénorphine haut dosage versus méthadone. Dans six essais (dont cinq en double aveugle), les doses étaient adaptées selon l'évolution observée (837 patients), allant le plus souvent de 2 mg à 16 mg pour la buprénorphine haut dosage, versus 20 à 100 mg pour la méthadone.

Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives de consommation d'héroïne et de benzodiazépines. A noter que les sorties d'essais ont été plus fréquentes sous buprénorphine haut dosage.

Cinq essais ont comparé, à dose fixe, 6 mg à 12 mg de buprénorphine haut dosage versus 60 à 80 mg de méthadone (449 patients). Les résultats sont en faveur de la méthadone pour la consommation d'autres opiacés et pour les sorties d'essais.

Cependant, la faible amplitude des différences observées et l'absence d'adaptation des doses selon l'évolution, rendent les résultats peu extrapolables sur une pratique quotidienne.(13)

Les conclusions d'une méta-analyse antérieure qui portait sur cinq de ces différents essais (540 patients) étaient superposables. (14)

Ces différentes méta-analyses ne rapportent pas de résultats sur une éventuelle amélioration de la situation physique, psychique et sociale des patients ni sur les surdoses, suicides, détournement d'usage...; mais la durée de suivi est trop courte pour évaluer de tels changements (le plus grand essai étant inférieur ou égal à un an).

2.7.2. Efficacité confirmée en ambulatoire (12)

La France est le seul pays à pratiquer une politique massive de substitution par la buprénorphine haut dosage.

Cette politique a eu clairement plusieurs impacts:

- une diminution des décès liés aux drogues depuis 1996; d'après les données de la police française, les décès par surdose principalement à l'héroïne étaient en constante augmentation entre 1981 et 1992 (de 150 à 500 par an).

Entre 1992 et 1995, le nombre de décès s'est à peu près stabilisé pour fortement diminuer en 1996 (393) et 1998 (143). (15)

Sur la base des certificats de décès, le nombre de décès déclarés « liés aux drogues » est passé de 241 en 1990, à 428 en 1994, et entre 133 et 180 par an de 1997 à 2000. (16)

Une autre étude française (mortalité par surdose dans une cohorte de 23000 usagers d'héroïne, de crack et cocaïne) retrouve également cette diminution (11 pour 1000 par an en 1994 / 1996; 6 pour 1000 par an 1999 / 2001). (17)

La généralisation du traitement substitutif aux opiacés est vraisemblablement un des facteurs de cette baisse de mortalité globale mais sans que puisse être estimée précisément la part qui leur revient (progrès thérapeutiques vis à vis du VIH).

- une amélioration générale des patients tant sur le plan social que médical; deux études ont été plus particulièrement centrées sur la buprénorphine haut dosage avec un suivi à plus long terme (deux ans); ce sont l'étude de cohorte prospective Spesub (18-19) et l'enquête Subtares. (20-21)

Celles-ci retrouvent notamment :

- une activité professionnelle permanente en augmentation:
52% versus 41% à l'inclusion (Spesub)
16% versus 5% à l'inclusion (Subtares)
- une consommation déclarée d'héroïne en diminution:
11% versus 40% à l'inclusion (Spesub)
- un arrêt de la prise d'héroïne:
57% à 80% par rapport à l'inclusion (Subtares)
- une baisse de l'injection de buprénorphine:
22% versus 41% à l'inclusion (Spesub)
12% versus 24% à l'inclusion (Subtares).

2.8. Effets indésirables (12- 22)

Les effets indésirables survenant au cours d'un traitement en respectant les conditions habituellement recommandées de prise de buprénorphine haut dosage sont différents de ceux survenant lors d'un usage détourné (injection, inhalation nasale...).

La buprénorphine possède un effet sédatif mais peu d'effet narcotique. L'expérience acquise depuis 1996 montre une bonne tolérance du produit à des doses élevées. Ainsi les effets indésirables sont peu fréquents et surviennent surtout en début de traitement.

Affections psychiatriques	Rare: hallucination
Affections du système nerveux	Fréquent: insomnie(5%), céphalée(6%), évanouissement et vertige
Affections vasculaires	Fréquent: hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare: dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	Fréquent: constipation(7%), nausée, vomissement
Troubles généraux	Fréquent: asthénie(4%), somnolence(4%), sueur(2%)
Affections du système immunitaire	Rash, urticaire, prurit, bronchospasme, œdème de Quincke, choc anaphylactique
Affections hépatobiliaires	Conditions normales d'utilisation: élévations des transaminases et hépatites ictériques Usage détourné: hépatites aiguës potentiellement graves
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Usage détourné: réactions locales plus ou moins septiques

L'existence d'une somnolence témoigne d'une posologie trop forte ou de la prise simultanée d'alcool, de tranquillisants, d'hypnotiques ou de sédatifs.

Chez les consommateurs réguliers, la prise d'une forte dose de buprénorphine , peu de temps après une prise d'héroïne ou de méthadone, entraîne parfois un syndrome de sevrage dont les symptômes ne paraissent pas calmés par l'augmentation de la dose de buprénorphine. (23)

Depuis 2002, la BHD est disponible aux Etats-Unis pour le traitement de substitution; aucun autre effet indésirable n'a été signalé. (24)

En ce qui concerne le problème des hépatites, le rapport de l'enquête française de pharmacovigilance annoncée en 2001, n'a pas été rendu public. Les seuls éléments publiés sont les lettres d'informations qui rapportent une incidence de notification spontanée d'hépatites médicamenteuses imputables à la buprénorphine de 1/3150 patients traités dans les conditions d'utilisations recommandées. Quelques décès, dont le nombre n'est pas précisé dans l'information publiée ont été observés. Le rôle éventuel d'une hépatite C n'est pas évoqué dans ces lettres. (25-26)

Quelques observations ont été publiées (27-28), mais il est difficile , à partir de ces seuls éléments, d'évaluer la contribution réelle de la buprénorphine.

2 .9. Surdosage

Les caractéristiques de sa fixation aux récepteurs μ (agoniste partiel) avec effet plafond sur la dépression respiratoire expliquent l'absence de risque de surdosage et donc d'overdose à la condition rigoureuse d'être prise en l'absence d'autres drogues ou dépresseur du système nerveux central (BZD, alcool, codéine...).

Les données de la pharmacovigilance et la collecte des cas médico-légaux rapportent 122 décès de patients traités par le SUBUTEX®. Un surdosage a été mis en évidence dans 6 cas seulement.

La responsabilité de la BHD n'est pas démontrée, l'association avec des benzodiazépines était quasi constante dans les cas mortels. (29-30-31-32-33-34-35-36).

Une étude menée par le biais des Caisses Primaires d'Assurance Maladie retrouve la double prescription de BHD et de benzodiazépines pour 43% des ordonnances. En effet,

la demande de benzodiazépines est plus élevée puisque la BHD n'a pas de propriété anxiolytique à la différence de la méthadone.

Le nombre exact et les conditions précises de décès chez les patients substitués par BHD restent mal connus. (37).

D'une manière générale, l'injection intraveineuse augmente d'un facteur 300 le risque de mort subite (38).

Des études chez le rat, effectuées par la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, montrent que la dose létale moyenne est fortement abaissée lorsque le flunitrazépam (ROHYPNOL®) est associé à la BHD.

Les dépressions respiratoires se traitent par des doses massives et répétées de naloxone.

Les concentrations sanguines toxiques sont supérieures à 5 ng/ml.

2.10. Usage détourné

Un grand nombre d'auteurs ont dénoncé les détournements d'usage que connaît la buprénorphine haut dosage en France. C'était déjà le cas avant sa forme buprénorphine haut dosage destinée aux toxicomanes, et cela s'est amplifié depuis.

Le détournement de l'usage de la buprénorphine haut dosage (auto-substitution, usage toxicomane par voie sublinguale, usage par voie injectable ou par voie nasale) constitue une préoccupation de santé publique, notamment lorsqu'il s'agit d'injection.

L'injection intraveineuse des comprimés issus du trafic et broyés concernerait, selon les études, 30% à 40% des usagers (contre 11% environ des usagers de buprénorphine haut dosage régulièrement prescrite). Environ 20% d'entre eux « snifferaient » les comprimés écrasés.

Outre un risque évident de contamination virale ou fongique (candidose), la pratique de l'injection accentue le risque de dépression respiratoire et de surdosage fatal, particulièrement en cas d'association à l'alcool ou aux benzodiazépines (bromazépam, clorazépate dipotassique, flunitrazépam) retrouvée chez 5% à 40% des usagers. Les excipients du comprimé (stéarate de magnésium, amidon de maïs, acide citrique, citrate de sodium, etc...), injectés, sont à l'origine de complications locales parfois sévères (abcès nécrotiques, phlegmons, thromboses veineuses).(1)

Les recommandations de prescription et de suivi des traitements par la buprénorphine haut dosage, révisées en 2003 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS), préconisent le suivi médical régulier des patients, l'adaptation rigoureuse de la dose de façon à prévenir toute manifestation de manque d'héroïne, la dispensation fractionnée (voire quotidienne) du médicament par un pharmacien référent du patient, une meilleure information des patients sur les dangers de l'usage de ce produit, un soutien psychologique des patients, son insertion dans une structure en réseau multidisciplinaire.(1)

Jusqu'en 1998, la prévalence de l'injection a été sous-estimée. Cette prévalence dépend évidemment de la population concernée; elle est beaucoup plus importante parmi les usagers les plus désocialisés ou en milieu carcéral que parmi les patients les plus insérés. Elle varie selon les auteurs de 7 % (33) à 55% (39). Toutefois la moyenne semble se situer aux alentours de 30% d'injecteurs et diminuer au fur et à mesure de la durée de la prise en charge.

Depuis plusieurs années, différents travaux rapportent l'existence croissante de l'usage de la buprénorphine haut dosage par des personnes n'ayant jamais été dépendantes d'opiacés ou n'en ayant jamais consommés. Cette utilisation rentre dans le cadre de l'usage non substitutif. Les effets recherchés sont de l'ordre de trois grandes catégories; la défonce, la recherche de performances et/ou la réduction de l'anxiété.(40)

Cette pratique peut être chez certaines personnes l'entrée dans la toxicomanie ce qui semble assez paradoxal. Cette situation existe du fait de la relative « efficacité » de la buprénorphine haut dosage chez un sujet non dépendant aux opiacés (défoncé), de la facilité d'obtention et de son faible coût (en prescription ou au marché noir). (40)

2.11. Associations dangereuses

Elles concernent surtout les benzodiazépines (BZD) et l'alcool.(41- 42- 43)

L'un des facteurs de ce mésusage tient aux prescriptions mal maîtrisées des praticiens. Les co-prescriptions de BZD-BHD concernent entre 20% à 60% des patients sous BHD.(20- 33- 34)

L'association avec des BZD expose aux risques de dépression respiratoire d'origine centrale(10).

Les sujets attirés par la recherche d'effets de « défoncé » se tournent plus volontiers vers le mélange BHD-BZD-alcool. Ce mélange multiplie les facteurs de risque d'intoxication aiguë.

Il convient d'être particulièrement attentif à l'association BHD et flunitrazépam (ROHYPNOL®) et au clorazépate dipotassique (TRANXENE®, NOCTRAN®) car ces associations peuvent entraîner une levée de l'inhibition et un sentiment de toute puissance pouvant faciliter le passage à l'acte (risque de comportements violents, voire d'actes délictueux), avec amnésie rétrograde.(22)

2.12. Association avec la naloxone: SUBOXONE® (44-45-46-47-48)

La SUBOXONE® associe un agoniste partiel (la buprénorphine) et un antagoniste spécifique des récepteurs aux opiacés (la naloxone) . L'ajout de la naloxone n'altère pas l'efficacité de la buprénorphine.

Le rapport optimal de l'association buprénorphine / naloxone est de 4/1 .(49)

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dépendance aux opiacés. Il se présente sous forme de comprimés sublinguaux.

Par voie sublinguale, seule la buprénorphine passe dans la circulation pour atteindre les récepteurs opiacés et exercer son action. En effet la naloxone n'est pas absorbée par cette voie.

Par contre, en cas d'injection intraveineuse de la SUBOXONE®, la naloxone va se fixer aux récepteurs opiacés et ainsi empêcher l'action thérapeutique de la buprénorphine. Ainsi le patient s'injectant la SUBOXONE® présentera alors un syndrome de sevrage.

La difficulté de développement galénique est liée à l'instabilité de l'association des deux molécules. La SUBOXONE® a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis en octobre 2003. Une demande d'AMM française a été déposée à l'AFSSAPS en février 2003. Ce médicament permettrait donc de limiter les abus de BHD par voie intraveineuse et de diminuer le trafic de marché noir.

2.13. Modalités de prise en charge

2.13.1. Modalités de prescription

Tout médecin peut prescrire du SUBUTEX® dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale de prise en charge d'un patient présentant une pharmacodépendance aux opiacés.

Le SUBUTEX® est soumis aux articles R.5212 et R.5214 du CSP. Il doit donc être prescrit sur une ordonnance sécurisée comportant notamment le nombre d'unités par prise et le dosage. Sa durée de prescription est limitée à 28 jours (art.R.5213 du CSP).

Les recommandations élaborées par la commission paritaire des Vosges en décembre 2004 vis à vis de la prescription sont les suivantes:

Pour tout nouveau patient:

- rédiger systématiquement un protocole d'examen spécial (PES), pour affection de longue durée non exonérante, dès la première consultation, à tout patient qui souhaite obtenir une substitution des opiacés par le SUBUTEX®.

Le PES mentionnera clairement l'identité du médecin et celle de la pharmacie de délivrance (prendre contact avec elle). Si le patient refuse, il n'y aura pas de prescription.

- jusqu'au retour du PES, les prescriptions se feront par période de 7 jours maximum.
- au retour du PES, le volet destiné au patient lui est remis, il le présentera à la pharmacie à chaque délivrance et à tout médecin consulté.
- ne prescrire qu'au patient dont on est le signataire du protocole sauf cas particuliers:

- médecin remplaçant du médecin signataire
- médecin de garde avec indication de la mention « Médecin de garde »

La prescription sera établie pour 48 heures en précisant « délivrance fractionnée par 24 heures ».

- patient hors département ou «en transit», une délivrance pour 7 jours avec indication sur l'ordonnance «Patient hors département » sera établie.

Ces différentes recommandations visent à diminuer le phénomène de nomadisme vis à vis du médecin et du pharmacien et, en parallèle, le trafic.

La dose maximale autorisée est de 16 mg/j et doit être atteinte progressivement.

2.13.2. Phase d'induction thérapeutique (22)

2.13.2.1. Bilan préliminaire à la mise sous traitement

Il faut d'abord poser un diagnostic formel de dépendance actuelle aux opiacés en se référant si besoin aux critères diagnostiques du DSM-IV ou de la CIM-10 (Annexe 1). Ensuite il convient de préciser l'ensemble des substances (légal ou illégal) utilisées actuellement ou dans le passé avec leur quantité et le mode d'administration (voie IV, inhalation...) et l'effet recherché.

En l'absence de dépendance aux opiacés, la dépendance à d'autres substances (cannabis, cocaïne...) n'est pas une indication de prescription d'un médicament de substitution aux opiacés. Par contre, la prescription d'un médicament de substitution aux opiacés n'est pas incompatible avec l'existence d'autres dépendances, si la dépendance aux opiacés est avérée.

Enfin, il faut pratiquer un examen clinique complet ainsi qu'un bilan biologique initial minimal (NFS, fonction rénale, fonction hépatique, sérologies hépatites B, C, VIH, syphilis, IDR) afin d'évaluer les co-affections associées.

Lors de la première prise, il est nécessaire de respecter un délai minimal de transition qui est de 4 heures si le patient consommait de l'héroïne ou de la cocaïne; et de 24 heures si le patient était sous méthadone (après réduction à 30 mg par jour de méthadone maximum). En effet si la buprénorphine haut dosage est administrée trop tôt, elle peut provoquer un syndrome de sevrage aux opiacés en raison de son activité antagoniste $\kappa 1$.

2.13.2.2. Induction thérapeutique

Elle débute par une posologie initiale comprise entre 0,4 mg et 4 mg/ j en une prise; la première prise devant coïncider avec l'apparition des premiers signes de manque; rhinorrhée, larmoiements, anxiété, tremblements, mydriase, frissons.(Annexe 2)

L'adaptation rapide de la posologie se fait par palier de 2 mg/j sur quelques jours jusqu'à disparition des signes de manque.

Lors de cette phase d'induction, il convient de bien préciser les modalités de prise du SUBUTEX®, à savoir une mono-prise quotidienne sublinguale en laissant fondre les comprimés sous la langue pendant 5 à 10 minutes sans les avaler ni les sucer jusqu'à leur dissolution complète.

En effet, la voie orale est inappropriée en raison d'un important effet de premier passage hépatique.

Recommandations:

- prescription pour sept jours maximum sur une ordonnance sécurisée.
- délivrance quotidienne recommandée avec prise du comprimé à l'officine sous contrôle du pharmacien.

2.13.3. Phase de stabilisation (22)

La phase de stabilisation s'inscrit dans la durée; elle doit être encadrée par un projet thérapeutique dans lequel sont définis des objectifs concrets adaptés aux possibilités du patient:

1. Diminuer et si possible arrêter la consommation des opiacés illicites dans une perspective de réduction des risques en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance.
 2. Aboutir à une abstinence complète d'opiacés illicites: le traitement est conçu alors comme une étape vers le sevrage de toute substance opiacée; il peut cependant être nécessaire à long terme, voire à vie.
 3. Aboutir *in fine* à l'abstinence complète de toute substance psycho-active illicite et de tout médicament de substitution aux opiacés, ce qui demande une évolution personnelle, du temps et un accompagnement.
- C'est pendant cette phase que la prise en charge de pathologies associées peut être envisagée.

La posologie moyenne de substitution est de 8 mg/jour et ne doit pas dépasser 16 mg/jour (soit 2 cp à 8 mg/j). En cas de prescription supérieure à 8 mg/jour, il convient de laisser fondre sous la langue le comprimé de 8 mg en premier.

Recommandations:

- prescription sur ordonnance sécurisée pour une durée de 28 jours maximum (chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur).
- délivrance habituellement limitée à 7 jours sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une seule fois ».

NB: la délivrance quotidienne contrôlée peut être utilisée aussi longtemps que nécessaire et être ré-instaurée en cas de périodes critiques (injection IV, consommation de psychotropes).

2.13.4. Phase d'arrêt du traitement (22)

Tout d'abord, il convient de considérer comme illusoire de fixer une durée a-priori du processus de diminution en vue de l'arrêt d'un traitement de substitution aux opiacés.

La fin du traitement par SUBUTEX® ne peut s'envisager qu'après une période de stabilité suffisante; c'est-à-dire une fois la rémission obtenue de façon durable et les problèmes associés stabilisés de façon satisfaisante.

Différents critères sont à prendre en compte avant de décider d'un éventuel arrêt:

1. La demande doit émaner du patient lui-même.
2. Le patient doit présenter un bon état physique et psychologique.
3. Il doit exister une bonne réinsertion affective, sociale et professionnelle du patient.

Aux vues de ces différents éléments, l'arrêt du traitement comporte donc une diminution progressive de la posologie par paliers successifs de 2 mg ; et à partir de 2 mg/j, la décroissance se poursuit avec des comprimés à 0,4 mg.

Aucun critère fiable ne permet de prédire le succès ou l'échec d'une tentative d'arrêt d'un traitement substitutif aux opiacés. Il existe cependant des contextes plus favorables que d'autres (bonne insertion, arrêt de longue date de toutes substances non prescrites...).

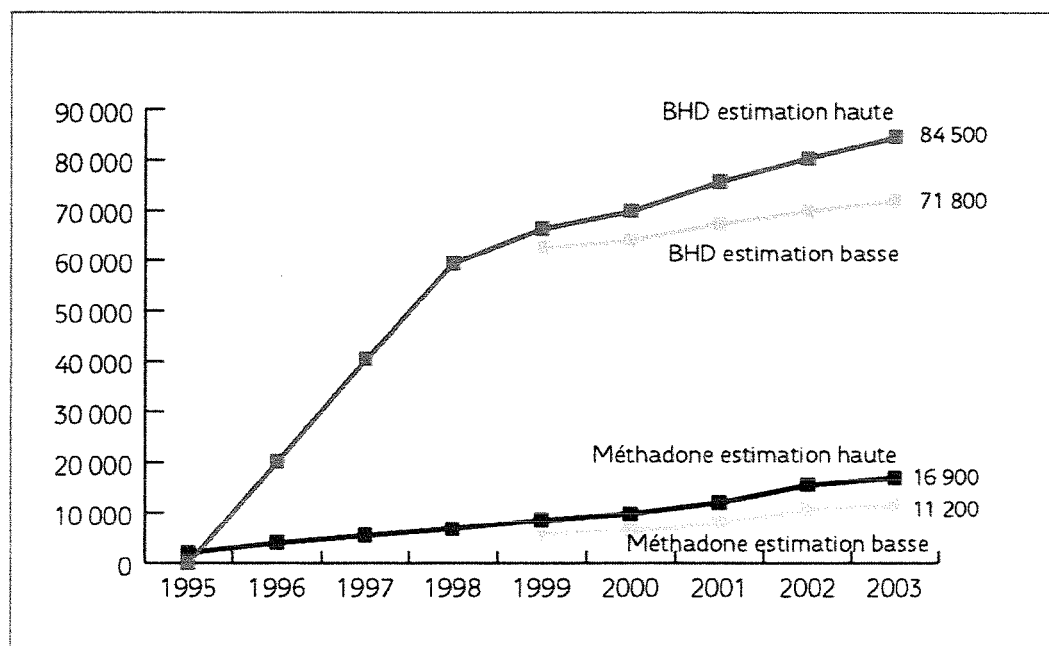
3. Données épidémiologiques relatives à la consommation et au mésusage de buprénorphine haut dosage

3.1. Données épidémiologiques (40)

En France, les dernières évaluations font état de l'existence de 150 000 à 180 000 usagers problématiques de drogues opiacées et / ou de cocaïne.

En 2003, on estimait entre 71 800 et 84 500 personnes relevant d'un traitement substitutif aux opiacés. Ce chiffre est en constante augmentation depuis la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage.(cf. figure 1)

Figure 1 - Estimations du nombre de personnes recevant un traitement de substitution



Source : Données SIAMOIS/InVS et estimations OFDT

Le nombre théorique de patients traités (équivalents patients consommant 8 mg/j pendant un an) est calculé en divisant la quantité vendue en un an par 365 jours, puis par 8 mg. Cette dernière quantité représente la dose quotidienne théorique recommandée dans l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Ce calcul équivaut à une estimation haute. Cependant, plusieurs études récentes laissent à supposer que la dose quotidienne moyenne réellement consommée par patient pourrait être supérieure à 8 mg.

L'enquête CNAMTS/OFD 1999/ 2002 estime la dose moyenne à 9,6 mg. En reprenant le même mode de calcul que précédemment, nous en déduisons une nouvelle estimation considérée comme une estimation basse.

Ces différents modes de calculs tendent à s'éloigner de la représentation de la situation réelle. En effet, une partie de la buprénorphine haut dosage prescrite est détournée vers le marché noir et n'est donc pas consommée dans le cadre d'un traitement.

De plus, les données de l'Assurance Maladie permettent de distinguer plusieurs populations de consommateurs de buprénorphine haut dosage:

- patients inscrits dans une démarche de traitement dans le cadre d'un suivi médical.
- patients recevant des prescriptions de produits substitutifs de manière irrégulière; « les intermittents de la substitution ».
- enfin, des consommateurs hors prescription difficilement dénombrables.

A partir des résultats du deuxième semestre 2002 de l'étude CNAMTS/OFD, il a été estimé que:

- entre 21% et 25% des quantités remboursées pourraient alimenter le marché parallèle.
- la dose moyenne consommée par les patients insérés dans un processus de traitement continu est égale à 9,6 mg.
- 6% des personnes recevant une prescription sur six mois, exercent une activité de revente importante; ils reçoivent plus de 32 mg de buprénorphine haut dosage par jour (51mg en moyenne).

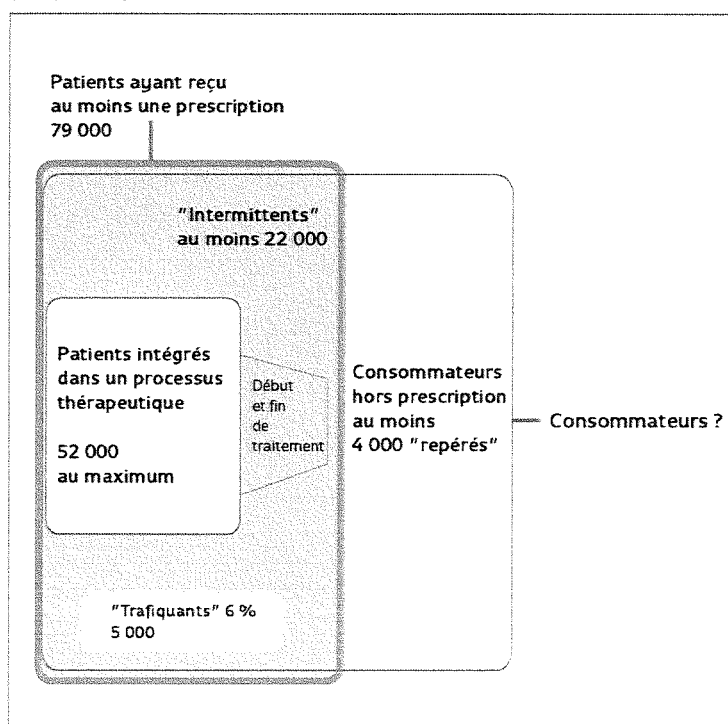
Compte tenu de ces différents paramètres, on peut estimer que le nombre de patients engagés durablement dans un traitement ne dépasse pas 52 000 à la fin de l'année 2002, soit moins d'un tiers des usagers problématiques d'opiacés. Le nombre des personnes exerçant une activité de revente importante est estimé à 5000 environ.

Les données publiées par l'Assurance Maladie estiment à environ 79 000 le nombre de personnes ayant reçu une prescription de buprénorphine haut dosage au dernier trimestre 2002.

Si l'on exclut de ce nombre l'effectif maximum de patients traités et celui des personnes pratiquant la revente, le nombre de personnes recevant des prescriptions de manière irrégulière serait d'au moins 22 000.

Enfin, les consommateurs ne recevant jamais de prescriptions seraient d'au moins 4000 (sur les seules données de fréquentations annuelles des structures de bas seuil).(cf. figure2)

Figure 2 - Les différentes populations recevant du Subutex® par prescription



Source : Données CNAMTS, estimations OFDT

La tendance est maintenant à la stagnation du nombre de patients recevant de la buprénorphine haut dosage et même à la décroissance sur les zones où la pratique de la substitution a été massive et ancienne.

3.2. Mésusages de la buprénorphine haut dosage

Dans ce chapitre nous ne tiendrons compte que du mésusage lié à l'injection de la buprénorphine haut dosage.

En effet, la notion de mésusage englobe plusieurs éléments(40):

- l'auto-substitution; usage de type « thérapeutique », la buprénorphine haut dosage venant se substituer pour toute ou partie à une consommation antérieure d'héroïne dans le but d'en arrêter ou d'en réduire la consommation, mais en dehors d'un protocole médical;
- l'usage toxicomane; la buprénorphine haut dosage étant utilisée comme une drogue parmi d'autres à défaut d'héroïne:
 - soit chez des personnes préalablement dépendantes aux opiacés.
 - soit chez des personnes pour lesquelles la buprénorphine haut dosage est le premier opiacé consommé ou le premier à l'origine d'une dépendance (usages non substitutifs de la buprénorphine haut dosage);
- la prise de doses inappropriées et la consommation problématique d'autres produits;
- le trafic;
- et enfin le recours à une voie d'administration autre que la voie sublinguale (injection, sniff, fumette) dans ou hors protocole médical.

Cette injection est rendue possible par le caractère hydrosoluble du produit. Ce dernier est écrasé, filtré, dissout et éventuellement chauffé avant injection. Parfois la dilution se fait dans la salive et l'emploi du jus de citron est exceptionnel.

La consommation de buprénorphine haut dosage par injection concerne tous les groupes de consommateurs de buprénorphine haut dosage (usage médicalisé ou non, substitutif ou non). Elle diminuerait avec la durée de prise en charge et avec le degré d'insertion dans un processus de prise en charge.

La première injection est, certes, dans 61,6% des cas moins agréable que l'injection du produit habituel mais elle n'est décrite comme désagréable que dans 16% des cas, ce qui peut laisser présager de la poursuite de la consommation du produit par voie intraveineuse. La pratique de l'injection se pérennise pour 85% des injecteurs.(50-51)

Le même pourcentage se retrouve également chez Brunelle(52).

En 2002, dans des structures de soins spécialisés, 11% des patients insérés dans un protocole médical comprenant de la buprénorphine haut dosage, se l'injectaient contre 27% des usagers de buprénorphine haut dosage hors protocole thérapeutique. Cette pratique serait plus courante chez les sujets suivis en médecine libérale que chez ceux traités en Centre de soins spécialisés pour personnes toxicomanes (22% versus 6% dans l'enquête OPPIDUM 2002). (40)

En 2003, parmi les 379 participants à l'enquête « première ligne 2003 », sur 205 personnes déclarant utiliser la buprénorphine haut dosage au cours du mois écoulé dans le cadre de soins et uniquement dans ce cadre, 66% la prenait sous forme orale et 41% se l'injectait. (cf. tableau ci-dessous)

Fréquences des modalités d'utilisation de la buprénorphine haut dosage au cours du mois écoulé, en 2003, parmi les participants à l'enquête « première ligne 2003 » (n=379) selon l'intentionnalité de l'usage.

	Pour se soigner	Pour se défoncer	Les deux
Oral	135 (66%)	16 (33%)	81 (64%)
Injecté	84 (41%)	24 (50%)	70 (55%)
Sniffé	35 (17%)	16 (33%)	42 (33%)
Total	205	48	126

Source: TREND/OFDT (53)

L'addition des valeurs d'une colonne peut être supérieure à 100% du fait du possible recours à plusieurs voies d'administration.

Ci-dessous les différents pourcentages d'injecteurs de buprénorphine haut dosage d'après une revue de la littérature.

Etude OPPIDUM octobre 1997 (33)	- 7% sous protocole médical (n = 449) - 58% hors protocole (n = 53)
Etude OPPIDUM octobre 1998(34)	- 15% sous protocole médical (n = 566) - 28% hors protocole (n = 60)
Etude SPESUB(18-19)	14% (n = 508)
Etude SOLETTI(39)	55% (n non connu)
Etude SUBTARES(20-54)	- 20% (n = 300) à l'induction du traitement - 8% (n=300) à un an
Etude VIDAL- TRECAN(55)	46,5% (n = 404)
Etude CARRIERI(56)	16% (n =114)
Etude FONTAA-BRONNER(57)	16% (n = 280)
Etude VARESCON(51)/ VIDAL- TRECAN(50)	50,19% (n = 779)
Etude OBADIA (58)	58% (n= 343)
Etude BRUNELLE(52)	31% (n = 460)
Etude COURTY(59)	46,5% (n = 303)
Etude CHARPAK (60)	14% (n non connu)
Etude GUICHARD(61)	36% (n=197)

Plusieurs études incluant des patients sous traitement substitutif par buprénorphine haut dosage ou méthadone montrent que l'usage de drogues illicites est aussi fréquent dans les deux groupes mais que la proportion d'auto-injection de drogues illicites et/ou du traitement substitutif est plus fréquente dans le groupe des patients traités par buprénorphine haut dosage. (57-61-62)

Les éléments susceptibles de favoriser la persistance de l'injection de buprénorphine haut dosage apparaissent corrélés avec: (Annexe 3) (57)

- antécédents de recours à l'injection (risques 16,5 fois plus élevés) (50)
- une impulsivité, c'est-à-dire le caractère d'une action spontanée, irréfléchie, induite, une tendance irrésistible à l'accomplissement d'un acte sans réfléchir à sa conséquence ou à sa pertinence. Elle peut encore se définir comme l'incapacité à différer une réponse comportementale.
- un état dépressif actuel
- une prescription médicale de substitution avec des modalités d'usage inadaptées; temps de dissolution trop court, fractionnement du traitement, dosage insuffisant de la première prise ou global, suivi psychosocial, relation médecin / patient.
- rencontre de personnes proches qui s'injectent de la buprénorphine haut dosage(59) à mettre en balance avec les conclusions de l'étude Vidal Treca G. (50)

Ci-dessous d'autres éléments susceptibles d'expliquer le mésusage par voie intraveineuse résumés dans deux tableaux.

	Injecteurs n (%)	Non injecteurs n (%)	p
Moyenne d'âge de la première prise d'opiacés	19,5 (5,1%)	20,5 (4,6%)	0,045
Sexe masculin	149 (79%)	157 (73%)	NS
Vie en couple	58 (31%)	79 (37%)	NS
Emploi	80 (43%)	123 (57%)	0,005
Salaire	77 (41%)	119 (55%)	0,005
Logement « stable »	145 (77%)	184 (85%)	0,038
Séjour en prison	89 (47%)	85 (40%)	NS

Facteurs de risques de l'injection de buprénorphine haut dosage chez les sujets sous traitement substitutif (n = 404).(50)

	Odds ratio	IC 95%	p
Hommes/Femmes	5,02	[1,67 - 15,1]	0,004
Mésusage par voie nasale / absence de mésusage	2,58	[1,43 - 4,66]	0,002
Partage de la seringue / pas de partage	3,04	[1,48 - 6,24]	0,002

Facteurs associés au mésusage par injection intraveineuse de buprénorphine haut dosage au cours des 12 derniers mois chez les personnes s'étant déjà injecté au cours de leur vie (n = 218).(52)

IC: intervalle de confiance

4. Complications infectieuses de la toxicomanie intraveineuse hors Maladies Sexuellement Transmissibles (MST)

4.1. Généralités (63)

L'infection est la première cause de mortalité chez l'usager de drogues par voie intraveineuse.

Dans la mesure où il n'y a pas de dénutrition associée ou d'infection par le virus du SIDA, le sujet toxicomane ne présente pas d'altération de son statut immunitaire.

Ce sont donc les injections par leur caractère non stérile qui sont à l'origine des complications infectieuses chez l'usager de drogues. La substance injectée (drogues) est rarement infectée.

La flore du patient, le liquide de dissolution (eau, salive, jus de citron) ou l'aiguille (utilisée à plusieurs reprises, échangée, humectée avec la salive) sont à l'origine de la contamination.

En effet, il semble que le portage de *Staphylococcus aureus* au niveau nasal est plus fréquent chez les patients toxicomanes par rapport à la population générale (55% versus 37,2%) et que l'un des facteurs favorisant de ce portage soit la répétition des effractions cutanées avec usage de seringues.(64-65-66)

A noter qu'au sein de cette population toxicomane, il semble que la présence de *Staphylococcus aureus* *méti-R* est plus fréquente chez les usagers de drogues injectables.(65)

Des données hospitalières et post-mortem suggèrent qu'entre 31% et 58% des admissions et 19% des décès de patients toxicomanes sont en rapport avec une infection.(67)

La fièvre est fréquente après injection de psychotropes. Les pyrogènes des diverses substances injectées peuvent provoquer des réactions fébriles sans que celles-ci soient obligatoirement septiques. La fièvre se présente alors sous la forme d'un pic de courte durée (< 24 heures) dénommée « poussière » par les toxicomanes.

4.2. Principales complications infectieuses hors MST

4.2.1. Infection de la peau et des tissus mous (68)

Elles sont les complications bactériennes les plus fréquentes. Les tableaux cliniques sont multiples, de la simple cellulite à l'abcès, à la fasciite nécrosante et à la thrombophlébite septique.

Le nombre important des infections de la peau et des tissus mous peut être attribué à plusieurs facteurs:

- la pratique d'injections sous- cutanées «skin popping » , l'extravasation de drogues dans les tissus mous durant l'injection intraveineuse.
- la présence dans le matériel d'injection d'impuretés.
- le portage cutané élevé de germes pathogènes.(64-65)

La plupart des infections s'observent aux membres supérieurs et inférieurs mais elles touchent quelquefois des sites atypiques (abdomen, dos, aine, scrotum et cou) après injection dans les veines jugulaires ou fémorales.

Les principaux micro-organismes rencontrés sont: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, bacilles gram négatifs et anaérobies.(69)

Les infections sont fréquemment poly microbiennes.

D'autres complications plus rares de l'injection septique sont le botulisme, le tétanos, la malaria et la candidose disséminée.(Cf. Chapitre 4.4.)

Le botulisme et le tétanos ont été rapportés de façon sporadique, habituellement chez les drogués de longue date et souvent dans les pratiques de « skin poppers », tandis que la malaria résulte du partage d'aiguilles contaminées par du sang infecté.

Le traitement associe une antibiothérapie adaptée et souvent l'incision et le drainage chirurgical des différentes lésions.

4.2.2. Infection broncho-pulmonaire (68)

L'usager de drogues par voie intraveineuse multiplie par un facteur dix le risque de pneumopathies communautaires par rapport à une personne non toxicomane.

La présentation clinique, le type de micro-organismes, la sévérité de l'infection et la réponse à une antibiothérapie ne diffèrent pas de ceux des patients non utilisateurs de drogues.

Les facteurs de risque admis chez les usagers de drogues sont:

- la pneumopathie de déglutition due aux overdoses intermittentes.
- l'effet nocif des opiacés sur les défenses pulmonaires et le réflexe tussigène.
- l'hypoventilation due à la dépression respiratoire.
- l'infection par le VIH (risque multiplié par cinq par rapport à des patients séro-négatifs).

Il existe également des pneumopathies acquises par voie hématogène qui sont la conséquence d'embolies répétés d'un matériel infecté. La source de ces infarctus pulmonaires septiques est, soit une thrombophlébite septique au point d'injection, soit une endocardite infectieuse tricuspidiennne et /ou les deux.

Les principaux micro-organismes rencontrés sont: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* (pneumopathie de déglutition), *Staphylococcus aureus*, bacilles gram négatifs dont *Pseudomonas aeruginosa* (pneumopathie hématogène).

A noter également une proportion plus importante d'infections à *Mycoplasma tuberculosis* que dans la population non toxicomane.

Différents facteurs peuvent expliquer cette fréquence plus élevée de tuberculose pulmonaire:

- conditions sociales (pauvreté....).
- conditions de logement médiocres avec fréquentes promiscuités.
- pathologies VIH plus importantes dans cette population (facteurs déterminants+++).

4.2.3. Infection cardiaque (68)

L'incidence des endocardites infectieuses est de 31 cas par million d'habitants en France en 1999, dont 6% de toxicomanes par voie intraveineuse.(70)

Le *Staphylococcus aureus* est responsable de plus de 50% des cas , Streptocoques et Enterocoques environ 15%, les champignons principalement *Candida* et les BGN (*Pseudomonas* sp) rendent compte chacun de 10% des cas. L'infection à germes multiples n'est pas exceptionnelle et représente environ 5% des cas.

La valve tricuspide est touchée dans plus de 50% des cas , la valve aortique dans 25% et la valve mitrale dans 20% des cas.

La fréquence de l'atteinte de la valve tricuspide peut être liée à sa proximité des sites d'injection et aux impacts incessants des particules injectées.(71-72)L'examen microscopique de la surface des valves tricuspides non infectées chez des utilisateurs de drogues injectables montre des destructions et des ruptures du revêtement endothélial lisse , modifications qui peuvent faciliter l'adhérence des germes pathogènes .

Si l'endocardite tricuspidiennne reste la plus fréquente, le nombre d'endocardite sur cœur gauche s'accroît.(73-74)

Le traitement associe une pluri-antibiothérapie adaptée par voie IV avec remplacement valvulaire si nécessaire (bio-prothèse, valve mécanique).

La récurrence de l'endocardite infectieuse après remplacement valvulaire est augmentée chez l'usager de drogues intraveineuses. Ce second épisode est plus grave sur valve mécanique que sur bio-prothèse.(75)

Le taux de mortalité des endocardites infectieuses sur cœur droit du toxicomane est de 10% contre 20 à 25% pour les autres types d'endocardites infectieuses rencontrées dans la population non toxicomane.(76-77)

La fréquence des endocardites infectieuses est plus élevée chez les toxicomanes par voie intraveineuse infectés par le VIH avec un degré d'immunodépression avancée ($CD4 < 200$) que chez les toxicomanes non infectés par le VIH ou que les sujets VIH non toxicomanes. (78-79)

Les agressions vasculaires répétées peuvent conduire à la formation de pseudo-anévrysmes mycosiques. Cette formation concerne essentiellement les vaisseaux fémoraux et plus rarement cervicaux. L'imagerie est souvent utile pour le diagnostic différentiel avec un abcès ou une thrombophlébite. Ces lésions s'infectent à *Staphylococcus aureus*. Le traitement consiste en une antibiothérapie pour une durée de quatre à six semaines souvent associée à un geste chirurgical afin d'éviter la rupture vasculaire.

4.2.4. Infection neurologique (68)

Le système nerveux est plus particulièrement le système nerveux central est une autre localisation importante des complications liées aux injections de drogues.

La plus fréquente est l'embolie cérébrale au décours d'une endocardite bactérienne ou d'une bactériémie.

Les germes les plus souvent en cause sont ceux responsables des endocardites (Cf Chapitre 4.2.3).

Des anévrysmes cérébraux mycosiques et des abcès spinaux et épiduraux ont également été décrits.

D'une façon moins importante, les toxicomanes par voie intraveineuse sont exposés au risque d'abcès du cerveau non liés aux endocardites et dus à des germes tels que *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida* et *Nocardia* .

Il a été également montré que la tuberculose méningée et les tuberculomes focaux du cerveau pouvaient être plus fréquents chez les drogués que chez les autres patients atteints de tuberculose, avec ou sans infection par le VIH .

4.2.5. Infection osseuse (68)

Les infections osseuses résultent surtout d'une dissémination hématogène et moins souvent de l'extension par contiguïté à l'os sous-jacent d'une infection chronique de la peau et/ou des tissus mous.

L'arthrite septique des grosses articulations peut être observée durant l'évolution d'une endocardite à *Staphylococcus* ou d'une bactériémie développée à partir d'un autre site infectieux (gonococcie disséminée).

Les articulations les plus souvent touchées sont les genoux, les hanches, les épaules et les coudes mais il existe aussi une prédilection pour la colonne vertébrale, la symphyse pubienne, les articulations sterno-claviculaires, sterno-chondrales et sacro-iliaques .

Les principaux micro-organismes rencontrés sont: *Staphylococcus aureus*, BGN particulièrement *Pseudomonas Aeruginosa*, *Serratia Marcescens*, *Candida* et *Mycobacterium Tuberculosis*.

Étant donné la diversité des germes responsables et de leur sensibilité aux antibiotiques, il faut s'efforcer d'obtenir un diagnostic micro-biologique précis .

Le traitement repose sur le drainage des articulations et des collections tissulaires voisines, associé à l'administration prolongée d'antibiotiques adaptés.

4.2.6. Infection ophtalmologique (68)

Les complications oculaires (épisclérite, chorioretinite, endophtalmie) de la toxicomanie intraveineuse sont fréquentes et graves.

Ces infections peuvent être d'origine hématogène ou compliquant une endocardite infectieuse.

Les micro-organismes rencontrés sont plutôt des champignons (*Candida Albicans*, *Aspergillus sp*), *Bacillus Cereus*, *Staphylococcus Aureus* .

Dans le cadre d'une affection à *Candida*, les infections oculaires sont souvent associées au syndrome de candidose systémique décrit chez plusieurs populations de toxicomanes en Europe dans les années 1980, lié à l'héroïne brune et à l'utilisation du jus de citron pour la dissoudre.

Le traitement repose sur un anti-fongique par voie parentérale (Amphotéricine B, Flucytosine) et/ou intra-vitréenne, plus ou moins vitrectomie .

4.2.7. Infection hépatique (68)

Les usagers de drogues injectables sont connus depuis longtemps pour être à haut risque d'hépatites essentiellement par transmission parentérale.

L'hépatite B a connu une augmentation de son incidence durant les dix dernières années aux Etats-Unis et le pourcentage de cas chez les usagers de drogues injectables a augmenté de 15 à 30% depuis le milieu des années 1980.

Un autre agent infectieux retrouvé chez le toxicomane est le virus de l'hépatite D. Ce virus défectif à ARN hépatotrope s'exprime et ne se réplique qu'en cas de co-infection avec le virus de l'hépatite B.

Parmi les personnes présentant une hépatite B, une co-infection par le virus de l'hépatite D a été plus souvent retrouvé chez les toxicomanes par voie intraveineuse.

Le troisième agent est le virus de l'hépatite C. Dans les études de prévalence, réalisées aux Etats-Unis et en Europe, l'anti-corps contre le virus de l'hépatite C a été détecté chez près de 70% des usagers de drogues injectables.

Enfin, il convient de signaler un risque jusqu'à 50 fois plus élevé de contracter une hépatite A chez les usagers de drogues injectables que chez les non utilisateurs de drogues.

4.3. Résumé des différents agents pathogènes en fonction du site

Site de l'infection	Agents habituels	Autres agents
Cutané	<i>Staphylococcus aureus</i> BGN	Streptocoques Anaérobies <i>Candida</i>
Endocardite	<i>Staphylococcus aureus</i>	Streptocoques BGN <i>Candida</i>
Broncho-pulmonaire - embolies septiques - inhalation	<i>Staphylococcus aureus</i> BGN <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Candida</i> <i>Haemophilus</i>
Neurologique	<i>Staphylococcus aureus</i>	BGN, <i>Candida</i>
Osseux	<i>Staphylococcus aureus</i> BGN (<i>Pseudomonas</i>)	<i>Candida</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Ophtalmique	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida</i> <i>Bacillus</i>
Hépatique	Hépatite B, C	Hépatite D, A

4.4. Particularités des infections à *Candida* chez le toxicomane par voie intraveineuse

4.4.1. Généralités (80)

Les infections à *Candida* sont classiquement décrites chez le toxicomane . Celles-ci peuvent se localiser à différents niveaux; cutané (folliculite), oculaires (choriorétinite, endophtalmie, panophtalmie, épisclérite et uvéite antérieure), ostéo-articulaire (chondro-costale, vertébrale) , pleuro-pulmonaire, hépatique, neuro-méningé et cardiaque(endocardite). Dans le cadre des endocardites, les espèces les plus fréquemment isolées autres que *Candida albicans* sont *Candida parapsilosis* et *tropicalis*.

Il faut distinguer deux grandes périodes :

- avant 1980 où les infections sont rares avec trois sortes d'atteintes (endocardite, endophtalmie et ostéo-articulaire).
- après 1980 avec l'apparition d'une véritable épidémie de candidoses disséminées associant des manifestations cutanées, oculaires et ostéo-articulaires. Cette épidémie coïncide avec l'arrivée d'une nouvelle héroïne de couleur brune nécessitant sa dissolution dans un produit acide (jus de citron, vinaigre).

La preuve a été faite que la cause n'est pas due à la nature de la drogue mais au fait que le citron est un excellent milieu de culture pour le *Candida albicans*.

Les autres vecteurs de contaminations possibles sont:

- les aiguilles et seringues (utilisations répétées, partage).
- l'eau du robinet servant à diluer la poudre d'héroïne dissoute.
- la voie salivo-manu portée.

Cette dernière hypothèse de contamination a été suggérée par la description de candidoses disséminées chez des sujets n'utilisant pas le jus de citron, en particulier des injecteurs de comprimés hydrosolubles de buprénorphine haut dosage.

Le *Candida albicans* est également fréquemment isolé dans la sphère oropharyngée de cette population ainsi que sur leur mains, par conséquent les comprimés peuvent être contaminés lorsqu'ils sont manipulés ou fragmentés avec les dents.

A noter que le tic de léchage de l'aiguille ou de la peau pour une meilleure pénétration intervient également.

4.4.2. Principales particularités des atteintes dues à *Candida* dans les candidoses disséminées chez les toxicomanes (80-91)

Cette atteinte est due exclusivement à *Candida albicans*. Elle se manifeste selon deux phases, une phase initiale « septicémique » et une phase d'état au cours de laquelle les lésions secondaires apparaissent.

4.4.2.1. La phase initiale

Elle survient dans les heures qui suivent l'injection intraveineuse contaminant et associe différents symptômes:

- fièvre à 39° ou 40°C évoluant sur quelques jours
- frissons
- céphalées
- myalgies
- altération de l'état général avec asthénie intense
- troubles digestifs fréquents avec nausées et vomissements transitoires
- ictère

4.4.2.2. La phase d'état

La deuxième phase survient plusieurs jours, voire plusieurs semaines après l'injection. Elle se caractérise cliniquement par une atteinte cutanée, oculaire et ostéoarticulaire et à une moindre fréquence pleuropulmonaire.

L'atteinte cutanée survient habituellement un à quatre jours après la dernière injection de drogue. Il s'agit de nodules dermiques sensibles parfois associés à un érythème de surface et siégeant essentiellement dans les régions pileuses (cuir chevelu, aisselles, barbe, pubis). Ces nodules peuvent être accompagnés de pustules ou folliculites. Il existe souvent des adénopathies locorégionales.

Les localisations oculaires surviennent de trois à trente jours après l'injection. Tous les segments de l'œil peuvent être atteints: postérieur (choriorétinite), antérieur (uvéite antérieure) et, surtout moyen (hyalite). Les formes les plus graves peuvent évoluer vers la panophtalmie et aboutir à la perte de l'œil. L'atteinte est le plus souvent unilatérale.

Plus rarement, on observe des localisations ostéoarticulaires (spondylite, costochondrite, sacro-iléite, arthrite) et pleuropulmonaire (pleurésie, broncho-pneumopathie).

4.5. Cas particulier de la buprénorphine haut dosage

Dans ce chapitre, nous ne tiendrons compte que des complications d'origine infectieuse liées à l'injection intraveineuse de la buprénorphine haut dosage.

En effet, certains auteurs font état de complications non infectieuses en relation avec des injections intraveineuse telles que des hépatites aiguës et des pancréatites aiguës.(27-28-81)

Les atteintes cutanées sont de type abcès, d'infection des tissus mous et/ou de nécroses cutanées.(80-82-83-84-85-86-87-88-89)

Selon une enquête auprès d'usagers de drogues en structures d'accueil de première ligne, certains effets indésirables sont plus fréquents chez les injecteurs de buprénorphine haut dosage que chez les injecteurs d'autres substances.

Fréquence et odds ratio de problèmes liés à l'injection chez des personnes s'étant injectées au cours du mois écoulé selon l'injection ou non de BHD parmi les participants à l'enquête première ligne 2003.(53)

	Injecteur de BHD(n=194)	Non injecteur de BHD(n=207)	Odds ratio	Intervalle de confiance
abcès	31%	19%	1,9	1,2- 3,0
Difficultés à l'injection	68%	55%	1,7	1,1- 2,6
Veine bouchée				
Thrombose phlébite	42%	30%	1,7	1,1- 2,5
Gonflement mains ou avant-bras	44%	26%	2,3	1,5- 3,5
poussières	27%	22%	1,4	0,9- 2,1
hématome	44%	36%	1,4	0,9- 2,1

BHD:buprénorphine haut dosage

Certaines complications sont relatives à des atteintes à *Candida albicans*.

Il a été rapporté un certain nombre de candidoses disséminées (85-90-91) et d'endophtalmies (85-92-93-94). Des atteintes ostéo-articulaires à type de spondylodiscite et ostéoarthrite (85-95-96) et des localisations cérébrales (85) ont également été décrites.

A noter une publication faisant état d'une spondylodiscite à *Enterobacter cloacae*.(97-98)
Parmi les usagers de buprénorphine haut dosage, seuls 79% des personnes disposent d'un résultat de sérologie VIH, 77% de sérologie VHC et 69% de sérologie VHB.

Les taux de positivité déclarés sont de 11% pour le VIH, 49% pour le VHC et 6% pour le VHB.(52)

Aucune observation de complications pulmonaires (à type d'hypertension artérielle pulmonaire), et cardiaques (à type d'endocardite) n'ont été décrites, contrairement à ce qu'il existe avec d'autres produits illicites injectables.

D'un point de vue général, peu de publications font état de complications infectieuses chez les patients substitués par buprénorphine haut dosage liées à son mésusage. Ceci est vraisemblablement lié au fait que ces complications sont superposables à celles décrites chez les patients qui s'injectent d'autres drogues.

Les infections liées au mésusage de la buprénorphine haut dosage sont rarement anodines et nécessitent la plupart du temps une prise en charge hospitalière. Dans une étude, il a été noté que dans un groupe de 392 personnes s'injectant de la buprénorphine haut dosage, 163 (43%) ont été victimes de complications médicales entraînant pour 73 d'entre elles (44%) une hospitalisation (50).

5. OBSERVATIONS RECENCEES DANS LE SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES DU CHU DE NANCY

5.1. Objectifs

Analyse des complications infectieuses survenant chez les patients substitués par buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®).

5.2. Matériel et méthode

Etude rétrospective incluant les patients toxicomanes par buprénorphine haut dosage s'injectant, ou hautement suspects de s'injecter la buprénorphine haut dosage, hospitalisés pour pathologies infectieuses dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy.

La période de recueil des données s'étend de 1998 à 2003.

5.3. Résultats

5.3.1. Observations

5.3.1.1. Patient A

Madame C. L., âgée de 24 ans, hospitalisée pour la prise en charge post-réanimation d'une endocardite tricuspidiennne.

Antécédents:

- toxicomanie substituée par SUBUTEX® depuis 3 ans.
- hépatite C chronique.

Histoire de la maladie:

Depuis la mi-avril, la patiente présente une altération progressive de l'état général qui s'est aggravée brutalement fin mai. A cette occasion, a été découverte une endocardite tricuspидienne qui a nécessité une hospitalisation en réanimation médicale et un remplacement chirurgical de la valve en urgence. Au douzième jour après l'intervention, la patiente nous est transférée pour la suite de la prise en charge.

A l'admission, la patiente est apyrétique (température à 37°5), la fréquence cardiaque est à 110/mn, la tension artérielle est à 115/50.

Sur le plan clinique, la patiente est dans un état général médiocre, consciente et orientée. On note une pâleur cutanéomuqueuse marquée. Il n'existe pas de douleur thoracique. Les bruits du cœur sont réguliers, rapides. Il existe des oedèmes des membres inférieurs bilatéraux plus marqués à gauche en raison d'une phlébite de la fémorale commune gauche.

Sur le plan respiratoire, il existe une dyspnée de stade 3. L'auscultation pulmonaire retrouve des crépitations bilatéraux plus marqués à gauche qu'à droite. L'examen neurologique ne retrouve pas d'anomalies.

Du point de vue biologique, on note une anémie à 9,1 g/dl, une thrombopénie à 45 G/l, des globules blancs à 8,8 G/l. La protéine C réactive est augmentée à 140 mg/l. On ne note pas d'atteinte de la fonction rénale. Il existe une augmentation de la bilirubine directe à 12 mg/l.

L'antibiothérapie associe ORBENINE ® IV 12 g/ jour, TIBERAL ® IV 1,5 g/ jour, OFLOCET® per os 400 mg/ jour.

Devant la majoration progressive de la dyspnée, la patiente bénéficie d'une échographie cardiaque qui permet de mettre en évidence un épanchement péricardique estimé à 800 cc.

La patiente est transférée dans le service de chirurgie cardio-vasculaire afin de bénéficier d'une péricardotomie, puis elle est réhospitalisée dans le service de réanimation médicale.

Conclusion:

Endocardite tricuspidiennne à *Staphylococcus aureus méti-S* chez une patiente de 24 ans toxicomane IV, avec remplacement valvulaire chirurgical, compliqué d'une tamponnade.

5.3.1.2. Patient B

Mademoiselle V. T. , âgée de 31 ans , hospitalisée pour suspicion d'endocardite.

Antécédents:

- toxicomanie débutée en 1992 par speed, cocaïne et héroïne en cours de sevrage par SUBUTEX® 8mg/jour depuis 18 mois (poursuite injection IV).
- plusieurs fausses-couches non bilantées.
- érysipèle du membre inférieur droit en juin et juillet 1999 après injection de SUBUTEX®.

Histoire de la maladie:

Deux mois avant son hospitalisation, la patiente a présenté un tableau d'asthénie, de fièvre, de dyspnée, une toux grasse, des douleurs thoraciques et un amaigrissement pour lequel elle n'a pas cherché un avis médical.

Le 28 avril, elle s'est présentée chez son médecin pour une prescription de SUBUTEX® qui, à la vue du tableau clinique, a décidé de l'hospitaliser.

A l'entrée dans notre service, hyperthermie à 40°C , tension artérielle à 10/5, pouls à 100/mn, fréquence respiratoire à 28/mn , et une saturation à 94% en air ambiant. Elle présente une orthopnée sans cyanose. Il existe une pâleur cutanéomuqueuse. On note une adénopathie cervicale antérieure gauche mesurant 2 x 2 cm mobile et indolore.

L'auscultation cardiaque retrouve un rythme régulier avec présence d'un souffle systolique au foyer tricuspide 2/6.

L'auscultation pulmonaire a montré des crépitants au niveau des 2 bases. L'abdomen est souple sans hépatosplénomégalie et aucune lésion cutanée n'a été constatée.

Sur le plan biologique, la NFS montre une anémie à 6,2g/dl d'hémoglobine de type normochrome, normocytaire, des globules blancs à 12,1G/L dont 10,6G/L de polynucléaires neutrophiles, une thrombopénie à 72G/mm³ (la patiente a été transfusée avec 3 poches de concentrés globulaires). La ferritinémie est à 807ng/ml et la transferrinémie à 1,44g/l. Le fer est bas à 0,08mg/l. Sur le plan inflammatoire, la PCR est à 217 mg/l et la VS à 57 mm à la première heure.

Les sérologies *mycoplasmes*, *Coxiella Burnertii*, *Légionella pneumophilla*, VDRL-TPHA, VIH, hépatites A et C sont négatives.

Les hémocultures reviennent positives à *Staphylococcus méti-S* et à *Enterococcus Faecalis*. Les compléments C3, C4, CH50 sont normaux, les Ac anticardiolipines et antiphospholipides sont négatifs.

L'échographie cardiaque montre une végétation de 20 x 17 mm sur la face auriculaire du feuillet externe de la tricuspide avec un discret épanchement péricardique (la patiente a refusé l'échographie trans-oesophagienne).

La radiographie pulmonaire montre plusieurs opacités dans les deux champs pulmonaires évoquant des embolies septiques.

Le diagnostic d'endocardite associée à des embolies septiques pulmonaires a été posé et un traitement par AUGMENTIN® et NETROMYCINE® est débuté.

La patiente est devenue apyrétique seulement au bout de 15 jours d'antibiotiques et la décision de continuer AUGMENTIN® pendant 6 semaines a été prise.

Au bout d'un mois de traitement, une amélioration clinique-biologique a été constatée permettant la sortie de la patiente le 25 mai.

L'échographie de contrôle du 5 juin, montre la persistance de la végétation appendue à la valve tricuspide (15 x 16 mm).

Traitement de sortie :

- AUGMENTIN® 1g x 3/j pendant encore 3 semaines.
- SUBUTEX® 8mg/j.

Conclusion:

Endocardite tricuspidiennne à *Staphylococcus méti-S* et *Enterococcus faecalis* avec embolies septiques pulmonaires chez une femme de 31 ans toxicomane substituée par SUBUTEX® avec conduite injective. Evolution favorable sous bi-antibiothérapie par AUGMENTIN®et NETROMYCINE®.

5.3.1.3. Patient C

Monsieur D. M., âgé de 28 ans, hospitalisé pour une endocardite tricuspidiennne à *Staphylococcus aureus méti-S* dans un contexte de toxicomanie.

Antécédents:

- tabagisme évalué à 15 paquets-année.
- toxicomanie à l'héroïne et à la cocaïne stoppée il y a 3 ans, traitement récent par SUBUTEX®.

Histoire de la maladie:

Le patient est initialement hospitalisé à Forbach pour altération de l'état général et fièvre . Les explorations s'orientent rapidement vers une endocardite tricuspidiennne.

Les hémocultures isolent *Staphylococcus aureus méti-S*.

Une antibiothérapie associant ORBENINE® + NETROMYCINE® puis TARGOCID® + NETROMYCINE® est débutée et le patient nous est ensuite adressé.

L'évolution au service a été marquée par la régression lente du syndrome infectieux.

La lésion valvulaire persistant, sans modification malgré l'antibiothérapie intraveineuse et s'étant compliquée d'embolie septique pulmonaire, le patient a bénéficié d'un remplacement tricuspideen par valve Carpentier-Edwards n°33 sur pledget ventriculaire.

Le patient était secondairement hospitalisé en TD6, l'antibiothérapie était modifiée en raison d'un fébricule et d'un écoulement purulent pré-thragien gauche par TARGOCID® + TIENAM® + TRIFLUCAN®.

L'évolution est favorable, avec un patient apyrétique et des paramètres inflammatoires biologiques en nette amélioration (protéine C réactive à 14 mg/l), le relais par voie orale a pu être effectué par PYOSTACINE® + RIFADINE® à poursuivre pour une durée de 40 jours post-opératoire.

La culture des valves revient positive à *Staphylococcus aureus méti-S* et *Enterococcus faecium*

Le bilan a permis par ailleurs de montrer la présence d'une sérologie positive pour le virus de l'hépatite C avec ARN circulant, justifiant le respect de la prévention des accidents par exposition au sang.

Traitement de sortie:

- PYOSTACINE® 500: 2 - 2 - 2
- RIFADINE® 300 : 2 - 0 - 2
- TRANXENE® 10 : ½ - 0 - ½
- MOPRAL® 20 : 1/ jour
- ROHYPNOL®: 2mg le soir
- ANTALVIC® si douleurs: jusqu'à 4/jour
- PREVISCAN® : 1 + ¼
- ASPEGIC® 160 : 1/ jour

Conclusion:

Endocardite tricuspidiennne à *Staphylococcus aureus méti-S* avec embolie pulmonaire septique d'évolution favorable sous antibiothérapie et remplacement valvulaire par bio-prothèse chez un patient toxicomane de 28 ans. Hépatite chronique virale C avec ARN positif.

5.3.1.4. Patient D

Monsieur B.E., âgé de 25 ans, hospitalisé pour poursuite de la prise en charge thérapeutique d'une endocardite tricuspidienne sur valve native à *Staphylococcus aureus méti-S*.

Antécédents:

- toxicomanie à l'héroïne débutée à l'âge de 21 ans arrêtée actuellement.
- septicémie après injection d'eau en IV pendant le sevrage de sa toxicomanie sous SUBUTEX®.

Histoire de la maladie:

Le 12 septembre 1999, Monsieur B. est hospitalisé à Saint-Dié pour un syndrome infectieux. Le bilan retrouve une septicémie à *Staphylococcus aureus méti-S*. Une antibiothérapie associant ORBENINE® et AMIKLIN® est alors immédiatement instituée.

Une ETO à la recherche d'une probable endocardite révèle plusieurs végétations sur la valve tricuspidienne associées à une fuite.

Le 17 septembre, il est transféré dans le Service de Maladies Infectieuses et de Réanimation Neurorespiratoire. Face à la présence d'emboles septiques pulmonaires bilatéraux et d'emboles spléniques ainsi qu'en raison de la présence d'une fuite importante au niveau de la valve tricuspidienne, un remplacement valvulaire est réalisé le 27 septembre 1999 (bio-prothèse de Carpentier n°31 au foyer tricuspidien).

La culture de la valve tricuspidienne révèle une colonisation à *Staphylococcus aureus méti-S*. Les suites opératoires sont simples et Monsieur B. est transféré dans notre service le 1^{er} octobre.

Lors de son entrée dans notre service, le patient est en bon état général; il présente une hyperthermie à 38,2°C, une TA à 14/9, des pulsations à 93/mn.

L'examen cardiaque révèle des bruits du cœur réguliers mais avec une légère tachycardie; il n'existe aucun souffle à l'auscultation. D'un point de vue pulmonaire, on note une dyspnée de stade 4; il n'existe pas de toux, ni d'expectoration et l'auscultation est sans anomalie. Le reste de l'examen est sans particularité.

Le bilan biologique retrouve à la NFS une anémie à 9,5 g/dl d'hémoglobine normochrome normocytaire, des plaquettes à 311 G/l, des globules blancs à 7,58 G/l. Il persiste un syndrome inflammatoire avec une protéine C à 56,5 mg/l et une vitesse de sédimentation à 84/104. Le ionogramme sanguin est normal avec une fonction rénale conservée ; le bilan hépatique montre une augmentation isolée des gamma GT à 90 UI/l.

Les hémocultures sont négatives. L'ECBU est stérile. La sérologie *Mycoplasma pneumoniae* est positive en Ig à 1/160 avec absence d'IgM. Les sérologies d'aspergillose et de candidose sont négatives.

L'antibiothérapie est modifiée par ORBENINE® 12g/ j + RIFADINE® 1200 mg/ j par voie IV.

Une échographie cardiaque de contrôle réalisée le 21 octobre révèle un ventricule gauche non dilaté avec une fraction d'éjection ventriculaire conservée et estimée à 60%. Il existe une petite fuite mitrale et aortique. On note un bon fonctionnement de la bio-prothèse et un péricarde sec.

D'un point de vue pulmonaire, et compte tenu des nombreux embolies septiques bilatéraux, un scanner effectué le 26 octobre montre une régression complète des embolies septiques de localisation pulmonaire.

En cours d'hospitalisation, face à la persistance d'un syndrome inflammatoire modéré et la présence d'une inflammation en regard de la voie veineuse centrale en position jugulaire, un relais de l'antibiothérapie per os est décidé le 14 octobre par PYOSTACINE® et FUCIDINE® pour un total de 6 semaines

Traitement de sortie:

- MOPRAL® 20 : 0 - 0 - 1
- CALCIPARINE® : 0,5 x 3 jusqu'à efficacité du SINTROM® introduit le jour de sa sortie à raison d'½ cp le soir sous contrôle de l'INR toutes les 48 heures.
- STILNOX®: 0 - 0 - 0 - 1

Conclusion:

Endocardite tricuspidiennne sur valve native à *Staphylococcus aureus méti-S* chez un patient de 25 ans toxicomane substitué avec poursuite de conduites injectives. Nécessité d'un remplacement valvulaire par bio-prothèse de Carpentier. Evolution favorable sous antibiothérapie associant RIFADINE® et ORBENINE®, puis relais per os par FUCIDINE® et PYOSTACINE® pour une durée totale de 6 semaines.

5.3.1.5. Patient E

Monsieur T.D., âgé de 31 ans hospitalisé pour hyperthermie.

Antécédents:

- hépatite C positive.
- toxicomanie débutée en 1992 substituée par SUBUTEX® , il y a 11 mois.

Histoire de la maladie:

Le 20 juillet, le patient présente une hyperthermie accompagnée de céphalées et de myalgies. Devant la persistance de la symptomatologie évoluant depuis 5 jours malgré un traitement antipyrétique et l'altération franche de l'état général, une hospitalisation est décidée pour bilan plus complet.

A son arrivée dans notre service, le patient est conscient et orienté. Sa température est à 38,5°C, il a perdu 5 kg en 4 jours (poids à 55 kg , taille 1,78 m). L'auscultation cardio-pulmonaire est sans particularité. Il n'y a pas de symptomatologie digestive, ni urinaire. L'examen ORL est normal. Sur le plan neurologique, il n'y a aucun déficit sensitivo-moteur, pas de syndrome méningé.

Sur le plan biologique, la NFS retrouve une hyper-leucocytose à 12 200/mm³ dont 9990 polynucléaires neutrophyles, une hémoglobine à 14,3 g/l et 109 000 plaquettes/mm³. Le bilan inflammatoire montre une VS à 21/46 et une protéine C réactive à 205,9 mg/l. Le bilan hydro-électrolytique montre une fonction rénale conservée (urée à 0,3 g/l et créatinine à 9 mg/l), un bilan hépatique perturbé avec des TGO à 69 UI/l, des TGP à 49 UI/l et des phosphatases alcalines à 416 UI/l.

Les hémocultures reviennent positives *Staphylococcus aureus méti-S*.

La radiographie pulmonaire est sans particularité.

Une échographie trans-thoracique met en évidence une endocardite tricuspidiennne typique avec une végétation appendue sur la face auriculaire de la valve tricuspide de 10 mm.

Une échographie trans-oesophagienne montre une bonne fonction ventriculaire gauche, des cavités droites dilatées, une grosse végétation unique appendue sur la face auriculaire d'une des valvules dont la longueur totale fait environ 30 mm avec une importante fuite.

Une antibiothérapie IV par ORBENINE® + NETROMYCINE® est mise en route puis secondairement ORBENINE® + FOSFOMYCINE®. Un relais per os par RIFADINE® et MYNOCINE® a été pris le 2 septembre, traitement à poursuivre pendant encore 3 semaines.

Au cours de l'hospitalisation, des contrôles réguliers par ETT et ETO ont été réalisés qui mettent en évidence une diminution de la taille de la végétation.

Cette diminution de taille est, entre autre, due a des embolies septiques envoyés dans la circulation pulmonaire responsable de tableaux d'embolies pulmonaires à répétition lors de l'hospitalisation.

Le dernier contrôle échographique montre une diminution de la végétation tricuspidiennne dont le diamètre maximal est de l'ordre de 14 mm. Un contrôle échographique cardiaque est prévu le 10 septembre.

L'évolution sous antibiothérapie est favorable avec apyrexie; régression du syndrome inflammatoire, avec le 6 septembre, une PCR < à 5 mg/l et une NFS strictement normale.

Traitement de sortie:

- MYNOCINE® 100: 0 - 0 - 2
- RIFADINE® 300: 2 - 0 - 2
- KARDEGIC® 75: 0 - 1 - 0
- LEXOMIL® ½ le soir
- TOPALGIC® : 6 / jour
- SUBUTEX® 2 mg: 0 - 0 - 2

Conclusion:

Endocardite tricuspidiennne à *Staphylococcus aureus méti-S* d'évolution favorable sous antibiothérapie chez un patient toxicomane de 31 ans substitué par SUBUTEX®.

5.3.1.6. Patient F

Madame A.I. âgée de 31 ans , hospitalisée pour asthénie fébrile.

Antécédents:

- toxicomanie intraveineuse sous traitement substitutif par SUBUTEX® , qu'il lui arrive de s'injecter régulièrement.

Histoire de la maladie:

Depuis le 17 décembre, la patiente ressent une gêne au niveau du pli de l'aîne droite entraînant une boiterie à la marche de plus en plus invalidante. Elle consulte le service d'accueil des Urgences de l'Hôpital Central où une hyperthermie est découverte.

A l'entrée dans notre service, la patiente est très asthénique, hyperthermie à 41°C.Elle se plaint d'une douleur localisée au creux inguinal droit d'allure mécanique, sans aucune irradiation. Les mobilisations, actives et passives, de la hanche droite sont indolores, les réflexes ostéo-tendineux sont présents, il n'y a pas de signes de Laségue et la percussion des épineuses est normale.

L'auscultation cardiaque met en évidence un souffle systolique au foyer tricuspide d'intensité 4/6, sans signe d'insuffisance cardiaque associée.

Sur le plan pulmonaire, il existe une toux grasse sans expectoration .A l'auscultation, il y a de nombreux râles bronchiques bilatéraux sans foyer auscultatoire.

Enfin, on note des adénopathies inguinales bilatérales infra-centimétriques; l'abdomen est souple, indolore, sans hépatosplénomégalie.

L'échographie cardiaque trans-thoracique et trans-oesophagienne réalisées dans le contexte d'un souffle cardiaque fébrile chez une patiente toxicomane montre la présence d'une végétation tricuspидienne de taille moyenne entre 5 et 10 mm, avec une petite fuite. Les valves mitrale et aortique sont normales et indemnes de fuites.

Parallèlement, sur le plan micro biologique, trois hémocultures isolent un *Staphylococcus aureus* méti-S.

Les recherches de localisations secondaires septiques montrent de multiples embolies bilatérales pulmonaires.

L'échographie abdominale est normale.

En ce qui concerne les explorations rhumatologiques, les radiographies du bassin et de la hanche droite sont normales. La scintigraphie osseuse au technécium retrouve deux anomalies de fixation, l'une au niveau de la cheville droite et l'autre au niveau du pubis. Ces deux hyper fixations d'intensité semblable sont séquellaires de traumatismes semi-récents.

Par ailleurs, les sérologies VIH et VHC sont négatives.

Une antibiothérapie par ORBENINE® + NETROMYCINE®, puis ORBENINE® + RIFAMPICINE® est instaurée.

L'évolution sous traitement est favorable avec obtention d'une apyrexie et disparition du syndrome inflammatoire.

Les contrôles échocardiographiques montrent une diminution de la taille de la végétation et une persistance de la fuite tricuspидienne.

En raison de la persistance de la végétation après un mois de traitement par ORBENINE® + RIFAMPICINE® et l'apparition d'une leuconeutropénie iatrogène, l'antibiothérapie est modifiée par PEFLACINE® + RIFAMPICINE®.

Sur le plan rhumatologique, disparition de la douleur du pli inguinal droit avec le repos, argument supplémentaire pour penser qu'il s'agissait d'une douleur post-traumatique.

Traitement de sortie:

- RIFADINE® 300: 2 - 0 - 2
- PEFLACINE® 400: 1 - 0 - 1
- TARDYFERON®: 1 - 0 - 0
- ASPEGIC® 160: 0 - 1 - 0
- SUBUTEX® 2 mg : 3 - 0 - 0

Conclusion:

Endocardite sur valve native tricuspidiennne à *Staphylococcus aureus méti-S* chez une patiente toxicomane de 31 ans, avec localisations septiques pulmonaires secondaires.

5.3.1.7. Patient G

Madame H. C., âgée de 25 ans, hospitalisée pour la prise en charge d'une endocardite aortique à *Staphylococcus aureus méti-S* avec localisation secondaire aux niveau neuro-méningé, hépatique, splénique et rénal.

Antécédents:

- toxicomanie IV à l'héroïne et au SUBUTEX®.
- syndrome dépressif majeur avec plusieurs tentatives d'autolyses.

Histoire de la maladie:

La maladie débute le 27 février avec un épisode de confusion fébrile évoluant vers un coma agité, motivant un transfert en réanimation à Thionville. Un scanner cérébral réalisé avec injection de produits de contraste met en évidence une hypodensité frontale droite, d'allure séquellaire.

La ponction lombaire retrouve 900 cellules, à prédominance de polynucléaires, sans germe visible à l'examen direct.

Une échographie trans-oesophagienne visualise une bicuspidie aortique avec volumineuses végétations sur la valve aortique, responsable d'une fuite modérée avec respect de la fonction ventriculaire gauche.

Dans ce contexte d'endocardite concomitante d'une méningite purulente, la patiente est adressée en réanimation médicale à l'hôpital de Brabois où un traitement antibiotique par CLAFORAN®, VANCOCINE®, FOSFOMYCINE® est débuté.

La bactériologie réalisée au niveau du liquide céphalo-rachidien, et les hémocultures retrouvent un *Staphylococcus aureus méti-S*, l'antibiothérapie est alors élargie avec mise en place de AXEPIM® et OFLOCET®. La RIFAMPICINE® est maintenue.

Du point de vue biologique, il existe une anémie normochrome modérée à 10,7 g/dl, une thrombocytose à 148 G/l, une leucocytose à 18,6 G/l dont 16,1 G/l de polynucléaires neutrophiles. Il existe un syndrome inflammatoire avec un fibrinogène à 6 g/l, une VS à 77 mm à la première heure, une protéine C réactive à 224,8 mg/l.

Les sérologies VIH, hépatites B et C sont négatives.

L'ECBU est stérile.

Le 4 mars, un scanner abdominal met en évidence des lésions ischémiques disséminées par probable projection d'embolies septiques au niveau hépatique, splénique et rénal.

Le scanner cérébral met en évidence des signes de méningite.

Le 6 mars, la patiente est prise en charge chirurgicalement avec remplacement valvulaire aortique par une valve mitrale de type ATS n°21 et poursuite d'une antibiothérapie associant ORBENINE® + OFLOCET®.

La culture sur la valve cardiaque aortique revient positive à *Staphylococcus aureus méti-S*.

Le suivi échographique permet de mettre en évidence un épanchement péri-cardiaque modéré ainsi qu'une image de faux anévrisme au niveau des sinus de Valsalva. Une angioIRM thoracique avec reconstruction 3D est réalisée dans l'éventualité d'une intervention chirurgicale.

L'antibiothérapie par ORBENINE® + OFLOCET® est poursuivie pour un total de 8 semaines de traitement IV après chirurgie.

Traitement de sortie:

- COUMADINE® 10 mg/jour
- SELOKEN® 100: 1 cp matin et soir
- DIFFU K® : 1 cp matin et soir
- SPECIAFOLDINE®: 1 - 1 - 1
- FUMAFER®: 1 cp matin et soir.

Conclusion:

Endocardite aortique à *Staphylococcus aureus méti-S* avec localisations secondaires neuro-méningée, hépatique, splénique et rénale , d'évolution favorable sous traitement antibiotique IV après remplacement valvulaire chez une patiente toxicomane de 25 ans avec conduites injectives sous SUBUTEX®.

5.3.1.8. Patient H

Madame E. S., âgée de 29 ans, hospitalisée dans le Service de Maladies Infectieuses pour endocardite infectieuse.

Antécédents:

- hépatite C.
- asthme dans l'enfance.
- toxicomanie IV avec substitution récente par SUBUTEX®.
- allergie à la JOSACINE®.

Histoire de la maladie:

La maladie commence début février avec un épisode de bronchite. Devant l'apparition d'un syndrome fébrile et une altération de l'état général, elle est hospitalisée à l'hôpital Bonsecours de Metz où est mis en évidence une pneumopathie bilatérale abcédée.

Secondairement, un syndrome confusionnel associé à une détresse respiratoire nécessite son transfert en réanimation médicale au CHU de Nancy.

L'échographie cardiaque met en évidence une endocardite tricuspidiennne nécessitant un remplacement valvulaire.

Dans le même temps, une antibiothérapie associant TAZOCILLINE®, TRIFLUCAN®, RIFADINE®, VANCOMYCINE® est mise en place.

Les hémocultures et la culture de la valve tricuspidiennne permettent la mise en évidence d'un *Staphylococcus aureus* méti-S.

Un scanner cérébral et un scanner thoraco-abdominal permettent d'éliminer d'autres projections infectieuses.

Après amélioration de l'état général, la patiente est transférée dans le Service de Maladies Infectieuses où l'antibiothérapie est alors modifiée aux vues des résultats bactériologiques par TIENAM® (1 g x 4 par 24 heures IV), VANCOCINE® (1 g x 2 par 24 heures IV).

Après amélioration de l'état radio-clinique et biologique, l'antibiothérapie est arrêtée à J33.

Traitement de sortie:

- CALCIPARINE® 0,75ml: 2 injections par jour
- le traitement AVK n'a pas été mis en place, étant donné l'impossibilité de surveiller l'INR chez une patiente anciennement toxicomane, avec abord veineux périphérique difficile.

Conclusion:

Endocardite tricuspidiennne à *Staphylococcus aureus méti-S* avec abcès pulmonaire chez une toxicomane de 29 ans.

5.3.1.9. Patient I

Mademoiselle S.M., âgée de 21 ans, hospitalisée pour la prise en charge d'abcès cutanés au niveau des cuisses suite à l'injection de SUBUTEX®.

Antécédents:

- toxicomanie à l'héroïne, LSD et cocaïne depuis l'âge de treize ans, sous SUBUTEX® depuis 6 ans avec reprise des injections d'héroïne depuis un mois.
- autolyses par phlébotomie.
- alcool-tabagisme (20 PA).

Histoire de la maladie:

La patiente est initialement adressée le 14 octobre au Centre Hospitalier de Toul pour intoxication médicamenteuse volontaire (24 cp de DAFALGAN®, une boîte de ZITROMAX®, une boîte de ZYRTEC®, une boîte de VISCERALGINE®).

L'évolution clinique est favorable mais devant l'apparition d'un syndrome de manque, la patiente est adressée le lendemain au Service des Urgences de l'Hôpital Central.

Finalement, la patiente nous est adressée dans le service pour prise en charge d'abcès cutanés au niveau des cuisses.

A l'entrée dans le service, la patiente est fébrile à 38°C.

L'examen cardio-pulmonaire est normal.

L'examen cutané retrouve au niveau des cuisses, un abcès à gauche et deux abcès à droite en cours de collection.

Au niveau biologique, la NFS montre une discrète anémie à 11,2 g/dl, des plaquettes à 225 000 et une discrète hyperleucocytose à 10 500 globules blancs. La PCR est à 12mg/l. Le ionogramme est normal, le bilan hépatique est sans particularité.

Un traitement oral par PYOSTACINE® 1g x 3/jour est débuté.

Les hémocultures sont négatives et le prélèvement cutané est positif à *Staphylocoque à coagulase négative méti-S*.

La sérologie VIH est négative; la patiente est vaccinée contre l'hépatite B. Par contre, l'hépatite C revient positive avec une charge virale négative.

Une échocardiographie est réalisée et ne retrouve aucun signe d'endocardite.

L'évolution est marquée par l'obtention de l'apyrexie et une bonne évolution locale des abcès. Biologiquement, l'hyperleucocytose se corrige ainsi que la PCR.

Au cours de l'hospitalisation, nous avons réalisé un test de grossesse revenu positif avec une échographie retrouvant une grossesse évolutive.

Par ailleurs, au cours de l'hospitalisation, Mlle M. a été vue par le psychiatre afin de débiter un traitement par méthadone.

Traitement de sortie:

- METHADONE 60 mg par jour
- TERCIAN® 25 mg : 1 cp 4 x par jour

Conclusion:

Abcès cutanés secondaires à des injections de SUBUTEX® d'évolution favorable sous PYOSTACINE® 1 gr 3x par jour chez une patiente de 21 ans.

Grossesse évolutive avec IVG.

Hépatite C positive non active.

5.3.1.10. Patient J

Madame M. P., âgée de 34 ans, hospitalisée pour la prise en charge de 3 abcès du bras et de l'avant-bras gauche.

Antécédents:

- toxicomanie intraveineuse substituée par SUBUTEX® avec injection de celui-ci.
- hépatite C.
- pyélonéphrite droite en 1998.
- tabagisme 16 paquets-années.

Histoire de la maladie:

Patiente s'injectant régulièrement par voie intra-veineuse du SUBUTEX® avec de nombreux abcès séquellaires et surtout 3 abcès au niveau du bras et de l'avant bras gauche; un mesurant 7 x 5 cm au niveau de la face dorsale du 1/3 supérieur de l'avant-bras gauche; un de 4,5 cm en regard du 1/3 distal du bras gauche et un de 4 x 3 cm au niveau du 1/3 moyen de la face externe du bras gauche.

Sur le plan de l'examen clinique, la patiente est bien orientée avec bon état général. La tension artérielle est de 10/6, apyrétique. On ne retrouve pas d'adénopathies loco-régionales.

Sur le plan biologique, la NFS retrouve 8G/l de globules blancs dont 58% de polynucléaires neutrophiles. On note une anémie microcytaire hypochrome à 9g/dl d'origine inflammatoire, des plaquettes à 400G/l.

Sur le plan inflammatoire, la VS est à 35 mm à la première heure, la PCR est à 27mg/l.

Sur le plan hépatique, le bilan est strictement normal.

L'électrocardiogramme et la radiographie pulmonaire sont normaux .

Sur le plan bactériologique, les prélèvements cutanés retrouvent la présence de *Staphylococcus aureus méti-S* et *Klebsiella pneumoniae*.

Une bi-antibiothérapie par voie intra-veineuse associant ORBENINE® (9g/24 H) et NETROMYCINE® (300mg/24H) est instaurée pendant 72 heures avec relais per os par PYOSTACINE® (3 g/24 H) compte tenu de l'obtention rapide de l'apyrexie au bout de 48 heures pour une durée totale de 15 jours .

Traitement de sortie:

- PYOSTACINE® 500mg : 2 - 2 - 2
- TOPALGIC® 50 mg: 1 gélule toutes les 6 heures
- SUBUTEX® : 9,4 mg/j

Conclusion:

Abcès multiples à *Staphylococcus aureus méti-S* chez une patiente toxicomane substituée par SUBUTEX® avec poursuite des conduites injectives. Evolution favorable sous ORBENINE® + NETROMYCINE® IV puis PYOSTACINE® per os.

5.3.1.11. Patient K

Monsieur M. L. hospitalisé pour prise en charge d'abcès cutanés multiples surinfectés.

Antécédents:

- toxicomanie intraveineuse à l'héroïne substitué depuis 15 jours par SUBUTEX® 12mg/j.

Histoire de la maladie:

Adressé par son médecin traitant devant l'apparition d'abcès cutanés disséminés avec syndrome fébrile dans les suites d'une prise en charge initiale d'un abcès cutané au niveau d'un site d'injection du bras gauche ayant nécessité un traitement antibiotique par AUGMENTIN® per os pendant une durée de 10 jours.

A l'entrée dans notre service, l'examen clinique retrouve un patient apyrétique, en bon état général. Le pouls est à 106/mn et la tension artérielle à 15/8.

L'examen clinique est sans particularité, hormis l'existence d'abcès cutanés au niveau d'un site d'injection du pli du coude gauche, de la main droite et gauche, et du pied droit, associés à des oedèmes douloureux des membres.

Du point de vue biologique, la NFS retrouve une hémoglobine à 15g/dl pour un taux de leucocytes et de plaquettes dans les limites de la normale. La CRASE est normale. La PCR est à 17 mg/l et la VS à la première heure est à 39mm. Le ionogramme, bilan hépatique et bilan rénal sont normaux.

Du point de vue bactériologique, différents prélèvements cutanés ont été effectués au niveau des sites infectés et ceux-ci mettent en évidence la présence d'un *Staphylococcus aureus méti-S* et *Staphylococcus coagulase négative méti-S*.

Les sérologies VIH, hépatites A, B et C sont négatives.

Le bilan para-clinique a été complété par la réalisation d'un cliché thoracique qui n'a pas mis en évidence d'anomalies et par la réalisation d'un électrocardiogramme retrouvant un rythme sinusal régulier à 70/mn.

Une échographie doppler veineuse des membres supérieurs a été réalisée et n'a pas mis en évidence de thromboses veineuses profondes autant à droite qu'à gauche.

L'évolution clinique a été favorable suite à la poursuite du traitement antibiotique par AUGMENTIN® IV 1g x 3 par jour, puis PYOSTACINE® 6 g/jour, en association avec des soins locaux à la BISEPTINE®, et l'instauration d'un AINS.

Traitement de sortie:

- PYOSTACINE ® 500: 2 - 2 - 2 pendant 7 jours
- BI-PROFENID® : 1 - 0 - 1
- SUBUTEX® 6 mg: 1 - 0 - 1
- TRANXENE 50mg : 1 comprimé au coucher
- soins locaux avec réalisation de pansements à la BISEPTINE® 1 fois par jour

Conclusion:

Patient âgé de 27 ans toxicomane intraveineux sous traitement par SUBUTEX® présentant des abcès cutanés d'évolution favorable sous traitements antibiotiques et soins locaux.

5.3.1.12. Patient L

Monsieur H. F., âgé de 40 ans, hospitalisé pour prise en charge d'un abcès de la cuisse droite suite à une injection de SUBUTEX®.

Antécédents:

- séropositivité pour le VIH connue depuis 1986, traitée par VIRAMUNE® et COMBIVIR®.
- hépatites B et C chroniques.
- pneumopathie à pneumocoques en 1997.
- toxicomanie ancienne sous SUBUTEX®.
- tabagisme chronique.

Histoire de la maladie:

Suite à une injection de SUBUTEX® dans la cuisse droite, le patient a présenté une inflammation locale avec douleurs croissantes. Il est alors admis dans notre service après avoir été examiné en consultation.

A son entrée, Monsieur H. est fébrile à 38°C et en bon état général. L'examen retrouve, au niveau de la cuisse droite, un œdème inflammatoire avec abcès en cours de formation sans écoulement. Le reste de l'examen est normal, en particulier, il n'y a pas d'autre point d'appel infectieux et l'auscultation cardiaque ne retrouve pas de souffle.

Au plan biologique, la NFS montre une anémie normocytaire à 11,3 g/dl d'hémoglobine, une hyper leucocytose à 13 100 globules blancs dont 85% de PNN, 185 G/l de plaquettes et la PCR est à 134 mg/l. Le bilan ionique est normal, CPK augmentés à 264 UI/l. Le bilan immunologique montre des CD4 à 359/mm³ et une charge virale plasmatique indétectable.

Les hémocultures sont négatives.

Un traitement par PYOSTACINE® 1 g x 3/ jour per os est débuté, associé à une mise à plat chirurgicale de l'abcès.

Un écho-doppler veineux est également réalisé et montre une thrombose de la saphène interne droite remontant jusqu'à la crosse. Un traitement par HBPM est donc débuté.

L'évolution est marquée par le retour à l'apyrexie, la diminution des douleurs et des signes locaux; biologiquement, l'hyperleucocytose se corrige et la PCR du 8 octobre est à 83 mg/l.

Traitement de sortie:

- PYOSTACINE® 500: 2 - 2 - 2 pendant 7 jours
- INNOHEP® : 0,8 sous-cutané par jour pendant 10 jours
- réfection du pansement (protocole BETADINE®) pendant 10 jours.

Conclusion:

Abcès de la cuisse droite suite à une injection de SUBUTEX® chez un patient de 40 ans avec une bonne évolution après mise à plat chirurgicale et traitement antibiotique.

5.3.1.13. Patient M

Monsieur K. P., âgé de 23 ans, hospitalisé pour prise en charge thérapeutique de collections abcédées des deux membres supérieurs et du membre inférieur gauche.

Antécédents:

- surdité droite à la naissance.
- toxicomanie IV actuellement substituée par SUBUTEX® et sevrage d'après ses dires (?).
- problème d'abcédation de l'avant-bras droit avec traitement chirurgical.

Histoire de la maladie:

A l'entrée dans le service, Monsieur K. est fébrile à 38°C, avec une hémodynamique stable. L'état général est conservé. On retrouve une volumineuse collection abcédée, inflammatoire et fluctuante de l'avant-bras gauche avec un petit abcès nodulaire de l'avant-bras droit et une cheville gauche œdémateuse et inflammatoire. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

La ponction à l'aiguille suivie de la pression manuelle de la collection abcédée de l'avant-bras gauche et de la cheville gauche va ramener un pus franc vert foncé, abondant, nauséabond.

L'hémogramme retrouve une hyperleucocytose à 12 000 globules blancs dont 75% de polynucléaires neutrophiles. L'hémostase est normale et le fibrinogène à 7 g/l. La VS est à 30 mm à la première heure et la protéine C réactive à 150 mg/l. Le bilan ionique, rénal et hépatique est normal.

Les sérologies VIH, VHA, VHB et VHC sont négatives

L'examen bactériologique du pus va isoler *Enterbacter aerogenes* sans bêtalactamase à spectre étendu.

La prise en charge thérapeutique va donc comporter l'introduction d'une antibiothérapie parentérale associant 12 g de TAZOCILLINE® à 450 mg de NETROMYCINE®.

L'amélioration clinique sera rapidement satisfaisante avec retour à l'apyrexie et disparition progressive des diverses collections abcédées. On constatera parallèlement une régression complète du syndrome inflammatoire et de l'hyperleucocytose permettant le relais per os par AUGMENTIN®.

Traitement de sortie:

- AUGMENTIN® 6 g/j à poursuivre encore 8 jours.

Conclusion:

Abcès cutanés multiples à *Enterobacter aerogenes* chez un patient toxicomane de 23 ans.

5.3.1.14. Patient N

Monsieur C. A., âgé de 23 ans, hospitalisé pour prise en charge d'un abcès de la cuisse et du pied droit.

Antécédents:

- traitement substitutif par SUBUTEX® 12 mg/jour.
- fracture de fémur droit en 1995.
- hépatite C post-transfusionnelle en 1995.
- pneumopathie gauche en 2000.
- tabagisme évalué à un paquet par jour.

Histoire de la maladie:

Trois semaines avant l'hospitalisation, le patient se rappelle s'être injecté 4 mg de SUBUTEX® dans la cuisse et le pied droit. Progressivement, sont apparues une inflammation et une tuméfaction avec abcédation au niveau de la cuisse.

A l'entrée dans le service, la température est à 37,4°C, la tension artérielle est à 12,5/7,5, la fréquence cardiaque à 80/mn. Au niveau cardio-vasculaire, les bruits du cœur sont réguliers. Il existe un œdème du membre inférieur droit.

Sur le plan respiratoire, on note une toux grasse ancienne sans dyspnée. L'auscultation pulmonaire est normale. L'abdomen est souple et indolore à la palpation mais il existe une hépatomégalie à 2 travers de doigt. La palpation des aires ganglionnaires retrouve des adénopathies inguinales droites.

L'examen cutané met en évidence un abcès du tiers inférieur de la face antérieure de la cuisse droite, ainsi qu'un abcès du cou-de-pied droit.

Sur le plan biologique, l'hémogramme retrouve une hémoglobine à 11,7 g/dl, des leucocytes à 10 200/mm³ et des plaquettes à 313 000. Le ionogramme sanguin est normal, fer bas à 0,33 mg/l, gamma GT légèrement augmentées à 61 U/l. La protéine C réactive est à 68,2 mg/l et la VS est à 38 mm à la première heure.

Sur le plan micro-biologique, le prélèvement cutané de la cuisse droite met en évidence la présence de *Staphylococcus coagulase négative méti-S* et le prélèvement au niveau cutané du pied droit met en évidence la présence d'*Enterococcus*.

La sérologie d'hépatite C confirme la présence d'anticorps anti-VHC; par contre, les sérologies hépatite B et A sont négatives ainsi que les sérologies VIH 1 et 2.

Un traitement antibiotique per os est donc débuté comprenant PYOSTACINE® 500 et RIFADINE® 300, associé à un traitement antalgique. Un traitement local par lavage et méchage à la CHLOREXIDINE® est réalisé.

L'évolution sur le plan local a été rapidement favorable avec régression des signes inflammatoires et cicatrisation progressive.

Traitement de sortie:

- PYOSTACINE® 500: 3 fois 2 cp par jour
- RIFADINE® 300: 2 cp matin et soir à poursuivre jusqu'au 18 mai
- DAFALGAN® 500: 2 cp si douleurs (maximum 8/jour)
- STILNOX®: 2 cp le soir
- CHLOREXIDINE®: 1 flacon
- Compresses stériles 10 x 10
- URGODERM® 10 cm

Conclusion:

Abcès de la cuisse droite et du pied droit secondaires à l'injection de SUBUTEX® chez un patient de 23 ans. Evolution favorable sous traitement antibiotique associé à un traitement local.

5.3.1.15. Patient O

Monsieur R. M., âgé de 39 ans, hospitalisé pour la prise en charge d'une veinite de la face antérieure du bras droit.

Antécédents:

- toxicomanie substituée par SUBUTEX®.
- VIH positif connu depuis octobre 1988, classe B1 de la classification CDC 93.
- sérologie toxoplasmose positive, CMV positive, hépatites B et C positives.
- polyadénopathie chronique.
- candidose buccale en lien avec le VIH.
- diabète insulino-dépendant depuis 1982.

Histoire de la maladie:

Après une injection de SUBUTEX® IV la veille, apparition le 7 janvier d'un abcès au niveau du point de ponction associé à une traînée de veinite au niveau du coude droit.

L'examen clinique, cardio-pulmonaire et digestif est sans particularité. L'examen cutané retrouve un placard érythémateux avec un abcès au niveau du creux du bras droit. Il existe de multiples adénopathies axillaires associées à des plaques papulo-érythémateuses des creux axillaires. On retrouve les mêmes lésions au niveau des plis inguinaux associées à de multiples lésions de grattage au niveau des membres inférieurs. Le reste de l'examen est sans particularité.

Le bilan biologique à l'entrée retrouve un syndrome inflammatoire peu important avec une VS à 33 à la première heure et une protéine C réactive à 5,6 mg/l. Le ionogramme plasmatique met en évidence un potassium à 3,4 mEq/l. Le bilan hépatique et la fonction rénale sont normaux, de même que la crase sanguine. La NFS retrouve une anémie modérée à 12 g/dl, associée à une thrombopénie à 137 giga/l.

La sérologie pour l'hépatite C est positive, le taux de lymphocytes CD4 est à 108/mm³.

Les différentes hémocultures sont restées négatives.

Le prélèvement réalisé au niveau du bras droit retrouve un *Staphylococcus aureus* *méti-S*. Par contre, les différents prélèvements réalisés au niveau des plis axillaire et inguinaux retrouvent un *Streptococcus agalactiae* ainsi qu'un *Staphylococcus aureus* *méti-R*. Un traitement par AUGMENTIN® 1g 3 x par jour a été introduit à l'entrée sur les arguments cliniques.

Malheureusement le patient est sorti de sa propre initiative le 8 janvier ne permettant pas un suivi évolutif.

Conclusion:

Abcès du bras droit au niveau d'un point d'injection de SUBUTEX® à *Staphylococcus aureus méti-S* chez un patient de 39 ans sous traitement substitutif. Colonisation à *Staphylococcus aureus méti-R* au niveau des plis inguinaux et creux axillaire.

5.3.1.16. Patient P

Monsieur H. F., âgé de 27 ans, hospitalisé pour dénutrition importante et abcès de la face antérieure de la jambe droite.

Antécédents:

- toxicomane IV en cours de substitution depuis 1998.
- VIH depuis août 1999.

Histoire de la maladie:

A l'entrée dans le service, le patient est apyrétique, cachectique avec un poids de 57 kg pour 1,70m, asthénique, une hygiène douteuse. L'examen cutané retrouve de nombreuses traces d'injections, parfois inflammatoires.

Un placard érythémateux de la face interne de la jambe gauche nous invite à réaliser un échodoppler des membres inférieurs qui ne retrouve pas de thrombophlébite.

Un volumineux abcès de la face interne de la jambe droite de 3 cm environ, correspondant probablement à un site d'injection est excisé de façon stérile et découvre un cratère de 1,5 cm de profondeur sans signe d'atteinte osseuse. Les prélèvements effectués retrouvent un *Staphylocoque à coagulase négative* et un *Stenotrophomonas maltophilia*.

Les hémocultures sont négatives.

La NFS retrouve une anémie à 11,2 g/dl, des plaquettes à 279 000, des globules blancs un peu abaissés à 3,92 G/l. La protéine C réactive est élevée à 103 mg/l. Le ionogramme sanguin ne montre pas de perturbations importantes avec notamment un bilan hépatique normal; le fer est toutefois abaissé à 0,53 mg/l.

La charge virale est à 991 copies/ml et le taux de CD4 à 127/mm³.

Monsieur H. est vu en consultation pour le sevrage toxicomane avec maintien du SUBUTEX® à 12 mg/jour et un suivi à la sortie par l'UFATT.

Conclusion:

Abcès de la jambe droite au décours d'une injection de SUBUTEX® IV chez un patient de 27 ans toxicomane avec un VIH positif. Reprise de la prophylaxie primaire par BACTRIM®.

5.3.1.17. Patient Q

Monsieur R.P., âgé de 37 ans, hospitalisé pour la prise en charge d'une spondylodiscite cervicale (C5-C6).

Antécédents:

- toxicomanie à l'héroïne sevrée depuis un an avec une substitution par SUBUTEX® 12mg.
- tabagisme à 15 paquets-année.

Histoire de la maladie:

En octobre 2001, il présente un syndrome algique cervico-scapulaire bilatéral irradiant dans le membre supérieur gauche puis droit. Le bilan permet de mettre en évidence une spondylodiscite infectieuse avec fuseau intra-canalair important et une instabilité vertébrale.

Le bilan réalisé dans notre service consiste en une biopsie vertébrale pour laquelle l'examen bactériologique standard en culture aérobie et anaérobie est négative. Par ailleurs, l'IDR réalisée au service est phlycténulaire.

L'aspect radiologique est très évocateur d'une spondylodiscite tuberculeuse. Un traitement anti-tuberculeux et anti-staphylococcique est débuté. Par ailleurs, le patient a été immobilisé au niveau cervical. Nous avons insisté, sans grand succès, sur l'importance de l'immobilisation et sur les risques de compression médullaire.

Une nouvelle IRM, réalisée le 13 décembre, retrouve un aspect sensiblement superposable à la précédente sans signe de souffrance médullaire au niveau du rétrécissement du calibre canalair en C5-C6-C7. On note cependant une diminution de l'œdème discal en T2.

Traitement de sortie:

- RIMIFON® 150 mg: 2 le matin en une prise à jeun
- PIRILENE® 500: 4 en une prise à jeun
- OFLOCET® 200: 1 - 0 - 1
- RIFADINE® 300: 2 - 0 - 2
- ZYLORIC® 300 LP: 1 par jour
- TOPALGIC® 150: 1 - 0 - 1
- MOPRAL® 20: 1 par jour
- SUBUTEX® 12 mg par jour
- ATARAX® 50: 1 le soir.

Le traitement antibiotique à visée antituberculeuse est à poursuivre pour un total au minimum de 9 mois. Un nouveau contrôle IRM est à prévoir dans 2 mois.

Conclusion:

Spondylodiscite infectieuse C5-C6 présumée tuberculeuse ou staphylococcique chez un toxicomane de 37 ans.

5.3.1.18. Patient R

Monsieur P.C., hospitalisé pour la prise en charge d'une septicémie compliquée d'une sacro-iléite gauche à *Serratia marcescens*.

Antécédents:

- toxicomanie de type héroïnomanie avec traitement substitutif par SUBUTEX®.
- hépatite C chronique post-toxicomanie au CHU depuis 1999.

Histoire de la maladie:

Apparition le 26 juin au soir d'une hyperthermie à 39°C puis le 27 au matin d'une douleur suraiguë de la région sacro-iliaque gauche, avec une impotence fonctionnelle majeure associée. Le patient consulte son médecin traitant, qui décide d'une hospitalisation au Service de Maladies Infectieuses en urgence.

A l'entrée dans le service, le patient présente une douleur de rythme très inflammatoire en regard de l'articulation sacro-iliaque gauche sans radiculalgie associée. Le patient ne présente pas de trouble sphinctérien.

Sur le plan physique, la tension artérielle d'entrée est à 12/5, le pouls est régulier à 80 battements/mn, la température est à 38°C.

L'examen locomoteur retrouve une douleur élective exquise à la palpation en regard de l'articulation sacro-iliaque gauche. On ne met pas en évidence de conflit radiculaire, il n'existe aucun signe de compression de la queue de cheval. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Sur le plan biologique, la NFS retrouve une hyperleucocytose modérée à 11 G/l dont 72 % de polynucléaires (8 G/l), l'hémoglobine est à 14 g/dl, les plaquettes sont à 315 G/l, les lymphocytes sont à 2,1 G/l.

Sur le plan inflammatoire, la VS est à 45 mm à la première heure, la protéine C réactive à 111 mg/l.

Sur le plan métabolique, le bilan hépatique est perturbé avec une cholestase minime à 266 UI/l, les ALAT sont à 47 UI/l et les ASAT à 38 UI/l. Le reste du bilan ne met pas en évidence d'anomalie particulière.

L'ECG et la radiographie pulmonaire sont sans particularité.

Sur le plan morphologique, le scanner des sacro-iliaques associé à une IRM, de même qu'une scintigraphie aux leucocytes marqués a permis de mettre en évidence un foyer de sacro-iléite sur toute la hauteur de l'articulation sacro-iliaque gauche, sans abcès pré ou post-articulaire. La radiographie du bassin retrouve un aspect flou mal limité des corticales sacrées iliaques supérieures gauches.

Une hémoculture revient positive à *Serratia marcescens*.

Un traitement associant ROCEPHINE®, (2 g/24 heures) IV et CIFLOX ® oral (500 mg x 2) pendant 23 jours est instauré.

L'évolution est marquée par une amélioration progressive de la symptomatologie mais également , sur le plan biologique, par une diminution du syndrome inflammatoire.

Un relais oral associant CIFLOX® , (500 mg 2 fois par jour) et OROKEN® (200 mg 2 fois par jour), à partir du 27 juillet 2000 est débuté pour une durée totale de 8 semaines.

Enfin, du point de vue de l'hépatite C, on retrouve une augmentation des transaminases à moins de 1,5 fois la normale, une charge virale à 550 000 copies (ponction biopsie hépatique en attente).

La sérologie VIH, antigène soluble p 24 du VIH sont négatives.

Traitement de sortie:

- CIFLOX® 500 : 1 - 0 - 1
- OROKEN® 200 : 1 - 0 - 1
- SKENAN® LP 30: 1 - 0 - 1
- STILNOX® 10 : 0 - 0 - 1
- DUPHALAC® : 2 - 1 - 1

Conclusion:

Septicémie a *Serratia marcescens* associée à une sacro-iléite gauche chez un patient de 39 ans d'évolution favorable sous ROCEPHINE® IV et CIFLOX® per os suivi d'un relais par CIFLOX® et OROKEN® pour une durée totale de 8 semaines.

5.3.1.19. Patient S

Monsieur Z.A., âgé de 23 ans , hospitalisé pour suspicion de spondylodiscite avec abcès para-vertébraux.

Antécédents:

- toxicomanie IV sevrée actuellement sous SUBUTEX® 8mg/j.

Histoire de la maladie:

Le 17 février, apparition d'une douleur lombaire gauche irradiant à la face postérieure de la jambe gauche. Toute mobilité est alors difficile. Il consulte l'Hôpital Legouest de Metz qui diagnostique un lumbago avec séances de kinésithérapie et antalgiques simples comme traitement.

Le 26 février, devant la persistance des douleurs et l'apparition d'une hyperthermie, Monsieur Z. se rend à l'Hôpital Bonsecours à Metz qui nous le transfert.

A l'entrée dans le service, le patient est fébrile, en mauvais état général. Il présente des troubles de la marche associés à une douleur lombaire.

L'examen clinique retrouve une douleur à la palpation de L4-L5, un psoïtis du membre inférieur gauche, un syndrome méningé avec raideur de nuque et photophobie. Le reste de l'examen est sans particularité.

Le bilan biologique montre une hyperleucocytose avec 40 900 globules blancs dont 35 600 polynucléaires neutrophiles, une hémoglobine à 11,6 g/dl, thrombocytose à 105 000 /mm³. La CRASE est normale. La PCR est à 394 mg/l, la VS à 86/96. La fonction rénale est normale, la fonction hépatique légèrement perturbée avec des phosphatases alcalines augmentées à 491 UI/l.

Les sérologies VIH, hépatites B, C sont négatives.

Une ponction lombaire retrouve un liquide trouble avec 3300 cellules/mm³ dont 90 % de polynucléaires neutrophiles, une protéinorachie à 2,87 g/l, une glycorachie à 0,37 g/l, une chlorurorachie à 113 mEq/l. La culture du LCR met en évidence un *Staphylococcus méti-S*.

La ponction des abcès para-vertébraux sous échographie retrouve la présence après culture de *Staphylococcus méti-S*.

Un scanner abdominal et une IRM réalisés le 27 février mettent en évidence une arthrite postérieure de L5 et un abcès des muscles para-vertébraux et du psoas.

L'échographie cardiaque (trans-thoracique et trans-oesophagienne) ne met pas en évidence d'endocardite infectieuse.

Devant ce tableau, une antibiothérapie intraveineuse par FOSFOMYCINE® (4g x 3/ 24 heures) et CLAFORAN® (4 g x 3/ 24 heures) est débutée.

Au dixième jour, devant l'amélioration clinique et biologique, un relais per os par OFLOCET® (200 mg x 2/ 24 heures) et RIFADINE® (600 mg x 2/ 24 heures) est instauré.

Un scanner abdomino-pelvien de contrôle est réalisé à J18 et J28 de l'antibiothérapie, mettant en évidence une nette amélioration des abcès du psoas et des abcès para-vertébraux.

Traitement de sortie:

- OFLOCET® 200 mg: 1 - 0 - 1
- RIFADINE ® 600 mg: 1 - 0 - 1
- mobilisation avec corset.

Conclusion:

Méningite, arthrite articulaire postérieure L5 et abcès du psoas et para-vertébraux à *Staphylococcus méti-S* chez un patient toxicomane substitué par SUBUTEX®.

5.3.1.20. Patient T

Monsieur R. T., âgé de 31 ans, hospitalisé pour douleur lombaire et fièvre.

Antécédents:

- toxicomanie IV entre 1995 et 1999, sevrée sous SUBUTEX®.
- spondylodiscite T9-T10 à germe non identifié en avril 2001.
- hernie discale lombaire.
- asthme.
- tabagisme estimé à 20 paquets/année.

Histoire de la maladie:

Depuis le 20 septembre, le patient présente une douleur lombaire basse, ainsi qu'une douleur au niveau de la fesse droite qui a été traitée de façon symptomatique (AINS et corticoïdes) pendant 4 jours; mais devant la persistance, voire l'aggravation de cette douleur et l'apparition d'une fièvre à 39°C, le patient nous est adressé.

A l'arrivée dans notre service, la température est à 39°C. L'auscultation cardiaque est normale ainsi que l'auscultation pulmonaire. L'abdomen est souple, indolore, sans hépatosplénomégalie. Pas d'adénopathie périphérique. On note des vergetures cutanées au niveau de la paroi abdominale (connues) et de nombreuses cicatrices d'abcès cutanés sur les 4 membres. Au niveau de la cuisse, on note un point de piqure avec une induration d'un diamètre de 3 cm, une rougeur locale (le patient affirme qu'il a été piqué par un insecte?).

La palpation de l'articulation sacro-iliaque droite est très algique, ainsi que la palpation de la colonne lombaire basse. Pas de douleur au niveau dorsal. Pas de signe de Lasègue, pas de déficit sensitivo-moteur, pas de trouble sphinctérien, pas de syndrome pyramidal.

Le bilan biologique retrouve une hyperleucocytose à 11,7 G/l dont 9,4 G/l de polynucléaires neutrophiles, une hémoglobine à 15 g/dl, des plaquettes à 106 G/l. La VS est à 30 mm, la protéine C réactive à 365 mg/l.

Le bilan hépatique, la fonction rénale et le ionogramme sont sans particularité.

Les sérologies VIH, hépatites B, C sont négatives.

Très rapidement, les hémocultures reviennent positives à *Klebsiella oxytoca*, résistant à l'ampicilline, sensible à l'AUGMENTIN®.

Une IRM du bassin retrouve des signes en faveur d'une sacro-iléite droite sans atteinte osseuse. Pour confirmer ce diagnostic, nous avons demandé une scintigraphie osseuse qui retrouve une hyper-fixation intense du corps vertébral de D10 ainsi qu'une hyper-fixation englobant la totalité de l'articulation sacro-iliaque droite.

Le patient est mis en repos strict au lit. Une antibiothérapie par ROCEPHINE® IM (2 g/ jour) et CIFLOX® per os (200 mg 2 x par jour) est instaurée du fait d'un capital veineux périphérique faible.

L'évolution est favorable avec amélioration rapide de la douleur, diminution du syndrome inflammatoire biologique (protéine C réactive à 50 mg/l le 2 octobre).

L'hyperleucocytose persiste (globules blancs à 12,7 G/l); vu le tabagisme important de ce patient, l'hyperleucocytose est difficile à interpréter.

Une échographie cardiaque trans-thoracique et trans-oesophagienne retrouve une grande valve mitrale, discrètement fibreuse, sans aucun signe d'endocardite.

Traitement de sortie:

- ROCEPHINE IM® : 2g par jour
- CIFLOX® per os 200 mg: 2 par jour
- ASPEGIC®: 3 g par jour si douleur associé à une protection gastrique par
- MOPRAL® 20mg 1 cp/ jour.

Conclusion:

Sacro-iléite infectieuse à *Klebsiella oxytoca* et probable récurrence de spondylodiscite T9-T10 chez un toxicomane de 31 ans sous SUBUTEX®.

5.3.1.21. Patient U

Madame B. C., âgée de 24 ans, hospitalisée pour la prise en charge d'une lombalgie aiguë fébrile.

Antécédents:

- toxicomanie IV à l'héroïne puis à la cocaïne substituée actuellement par SUBUTEX® depuis 3 ans avec persistance d'injections intermittentes de SUBUTEX® en IV (dernière injection à la main gauche 48 heures avant l'hospitalisation).
- hépatite C chronique active.
- abcès de l'avant-bras gauche opéré en 1998.
- tabagisme actif entre 8 à 10 paquets-année.

Histoire de la maladie:

L'histoire clinique débute 10 jours avant l'hospitalisation par une lombalgie basse aiguë brutale, matinale, L4-L5, puis de caractère franchement inflammatoire pour laquelle une prescription de NAPROSYNE® est réalisée le 22 juin 2000 pendant 8 jours jusqu'à l'hospitalisation .

Sur le plan clinique fonctionnel, il n'y a pas de signe de compression de la queue de cheval, ni de conflit disco-radiculaire. La patiente ne présente aucune dyspnée, pas de toux, pas de douleur thoracique ni de fièvre et / ou frissons.

Sur le plan physique, la tension artérielle est à 11/7, le pouls est régulier à 110 battements/mn, la température est à 37,5°C. Le poids est de 50 kg pour 1,62 m .

Au niveau locomoteur, l'inspection retrouve une tuméfaction associée à la palpation d'une fluctuation douloureuse exquise au niveau de L4-L5. La patiente souffre d'une attitude antalgique en flexion latérale droite, on note un syndrome rachidien segmentaire L4-L5.

Sur le plan neurologique, l'examen de la force musculaire est strictement normal, les réflexes ostéo-tendineux sont asymétriques avec un réflexe patellaire droit faible par rapport au gauche; les réflexes achilléens sont vifs, non diffus, non polycinétiques, les cutanés plantaires sont en flexion. Il n'existe pas de syndrome pyramidal.

Sur le plan cutané, on retrouve un nodule inflammatoire en regard de la face dorsale du second métacarpien de la main gauche, associé à un aspect de nodule inflammatoire en regard du tiers moyen de la face antérieure de la cuisse droite. Le reste de l'examen clinique est strictement normal.

Sur le plan biologique, la NFS retrouve une hyperleucocytose à 11 G/l dont 77% de polynucléaires (9 G/l) . On note une légère anémie hypochrome normocytaire à 10,5 g/dl (VGM à 83 fl et CCHM à 31 g/dl), les plaquettes sont à 470 G/l.

Sur le plan inflammatoire, la VS est à 80mm à la première heure, la protéine C réactive est à 210 mg/l.

Sur le plan métabolique, l'examen d'entrée retrouve une cholestase anictérique à 565 UI/l, les transaminases sont normales (ALAT à 20 UI/l et ASAT à 17 UI/l), le reste du bilan étant strictement normal.

La radiographie pulmonaire est strictement normale.

Nous avons éliminé toute endocardite du cœur droit avec une échographie cardiaque trans-thoracique strictement normale (fraction d'éjection à 64%, absence de valvulopathie).

La réalisation d'une IRM lombaire retrouve un aspect d'arthrite suppurée L4-L5 avec aspect d'épidurite et plus ou moins lyse discale L4-L5.

Un scanner lombaire avec ponction-biopsie est réalisé, les cultures reviennent positives en faveur d'un *Staphylococcus aureus méti-S*.

Les hémocultures demeureront strictement stériles.

Un traitement antibiotique par CLAFORAN® (1 g x 3) et FOSFOCINE® (4 g x 3) est débuté pour une durée totale de 24 jours.

Devant l'évolution clinico-biologique favorable, un relais per os se fait au moyen de l'association OFLOCET® + RIFADINE® à compter du 2 août 2000 pour une durée totale de 8 semaines.

Une IRM lombaire de contrôle le 31 juillet montre une diminution des images d'arthrite suppurée L4-L5 associée à une diminution de la cellulite sous-cutanée. Les modifications du signal, en séquence pondérée T2, constatées au niveau du canal lombaire et en faveur d'une épidurite initiale, ont disparu.

Traitement de sortie:

- SUBUTEX® 2 mg: 1 - 1 - 2
- DAFALGAN® 500 mg: 2 - 2 - 2
- RIFADINE® 300 mg gélules: 2 - 0 - 2 jusqu'au 8 septembre inclus
- OFLOCET® 200mg: 1 - 0 - 1 jusqu'au 8 septembre inclus
- mobilisation lombaire segmentaire au moyen d'un corset en plastique thermoformé

Conclusion:

Arthrite suppurée L4-L5 à *Staphylococcus aureus méti-S* accompagnée d'une cellulite sous-cutanée et une épidurite de contiguïté inflammatoire, traitée par CLAFORAN® + FOSFOCINE® pendant 23 jours, suivie par un relais oral par OFLOCET® + RIFADINE® pour une durée totale de 8 semaines chez une patiente de 24 ans avec conduites injectives sous SUBUTEX®.

5.3.1.22. Patient V

Monsieur L.L., âgé de 25 ans, hospitalisé pour la prise en charge d'une rétinite candidosique de l'œil gauche.

Antécédents:

- toxicomanie à l'héroïne depuis 1996 substituée par SUBUTEX® depuis un an et demi avec pratiques d'injections fréquentes, la dernière datant de quelques jours avant son admission.
- tabagisme chronique.

Histoire de la maladie:

Depuis une quinzaine de jours, le patient signale une baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche. Une consultation auprès du Docteur MAALOUF (ophtalmologiste) met en évidence, au fond d'œil, un foyer rétinien candidosique typique avec un signe de tyndall.

A l'entrée dans le service, le patient est apyrétique, en bon état général, il décrit une baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche.

L'examen cardiovasculaire ne retrouve aucune anomalie.

L'examen pulmonaire note une toux non productive chronique sans anomalie à l'auscultation.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Au plan biologique, la NFS montre une anémie normocytaire à 10,2g/dl d'hémoglobine, une discrète hyper-leucocytose à 11 600 globules blancs dont 68% de neutrophiles et des plaquettes à 285 000G/mm³. La PCR est inférieure à 5mg/l. Le ionogramme est normal, le bilan ferrique (fer, ferritine, coefficient de saturation) est normal.

L'antigénémie Candida est positive à un taux très significatif.

Par ailleurs, les sérologies syphilis, toxoplasmose, VIH, sont négatives; celle du CMV est positive en IgG est négative en IgM. La sérologie VHC est positive mais avec une recherche de l'ARN du virus négative.

Un scanner thoraco-abdominal est réalisé qui ne montre aucun argument en faveur d'une autre localisation à candida.

Un traitement par FUNGIZONE® IV (50 mg) est rapidement débuté associé à des injections intra-vitréennes de FUNGIZONE®. La tolérance immédiate du traitement est bonne mais progressivement s'installe une altération de la fonction rénale nécessitant l'arrêt du traitement initial qui est alors remplacé par AMBISOME® à la dose de 3mg/kg/j, permettant un retour à une fonction rénale normale.

Sur le plan ophtalmologique, l'évolution n'est pas favorable avec, malgré plusieurs injections intra-vitréennes de FUNGIZONE®, la persistance de lésions importantes avec notamment un début de bi-latéralisation.

Il est alors décidé d'envisager une vitrectomie afin de pouvoir réaliser un prélèvement ainsi que de rendre le pôle postérieur accessible aux injections.

Monsieur L. est donc transféré dans le service d'ophtalmologie du CHU de Nancy pour la réalisation de ce geste.

Traitement de sortie:

- TRIFLUCAN® 200 mg: 1 - 0 - 0
- SUBUTEX® 1mg: 1 - 0 - 1

Conclusion:

Rétinite à Candida de l'œil gauche, chez un patient de 25 ans injecteur de SUBUTEX®, traitée par FUNGIZONE® IV puis AMBISOME® IV avec injection intra-vitréenne de FUGIZONE®.

Evolution péjorative nécessitant son transfert en ophtalmologie pour réalisation d'une vitrectomie.

4.3.2. Tableau récapitulatif

	Age Sexe	Motif hospitalisation	Histoire de la toxicomanie	Diagnostic	Bactériologie	Traitement et évolution
A	26 F	AEG fébrile	Injection héroïne Injection BHD(p)	EI tricuspidienn État de choc tamponnade	SAMS(HC)	Bio-prothèse ATB: 6 sem.
B	31 F	Asthénie fébrile et douleurs thoraciques	Cocaïnomanie Injection héroïne Injection BHD(p)	EI tricuspidienn	SAMS(HC) <i>Enterococcus faecalis</i>	ATB: 6 sem.
C	28 M	AEG fébrile	Cocaïnomanie Injection BHD(c)	EI tricuspidienn	SAMS(HC) <i>Enterococcus avium</i>	Bio-prothèse ATB : 6 sem.
D	25 M	fièvre	Injection BHD(c)	EI tricuspidienn	SAMS(HC)	Bio-prothèse ATB
E	31 M	fièvre	Injection héroïne Injection BHD(p)	EI tricuspidienn	SAMS(HC)	ATB: 8 sem.
F	31 F	Asthénie fébrile toux	Injection BHD(c)	EI tricuspidienn	SAMS(HC)	ATB: 6 sem.
G	25 F	Confusion fébrile	Injection héroïne Injection BHD(c)	EI aortique	SAMS(HC)	Valve mécanique ATB: 8 sem.
H	29 F	Fièvre toux	Injection héroïne Injection BHD(p)	EI tricuspidienn	SAMS(HC)	Bio-prothèse ATB: 6 sem.
I	21 F	Infection cutanée	poly toxicomanie Injection BHD(p)	Abcès cuisse	SCN MS*	ATB
J	34 F	Infection cutanée	Injection BHD(c)	Abcès multiples bras et avant- bras	SAMS* <i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATB
K	28 F	fièvre	Injection héroïne Injection BHD(p)	Abcès bras	SAMS* SCN MS*	ATB
L	40 M	Infection cutanée	Injection BHD(c)	Abcès cuisse	Non documenté	ATB
M	33 M	Infection cutanée	Injection héroïne Injection BHD(p)	Abcès membres sup. et inf.	<i>Enterobacter aérogènes*</i>	ATB
N	23 M	Infection cutanée	Injection BHD(c)	Abcès cuisse et pied	SCN MS* <i>Enterocoque*</i>	ATB
O	39 M	Infection cutanée VIH+	Injection BHD(c)	Abcès pli du coude lymphangite	SAMS* Patient colonisé à SAMR	ATB
P	27 M	Infection cutanée VIH+	Injection BHD(c)	Abcès jambe	<i>Stenotropho- monas Maltophilia*</i> SCN*	Drainage chirurgical
Q	37 M	Névralgie cervico- brachiale	Injection héroïne Injection BHD(p)	Spondylodiscite C5-C6	Non documenté	ATB
R	39 M	Douleur lombaire fièvre	Injection héroïne Injection BHD(p)	Sacroiléite septicémie	<i>Serratia marcescens*</i>	ATB

S	23 M	Syndrome méningé	Injection BHD(c)	Méningite Arthrite articulaire post. Abscess du psoas	SAMS(LCR)	Drainage chirurgical ATB
T	31 M	Douleur lombaire basse	poly toxicomanie IV Injection BHD(p)	Sacroilite Spondylodiscite T9-T10	<i>Klebsiella oxyton (HC)</i>	ATB
U	24 F	Douleur lombaire fièvre	Injection héroïne Injection BHD(c)	Arthrite L4-L5 Cellulite épidurite	SAMS*	ATB
V	25 M	Baisse acuité visuelle	Injection BHD(c)	Rétinite candidosique	Antigénémie Candida positive	ATB Vitrectomie

HC: hémocultures; *: prélèvements locaux; LCR: liquide céphalorachidien; AEG: altération de l'état général;
ATB: antibiothérapie en semaines; SAMS: Staphylococcus aureus méthicillino-sensible; SAMR: S. aureus
méthicillino-résistant; SCN: Staphylococcus à coagulase négative; SCN MS: S. à coagulase négative méthicillino-
sensible; BHD: buprénorphine haut dosage; (p):possible; (c):certaine; F: féminin; M: masculin

6. Discussion

Au total 22 dossiers ont été inclus soit **huit** endocardites infectieuses (patients A à H), **dix** abcès (patients I à P, S et U), **cinq** infections ostéo-articulaires (patients Q à U) et **une** infection oculaire (patient V). Il a été retrouvé onze infections systémiques soit 50% de notre population.

Certains patients peuvent présenter plusieurs pathologies de façon concomitante.

La moyenne d'âge est de 29,5 ans (21 à 40 ans).

La durée moyenne d'hospitalisation est de 26,4 jours (de 1 journée à 85 jours).

Le sexe ratio homme / femme est égal à 1,75 (14 hommes pour 8 femmes).

La posologie de buprénorphine haut dosage est connue pour la moitié des patients (dossiers B, E, F, J, K, N, P, Q, S, U et V). Elle est conforme aux doses moyennes (8 à 12 mg/jour) chez neuf d'entre eux et il existe deux patients chez lesquels un sous-dosage est retrouvé (patients E et V).

A noter l'absence de mono-prise journalière chez deux des patients inclus (dossiers U et V).

Le mésusage par voie intraveineuse est certain chez douze des 22 patients (dossiers C, D, F, G, J, L, N, O, P, S, U et V), chez les autres il ne peut être que fortement suspecté.

Douze patients sont atteints d'une hépatite C (dossiers A, E, H, I, J, L, N, O, R, U et V) dont deux ont une charge virale négative (dossier I et V), trois patients sont porteurs du VIH (dossiers L, O, P) et deux porteurs d'une hépatite B (dossiers L et O). Dans le cadre de ces atteintes, deux patients présentent de façon concomitante les trois infections (dossiers L et O).

D'un point de vue général, l'évolution à court terme a été favorable pour tous les patients sur le plan somatique; le devenir psycho-social à long terme est méconnu.

Le sous-groupe des endocardites infectieuses concerne trois hommes pour cinq femmes (sexe ratio 0,6); la moyenne d'âge est de 28,25 ans (25 à 31 ans); la durée moyenne de séjour est de 36,8 jours (5 à 85 jours).

L'ensemble des patients est sous traitement substitutif par buprénorphine haut dosage, quatre patients reconnaissent s'injecter la buprénorphine haut dosage (patients C, D, F et G), les autres déclarent poursuivre une consommation intraveineuse sans que la réalité des injections de buprénorphine haut dosage n'ait pu être affirmée.

Sur l'ensemble des endocardites, sept sont survenues sur cœur droit et une sur cœur gauche.

Tous les patients répondent aux critères de DUKE et étaient fébriles à l'admission.(Annexe 4)

Les hémocultures sont positives à *Staphylococcus aureus méti-S*, pour deux d'entre eux la population bactérienne est double associant *Staphylococcus aureus méti-S* et *Enterococcus faecalis* (dossier B) et *Staphylococcus aureus méti-S* et *Enterococcus avium* (dossier C).

Les cas d'endocardites infectieuses tricuspidiennes de notre série ont une présentation classique tant clinique que bactériologique.

La durée de l'antibiothérapie de six à huit semaines est discutable. En effet, classiquement la durée du traitement pour les endocardites tricuspidiennes non compliquées est de l'ordre de quatre à six semaines par voie parentérale sans qu'il n'ait jamais été prouvé qu'un traitement à six semaines plutôt que quatre semaines améliore l'évolution.(63-68-99) Quelques études ont également rapporté des succès thérapeutiques avec un traitement de deux semaines par β lactamine associé à un aminoglycoside par voie parentérale ou de 28 jours par voie orale. Etant donné les difficultés de maintien d'une voie veineuse sûre à long terme, cette alternative peut être intéressante.(63-68)

Le nombre de patients opérés, dans notre étude, est élevé (5 dossiers sur 8) en regard de ce qui est retrouvé dans la littérature.(100-101) Certains auteurs préfèrent la réparation au remplacement valvulaire du fait du risque de récurrence sur ce terrain.(63)

Les indications chirurgicales des endocardites chez les usagers de drogues par voie intra-veineuse sont les mêmes que chez les non-usagers, à savoir; insuffisance cardiaque incontrôlable, abcès myocardique non évacuable, échec du traitement médical (Annexe5). Elles sont mieux définies pour les endocardites sur cœur gauche que sur cœur droit.

Pour les quatre endocardites tricuspidiennes opérées, les indications chirurgicales étaient les suivantes; choc cardiogénique (dossier A), persistance du syndrome infectieux malgré une antibiothérapie adaptée (dossier C), fuite tricuspiddienne (dossier D) et taille de la végétation supérieure à 2 cm (dossier I).

Le cas d'endocardite infectieuse sur cœur gauche souligne la réalité et la gravité de cette localisation chez le patient toxicomane.

Le sous-groupe des abcès concerne sept hommes pour trois femmes (sexe ratio 2,3); la moyenne d'âge est de 29,2 ans (21 à 40); la durée moyenne de séjour est de 15,8 jours (1 à 42 jours).

Sept patients sur dix reconnaissent s'injecter de la buprénorphine haut dosage (dossiers J, L, N, O, P, S et U), les autres déclaraient poursuivre une consommation intraveineuse de drogues sans que la réalité des injections de buprénorphine haut dosage n'ait pu être affirmée.

La fréquence des abcès dans notre série n'est pas le reflet de ce qui se passe en réalité. En effet, il s'agit de la complication la plus fréquemment rencontrée. Ceci est lié à un double biais de recrutement; d'une part, les patients présentant ce genre de pathologie sont le plus souvent orientés vers les services de dermatologie et de chirurgie et , d'autre part, la période de recueil des endocardites est plus étendue (98-2003) que pour les abcès (99-2002).

Il est important de souligner la nécessité d'effectuer une recherche des bactéries anaérobies dans le cas d'abcès secondaires à une injection de buprénorphine haut dosage. En effet, ces infections sont fréquentes sur ce terrain.

Dans notre série, un seul patient présente un abcès plurimicrobien incluant un *Staphylococcus aureus méti-R*. Le portage de *Staphylococcus aureus méti-R* n'a pas été recherché chez tous les patients.(102-103)

Le sous-groupe des infections ostéo-articulaires concernent quatre hommes pour une femme (sexe ratio 4); la moyenne d'âge est de 30, 8 ans (23 à 39 ans); la durée moyenne de séjour est de 33,4 jours (22 à 42 jours).

Deux patients sur cinq reconnaissent s'injecter de la buprénorphine haut dosage (dossiers M et U), les autres déclaraient poursuivre une consommation intraveineuse de drogues sans que la réalité des injections de buprénorphine haut dosage n'ait pu être affirmée.

Ce groupe est hétérogène sur les plans bactériologique et anatomique.

L'infection à *Serratia marscecens* est peu fréquente mais classique chez les usagers de drogues par voie intra-veineuse.(104)

Le dernier dossier rapporte une observation de rétinite candidosique. Cette affection peut sembler surprenante du fait du caractère hydrosoluble des comprimés de buprénorphine haut dosage, rendant inutile sa dissolution dans le jus de citron (classiquement responsable d'infection à *candida albicans* chez le sujet toxicomane par voie intraveineuse).

Deux explications peuvent être avancées:

- la poursuite des injections d'héroïne avec utilisation de jus de citron.
- la contamination par voie salivo-manu portée.(80)

Dans notre cas, c'est cette dernière qui en est responsable.

Sur le plan thérapeutique, les difficultés d'abord veineuses se sont posées chez tous les patients. Le recours à la pose d'une voie veineuse centrale a été nécessaire pour mener à terme l'antibiothérapie chez tous les patients ayant présenté une infection systémique soit chez 11 d'entre eux. Dans un certain nombre de cas, du fait de la manipulation de la voie centrale par le patient, un relais per os a été nécessaire de façon précoce pour 7 d'entre eux.

Sur la période étudiée, il n'a pas été observé de tendance à la diminution du nombre de cas d'infections suite au mésusage de la buprénorphine haut dosage.

Les complications infectieuses, rapportées chez les sujets dont l'injection de buprénorphine haut dosage est certaine, sont superposables aux données de la littérature disponible en extrapolant, ce qui se rencontre chez les usagers de drogues injectables par rapport aux usagers de buprénorphine haut dosage.

On peut remarquer qu'il n'existe aucune observation spécifique de complications pulmonaires à type d'hypertension pulmonaire ni cardiaque à type d'endocardite comme cela a été décrit en liaison avec d'autres injections de drogues.

Des interrogations se dégagent:

- Le risque infectieux lié au mésusage est-il inférieur, supérieur ou égal à celui de l'injection des autres drogues et notamment de l'héroïne?
- Les différents excipients de la buprénorphine haut dosage sont-ils des facteurs favorisant des complications infectieuses rencontrées lors du mésusage?
- Est-ce que le fait de broyer les comprimés augmente le risque infectieux?

Des réponses partielles peuvent être apportées notamment en ce qui concerne les deuxième et troisième interrogations.

En effet, comme la voie d'administration est une voie sub-linguale, afin d'éviter le premier passage hépatique, la composition du comprimé est faite pour cet usage. La molécule active ne semble pas en cause car administrable par toutes les voies parentérales; il n'en va pas de même pour les excipients (stéarate de magnésium, polyvidone K30, amidon de maïs). Il semblerait que ces derniers soient toxiques pour les veines lors d'injections répétées et favoriseraient les thromboses vasculaires. Les complications infectieuses bactériennes semblent également être favorisées par la diffusion extra-vasculaire du produit.(84)

En ce qui concerne la troisième question, il a été montré que le fait de broyer les comprimés de buprénorphine haut dosage, à l'aide de ses mâchoires, majore le risque infectieux de candidose systémique par voie salivo-manu portée.(80-90-92)

Quant à la première question, après avoir contacté le service bibliographique du laboratoire commercialisant la buprénorphine haut dosage, il s'avère qu'il n'existe aucun travail pouvant répondre à cette interrogation.

Malgré ce tableau, quelque peu pessimiste, il ne faut pas oublier de préciser que depuis sa mise sur le marché il existe un impact clairement positif tant sur le plan sanitaire qu'économique.

Au plan sanitaire, l'impact le plus marquant se situe dans la chute importante des décès par surdose à laquelle il est raisonnable de penser que le traitement substitutif a contribué. Cette baisse est attestée par la convergence de plusieurs sources (OCRTIS, OFDT, INSERM): une division par deux voire cinq selon les sources, du nombre de décès durant la seconde moitié des années 1990.(40) Il existe une corrélation linéaire entre le nombre de sujets substitués et la diminution des arrêts cardio-respiratoires chez les héroïnomanes.(15-36)

Le traitement de substitution est également, pour le patient, l'occasion d'une amélioration du recours aux soins, notamment un meilleur accès au traitement antirétroviraux. La moindre fréquence de l'injection pourrait avoir contribué au ralentissement de l'épidémie liée au VIH, particulièrement forte chez les toxicomanes injecteurs. (40)

Les différentes études de suivi des usagers en traitement de substitution, ou les études qualitatives menées auprès d'usagers, témoignent de l'aide apportée par une prise en charge structurée comprenant un traitement de substitution dans le processus de réinsertion sociale. Les conditions de logement ont tendance à s'améliorer, comme les situations de travail et l'accès à la couverture sociale. Le tissu relationnel se déplace, s'éloignant du réseau lié à la toxicomanie. Enfin, le ressenti des patients quant à leur qualité de vie s'améliore.(18-19-20-21-40-105)

En outre, la prise d'un traitement de substitution aux opiacés pendant une période d'incarcération limiterait le nombre de réincarcération ultérieure. (40)

Sur le plan économique, le bénéfice en terme de coût immédiat semble également favorable avec une balance positive.(105-106)

La substitution est une approche plus longue que le sevrage. Ce dernier peut faire suite à la substitution mais l'objectif du traitement de substitution aux opiacés peut être la maintenance des traitements pour éviter les rechutes. La méconnaissance de ces notions conduit au cercle vicieux de la diminution trop rapide de la posologie de la buprénorphine haut dosage conduisant à des échecs qui peuvent s'exprimer de différentes manières (55-107):

- syndrome de manque.
- recours à d'autres substances.
- recours à l'injection du produit de substitution.

De nombreux progrès sont nécessaires pour diminuer les échecs de sevrage et les complications parfois mortelles liées à l'injection de buprénorphine haut dosage.

Aucun dispositif d'évaluation n'a été mis en place lors de la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage.(108) Cette absence de contrôle a considérablement retardé la reconnaissance des dérives d'utilisation. L'accompagnement psychosocial a une place prépondérante dans le succès d'un traitement de substitution et il conviendrait donc d'en renforcer les moyens.(109-110)

Des études pharmacologiques sont en cours afin de diminuer les possibilités d'injection de la buprénorphine haut dosage. Une forme galénique non hydrosoluble rendrait l'injection moins aisée.(82) Une autre solution est l'association de la buprénorphine avec la naloxone (SUBOXONE®).(45-46-47-48-49) Une certaine flexibilité thérapeutique semble possible avec le développement de forme à libération prolongée permettant une prise un jour sur deux voire tous les trois ou cinq jours.(111-112)

Enfin, la prise unique journalière devant témoin est une mesure simple qui, si elle était appliquée de façon générale, permettrait d'empêcher le recours aux injections de buprénorphine haut dosage et de réduire le risque de complications infectieuses dans le cadre d'un protocole médical.

7. Conclusion

A la lumière de ce travail, nous avons pu constater que le bilan du traitement de substitution par la buprénorphine haut dosage est perfectible, tant sur le propre plan de la substitution que sur le plan de son mésusage avec son utilisation par voie intraveineuse.

En effet, certains patients ont toujours recours à des pratiques d'injection d'autres substances malgré un traitement substitutif. Des complications infectieuses liées à son usage intraveineux existent et sont potentiellement graves.

Néanmoins, on ne peut ignorer son impact positif dans le cadre d'un suivi structuré et le respect des conditions de prescription qui permettent l'observance de deux tiers des patients avec un bénéfice physique et psychosocial non négligeable s'accompagnant de risques secondaires modérés compte tenu de la population concernée.(113)

Afin d'optimiser au maximum cet impact et de diminuer les utilisations abusives et/ou détournées, il convient d'améliorer le rapport bénéfice/risque sur le plan individuel.

Différentes pistes peuvent être envisagées:

- renforcement du dispositif de surveillance.
- meilleure formation des prescripteurs.
- mise en place de réseaux de proximité, en particulier le binôme « médecin / pharmacien »(114-115).
- recours à la dispensation fractionnée devant témoin (modalités de mise en place? , acceptabilité?...).



BIBLIOGRAPHIE

1-RICHARD D.

Les drogues.

Paris: Armand Colin (psychologie 128), 2005, 125p.

2-MELLO N.K., MENDELSON J.H., KUEHNLE J.C.

Buprenorphine effects on human heroin self-administration:an operant analysis.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1982, 223, 30-39.

3-MELLO N.K., MENDELSON J.H.

Buprenorphine suppresses heroin use by heroin addictions.

Science, 1980, 207, 657-659.

4-REISINGER M.

Buprenorphine as new treatment for heroin dépendance.

Drug Alcohol Depend., 1985, 16, 257-262.

5-AURIACOMBE M., O'BRIEN C.P., TIGNOL J.

La buprénorphine dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés.

Ann. Med. Int., 1994, 145 supplément n° 3, 27.

6-PELTIER, Jean-Julien.

Actualités sur les traitements des pharmacodépendances aux opiacés à l'officine.141f

Th: Pharma: Nancy 1: 2004; 50.

7-FARGES F., HAUTEFEUILLE M.

Traitement de substitution.

In: Toxicomanie.

Paris: Masson, 2000, 218-219.

8-GIBIER L.

Prise en charge des usagers de drogues.

Paris: Doin (collection conduites), 2002,333p.

9-LUTFY K., EITAN S., BRYANT C.D. et al.

Buprenorphine-induced antinociception is mediated by mu-opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors.

J. Neurosci.,2003 Nov 12, 23 (32), 10331-10337.

10-VIDAL. Mentions Légales du SUBUTEX®. Edition du Vidal, Paris, 2006.

11-PEPIN G.

Opiacés et ovoïdes

In: Toxicologie et pharmacologie médico-légales

Paris: Elsevier,1998, 335-430.

12-Anonyme.

Buprénorphine en traitement de substitution.

La Revue Prescrire, 2005, 25 (264), 603-611.

13-MATTICK R.P. et al.

Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence.

Cochrane library John Wiley and Sons, Chichester 2005, issue 1, 38p.

14-BARNETT P.G., RODGERS J.H., BLOCH D.A. et al.

A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opioid dependence.

Addiction, 2001, 96 (5), 683-690.

15-LEPERE B., GOURARIER L., SANCHEZ M. et al.

Diminution du nombre de surdoses mortelles à l'héroïne, en France, depuis 1994. A propos du rôle des traitements de substitution.

Ann. Méd. Interne, 2001, 152 supplément n°3, 5-12.

16-COSTES J.M. et al.

Du point de vue de la santé publique, quels sont les résultats positifs que l'on peut attribuer aux traitements de substitution aux opiacés en termes de prise en charge médicale, psychologique et sociale des usagers et quels sont leurs effets défavorables ou non souhaités (mésusages...)?

Alcool Addict, 2004, 26 supplément 4, 38-54.

17-Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT).

Mortalité des personnes interpellées pour usage d'héroïne, de cocaïne et de crack.

Tendances, 2004, 36, 4p.

18-FHIMA A., HENRION R., LOWENSTEIN W. et al.

Suivi à deux ans d'une cohorte de patients dépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®). Résultats de l'étude SPESUB.

Ann. Méd. Interne, 2001, 152 supplément 3, 26-36.

19-DUBURCQ A., CHARPAK Y., BLIN P. et al.

Suivi à deux ans d'une cohorte de patients dépendants sous buprénorphine haut dosage. Résultats de l'étude SPESUB (Suivi Pharmaco-Epidémiologique du SUBUTEX® en médecine de ville).

Rév. Epidém. et Santé Publ., 2000, 48, 363-373.

20-DE DUCLA M., GAGNON A., MUCCHIELLI A. et al.

Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage à partir de réseaux de soins. Etude rétrospective nationale. Expérience de médecins généralistes français.

Ann. Méd. Interne, 2000, 151 supplément A, 27-32.

- 21-DE DUCLA M., GAGNON A., MUCCHIELLI A. et al.
Comparaison of high-dose buprenorphine treatment of opiate-dependent out-patients in four headline care networks.
Ann. Méd. Interne, 2000, 151 supplément B, 9-15.
- 22-Anonyme.
Addiction aux opiacés en médecine générale. Guide pratique de prise en charge des patients par SUBUTEX®.
Schering-Plough, 2005, 87p.
- 23-CLARCK N.C. et al.
Severe opiate withdrawal in a heroin user precipitated by a massive buprenorphine dose.
Med. J. Austr., 2002, 176 (4), 167-168.
- 24-SUBUTEX®
Physicians Desk Reference 59th ed., 2005, 2830-2833.
- 25-Anonyme.
Hépatites sous buprénorphine.
La Revue Prescrire, 2002, 22 (244), 30.
- 26-Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)
Informations sur le bon usage de SUBUTEX®.
Juillet 2003, 2p.
- 27-WISNIEWSKI B., PERLEMUTER G., BUFFET C. et al.
Hépatite aiguë liée à l'injection de la buprénorphine chez une toxicomane substituée.
Gastroenterol. Clin. Biol., 2001, 25 (3), 328-329.
- 28-BERSON A., GERVAIS A., CAZALS D. et al.
Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts.
J. Hepatol., 2001, 34, 346-350.
- 29-BOYD J., RANDELL T., LURILA H. et al.
Serious overdoses involving buprenorphine in Helsinki.
Acta. Anaesthesiol. Scand., 2003, 47 (8), 1031-1033.
- 30-KINTZ P.
A new series of 13 buprenorphine-related deaths.
Clin. Biochem., 2002, 35 (7), 513-516.
- 31-TACKE U.
Abuse of buprenorphine by intravenous injection. The french connection.
Addiction, 2002, 97 (10), 1355.
- 32-TRACQUI A., TOURNOUD C., FLESCHE F. et al.
Intoxications aiguës par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage. 29 observations. 20 cas mortels.
Presse Méd., 1998, 27 (12), 557-561.

- 33-THIRION X., MICALLEF J., GUET F. et al.
Dépendance aux psychotropes et traitements de substitutions: tendances récentes. A propos de l'enquête OPPIDUM des Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) d'octobre 1997.
Thérapie, 1999, 54, 243-249.
- 34-THIRION X., BARRAU K., MICALLEF J. et al.
Traitements de substitution de la dépendance aux opiacés dans les centres de soins: le programme OPPIDUM des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.
Ann. Méd. Interne, 2000, 151 supplément A, 10-17.
- 35-GAULIER J.M., MARQUET P., LACASSIE E. et al.
Fatal intoxication following self-administration of a massive dose of buprenorphine.
J. Forensi. Sci., 2000, 45 (1), 226-228.
- 36-REYNAUD M., PETIT G., POTARD D. et al.
Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazépines.
Addiction, 1998, 93 (9), 1385-1392.
- 37-TRACQUI A., FONMARTIN K., KINTZ P. et al.
Narcotic related fatalities investigated at the medico-legal institute of Strasbourg, France: 302 observations (1991-1997).
Journal de Médecine Légale Droit Médical, 1999, 42 (1), 3-10.
- 38-ALLEN P., PANKAJ K., LING L. et al.
Infectious endocarditis and sudden unexpected death: incidence and morphology of lesions in intravenous addicts and non-drug abusers.
J. Heart Valve Dis, 1997, 6, 198-203.
- 39-SOLETTI J.
Usagers de drogues: la substitution améliore l'accès à la santé.
Remaides, 1998, 30, 106-109.
- 40-Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT).
Les traitements de substitutions en France: résultats récents.
Tendances, juin 2004, 37, 8p.
- 41-BORROW S.W., MONIER C., RISEDE P. et al.
Flunitrazepam variably alters morphine, buprenorphine, and methadone, lethality in the rat.
Hum. Exp. Toxicol., 2002, 21 (11), 599-605.
- 42-GUEYE P.N., BORROW S.W., RISEDE P. et al.
Buprenorphine and midazolam act in combination to depress respiration in rats.
Toxicol. Sci., 2002, 65 (1), 107-114.

- 43-HAYASE T., YAMAMOTO Y., YAMAMOTO K. et al.
Protective effects of buprenorphine against amplified cocaine and ethanol lethality in mice: role of cocaethylene.
J. Toxicol. Sci., 1996, 21 (2), 143-156.
- 44-CHIANG C.N., HAWKS R.L. et al.
Pharmacokinetics of the combination tablets of buprenorphine and naloxone.
Drug Alcohol Depend., 2003, 70 (2) supplément 1, 39-47.
- 45-GRAHAM. A.W.
Buprenorphine atone or in combination with naloxone reduced the use of and craving for opiates in opiate addiction.
ACP J. Club., 2004, 140 (3), 65.
- 46-GOWING L.R., LOPATKO O.
Office based treatment with buprenorphine plus naloxone, or buprenorphine alone reduces opiate use and craving.
Evid. Based Ment. Health, 2004, 7 (2), 54.
- 47-HARRIS D.S., MENDELSON J.E., LIN E.T. et al.
Pharmacokinetics and subjective effects of sublingual buprenorphine, alone or in combination with naloxone: lack dose proportionality.
Clin. Pharmacokinet., 2004, 43 (5), 329-340.
- 48-MINTZER M.Z., CORREIA C.J., STRAIN E.C.
A dose-effect study of repeated administration of buprenorphine/naloxone on performance in opioid-dependent volunteers.
Drug Alcohol Depend., 2004, 74 (2), 205-209.
- 49-MENDELSON J., JONES R.T.
Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4:1 ratio for treatment ?
Drug Alcohol Depend., 2003, 70 (2) supplément 1, 29-37.
- 50-VIDAL-TRECAN G., BOISSONNAS A., VARESCON I. et al.
Usagers de drogues injectables et buprénorphine haut dosage. Analyse des déviations de son utilisation.
Paris: OFDT, 2001 décembre, 84p.
- 51-VARESCON I., VIDAL-TRECAN G., NABET N. et al.
Substitution et mésusage: l'injection intraveineuse de buprénorphine haut dosage.
L'encéphale, 2002, XXVIII, 397-402.
- 52-BRUNELLE E.
Analyse de la consommation de drogues au sein de la population consultant le centre de soins spécialisés pour personnes toxicomanes de Lens.
Ann. Méd. Interne, 2003, 154 hors série n°1, 15-23.

- 53 -BELLO P.Y., TOUFIK A., GANDILHON M. et al.
Phénomènes émergents liés aux drogues en 2003. Cinquième rapport national du dispositif TREND.
Paris: OFDT, 2004 octobre, 271p.
- 54-MUCCHIELLI A., VELLAY A., DE DUCLAT M. et al.
SUBTARES: follow-up study of an opiate-addicts cohort treated with SUBUTEX® in primary care settings through 4 health care networks. A French, multicentric and retrospective study.
European Harm Reduction Conference, Utrecht, 1998.
- 55-VIDAL-TRECAN G., VARESCON I., NABET N. et al.
Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France.
Drug Alcohol Depend, 2003, 69 (2), 175-181.
- 56-CARRIERI M.P. et al.
Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users.
Drug Alcohol Depend., 2003, 72 (1), 13-21.
- 57-FONTAA V., BRONNER C.
Persistance de la pratique d'injection chez des patients substitués par méthadone ou buprénorphine haut dosage. Etude sur 600 cas.
Ann. Méd. Interne, 2001, 152 (7), 59-69.
- 58-OBADIA Y., PERRIN V., FERONI I. et al.
Injecting misuse of buprenorphine among French drug users.
Addiction, 2001, 96 (2), 267-272.
- 59-COURTY P.
Buprénorphine haut dosage et pratiques d'injection. A propos d'une enquête auprès de 303 personnes.
Ann. Méd. Interne, 2003, 154 hors série n°1, 35-45.
- 60-CHARPAK Y., BLIN P., NOUVEAU A. et al.
Two follow-up of 947 patients maintained with high dosage of buprenorphine. 10th International Conference on the reduction of drug related harm.
Geneva, 1999, 100.
- 61-GUICHARD A., LERT F., CALDERON C. et al.
Illicit drug use and injection practices among drug users on methadone and buprenorphine maintenance treatment in France.
Addiction, 2003, 98 (11), 1585-1597.
- 62-FRANQUES F. et al.
Facteurs d'évaluations du comportement de dépendance sous traitements par buprénorphine haut dosage.
Courrier Addictions, 2003, 5 (1), 14-18.

63-Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases.5th edition
Edinburg: Churchill Livingston, 2000, 3536p.

64-KLUYTMANS J., VAN BELKUM A., VERBRUGH H.
Nasal carriage of *staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risk.
Clin.Microbiol. Rev, 1997, 10 (3), 505-520.

65-BERMAN D.S., SCHAEFLER S., SIMBERKOFF M.S. et al.
Staphylococcus aureus, colonization in intravenous drug abusers, dialysis patients, and diabetics.
J. Infect. Dis, 1987, 155 (4), 829-831.

66-TUAZON C.U., SHEAGREN J.N.
Increased rate of carriage of *staphylococcus aureus* among narcotic addicts.
J.Infect. Dis, 1974, 129 (6), 725-727.

67-STAIKOWSKY F., ZERKAK D., CASENOVE L. et al.
Infections chez le toxicomane aux urgences de l'hôpital.
La Lettre de l'Infectiologue, 1998, 13 (3), 116-120.

68-HARRISON Médecine interne 13th edition.

69-ABDLSLAM K.M., THUMBIKAT P., GIBSON R.J. et al
Anaerobic infection of the lumbar spine in an injection drug abuser.
J. Inf., 2001, 1026, 110-112.

70-HOEN B., ALLA F., SELTON-SUTY C. et al.
Changing profile of infective endocarditis. Result of 1 year survey in France.
JAMA, 2002, 288, 75-81.

71-MOSS R., MUNT B.
Injection drug use and right sided endocarditis.
Heart, 2003, 89, 577-581.

72-FRONTERA J.A., GRADON J.D.
Right side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanism of pathogenesis.
Clin. Inf. Dis., 2000, 30 (2), 374-379.

73-BROWN P.D., LEVINE D.P.
Infective endocarditis in the injection drug user.
Infect. Dis. North Am., 2002, 16, 645-665.

74-SEGHAATOL F., GRINBERG I.
Left sided endocarditis in intravenous drug users: a case report and review of the literature.
Echocardiography, 2002, 19, 509-511.

- 75-PANSINI S., DI SUMMA M., PATANE F. et al.
Risk of recurrence after reoperative for prosthetic valve endocarditis.
J. Heart Valve Dis., 1997, 6, 84-87.
- 76-MYLONAKIS E., CALDERWOOD S.B.
Infective endocarditis in adults.
N Engl. J. Med., 2001, 345 (18), 1318-1330.
- 77-ESPINOSA PARRA F.J., RAMOS RINCON J.M., ALEMAN LORENZO A. et al.
Infective endocarditis in injection drug users. Study of 34 cases.
Ann. Med. Interna, 2000, 17 (7), 356-360.
- 78-LOSA J.E., MIRO J.M., DEL RIO A. et al.
Infective endocarditis not related to intravenous drug abuse in HIV-1-infected patients: report of eight cases and review of the literature.
Clin. Microbiol. Infect., 2003, 9, 45-54.
- 79-WILSON L.E., THOMAS D.L., ASTEMBORSKI J. et al.
Prospective study of infective endocarditis among injection drug users.
J. Infect. Dis., 2002, 185, 1761-1766.
- 80-MOUZON, Stéphane.
Candidoses disséminées à Candida Albicans chez les toxicomanes, dont injecteurs de SUBUTEX® (buprénorphine haut dosage) en comprimés sublingual.
Th: Méd: Reims: 2001, MO42.
- 81-SEPULVEDA S., DERMINE H., MULOT A. et al.
Pancréatite aiguë associée à l'injection de buprénorphine chez une toxicomane.
Ann. Françaises d'Anesth. et de Réa., 2004, 23 (6), 658-663.
- 82-DECOQ G., FREMAUX D., SMAIL A. et al.
Complications locales après injection intraveineuse de comprimés dissous de buprénorphine.
Presse Méd., 1997, 26 (30), 1433.
- 83-DEL GUIDICE P.
Cutaneous complications of intravenous drug abuse.
Br. J. Dermatol, 2004, 150, 1-10.
- 84-VISEUX V., PERFEZOU P., JACOBZONE C. et al.
Complications cutanées sévères après injections illicites de buprénorphine (SUBUTEX®).
Ann. Dermatol. Venereol., 2001, 128 supplément 3, 261-262.
- 85-JAUSSAUD R., JEGOU J., BEGUINOT I. et al.
Les candidoses des (ex-)toxicomanes: rôle du cocktail buprénorphine-citron.
Rev. Méd. Interne, 1999, 20 supplément 6, 568.

86-FEENEY G.F.X., FAIRWEATHER P.

Groin tissue necrosis requiring skin graft following parenteral abuse of buprenorphine tablets.

Drug and Alcohol Review, 2003, 22 (3), 359-361.

87-GRANEL F. et al

Une cause rare d'ulcération cutanée: les nécroses au chlorhydrate de buprénorphine (SUBUTEX®).

Nouv. Dermatol., 1999, 18, 198.

88-SIMONET N. et al.

Volumineux oedèmes des mains chez des patients toxicomanes intraveineux au long cours.

J. Mal. Vasc., 2004, 29 (4), 201-204.

89-MARCANTONI N. et al.

Lymphoedème des mains chez des toxicomanes intraveineux au long cours. Résultats d'une étude cas-témoins.

Congrès De Vasculis, Lyon, 2004, abstr. A15.

90-CASSOUX N., EDEL Y., DE GENNES C. et al.

Les candidoses systémiques chez les patients toxicomanes utilisant la buprénorphine haute dose (SUBUTEX®) par voie intraveineuse.

Rev. Méd. Interne, 2004, 25, 386-387.

91-PETORIN C., BLAISON G, COUILLET D. et al.

Candidose disséminée du toxicomane: à propos d'un cas révélé par une pustulose candidosique.

Rev. Méd. Interne, 2001, 22, 86-88.

92-ABOLTINS C.A., DAFFY J.R., ALLEN P.

Fungal endophthalmitis in intravenous drug users injecting buprenorphine contaminated with oral Candida species.

MJA, 2005, 182 (8), 427.

93-BERNARD N., BOYE A., BELLEMIN B. et al.

SUBUTEX® injection and Candida endophthalmitis (CE): 3 case reports.

6th annual meeting French Pharmacological Society, april 2002.

94-CASSOUX N., BODAGHI B., LEHOANG P.

Presumed ocular candidiasis in drug misusers after intravenous use of oral high dose buprenorphine (SUBUTEX®).

Br. J. Ophthalmol., 2002, 86 (8), 940-941.

95-ZARNITSKY C., ALCAIX D., ELFORZLI F.

La buprénorphine haut dosage (BHD): 2 nouveaux cas de spondylodiscite candidoside chez des patients anciens toxicomanes substitués par la BHD.

Rev. du Rhumatisme, 2000, 67 (9), 769-770.

- 96-COUTAUX A., KONZELMAN M., ETCHEPARE F. et al.
La buprénorphine haut dosage (BHD) est-elle pourvoyeuse de candidoses systémiques? A propos de 2 cas d'ostéoarthrite candidosique chez des patients anciens toxicomanes substitués par la BHD.
Rev. du Rhumatisme, 2000, 67 (4), 331.
- 97-ETCHEPARE F., COUTAUX A., EDEL Y. et al.
Détournement de l'usage de la buprénorphine (SUBUTEX®), responsable d'une spondylodiscite à *Enterobacter cloacae* chez un patient VIH.
Rev. Du Rhumatisme, 2000, 67 (9), 770.
- 98-ETCHEPARE F., COUTAUX A., EDEL Y. et al.
Spondylodiscite à *Enterobacter cloacae* par mésusage intraveineux de la buprénorphine haut dosage.
Presse Méd., 2005, 34 (10), 725-727.
- 99-Anonyme
Antibioguide: référentiel lorrain d'antibiologie en établissement de soins.
ANTIBIOLOR, 2004/2005.
- 100-COHEN A., BELMATOUG N.
Cœur et médecine interne.
Paris: ESTEM, 2002, 2 vol., 2309p.
- 101-OLAISON L., PETTERSON G.
Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis.
Infect. Dis. Clin. N. Am., 2002, 16, 453-475.
- 102-FLEISCH F., ZBINDEN R., VANOLI C. et al.
Epidemic spread of a single clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among infection drug users in Zurich, Switzerland.
Clin. Infect. Dis., 2001, 32 (4), 581-586.
- 103-CHARLEBOIS E.D., BANGSBERG D.R., MOSS N.J. et al.
Population-based community prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the urban poor of San Francisco.
Clin. Infect. Dis., 2002, 34 (4), 425-433.
- 104-AVRIL J.L., DABERNAT H., DENIS F. et al.
Bactériologie clinique. 2^{ème} édition.
Paris: Ellipses, 1992, 190p.
- 105-LAVIGNASSE P., LOWENSTEIN W., BATEL P. et al.
Economic and social effects of high-dose buprenorphine substitution therapy. Six-month results.
Ann. Méd. Interne, 2002, 153 supplément 3, 20-26.

- 106-KOPP P., RUMEAU-PICHON C., LE PEN C.
Les enjeux financiers des traitements de substitution dans l'héroïnomanie: le cas du SUBUTEX®.
Rev. Epidém. et Santé Publ., 2000, 48, 256-270.
- 107-VILLEGER P., LOMBERTY E.R., LEGER J.M.
Intérêts et limites des traitements de substitution.
Ann. Psychiatr., 1998, 13 (4), 262-267.
- 108-MOREL A.
Traitements de substitution à la buprénorphine: l'expérience française.
Toxibase, 2000, 3, 1-37.
- 109-MILLET P., MONNIER B., AFFATON M.F. et al.
Etude des prescriptions de stupéfiants et spécialités à base de buprénorphine en région Provence-Alpes-Côte d'Azur.
Thérapie, 1998, 53, 107-112.
- 110-THIRION X., LAPIERRE V., MICALEFF J. et al.
Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region.
Drug Alcohol Depend., 2002, 65, 197-204.
- 111-AMASS L., KAMIEN J.B., MIKULICH S.K.
Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans.
Drug Alcohol Depend., 2001, 61, 173-181.
- 112-GROSS A., JACOBS E.A., PETRY N.M. et al.
Limits to buprenorphine dosing: a comparison between quintuple and sextuple the maintenance dose every 5 days.
Drug Alcohol Depend., 2001, 64, 111-116.
- 113-RONFLE E., THIRION X., LAPIERRE V. et al.
Substitution par le SUBUTEX®: les 2/3 des patients sont observants.
Rev. Prat. Méd. Gén., 2001, 15 (521), 23-28.
- 114-BONNET N., BEAUVERIE P., GAUDONEIX-TAIEB M. et al.
Evolution de l'implication du pharmacien d'officine dans la prévention des dommages liés à l'usage de drogues et la dispensation des traitements de substitution.
Ann. Méd. Interne, 2001, 152 supplément 7, 15-20.
- 115-FERONI I., AUBISSON S., BOUHNIAK A.D. et al.
Collaboration entre médecins et pharmaciens pour le suivi des patients sous buprénorphine haut dosage.
Presse Méd., 2005, 34, 1213-1219.



ANNEXE 1: Dépendance à une substance (critères du DSM IV) (8)

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois.

- Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants:
 - besoin de quantité notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré;
 - effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
- Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes:
 - syndrome de sevrage caractéristique de la substance (Cf. les critères A et B des critères de sevrage à une substance spécifique);
 - la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue.
- Il y a un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.
- Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (ex.: consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (ex.: fumer sans discontinuer) ou à récupérer de ses effets.
- Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
- L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

Abus d'une substance: critères du DSM IV

A. Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois:

- utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères);
- utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance);
- problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance);
- utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple, disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B. Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la Dépendance à une substance.

ANNEXE 2: Score de Handelsman (8)

Evaluation du score de manque lors de l'induction d'un traitement de substitution

Score médecin

La cotation se fait pendant que le patient remplit son auto-questionnaire, en l'observant sur une période de 5 minutes et non en lui posant des questions: **cocher 0 si absent, 1 si présent.**

- 1 Bâillement (1 ou plus pendant la période d'observation)
- 2 Rhinorrhée (3 reniflements ou plus pendant la période d'observation)
- 3 Piloérection (observée sur le bras du patient)
- 4 Transpiration
- 5 Larmolement
- 6 Mydriase
- 7 Tremblements (mains)
- 8 Frissons (le sujet grelotte et se recroqueville)
- 9 Agitation (changements fréquents de position)
- 10 Vomissements
- 11 Fasciculations musculaires
- 12 Crampes abdominales (le sujet se tient le ventre)
- 13 Anxiété (le sujet pianote, tape du pied, se plaint de difficultés à respirer ou de palpitations, etc...)

Score total 0 à 13

Score patient

Veuillez répondre aux questions suivantes en cochant pour chaque item la case qui vous paraît le mieux correspondre à votre état en ce moment: **0 pas du tout, 1 léger, 2 modéré, 3 intense, 4 extrême.**

- 1 Je suis anxieux
- 2 Je bâille
- 3 Je transpire
- 4 Mes yeux larmoient
- 5 J'ai le nez qui coule
- 6 J'ai la chair de poule
- 7 J'ai des tremblements
- 8 J'ai des frissons chauds
- 9 J'ai des frissons froids
- 10 Mes os et mes muscles me font mal
- 11 Je me sens nerveux
- 12 J'ai des nausées
- 13 J'ai des vomissements
- 14 Mes muscles tressautent
- 15 J'ai des crampes d'estomac
- 16 Je suis à bout de nerfs

Score total 0 à 64

ANNEXE 3 (57)

Déterminants intrinsèques à l'utilisateur

« Impulsivité » (dont recherche de sensations...)

Dépression (dont état anxio-dépressif...)

Déterminants liés aux médicaments

Sous-dosage relatif ou global

Disponibilité (cadre de prise en charge...)

Fractionnement de la dose

Déterminants liés à l'interaction utilisateur / produit

Réseau veineux résiduel

Antécédents de pratiques d'injection (compétences acquises)

Dépendances aux rituels d'injections, à l'injection (poids des conditionnements)

ANNEXE 4: critères de Duke (N. Engl. J. Med.2001, 345, 1323)

Criteria	Comments
Major criteria Microbiologic Typical microorganism isolated from two separate blood cultures: viridans streptococci, <i>Streptococcus bovis</i>, HACEK group, <i>Staphylococcus aureus</i> or community-acquired enterococcal bacteremia without a primary focus Or Microorganism consistent with infective endocarditis isolated from persistently positive blood cultures Or Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase 1 IgG antibody titer to <i>C. burnetii</i> >1:800 Evidence of endocardial involvement New valvular regurgitation (increase or change in preexisting murmur not sufficient) Or Positive echocardiogram (transesophageal echocardiogram recommended in patients who have a prosthetic valve, who are rated as having at least possible infective endocarditis by clinical criteria, or who have complicated infective endocarditis) Minor criteria Predisposition to infective endocarditis that includes certain cardiac conditions and injection-drug use Fever Vascular phenomena Immunologic phenomena Microbiologic findings	In patients with possible infective endocarditis, at least two sets of cultures of blood collected by separate venipunctures should be obtained within the first 1 to 2 hours of presentation. Patients with cardiovascular collapse should have 3 cultures of blood obtained at 5 to 10 minutes intervals and thereafter receive empirical antibiotic therapy <i>C. burnetii</i> is not readily cultivated in most clinical microbiology laboratories 3 echocardiographic findings qualify as major criteria: a discrete, echogenic, oscillating intracardiac mass located at a site of endocardial injury; a periannular abscess; and a new dehiscence of a prosthetic valve Cardiac abnormalities that associated with infective endocarditis are classified into 3 groups: -High-risk conditions: previous infective endocarditis, aortic-valve disease, rheumatic heart disease, prosthetic heart valve, coarctation of the aorta, and complex cyanotic congenital heart diseases -Moderate-risk conditions: mitral-valve prolapse with valvular regurgitation or leaflet thickening, isolated mitral stenosis, tricuspid-valve disease, pulmonary stenosis, and hypertrophic cardiomyopathy -Low or no-risk conditions: secundum atrial septal defect, ischemic heart disease, previous coronary-artery bypass graft surgery, and mitral-valve prolapse with thin leaflets in the absence of regurgitation Température > 38°C (100.4°F) Petechiae and splinter hemorrhages are excluded None of the peripheral lesions are pathognomonic for infective endocarditis Presence of rheumatoid factor, glomerulonephritis, Osler's nodes, or Roth spots Positive blood cultures that do not met the major criteria Serologic evidence of active infection; single isolates of coagulase-negative staphylococci and organisms that very rarely cause infective endocarditis are excluded from this category.

Cases are defined clinically as definite if they fulfill two major criteria, one major criterion plus three minor criteria, or five minor criteria; they are defender as possible if they fulfill one major and one minor criterion, or three minor criteria. HACEK denotes haemophilus species (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, and *H. paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella kingae*.

ANNEXE 5: indications chirurgicales des endocardites infectieuses
(Infect Dis Clin N. Am., 2002, 16, 466)

Indications for surgery in patients with infective endocarditis	
Indication	Evidence based
Emergency indication for cardiac surgery (same day)	
1. Acute AR with early closure of mitral valve	A
2. Rupture of a sinus Valsalva aneurysm into the right heart chamber	A
3. Rupture into the pericardium	A
Urgent indication for cardiac surgery (within 1-2 days)	
4. Valvular obstruction	A
5. Unstable prosthesis	A
6. Acute AR or MR with heart failure, NYHA III-IV	A
7. Septal perforation	A
8. Evidence of annular or aortic abscess, sinus or aortic true or false aneurysm, fistula formation, or new onset conduction disturbances	A
9. Major embolism + mobile vegetation >10mm + appropriate antibiotic therapy < 7-10 days	B
10. Mobile vegetation > 15 mm + appropriate antibiotic therapy < 7-10 days	C
11. No effective antimicrobien therapy available	A
Elective indication for cardiac surgery (earlier is usually better)	
12. Staphylococcal prosthetic valve endocarditis	B
13. Early prosthetic valve endocarditis (< 2 months after surgery)	B
14. Evidence of progressive paravalvular prosthetic leak	A
15. Evidence of valve dysfunction and persistent infection after 7-10 days of appropriate antibiotic therapy, as indicated by presence of fever or bacteremia, provided there are no noncardiac causes for infection	A
16. Fungal endocarditis caused by a mold	A
17. Fungal endocarditis caused by a yeast	B
18. Infection with difficult-to-treat organisms	B
19. Vegetation growing larger during antibiotic therapy > 7days	C
A= Strong evidence or general agreement that cardiac surgery is useful and effective; B= Inconclusive or conflicting evidence or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of cardiac surgery, but weight of evidence / opinion of the majority is in favor; C= Inconclusive or conflicting evidence or a divergence of opinion; lack of car consensus on the basis of evidence / opinion of the majority AR = aortic regurgitation MR = mitral regurgitation NYHA = New York Heart Association classification	

Liste de abréviations

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS: Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

BGN: Bacille Gram Négatif

BHD: Buprénorphine Haut Dosage

BZD: Benzodiazépine

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

CNAMTS: Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPK: Créatine Phospho-Kinase

CSST: Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes

ECBU: Examen Cyto-Bactériologique des Urines

ECG: Electro-Cardiogramme

ETO: Echographie Trans-Oesophagienne

ETT: Echographie Trans-Thoracique

FDA: Food Drug Administration

HBPM: Héparine de Bas Poids Moléculaire

IDR: Intra-Dermo Réaction

INSERM: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IV: Intraveineux

IVG: Interruption Volontaire de Grossesse

MST: Maladie Sexuellement Transmissible

NFS: Numération Formule Sanguine

OCRTIS: Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants

OFDT: Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

ORL: Oto-rhino laryngologue

PCR: Protéine C Réactive

TPHA: Treponema pallidum haemagglutination assay

VDRL: Venereal Disease Reagent Laboratory

VHA: Virus de l'Hépatite A

VHB: Virus de l'Hépatite B

VHC: Virus de l'Hépatite C

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS: Vitesse de Sédimentation



VU

NANCY, le **6 avril 2006**
Le Président de Thèse

Professeur Ch. RABAUD

NANCY, le **21 avril 2006**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **28 avril 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Ce travail est le résultat d'une étude rétrospective ayant pour objectif de décrire les complications infectieuses survenues chez des patients toxicomanes substitués par buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®), dans le cadre de son mésusage par voie intraveineuse.

Après quelques généralités sur la buprénorphine haut dosage ainsi que sur les principales complications infectieuses survenant chez les usagers de drogues par voie intraveineuse; cette étude s'attache à décrire les résultats recueillis auprès de patients hospitalisés dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy sur une période s'étalant de 1998 à 2003, pour enfin suggérer diverses propositions visant à réduire les phénomènes de mésusage de la buprénorphine haut dosage.

TITRE EN ANGLAIS

Infectious complications due to the misuse of high-dose buprenorphine (SUBUTEX®)

THESE : MEDECINE GENERALE - ANNEE 2006

MOTS CLEFS :

- Buprénorphine haut dosage (Subutex®)
- Traitement de substitution
- Toxicomanie
- Infection
- Injection

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
